



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

ANÁLISIS CLÍNICO, CITOGENÉTICO Y MOLECULAR DE DOS CASOS CON
ALTERACIÓN ESTRUCTURAL DEL CROMOSOMA 18.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN GÉNETICA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. AMÉRICA VILLASEÑOR DOMÍNGUEZ

TUTORA: DRA. VERÓNICA FABIOLA MORÁN BARROSO

ASESORAS DE TESIS:

DRA. CONSTANZA GARCÍA DELGADO

M. EN C. ALICIA BEATRIZ CERVANTES PEREDO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A mi madre.

Porque su amor y su recuerdo los llevo siempre conmigo, por ser mi motivación para continuar. Gracias por darme la vida, te amaré por siempre.

A mi padre.

Por su ejemplo, su amor, su comprensión, su apoyo incondicional y su preocupación para que yo siga creciendo en todos los ámbitos. Siempre serás mi héroe, te amo.

A Jesús Díaz.

Por ser el mejor compañero de vida que pude haber tenido, por todo el amor que me demuestra día con día, por ser mi cómplice y mi familia. Me siento orgullosa del hombre que eres. Eres el amor de mi vida, te amo.

A Leonardo y Mirena.

Por enseñarme que cualquier momento es bueno para sonreír. Son los mejores compañeros que pude tener.

A la Dra. Verónica Morán Barroso.

Por sus enseñanzas, por su soporte durante toda la residencia y por brindarme la oportunidad de participar en grandes proyectos.

A la Dra. Constanza García Delgado y al Dr. Francisco Flores Ramírez.

Por contribuir a mi formación compartiéndome su experiencia.

A la M. en C. Alicia Beatriz Cervantes Peredo.

Por todo el apoyo brindado para la realización de esta tesis y por todo el conocimiento que me ha compartido.

A la Dra. Susana Kofman, a la M. en C. Laura Gómez Laguna y a la Biól. Karem Nieto Martínez.

Por su sostén en la realización del análisis de FISH, sin su ayuda esta tesis no hubiera podido lograrse.

Directora de tesis:



Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso
Jefe del Departamento de Genética Médica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesoras de tesis:



Dra. Constanza García Delgado
Profesor adjunto de la Especialidad de Genética Médica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



M. en C. Alicia Beatriz Cervantes Peredo
Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Facultad de Medicina UNAM

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
1 INTRODUCCIÓN	6
1.1 Estructura del DNA.....	6
1.2 Niveles de compactación de la cromatina	7
1.3 Tipos de cromatina.....	10
1.4 Estructura de los cromosomas	10
1.5 Clasificación de los cromosomas humanos	14
1.6 Ciclo celular	16
1.6.1 Mitosis.....	20
1.6.2 Meiosis	21
1.7 Alteraciones cromosómicas	24
1.7.1 Numéricas	24
1.7.2 Estructurales	26
1.8 Técnicas de citogenética	36
1.8.1 Cariotipo.....	36
1.8.2 Análisis por hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH).....	38
1.8.3 Análisis por hibridación genómica comparativa (CGH)	40
1.8.4 Análisis por hibridación genómica comparativa por microarreglo (aCGH)	41
1.8.5 Microarreglos de oligonucleótidos y de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) ..	41
1.9 Abordaje del paciente con cromosomopatía	42
1.10 Características del cromosoma 18	43
1.11 Trisomía 18.....	45
1.11.1 Trisomía 18 clásica o síndrome de Edwards.....	45
1.11.2 Trisomía 18 en mosaico	49
1.11.3 Trisomía parcial 18q	49
1.12 Trisomía 18p.....	51
1.13 Monosomía 18p	51
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	57
3 JUSTIFICACIÓN.....	58
4 OBJETIVOS	59
5 MÉTODOS	59
6 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO 1	61
6.1 Descripción clínica del caso 1.....	61
6.2 Resultados del estudio cromosómico del caso 1	63
6.3 Discusión del caso 1	68
6.4 Asesoramiento genético del caso 1	75
7 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO 2	77
7.1 Descripción clínica del caso 2	77
7.2 Resultados del estudio cromosómico del caso 2	80
7.3 Discusión del caso 2.....	82
7.4 Análisis comparativo de los 2 casos presentados.....	85
7.5 Asesoramiento genético del caso 2	88
8 CONCLUSIONES.....	90
9 REFERENCIAS	91
10 ANEXOS.....	97
Anexo I. Técnica de cariotipo bandas GTG.....	97
Anexo II. Técnica de FISH (Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia).....	99
Anexo III. Carta consentimiento informado de realización de cariotipo	100
Anexo IV. Carta consentimiento informado para toma de fotografías.....	101

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones estructurales que afectan al cromosoma 18 incluyen a la del(18q), del(18p) y r(18) entre otras y se presentan con una incidencia de 1/40 000 nacidos vivos, el fenotipo asociado es variable con implicaciones importantes para el diagnóstico, manejo y pronóstico. La incidencia de las inversiones pericéntricas en la población general se estima en 1 a 2 %. La mayoría de los portadores de inversiones pericéntricas tienen un fenotipo normal, algunos pueden presentar problemas en la fertilidad, abortos o descendencia con retraso en el desarrollo y malformaciones. **Objetivo general:** Describir las alteraciones clínicas, citogenéticas y moleculares de dos casos con alteración estructural del cromosoma 18 correspondiendo el *propositus* 1 a un recombinante resultado de una inversión del cromosoma 18 materna y la *propósito* 2 a un caso de translocación de brazos completos entre los cromosomas 18 y 21 *de novo*. **Justificación:** Los casos de alteraciones cromosómicas estructurales requieren de un abordaje integral que permita caracterizar detalladamente el rearrreglo, identificar las regiones cromosómicas involucradas para un adecuado diagnóstico, manejo y pronóstico de estos pacientes, además de dar asesoramiento genético con bases moleculares. **Materiales y métodos:** Los pacientes que se describen en esta tesis fueron referidos al Hospital Infantil de México Federico Gómez; el paciente 1, por presentar retraso psicomotor y dismorfias; la paciente 2, por un cariotipo anormal, para seguimiento. En ambos se realizó historia clínica y previo consentimiento informado se llevó a cabo estudio citogenético con técnica de bandas GTG y FISH a partir de cultivos de linfocitos de sangre periférica. **Resultados:** El cariotipo inicial del *propositus* 1 fue 46,XY,add(18)(p11.2) y el de su madre 46,XX,inv(18)(p11.2;q21.3). El análisis por FISH con sonda centromérica evidenció el cambio de posición del centrómero del cromosoma 18 materno por la inversión, las sondas subteloméricas corroboraron que el cromosoma 18 derivado del paciente 1 presenta dos regiones 18q lo que indica que se trata de un recombinante. La fórmula cromosómica final para este paciente fue la siguiente: 46,XY,der(18).ish rec(18)dup(18q)inv(18)(p11.2q21.3)(18QTEL+,CEP18+,18QTEL+)mat. El estudio cromosómico en la *propósito* 2 se reportó como 45,XX,dic(18;21)(p11;p11); el estudio citogenético de los padres fue normal. El resultado del análisis por FISH concluyó: 45,XX,dic(18;21)(p11.2;p11.2).ish dic(18;21)(p11.2;p11.2)(D18S390+,CEP18+,AML1+,D21S1575+).

Discusión: Se describen dos casos con alteraciones estructurales del cromosoma 18, ambos con monosomía 18p; el *propositus* 1 además presentó trisomía 18q. Las características clínicas de los pacientes son compatibles con lo reportado en la literatura de manera individual para ambas alteraciones, además de presentar manifestaciones clínicas particulares. Ambos pacientes compartieron algunos datos clínicos asociados a la monosomía 18 como retraso del desarrollo psicomotor, talla y peso bajos, discapacidad intelectual, cara redonda e hipoplasia mediofacial. El paciente 1 presentó además apéndices preauriculares, enfermedad por reflujo gastroesofágico y hemivértebras, datos clínicos que se asocian con trisomía 18q. El fenotipo concuerda con los *loci* mencionados previamente y con lo reportado en la literatura. Con los resultados se brindó asesoramiento genético con bases moleculares.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Estructura del DNA

La información genética del ser humano está contenida en el DNA o ácido desoxirribonucleico, el cual está compuesto por dos cadenas de polinucleótidos enrolladas alrededor de un eje central y forma una estructura en doble hélice que gira hacia la derecha, en la que se crean surcos mayores y menores,¹ el diámetro de la molécula de DNA es de 20 Å (Figura 1a).²

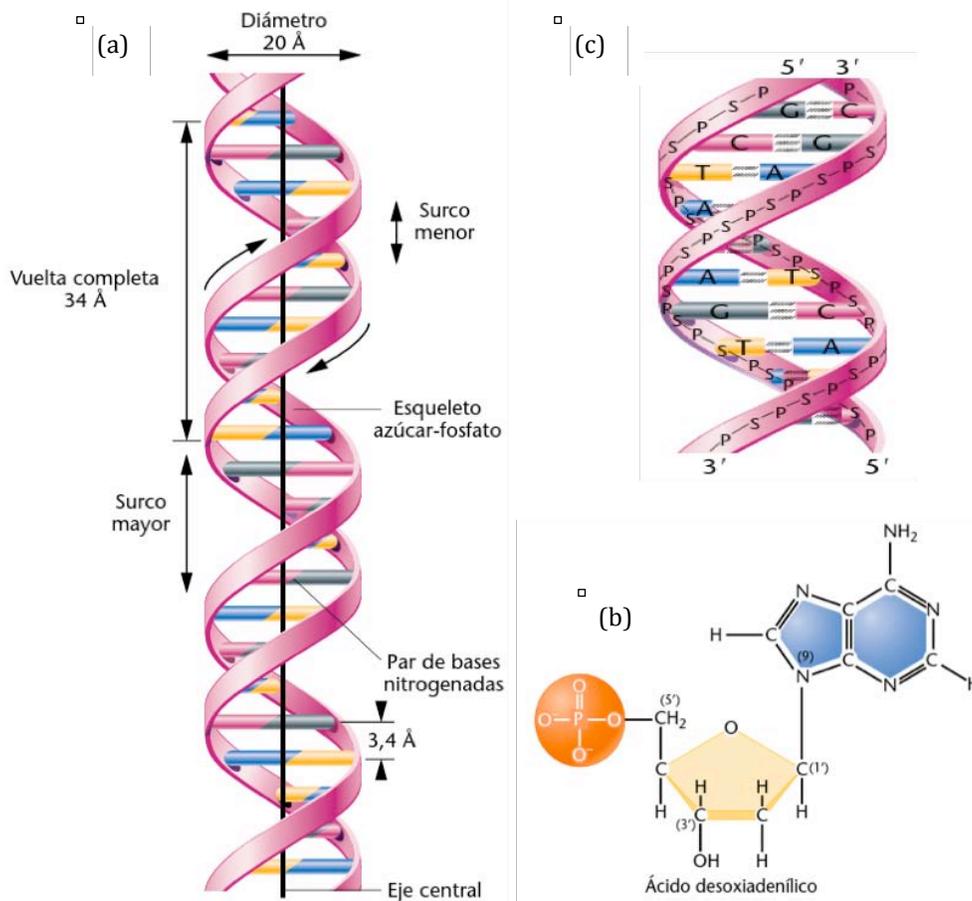


Figura 1. Estructura del DNA. 1a) Se muestra la estructura en triple hélice, sus constituyentes y los surcos mayores y menores. 1b) Estructura de un nucleótido: en color naranja se muestra el grupo fosfato, en amarillo la desoxirribosa y en azul la base nitrogenada, en este caso, la adenina. 1c) Se observan las desoxirribosas (señaladas como S), los fosfatos (P), las bases nitrogenadas (A y T, G y C) y los puentes de hidrógeno. Imagen modificada de Klug W. *et al.*, 2008.²

La estructura del nucleótido está constituida por tres elementos: una base nitrogenada, un monosacárido de cinco carbonos que es la 2'-desoxirribosa y un grupo fosfato³ (Figura 1b). La base nitrogenada que puede ser purina (adenina o guanina) o pirimidina (timina o citosina), se une a la 2'-desoxirribosa por un enlace N-glucosídico; la 2'-desoxirribosa se une al grupo fosfato por un enlace fosfomonoéster.⁴ Los nucleótidos se unen entre sí por enlaces fosfodiéster, los cuales crean la columna repetitiva de monosacáridos-fosfatos de la cadena de polinucleótidos. Las dos cadenas de DNA son complementarias y antiparalelas, tienen un fosfato 5' libre (hidroxilo 5') en un extremo y un fosfato 3' libre (hidroxilo 3') en el otro. Por convención, las secuencias del DNA se describen desde el extremo 5' hacia el extremo 3'.⁵ En la doble hélice las desoxipentosas y los fosfatos que son hidrófilos quedan situados en el exterior de la molécula y toman contacto con el medio acuoso. Las bases púricas y pirimídicas, estructuras planas muy poco polares, escapan del contacto con el solvente y se orientan hacia adentro, en dirección perpendicular al eje central.⁴ Las bases nitrogenadas se unen mediante enlaces de tipo puente de hidrógeno: adenina (A) y timina (T) forman dos enlaces al aparearse, por su parte guanina (G) y citosina (C) establecen entre sí tres enlaces de hidrógeno (Figura 1c).⁶

La molécula de DNA es flexible y puede enrollarse sobre sí misma gracias a la asociación con proteínas lo cual permite que el DNA pueda compactarse y disponerse en los nucleos celulares formando fibras de cromatina en la interfase o cromosomas condensados durante la mitosis.⁷

1.2 Niveles de compactación de la cromatina

A la asociación del DNA con proteínas se le denomina cromatina. Se conoce como heterocromatina al tipo de cromatina que se mantiene compactada durante la interfase para distinguirla de la eucromatina que retorna al estado disperso; sus características se describen más adelante.⁸

El primer nivel de compactación del DNA es el nucleosoma, en esta estructura el DNA reduce su longitud a un tercio de la original.⁹ Los nucleosomas están conformados por una partícula central o *core* constituida por un octámero de histonas que incluye a dos moléculas de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4, rodeado por un segmento de DNA de aproximadamente 146 pares de bases (pb).¹⁰ Además participa la histona H1 que si bien no es parte de la partícula central, sí interactúa con el DNA ligador o de unión que consta de aproximadamente 60 pb.^{8,9}

Las histonas son las proteínas más abundantes asociadas con el DNA eucarionte, son ricas en arginina y lisina y están cargadas positivamente.¹¹ Cada una de las histonas centrales tiene un extremo C-terminal y uno N-terminal; la dimerización está mediada por los dominios C-terminal, la extensión N-terminal o cola es susceptible de ser modificada para fines de regulación funcional.¹² La unión de varios nucleosomas asemeja a un collar de perlas y constituye la fibra de 10 nm (Figura 2).^{8,9}

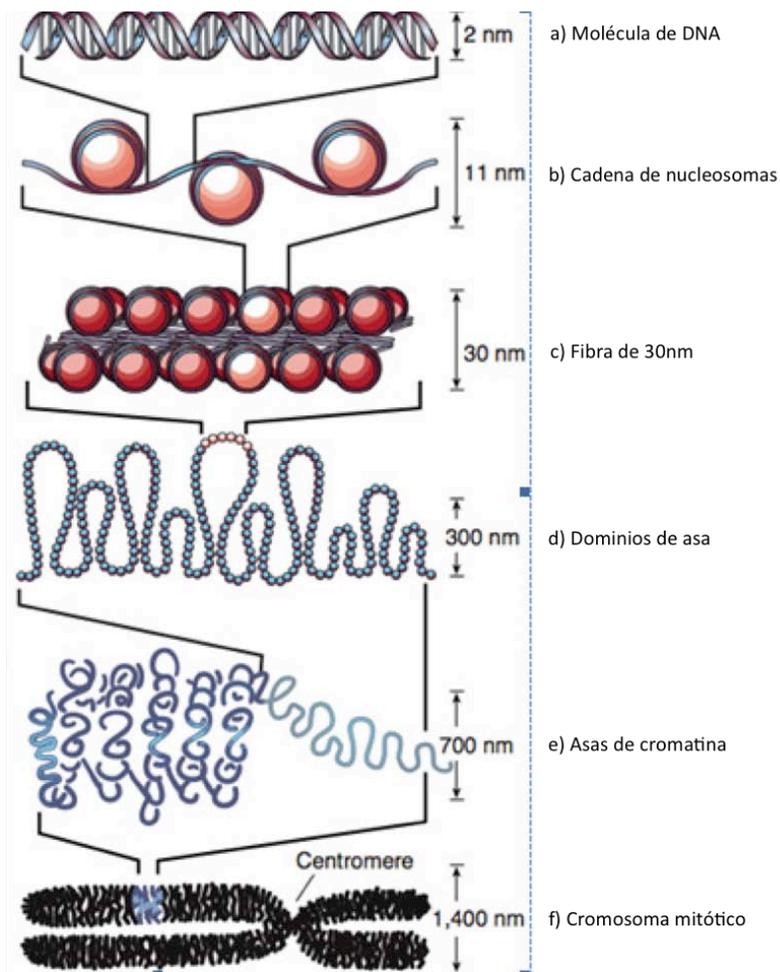


Figura 2. Niveles de organización del DNA. Se muestra la molécula de DNA (a), seguida del primer nivel de compactación que corresponde al nucleosoma (b), hasta el cromosoma (f). Imagen modificada de Felsenfeld G. *et al.*, 2003.⁷

El segundo nivel de empaquetamiento corresponde a la fibra de cromatina de 30 nm la cual se forma por la interacción entre nucleosomas adyacentes facilitada por la interacción entre las histonas H1, reduciendo la longitud del DNA a la mitad de la original.¹³ Esta configuración es la que prevalece en los núcleos en interfase, es altamente dinámica y puede transitar hacia la fibra de 10 nm cuando se encuentra en la forma transcripcionalmente activa (Figura 2).¹²

La fibra de 30 nm es menos accesible a muchas enzimas dependientes del DNA (como las RNA polimerasas).⁸ Se han propuesto dos modelos para explicar la estructura de la fibra de cromatina: el modelo de solenoide en el que los nucleosomas adquieren una conformación en espiral con 6 nucleosomas por vuelta y el modelo de zigzag en el que el DNA de unión se encuentra en una conformación recta.¹⁴

El siguiente nivel de organización lo constituyen los dominios de asas o cromómeros que condensan la fibra de cromatina a un diámetro de 300 nm¹⁵ (Figura 2). Esto se lleva a cabo a través de la unión con las proteínas de andamiaje las cuales son proteínas no histonas, entre ellas las proteínas que participan en el mantenimiento de la estructura de los cromosomas (SMC por sus siglas en inglés). Las SMC son esenciales para la condensación, la cohesión y la adecuada agregación cromosómica.¹⁶ Existen otras proteínas no histonas que se asocian a la heterocromatina como son la proteína heterocromática 1 o HP1 y las proteínas con grupo de alta movilidad (HMG por sus siglas en inglés), las cuales actúan sobre la arquitectura de la cromatina plegando el DNA y regulando la transcripción.^{11,17} Las asas de cromatina sufren un enrollamiento para formar una espiral de 700 nm de diámetro que se compacta alrededor de 10 000 veces para formar un cromosoma en metafase (Figura 2).⁸

1.3 Tipos de cromatina

La cromatina que se mantiene compactada durante la interfase se conoce como heterocromatina; para distinguirla de la eucromatina la cual está dispersa.¹⁸ En la eucromatina se encuentran genes transcripcionalmente activos que se relacionan con las funciones celulares basales y propias de la especialización de cada tipo de célula. La heterocromatina tiene como principal característica que no transcribe y se encuentra altamente condensada.¹⁹

Existen dos tipos de heterocromatina: la constitutiva y la facultativa. La heterocromatina constitutiva se encuentra en los telómeros de los cromosomas, en las regiones centroméricas y pericentroméricas de los cromosomas 1, 9, 16, y en la región distal de Y. Está altamente compactada y corresponde a zonas que no se transcriben.^{18,20} La heterocromatina facultativa se inactiva de manera específica durante ciertas fases, sin embargo puede convertirse en eucromatina. Un ejemplo de heterocromatina facultativa es la inactivación de uno de los dos cromosomas X en las mujeres.²¹

1.4 Estructura de los cromosomas

Los seres humanos tienen un número normal de 46 cromosomas organizados en 23 pares, 22 de ellos corresponden a los cromosomas autosómicos y además está el par de cromosomas sexuales, cada miembro del par proviene de uno de los progenitores.²¹ La estructura de los cromosomas consta de dos brazos o cromátides unidos por el centrómero o constricción primaria, el cual según su posición determina que los brazos sean corto o p (del francés *petit*) y brazo largo o q; a los extremos de los cromosomas se les llama telómeros (Figura 3).²²

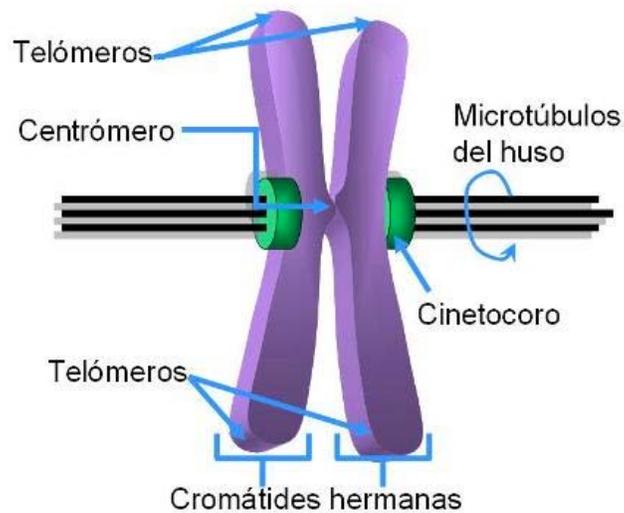


Figura 3. Estructura de los cromosomas humanos. Se muestran las cromátidas hermanas unidas por el centrómero, donde se encuentra el cinetocoro anclado a los microtúbulos del huso. En los extremos se observan los telómeros. Imagen modificada de Sabbatino V. *et al.*, 2011.²³

El centrómero es esencial para la segregación durante la división celular y ha sido implicado en las siguientes funciones: 1) interacción entre la cromatina y el citoesqueleto durante la división celular; 2) vinculación de las cromátidas hermanas hasta su migración en la anafase; 3) movimiento de los cromosomas durante la anafase; y 4) regulación del ciclo celular.²⁴ El centrómero consiste en DNA α -satélite que son secuencias de DNA altamente repetido en tándem, de 171 pb el cual se asocia a proteínas específicas del centrómero durante todo el ciclo celular. Durante la profase tardía de la división celular del tipo mitosis, se forman en cada centrómero un par de complejos llamados cinetocoros, estructuras trilaminares que controlan el ensamblado y desensamblado de los microtúbulos del huso mitótico y, a través de proteínas motoras, permiten el movimiento del cromosoma al ecuador, para posteriormente migrar a los polos opuestos (Figura 3).²⁵

Las proteínas vinculadas con los centrómeros se clasifican en dos grupos con base en su posición espacial a lo largo del ciclo celular. La primera clase son proteínas relacionadas constitutivamente con el centrómero y son CENP-A, CENP-B, CENP-C, CEP-G Y CENP-H. La proteína CENP-A es una variante especializada de la histona H3 a la que reemplaza en los nucleosomas centroméricos y se encuentra localizada en la placa interna del cinetocoro de los centrómeros activos.²⁶

La proteína CENP-B se úne a una secuencia específica de 17 pb o caja de CENP-B, contenida en el DNA α -satélite del centrómero, esta proteína no es esencial para el funcionamiento de los centrómeros, ya que está presente tanto en cromosomas activos como en los inactivos y se encuentra ausente en el cromosoma Y de los mamíferos.²⁷ La proteína CENP-A es necesaria para direccionar a CENP-C que forma la placa interna del cinetocoro de centrómeros activos; ambas proteínas son esenciales para el funcionamiento de este en la mitosis.²⁶

Otras proteínas centroméricas que regulan la unión de los microtúbulos y verifican el adecuado ensamblaje del cromosoma al huso acromático son CLIP-170, APC, BUB1, BUBR1, BUB3, MAD1, y 2, CENP-E, CENP-F, cinecina, dineína, entre otras.²⁸ Las proteínas INCENP (inner centromere proteins, por sus siglas en inglés) junto con proteínas como borealina, survivina y la cinasa Aurora, participan en la correcta segregación cromosómica y en la citonesis; se mueven de la parte interna del centrómero metafásico a la zona media del huso y posteriormente a la corteza ecuatorial de la célula para formar el surco de división.^{26,27}

Los telómeros están constituidos por secuencias repetidas 5'-TTAGGG-3', contienen de 500 a 3000 repetidos; sin telómeros los cromosomas se vuelven inestables.²⁹ La cadena que termina en el extremo 3' contiene secuencias ricas en timina y guanina (T-G) con una extensión de 50 a 300 nucleótidos llamada saliente o asa T, la cual previene que el extremo terminal de los cromosomas sea reconocido y procesado por la maquinaria de reparación de rupturas de doble cadena del DNA. La cadena complementaria que termina en el extremo 5' es rica en citosina y adenina (C-A) (Figura 4).³⁰

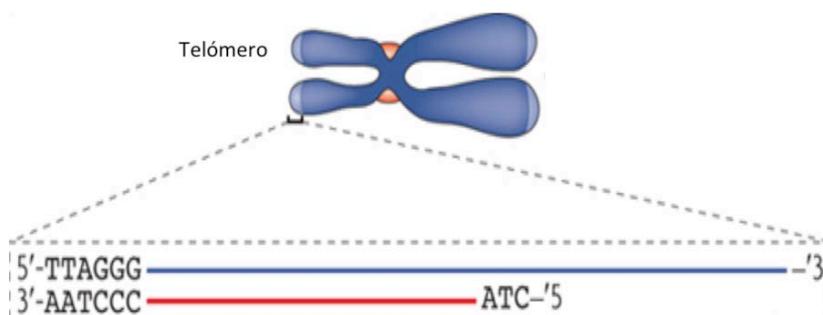


Figura 4. Región telomérica de los cromosomas. Se muestran las secuencias repetidas 5'-TTAGGG-3'. Imagen modificada de O'Sullivan R. *et al.*, 2010.³¹

Existen algunas proteínas específicas de unión a los telómeros, como las asociadas con la secuencia 5'-TTAGGG-3' llamadas proteínas TRF1 y TRF2 (telomere repeat binding factor 1 y 2, por sus siglas en inglés).³¹ Estas proteínas forman un complejo de nucleoproteína en los extremos de los cromosomas que evita que sean reconocidos por los sistemas de vigilancia de daño y de recombinación evitando la fusión entre las puntas de los cromosomas.³²

Una proteína relacionada con los telómeros es la telomerasa cuyo dominio catalítico es una transcriptasa inversa; contiene un componente interno de RNA que sirve como molde para adicionar las secuencias teloméricas y alargar la cadena rica en G, con el fin de permitir la replicación de los telómeros y evitar su acortamiento en cada ciclo de replicación.³³ En ausencia de telomerasa las células sufren un proceso constante de acortamiento telomérico, al agotarse todas las repeticiones teloméricas, este acortamiento afecta a regiones codificantes lo que resulta en la pérdida de las funciones celulares y muerte celular; se ha considerado como parte de un reloj biológico relacionado al envejecimiento celular.³⁰

Los cromosomas humanos tienen regiones subteloméricas repetidas adyacentes a los telómeros que son secuencias de DNA minisatélite hipervariable que no están conservadas, son altamente polimórficas y se encuentran organizadas en más de 1000 arreglos diferentes que van de 0.1-20 kilobases (kb) de secuencias cortas de 9 a 64 kb repetidas en tándem.³²

1.5 Clasificación de los cromosomas humanos

La posición del centrómero permite clasificar a los cromosomas en tres tipos (Figura 5):

- Metacéntricos: El centrómero es central y los brazos son de similar longitud.
- Submetacéntricos: El centrómero está desplazado hacia uno de los brazos y éstos son de diferente longitud.
- Acrocéntricos: El centrómero está desplazado cerca de uno de los extremos con uno de los brazos muy corto. Los cromosomas acrocéntricos humanos presentan satélites unidos por una estructura llamada tallo.³⁴

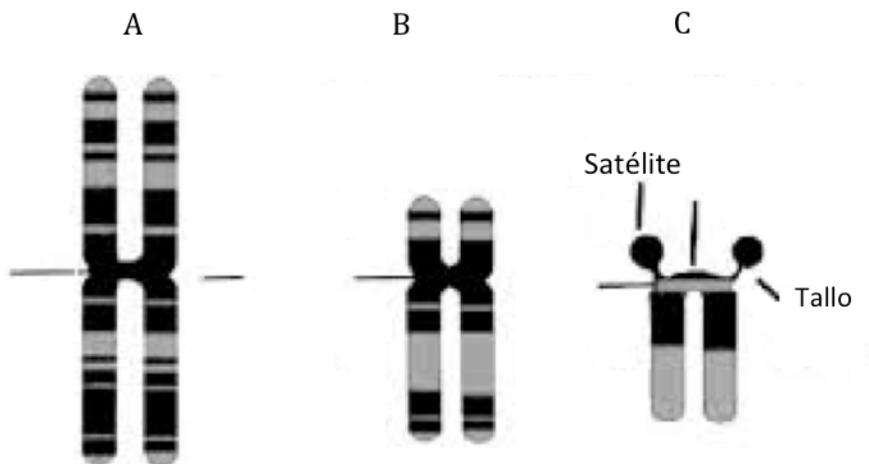


Figura 5. Clasificación de los cromosomas de acuerdo a la posición del centrómero. A) Metacéntrico. B) Submetacéntrico. C) Acrocéntrico. Modificada de Bueno L., *et al.*, 2011.³⁵

Los cromosomas humanos, de acuerdo a su tamaño, se clasifican en 7 grupos denominados con letras de la A a la G (Tabla 1). En el grupo C se incluye al cromosoma X y en el grupo G se incluye al cromosoma Y.³⁶

Tabla 1. Clasificación de los cromosomas humanos (ISCN, 2013).

Grupo	Cromosomas	Tipo de cromosoma
A	1,2,3	1 y 3: metacéntricos grandes, 2: submetacéntrico grande
B	4,5	Submetacéntricos grandes
C	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, X	Metacéntricos o submetacéntricos medianos
D	13, 14, 15	Acrocéntricos medianos con satélites
E	16, 17, 18	Metacéntricos o submetacéntricos pequeños
F	19, 20	Metacéntricos pequeños
G	21, 22, Y	21 y 22: acrocéntricos pequeños con satélites; el cromosoma Y no tiene satélites

Modificada de Shaffer LG. *et al.*, 2013.³⁶

1.6 Ciclo celular

El ciclo celular es la secuencia de eventos mediante los cuales una célula duplica su genoma, replica sus organelos y se divide en dos células hijas. Comprende dos fases principales: la fase de división celular, o mitosis (M), y la interfase.³⁷ La interfase es el periodo entre cada división celular en la que se efectúan las diversas actividades metabólicas. Comprende las fases: G₁, etapa de crecimiento celular en la que hay síntesis de proteínas con la finalidad de que la célula tenga las moléculas necesarias para la replicación del DNA; la fase S, etapa en la que se realiza la replicación de la cromatina y G₂ que es la etapa de crecimiento celular, se realiza verificación del estado de la cromatina y reparación del daño generado durante la replicación del DNA³⁸ (Figura 6).

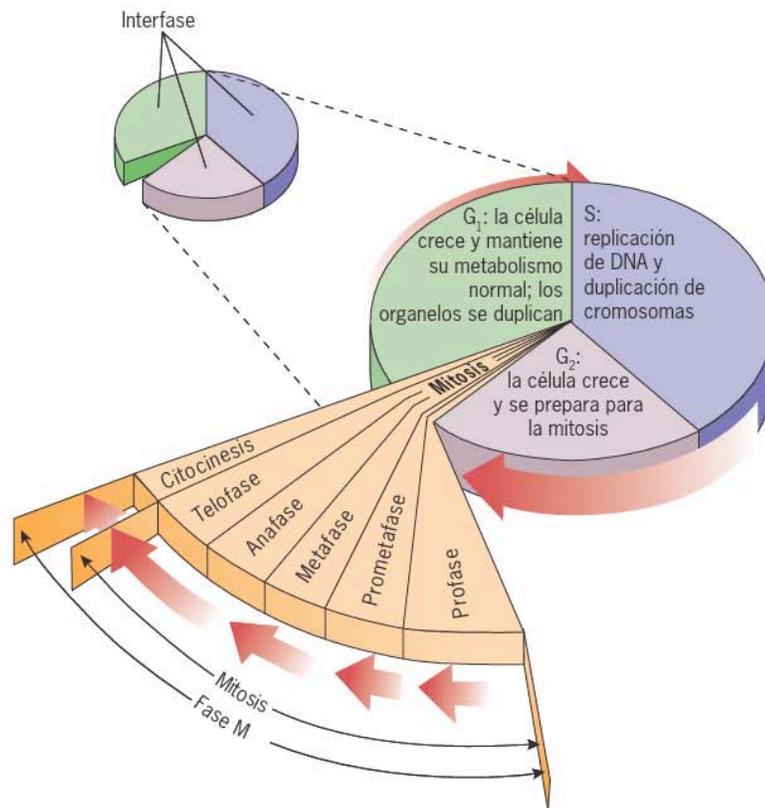


Figura 6. Etapas del ciclo celular: Interfase (G₁, S, G₂) y Mitosis (Profase, Metafase, Anafase, Telofase y Citocinesis). Imagen modificada de Karp G. *et al.*, 2011.³⁹

El control temporal de las etapas del ciclo celular depende de la formación de un complejo constituido por dos tipos de proteínas: una ciclina y una cinasa dependiente de ciclina (CDK). Las ciclinas son sintetizadas y destruidas en tiempos específicos durante el ciclo celular y regulan la actividad de la cinasa de forma tiempo dependiente.⁴⁰ Las CDK son heterodímeros constituidos por una subunidad cinasa y una subunidad ciclina, la cual le brinda especificidad a la CDK y permite la regulación de su actividad. De esta forma la actividad de los complejos ciclinas-cinasas se incrementa y disminuye en varios puntos del ciclo celular para permitir o para inhibir la progresión del ciclo celular determinando la duración de cada fase.⁴¹

Durante la fase G1 las señales que promueven el paso de G1 a S incluyen la participación de dos cinasas (CDK4 y CDK6) y la ciclina D. La ciclina E junto con CDK2 preparan a la célula para iniciar la fase de replicación del DNA. La fase S requiere del complejo formado por la cinasa CDK2 unida a la ciclina A que permite el inicio de la replicación. El complejo CDK1-ciclina B actúa promoviendo los eventos de la mitosis o fase M⁴² (Figura 7).

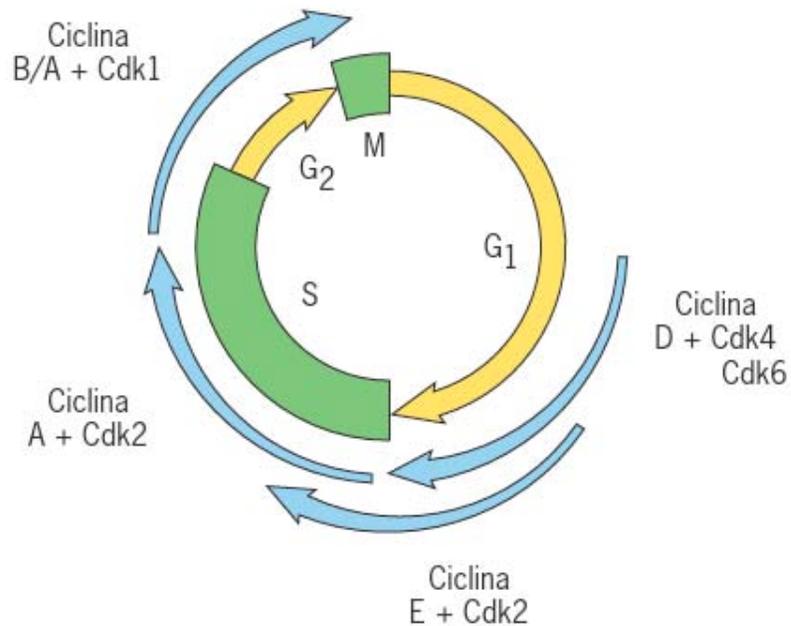


Figura 7. Complejos ciclinas-cinasa que controlan la progresión del ciclo celular. Se muestran los complejos que participan en cada fase. Imagen modificada de Karp G. *et al.*, 2011.³⁹

Mientras que el inicio de cada fase depende de la síntesis de las ciclinas y de la formación de complejos CDKs/ciclinas activas, el final de cada fase obedece a la destrucción de las ciclinas que ocurre por el proceso de ubiquitinación.³⁷

Los puntos de control (en inglés *checkpoints*) son mecanismos moleculares que verifican que los procesos en cada fase del ciclo celular hayan sido completados con precisión antes de progresar hacia la siguiente etapa. Una función de los puntos de control consiste en evaluar la integridad del DNA, si existe algún daño, se envía una señal que detiene el ciclo celular hasta que se realiza la reparación; si no es así, la célula entra en apoptosis.³⁹

El primer punto de control se encuentra en G1, tiene como finalidad asegurar una correcta replicación del material genético, requiere que la célula tenga un tamaño adecuado, de la disponibilidad de nutrientes e integridad del DNA.³⁸ Otro factor que controla la entrada de la célula a la fase S es la fosforilación de la proteína RB (retinoblastoma). La proteína RB en su estado activo o hipofosforilado detiene el ciclo celular entre las fases de G1 y S, inactivando a la familia de los factores de transcripción E2F. El complejo RB-E2F asegura que la fase S no se inicie, de forma que RB funciona como supresor de la proliferación celular. Cuando se requiere que la célula se divida, los complejos CDK4/6-ciclina D y CDK2-ciclina E fosforilan a RB inhibiendo su actividad, por lo que se reduce su afinidad por E2F y permite que éste active la expresión de los genes de la fase S⁴⁰ (Figura 8).

En la fase S es indispensable la presencia del complejo CDK2-ciclina A para que la síntesis de DNA se lleve a cabo. En esta etapa, se verifica que cada origen de replicación sea activado sólo una vez por ciclo celular.⁴² El punto de control al final de G2 corrobora que el material genético se haya duplicado completamente, sin errores, y que el medio extracelular sea adecuado. Los complejos CDK1-ciclina A/B permiten el paso a través de este punto, inducen el ensamble del huso mitótico, comprueban que los cromosomas se unan a éste e inician la condensación del material genético activando a las proteínas condensinas. En este punto de control, si el DNA está totalmente replicado y el daño reparado, la célula transita a la fase M gracias a la fosforilación de CDC25⁴³ (Figura 8).

El último punto de control se encuentra en la fase M, revisa que todos los cromosomas se hayan unido al huso mitótico. Si detecta que uno de los cinetocoros no se encuentra unido manda una señal negativa al sistema de control bloqueando la activación de proteínas implicadas en la separación de las cromátidas hermanas. Específicamente inactiva al conjunto APC-CDC20, lo que inhibe la liberación de la separasa, impidiendo que las cromátidas hermanas se separen hasta que la señal desaparezca⁴¹ (Figura 8).

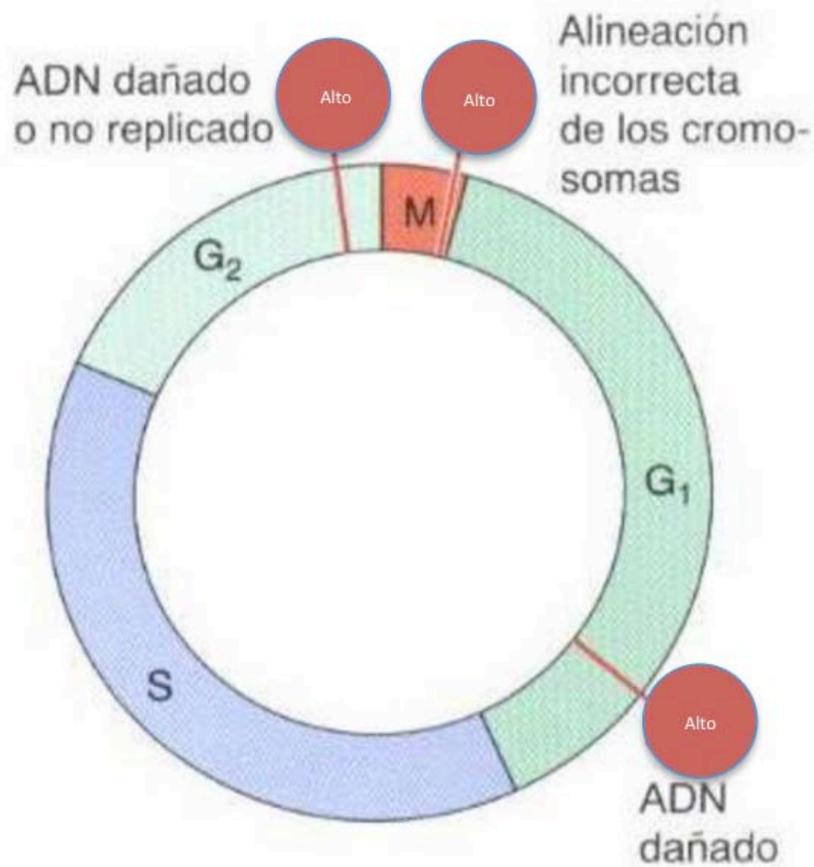


Figura 8. Puntos de control durante el ciclo celular, señalados como círculos en rojo . Imagen modificada de Cooper G. *et al.*, 2009.⁴⁴

1.6.1 Mitosis

La mitosis se divide en cinco etapas: profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis.⁴⁵ En la profase la envoltura nuclear desaparece por un mecanismo dirigido por el complejo CDK1-ciclina B, el cual desestabiliza las láminas nucleares y promueve que el citoesqueleto se desintegre; los cromosomas inician su condensación y se preparan para la segregación gracias a la actividad de la condensina y la topoisomerasa II.⁴⁶ Se forma el huso acromático por la migración de los ásteres del aparato mitótico a regiones opuestas que dará lugar a la placa metafásica. De los ásteres crecen filamentos en forma de microtúbulos que están constituidos por subunidades de tubulina. La disposición de los cinetocoros sobre el centrómero hace que cada centrómero quede unido a dos grupos de microtúbulos cada uno proveniente de cada uno de los ásteres⁴⁷ (Figura 9A,B).

En la metafase los cromosomas alcanzan su estado máximo de condensación, los centrómeros se alinean en el centro de la placa metafásica cuya formación incluye la detección de cualquier cinetocoro que no se encuentre unido al huso mitótico al igual que la detección de centrómeros libres⁴⁶ (Figura 9C). En la anafase las cromátidas hermanas se separan y se segregan en forma balanceada en cada uno de los polos celulares, este proceso es mediado por la actividad del complejo CDK1-ciclina B. El complejo APC (*anaphase promoting complex*) ubiquitina a la proteína securina para su destrucción y libera a la proteína separasa. La separasa degrada a la cohesina de los centrómeros ocasionando la separación de las cromátidas hermanas que quedan libres para migrar hacia los polos⁴⁵ (Figura 9D).

En la telofase los microtúbulos interpolares y astrales se despolimerizan y la envoltura nuclear se vuelve a estructurar alrededor de las cromátidas, las cuales serán los cromosomas de cada una de las células hijas. Los núcleos se forman por fusión de los fragmentos de envolturas nucleares que rodean cada cromátide⁴⁷ (Figura 9E).

La última etapa, citocinesis, comienza desde la anafase cuando se forma en el ecuador celular un cinturón de actina y miosina que se contrae y da origen a un surco de división. Este surco de división se hace más profundo hasta que la célula da lugar a dos células hijas. En esta etapa también se forma el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de cada una de las células hijas⁴⁶ (Figura 9F).

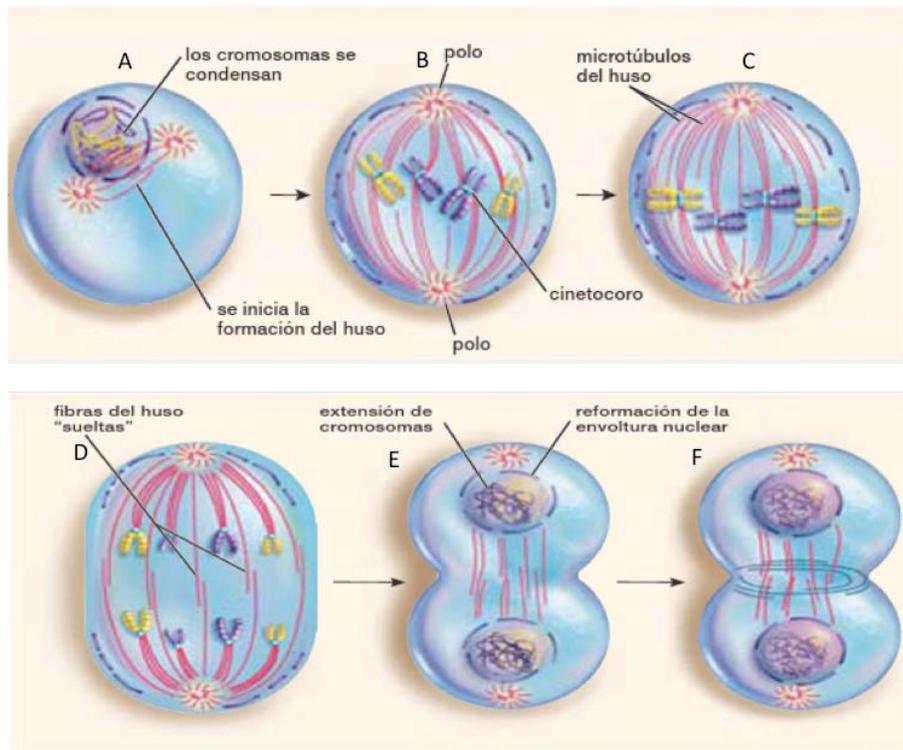


Figura 9. Etapas de la mitosis. A) y B) Profase. C) Metafase. D) Anafase. E) Telofase. F) Citocinesis. Imagen modificada de Audesirk T. *et al.*, 2008.⁴⁸

1.6.2 Meiosis

Es el mecanismo por el cual se producen los gametos en las gónadas de los organismos con reproducción sexual. El número diploide de cromosomas ($2n= 46$) se reduce a la mitad en los gametos maduros: cada gameto que en el ser humano corresponden al óvulo en la mujer y al espermatozoide en el hombre, tendrá el número haploide de cromosomas ($n=23$). La meiosis consta de dos divisiones celulares acopladas: la meiosis I (constituida por profase, metafase, anafase y telofase), en la cual ocurre una división reduccional del material genético, y la meiosis II (formada por profase, metafase, anafase y telofase), en la cual ocurre la división equitativa. Es importante señalar que antes de que se inicie la meiosis, existe una fase S premeiótica⁴⁹ (Figura 10).

La profase de la meiosis I se divide en cinco etapas: 1) leptoteno, en la que los cromosomas se condensan, las cromátides se unen, los cromosomas homólogos se alinean y se inicia la recombinación de los cromosomas; 2) zigoteno, etapa en la que los cromosomas homólogos se aparean; 3) paquiteno, etapa en la que finaliza la sinapsis y la formación del complejo sinaptonémico; 4) diploteno, en la que se visualizan los puntos de recombinación o quiasmas; 5) diacinesis, etapa en la que se organiza el huso meiótico y se inicia el movimiento de las tétradas hacia la placa metafásica⁵⁰ (Figura 10).

En la metafase de la meiosis I los dos cromosomas homólogos de cada bivalente están conectados al huso meiótico de los polos opuestos, a su vez las cromátidas hermanas están conectadas por microtúbulos del mismo polo al huso, lo que asegura que las cromátidas migren juntas. En la anafase y telofase de la meiosis I ocurre la separación de los cromosomas homólogos por medio de la destrucción de los quiasmas, que se logra por la ruptura de las moléculas de cohesina que se unen a las cromátidas. La cohesión de las cromátidas a nivel del centrómero permanece gracias a que proteínas de la familia shugosina, SGO1/ SGOL1 y la fosfatasa PP2A protegen a las cohesinas localizadas en esta zona. En la telofase I ocurre la segregación completa de los cromosomas homólogos.⁵¹ La fase entre las dos divisiones meióticas I y II tiene duración variable y es denominada intercinesis. Esta etapa se caracteriza por no tener fase S, ya que en este periodo no hay síntesis de DNA⁵² (Figura 10).

La meiosis II, con sus cuatro fases (profase, metafase, anafase y telofase), es en esencia similar a la mitosis: los centrómeros se dividen y las cromátidas hermanas migran a los polos opuestos de la célula; a diferencia de la mitosis, se obtienen células haploides⁴⁹ (Figura 10).

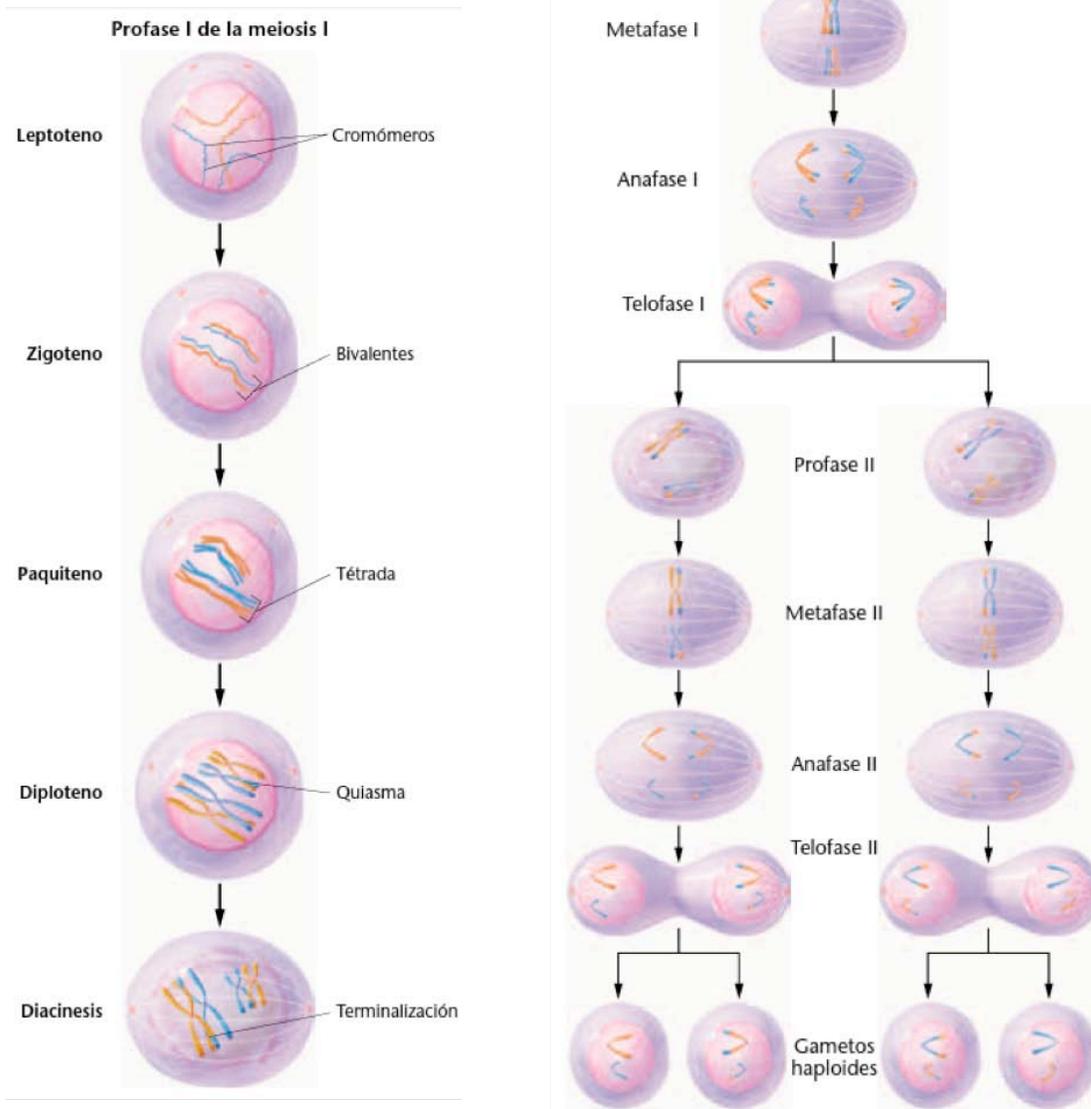


Figura 10. Esquema de la meiosis. A) Profase de la meiosis I. B) Meiosis I y II. Imagen modificada de Klug W. *et al.*, 2008.²

1.7 Alteraciones cromosómicas

Las alteraciones cromosómicas se definen como aquellos cambios en los cromosomas que implican pérdida, ganancia o rearrreglos del material cromosómico; se clasifican en numéricas y estructurales. Éstas pueden ocurrir en autosomas o en cromosomas sexuales, en las células germinales de uno de los progenitores o en una célula somática. En este último caso se genera un mosaico en el que sólo una determinada proporción de células muestra la anomalía.⁵³

1.7.1 Alteraciones cromosómicas numéricas

Las alteraciones numéricas se clasifican de acuerdo a que sean o no múltiples exactos del número haploide. Se le llama poliploidía a cuando el número de cromosomas es múltiplo exacto del número haploide y excede al número diploide. Se denomina aneuploidía cuando existe ganancia o pérdida de cromosomas individuales.⁵⁴ Entre los mecanismos que intervienen en la formación de una poliploidía están la dispermia, la fertilización de un óvulo haploide por un espermatozoide diploide y cuando un espermatozoide haploide fertiliza un óvulo diploide. La triploidía es la poliploidía más frecuentemente observada y los fetos con esta alteración por lo general son abortados. El complemento cromosómico en estos casos puede ser 69,XXX, 69,XXY que es el complemento más frecuente o 69,XYY.⁵³

La aneuploidía ocurre por un fenómeno llamado no disyunción, el cual es una segregación no balanceada de los cromosomas por un error durante la anafase que puede ocurrir durante cualquiera de las dos divisiones meióticas (Figura 11). Otro mecanismo es el rezago anafásico en el que uno de los cromosomas se retrasa en su movimiento hacia uno de los polos de la célula debido a una división prematura de sus cromátidas hermanas.⁵⁵

Si alguno de estos mecanismos ocurren en la meiosis I, se generan gametos disómicos y nulisómicos. Si ocurre en meiosis II, se generan dos gametos normales: un gameto monosómico y un gameto nulisómico. Cuando ocurre la fecundación, un gameto nulisómico origina un producto con monosomía y un gameto disómico origina un producto con trisomía. Se ha comprobado que la edad materna avanzada aumenta la incidencia de las aneuploidías por no disyunción meiótica.⁵⁴

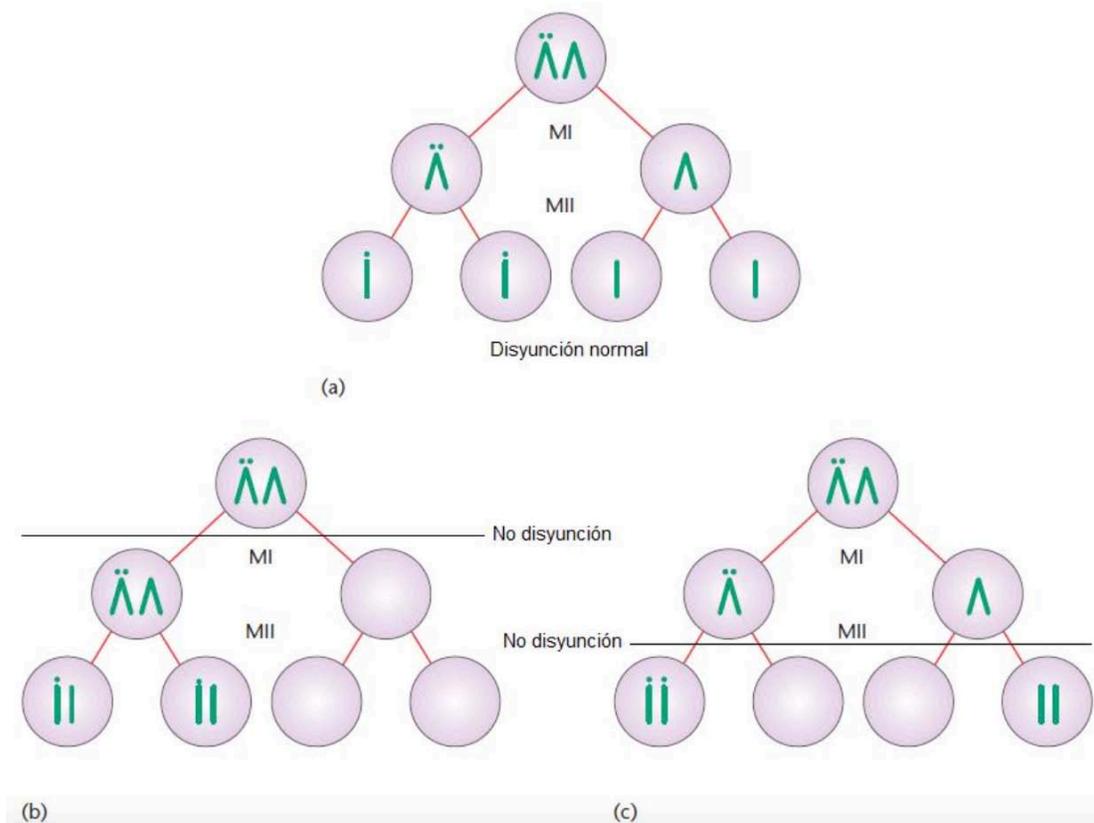


Figura 11. Esquema de no disyunción meiótica. (a) Segregación normal de un par de cromosomas acrocéntricos. Un cromosoma tiene satélites en su brazo corto para distinguir a los dos miembros del par. (b) No disyunción en meiosis I (MI). Los polimorfismos de los satélites son heterocigotos en los gametos. (c) No disyunción en meiosis II (MII). Nótese que los cromosomas en los gametos son homocigotos ya que tienen el mismo polimorfismo. La no disyunción meiótica resulta en trisomía (47 cromosomas) o monosomía (45 cromosomas) posterior a la fertilización del gameto aneuploide con un gameto normal. Imagen modificada de Moore CM. *et al.*, 2007.⁵³

1.7.2 Alteraciones cromosómicas estructurales

Las anomalías cromosómicas estructurales ocurren cuando el material genético de un cromosoma individual se interrumpe o se reubica en una posición diferente a la original; generalmente debido a una ruptura de la doble hebra del DNA. Esto puede conducir al exceso o a la carencia de material cromosómico. Las alteraciones estructurales con repercusión en el fenotipo tienen una incidencia aproximada de 1 en 1 100 recién nacidos vivos y pueden ser eventos *de novo* o ser heredadas de padres portadores de un rearrreglo balanceado.⁵⁶

Los rearrreglos cromosómicos se consideran balanceados cuando no hay pérdida o ganancia de material cromosómico y no hay afectación de la integridad de la información en esta región; se denominan no balanceados cuando hay un cambio en la cantidad del material genético o cuando existe alteración de la integridad de la información. Los rearrreglos no balanceados constitutivos se asocian con retraso en el desarrollo y compromiso intelectual, defectos congénitos y falla en el crecimiento; mientras que los rearrreglos balanceados habitualmente no tienen efecto en el desarrollo intelectual o físico, a menos que interrumpen la secuencia de un gen o alteren sus elementos reguladores, sin embargo se asocian a riesgo alto de abortos y descendencia con discapacidad intelectual por la producción de aneuploidías.⁵³

Dentro de las alteraciones cromosómicas estructurales se encuentran (Figura 12):

Translocaciones. Es el intercambio de material genético entre dos cromosomas que resulta de dos rupturas previas en cada cromosoma. También se produce una translocación cuando hay una recombinación accidental en la meiosis entre dos cromosomas que no son homólogos. El individuo portador suele ser normal de manera fenotípica, a menos que la ruptura involucre una región genéticamente activa. Los cromosomas involucrados en la translocación se llaman derivados. Cuando ambos están presentes se dice que la translocación es balanceada; la transmisión a la descendencia de uno sólo de los derivados produce un desbalance genético. En los humanos hay dos tipos principales de translocaciones, las recíprocas y las robertsonianas.^{54,56}

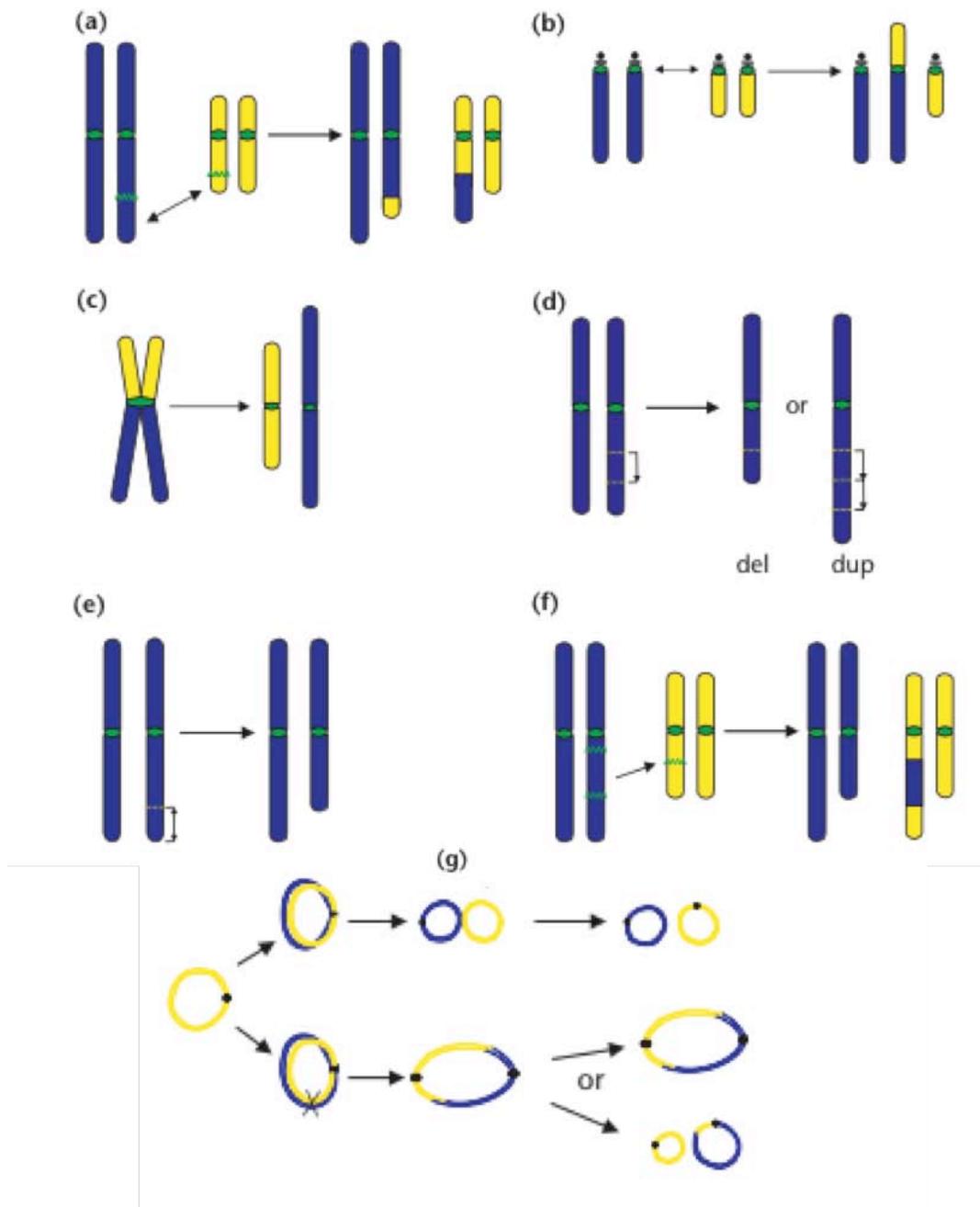


Figura 12. Alteraciones cromosómicas estructurales. a) Translocación recíproca, b) Translocación robertsoniana, c) Isocromosoma d) Delección intersticial y duplicación recíproca de un segmento cromosómico, e) Delección terminal, f) Inserción, g) Cromosomas en anillo. Imagen modificada de Saffer LG. *et al.*,2005.⁵⁸

Translocación recíproca. En esta translocación el material genético distal a los rompimientos cromosómicos es intercambiado entre dos cromosomas. Las rupturas pueden ser en los brazos largos o en los cortos, y pueden estar involucrados cualquier par de cromosomas, homólogos o no homólogos.⁴⁹ La recombinación de los cromosomas homólogos durante la meiosis está alterada en portadores de translocaciones recíprocas, en lugar de la formación normal de bivalentes los dos cromosomas derivados y sus dos homólogos normales se recombinan para formar un cuadrivalente en forma de cruz durante la fase de paquiteno con cada segmento homólogo alineado con su contraparte (Figura 13). Se conocen tres patrones de segregación básicos abreviados como 2:2, 3:1 y 4:0. En la mayoría de los casos dos cromosomas se dirigen a cada célula hija, en raras ocasiones tres cromosomas segregan juntos, dejando uno separado o incluso los cuatro cromosomas pueden dirigirse hacia un polo y ninguno al otro. Existen tres formas de segregación 2:2, que son las siguientes⁵⁷:

Segregación alterna: Ambos cromosomas normales se dirigen a una célula y los cromosomas translocados se dirigen a la otra, en un diagrama de un cuadrivalente, los cromosomas encontrados en la diagonal se mueven a los mismos polos. Todos los gametos formados por esta segregación están balanceados.⁵⁴

Segregación adyacente I: Los centrómeros adyacentes no homólogos son desplazados hacia la misma célula, esto resulta en un complemento cromosómico no balanceado. Si se logra la fecundación por un gameto normal haploide, dará lugar a un cigoto con trisomía parcial para uno de los cromosomas y monosomía parcial para el otro. Frecuentemente este patrón de segregación es compatible con viabilidad embrionaria.⁵⁶

Segregación adyacente II: Los centrómeros adyacentes homólogos se desplazan hacia la misma célula, esto resulta en grandes montos de cromatina no balanceada, que es usualmente incompatible con la supervivencia embrionaria.⁵⁷

La segregación 3:1 hace referencia al desplazamiento de tres cromosomas de cuatro hacia una misma célula y sólo uno a la otra célula, este tipo de segregación a menudo ocurre cuando uno de los cromosomas derivados es relativamente pequeño o corresponde a un cromosoma sexual.^{54,46}

Posterior a la fertilización por un gameto haploide, la concepción tendrá 47 cromosomas; a menos que el derivativo sea muy pequeño, la concepción no será viable. Otros productos de segregación resultan de recombinación en el segmento central y hay cuatro posibilidades.^{54,57}

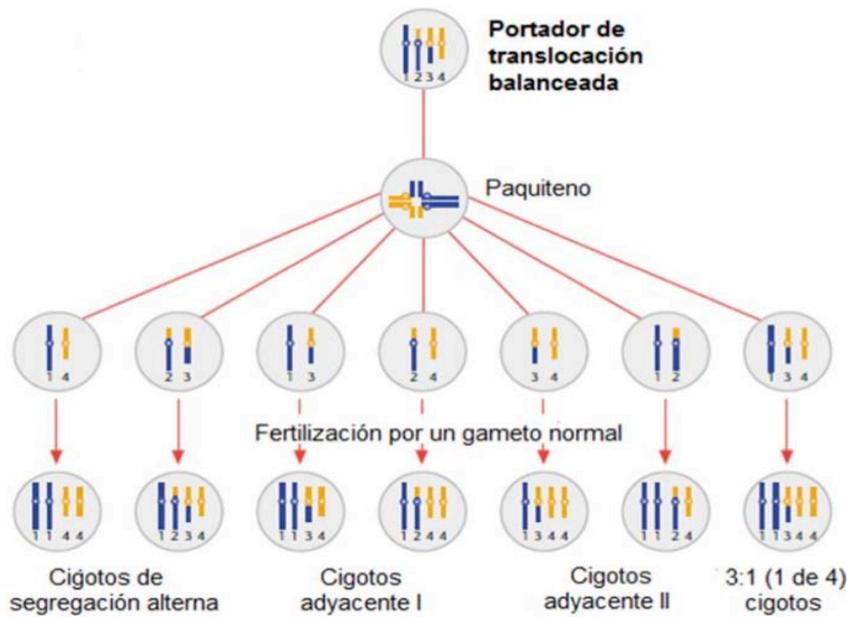


Figura 13. Patrón de segregación para translocaciones recíprocas. Se muestra un cuadrivalente de paquiteno con los resultados de segregación alterna, adyacente I, adyacente II y una de las 4 opciones de la segregación 3:1 y su fertilización por un gameto normal. Nótese que sólo una de las cuatro posibles combinaciones es representada por la segregación 3:1. Imagen modificada de Moore MC. *et al.*, 2001.⁵⁷

Translocaciones robertsonianas o fusiones céntricas. Se forman por rupturas en los centrómeros y fusión de los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos. La mayor parte de los rompimientos se localizan justo por arriba del centrómero y la reunión de los brazos largos da lugar a un nuevo cromosoma que puede tener 1 o 2 centrómeros (dicéntrico), mientras con los brazos cortos se produce un fragmento con o sin centrómero y los satélites. Los fragmentos acéntricos no pueden orientarse en la placa ecuatorial del huso acromático, por carecer de centrómero, y desaparecen en las divisiones subsecuentes. Los portadores balanceados de una traslocación robertsoniana tienen 45 cromosomas.⁴⁷ Las translocaciones robertsonianas no tienen repercusiones clínicas debido a que sólo hay pérdida de material genético de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos, en donde se localizan los genes que codifican para RNA ribosomal y hay otras regiones con esta función que compensan la pérdida.⁵⁷ Al igual que en las translocaciones recíprocas, en las translocaciones robertsonianas, la recombinación de cromosomas homólogos durante meiosis está alterada, pero en este caso forman un trivalente y la segregación puede ser de tipo 2:1 con seis tipos diferentes de gametos: alterna, adyacente, dos disómicos y dos nulisómicos (Figura 14); y la segregación 3:0 que es poco frecuente. Los portadores de una translocación robertsoniana tienen riesgo de abortos y descendencia con retraso mental asociada con la subsecuente aneuploidía.⁵⁶

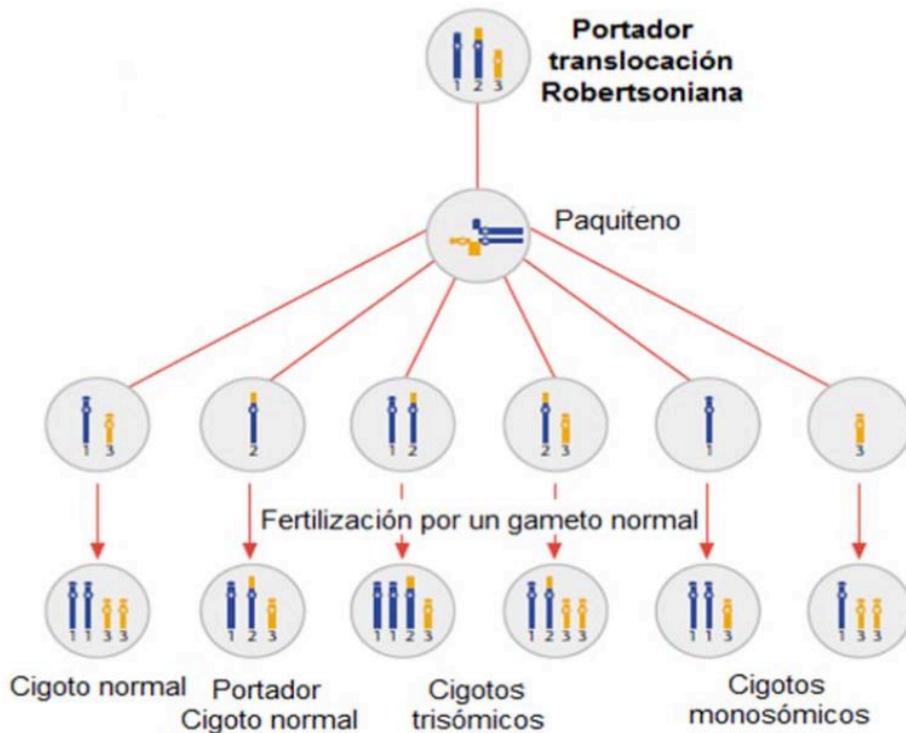


Figura 14. Patrón de segregación 2:1 para translocaciones robertsonianas: Un trivalente de paquiteno es mostrado con los resultados de los patrones de segregación posibles y su fertilización por un gameto normal. Imagen modificada de Moore MC. *et al.*, 2007.⁵⁷

Isocromosoma. Cromosoma anormal que tiene duplicado el material genético de uno de los dos brazos, ya sea el corto o el largo y carece del otro. El mecanismo generador de los isocromosomas es la división del centrómero durante la división celular en sentido transversal. El mismo resultado se obtiene cuando hay una ruptura y fusión de las cromátidas hermanas de un cromosoma duplicado, involucrando al centrómero. Los isocromosomas pueden ser isodicéntricos (si posee dos centrómeros) o monocéntricos (si sólo posee un centrómero). Los cromosomas isodicéntricos se comportan como pseudoisodicéntricos en la división celular, es decir, sólo uno de sus dos centrómeros se encuentra activo.^{53, 57}

Deleciones. Pérdida de material genético que puede ser terminal: pérdida de un extremo de uno de los brazos cromosómicos y la subsecuente regeneración telomérica; e intersticial: pérdida de un segmento dentro de uno de los brazos de un cromosoma y la reunión de los extremos. Cuando las deleciones son visibles (>3 MB) contienen varios genes contiguos (monosomía parcial de un cromosoma) que pueden generar procesos patológicos como malformaciones congénitas múltiples y retraso mental. Las deleciones muy pequeñas, que se encuentran en el límite de resolución del microscopio de luz, se llaman microdeleciones.⁵⁴

Duplicaciones. Es la presencia de dos segmentos iguales en un cromosoma por lo que representa ganancia de material cromosómico. Si el segmento duplicado se encuentra contiguo al segmento de origen se le conoce como duplicación en tándem y puede ser directa si conserva la dirección de la información original o inversa si cambia el sentido de la misma. Las duplicaciones se pueden originar por entrecruzamiento desigual en las cromátides en la meiosis y en este caso el producto recíproco es una deleción.⁵⁷

Inserción. Es el rearreglo producido cuando un fragmento de un cromosoma se integra en otro. Requiere por lo menos de tres puntos de ruptura, los primeros dos generarán el segmento que después se insertará en el tercer punto de ruptura en un cromosoma receptor. Las inserciones pueden involucrar dos cromosomas (intercromosómicas) o uno sólo (intracromosómicas). Estos cromosomas dan lugar a gametos normales; gametos balanceados con la inserción en un homólogo y la deleción en el otro; gametos desbalanceados con duplicación del segmento involucrado (originan trisomías); y gametos desbalanceados con deleción del segmento involucrado (originan monosomías).^{54, 56}

Cromosomas en anillo. Son cromosomas circulares que resultan de dos deleciones terminales, con fusión de los extremos y pérdida de los dos segmentos terminales. Representan una forma de deleción terminal, con la característica adicional de ser mitóticamente inestables debido a problemas mecánicos durante la replicación por lo que frecuentemente se pierden.⁴⁷ Los anillos cromosómicos pueden formarse por la fusión de los telómeros sin pérdida de las regiones subtelo méricas.⁵⁴

Inversiones. Las inversiones son rearrreglos intracromosómicos estructurales en los cuales ocurren dos puntos de ruptura generando un segmento que gira 180° que posteriormente se reinserta. En estas alteraciones no hay pérdida de información genética sino una reordenación de la secuencia de genes. Por tanto las inversiones cromosómicas no generan desbalance genómico, pero si alguno de los puntos de ruptura ocurre al interior de un gen esta alteración balanceada puede generar un fenotipo anormal.⁵⁹ Las inversiones se denominan pericéntricas (Figura 15) o paracéntricas (Figura 16) dependiendo de si el centrómero del cromosoma está incluido o no dentro del segmento invertido, respectivamente.⁶⁰

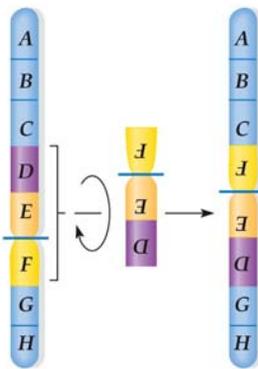


Figura 15. Inversión pericéntrica (incluye al centrómero). Imagen modificada de Goodenough J. *et al.*, 2014.⁶¹

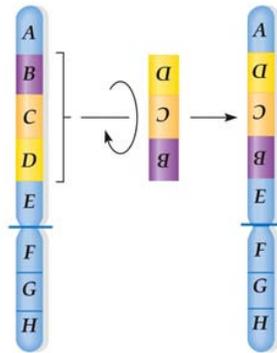


Figura 16. Inversión paracéntrica (no incluye al centrómero). Imagen modificada de Goodenough J. *et al.*, 2014.⁶¹

La incidencia de las inversiones pericéntricas en la población general se estima en 1 a 2%.⁵⁹ Los individuos que tienen un cromosoma invertido y su homólogo no invertido se denominan heterocigotos para una inversión, los que tienen ambos cromosomas invertidos son homocigotos para una inversión. En los individuos homocigotos para una inversión, las meiosis son normales ya que se realiza un adecuado apareamiento de los cromosomas homólogos. Los gametos que se forman son todos portadores de la inversión pero no son problemáticos para la supervivencia del cigoto, ya que no tienen duplicaciones o deleciones. La mayoría de los portadores heterocigotos de inversiones pericéntricas tienen un fenotipo normal, algunos pueden presentar problemas en la fertilidad, abortos o descendencia con retraso en el desarrollo y malformaciones.⁶⁰ En individuos heterocigotos para la inversión no es posible la realización de una sinapsis lineal normal durante la meiosis, el apareamiento entre tales cromosomas sólo puede realizarse si se forma un lazo o asa de inversión que aproxime los segmentos homólogos.⁵⁷

El comportamiento de los heterocigotos de una inversión es diferente si la inversión es pericéntrica o paracéntrica. Si se trata de una inversión pericéntrica, un cromosoma tendrá una duplicación de la región distal del brazo corto, con la respectiva deleción en el brazo largo. El otro cromosoma tendrá duplicación del brazo largo y deleción del brazo corto. En caso de que ocurra la fecundación, se formarán cigotos con trisomías y monosomías parciales⁵⁸ (Figura 17 y 18).

Si la inversión es paracéntrica, las consecuencias son más graves, puesto que se genera un cromosoma dicéntrico y uno acéntrico, siendo este último no viable debido a que no posee el punto de anclaje para el huso mitótico. Los cromosomas dicéntricos durante la meiosis pueden seguir tres caminos: el primero, en el que el cromosoma dicéntrico se dirija hacia una célula hija; el segundo, en el que al unirse ambos centrómeros al huso mitótico, éste jale en direcciones opuestas hasta romper al cromosoma; y el tercero, en el que las fuerzas sean tales que no se logre ir hacia uno u otro polo de la célula y quede suspendido y excluido de los núcleos de las células hijas. Se produce un cigoto con duplicación y deleción parcial del cromosoma involucrado^{57,58} (Figura 19 y 20).

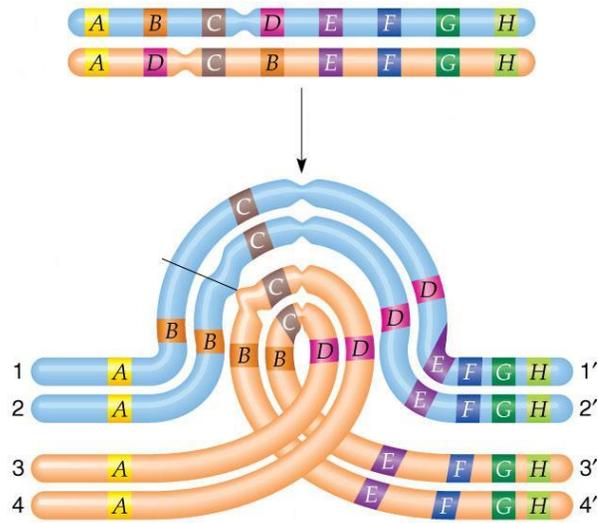


Figura 17. Apareamiento en paquiteno de una inversión pericéntrica. Se muestra cómo el cromosoma homólogo normal y el homólogo portador de la inversión forman el asa de inversión. Imagen modificada Goodenough J. *et al.*, 2014.⁶¹

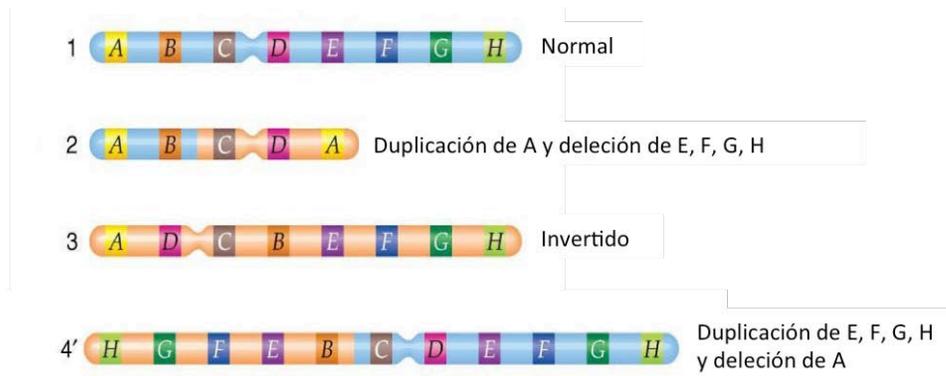


Figura 18. Productos generados de la recombinación de un cromosoma con inversión pericéntrica y su homólogo normal en la meiosis I. Imagen modificada de Goodenough J. *et al.*, 2014.⁶¹

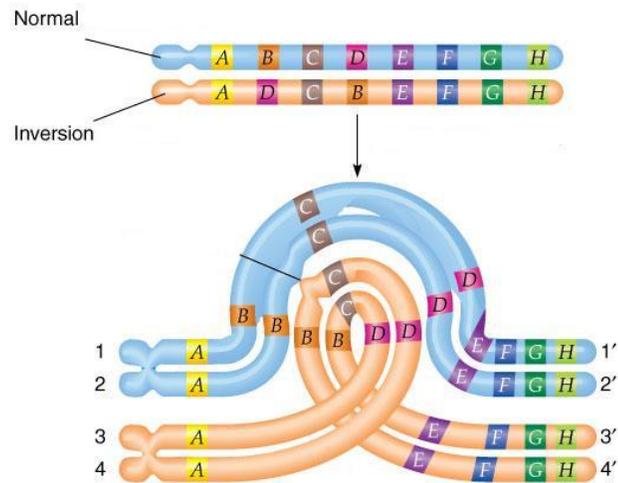


Figura 19. Apareamiento en paquiteno de una inversión paracéntrica. Se muestra cómo el cromosoma homólogo normal y el homólogo con la inversión paracéntrica forman el asa de inversión. Imagen modificada Goodenough J. *et al.*, 2014.⁶¹

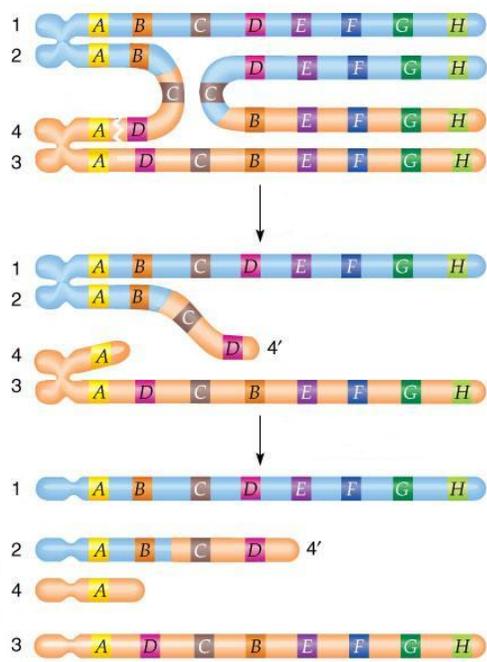


Figura 20. Productos generados de la recombinación, en la meiosis 1, de un cromosoma con inversión paracéntrica y su homólogo normal. Imagen modificada de Goodenough J. *et al.*, 2014.⁶¹

1.8 Técnicas citogenéticas

1.8.1 Cariotipo

El cariotipo o análisis cromosómico es el procedimiento que permite organizar el contenido cromosómico de cualquier tipo celular. Con esta prueba es posible contar el número de cromosomas y buscar alteraciones estructurales. Las células que más se usan para el estudio de los cromosomas en el humano son los linfocitos de la sangre periférica pues son fáciles de obtener y de cultivar *in vitro*. Sin embargo cualquier tejido que tenga células que se dividen puede utilizarse: médula ósea, fibroblastos, células suspendidas en el líquido amniótico o procedentes de las vellosidades coriónicas.⁵⁸

Los protocolos de bandeo cromosómico utilizan las características propias de las bandas específicas para revelarlas, de manera que se considera que las técnicas usadas para interpretarlas sólo ponen en evidencia un patrón básico de organización del cromosoma. Las técnicas de bandeo varían desde una simple tinción hasta las que necesitan pretratamientos complicados antes de teñir. Dentro de las técnicas de bandeo se encuentran las siguientes:⁶²

Bandas QFQ. Descrito por Caspersson en 1968, fue el primer método de bandeo. Las laminillas con el material cromosómico son introducidas en un recipiente que contenga una solución de dihidrocloruro o mostaza de quinacrina durante 10 minutos y se enjuaga a la brevedad en agua destilada. Con esta técnica se reveló la existencia de una composición de bases no homogénea a lo largo del cromosoma: las regiones Q positivas tienen más contenido de AT que de GC, y corresponden a las mismas regiones cromosómicas que revelan las bandas GTG en positivo y las RHG en negativo.⁶³

Bandas GTG. En 1970 se describió esta técnica que es la más utilizada en la actualidad. Se somete a los cromosomas a tratamiento con tripsina que forma surcos de digestión en la cromatina que permiten captar el colorante. Posteriormente se tiñe con colorante Giemsa o con Giemsa y Wright, los cuales producen un patrón de bandas reconocible que caracteriza a cada uno de los pares de cromosomas. Se observan de 400 a 500 bandas, las bandas oscuras corresponden a zonas de heterocromatina, son ricas en adenina y timina^{62,63} (Figura 21).

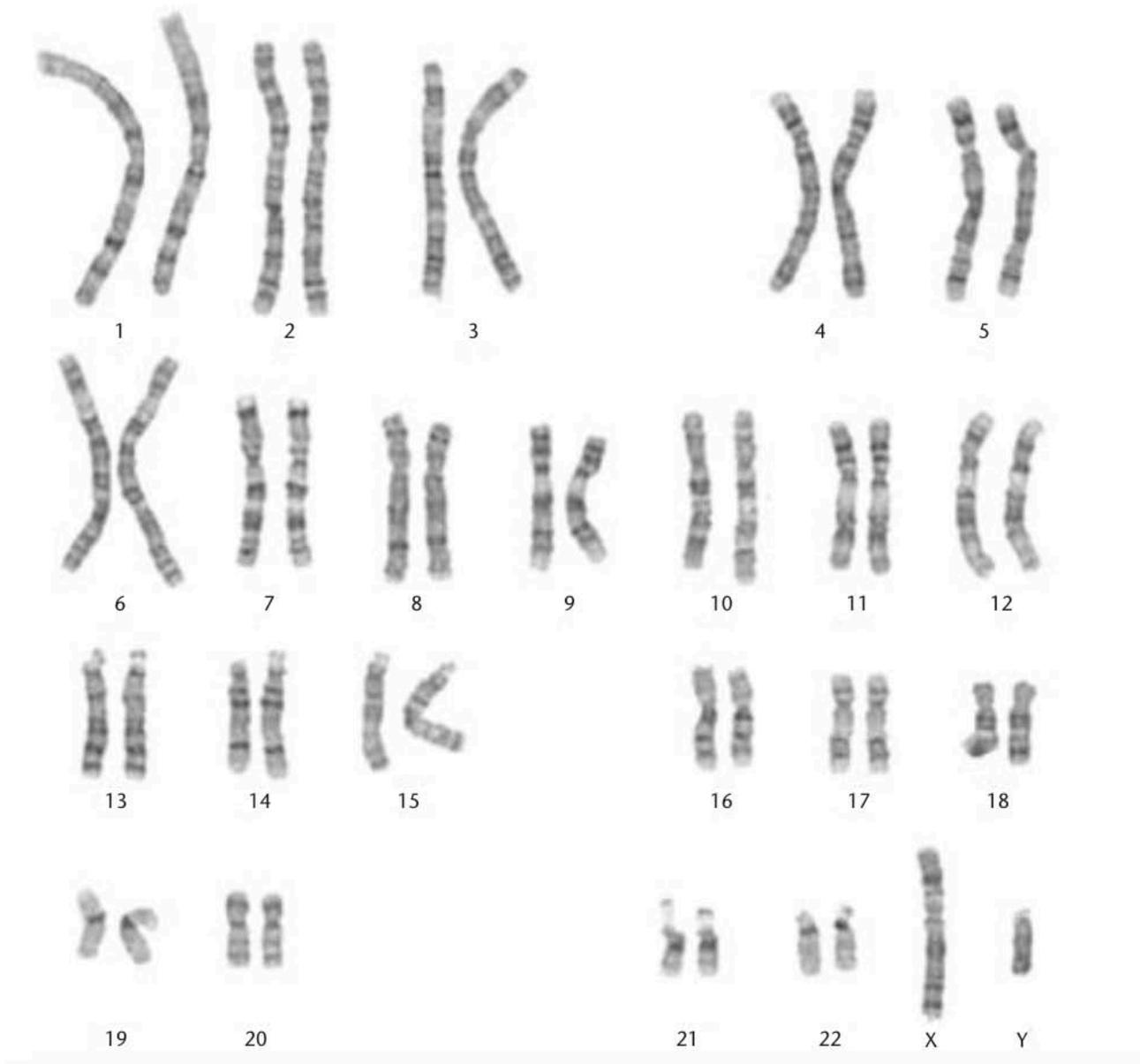


Figura 21. Cariotipo con bandas GTG. Imagen modificada de Saffer LG. *et al.*, 2005.⁵⁸

Bandas RHG. Proporcionan el patrón complementario (inverso) al producido por el bandeo G y Q.⁵⁸ Se obtienen mediante un pretratamiento con calor debido a que las regiones R positivas son ricas en GC y por tanto son más resistentes a la desnaturalización por calor, el colorante utilizado es Giemsa. Cuando se aplican temperaturas más altas, las bandas R desaparecen y sólo quedan las regiones muy ricas en GC que se encuentran hacia los telómeros denominadas bandas T.⁶²

Bandas THG. En esta técnica se utiliza un tratamiento térmico y el colorante Giemsa; las bandas que se observan tiñen las regiones teloméricas.⁶³

Bandas CBG. Identifican a la heterocromatina constitutiva, que contiene DNA satélite altamente repetitivo localizado en los centrómeros, como el α satélite, y en las regiones no centroméricas de los brazos largos de los cromosomas 1, 9, 16 y Y, en donde existen DNA satélites I, II y III. Las bandas C pueden variar significativamente entre individuos y entre cromosomas homólogos. Estas variaciones se conocen como heteromorfismos, los cuales pueden servir como marcadores genéticos poblacionales.^{58, 63}

Bandas NOR. Las regiones cromosómicas que forman y mantienen el nucléolo en núcleos en interfase se llaman organizadoras nucleolares (NOR), consisten en cientos de copias de genes del RNA ribosomal 18S, 5.8S y 28S. Estas regiones se localizan en los tallos o constricciones secundarias de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos en el ser humano. Se utiliza nitrato de plata para teñirlos y son útiles para determinar con precisión puntos de ruptura en rearrreglos que implican cromosomas acrocéntricos. La plata tiñe específicamente las proteínas que resultan de la transcripción de estos genes ribosomales. La identificación del origen de pequeños cromosomas marcadores se facilitó, en gran medida, con la aparición de esta técnica.^{58,62}

1.8.2 Análisis de Hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH)

Esta técnica emplea sondas de secuencias de nucleótidos específicas que son complementarias a un DNA blanco, las cuales están marcadas con una molécula fluorescente. Si hay hibridación la sonda se adhiere al DNA blanco y la señal se identifica por fluorescencia, evidenciando la presencia de una secuencia complementaria en el DNA blanco. Se utiliza para observar ganancias o pérdidas cromosómicas no visibles por técnicas de citogenética, para caracterizar aberraciones cromosómicas y para identificar cromosomas marcadores de origen desconocido.⁶²

Los fluorocromos con colores diferentes permiten la detección simultánea de múltiples sondas, cada una con un color único. Dos filtros son necesarios para que cada fluoróforo sea visualizado: un filtro de excitación que dirige los rayos UV hacia el espécimen en un rango de longitud de onda que ocasiona fluorescencia y un filtro barrera que dirige hacia afuera la luz ajena emitida por el espécimen para permitir que sólo el color de interés sea visualizado. Para el FISH se utilizan sondas de diferentes tipos, entre ellas:⁶⁴

Sondas centrómero específicas. Gran parte de las secuencias centroméricas son DNA α - satélite, que son fragmentos que se encuentran en el cromosoma como repetidos en tándem y miden cerca de 171pb. También pueden ser familias de DNA satélite III compuestas de monómeros de 5pb. Permiten identificar a los cromosomas al identificar su centrómero y detectan alteraciones de tipo numérico especialmente, monosomías o trisomías⁶⁵ (Figura 22).

Sondas de pintado cromosómico completo. Estas sondas son en realidad una mezcla de sondas que reconoce muchos elementos a lo largo de un cromosoma determinado. Sirven para detectar translocaciones que no se identifican por técnicas de citogenética convencional, así como para identificar el material adicional presente en un cromosoma derivativo o en pequeños marcadores supernumerarios; estas sondas tienen una resolución de 300 a 1000 pares de bases.^{64,65}

Sondas de secuencia única o locus específicas. Este tipo de sondas hibrida secuencias de ácidos nucleicos específicas, resultan particularmente útiles en la identificación de síndromes por microdelección o microduplicación, incluso en núcleos interfásicos. Este tipo de sondas también pueden utilizarse en el mapeo cromosómico de genes.⁶²

En cuanto a las aplicaciones del FISH, los cromosomas metafásicos pueden identificarse con sondas específicas para cromosomas completos o para centrómeros específicos, con lo cual el análisis cromosómico puede practicarse con rapidez. La principal aplicación del FISH en cromosomas metafásicos, es la caracterización de las aberraciones cromosómicas, que facilita la identificación precisa de las regiones de uno, dos o más cromosomas implicados en el rearrreglo. Cuando se tienen cromosomas marcadores de origen desconocido el FISH puede ayudar a su identificación, mediante el uso de sondas específicas, puede identificarse por ejemplo el centrómero.^{64,65}

Un impedimento importante para la citogenética convencional en cualquier tipo de células es la necesidad de que la célula se encuentre en división celular para obtener cromosomas metafásicos.

El FISH permite el análisis en interfase, permitiendo a su vez la observación de cientos de células en un período de tiempo razonablemente corto.^{64,65}

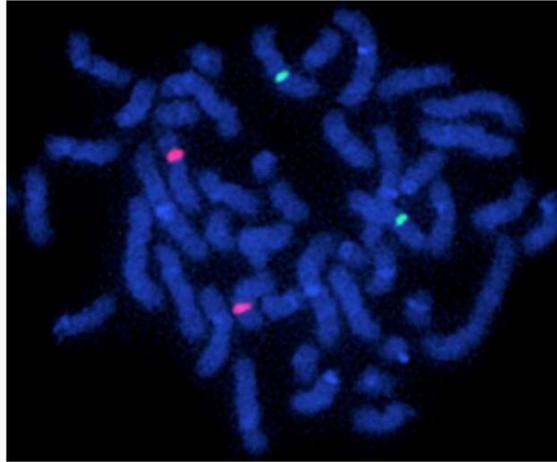


Figura 22. Técnica de FISH en una metafase humana. Se ejemplifica la hibridación de la región centromérica de los cromosomas 7 (señal verde) y 8 (señal roja), utilizando sondas α -satélite. Imagen modificada de Moore CM. *et al.*, 2001.⁶³

1.8.3 Análisis por hibridación genómica comparativa (CGH)

Se basa en el uso de un genoma completo como sonda o hibridación genómica comparativa (CGH), consiste en la hibridación simultánea de los genomas de dos líneas celulares marcados con dos fluorocromos diferentes, uno para las células control (marcado en rojo) y otro para las células en estudio (marcado en verde). Las señales fluorescentes son detectadas y analizadas mediante análisis digital haciendo uso de un *software* específico. Esta técnica detecta ganancias o pérdidas de segmentos cromosómicos de 10 a 20 Mb, sin embargo, no detecta alteraciones balanceadas.⁶⁶

1.8.4 Hibridación genómica comparativa por microarreglo (aCGH)

Se basan en el mismo principio de una CGH convencional pero los cromosomas metafásicos son sustituidos por fragmentos de DNA clonados de 100-200 Kb de los cuales se conoce su localización exacta. Puede tratarse de cromosomas artificiales de bacterias (*BAC-array*), pero también se utilizan como blancos de hibridación secuencias generadas por PCR, clones de cDNA y oligonucleótidos. La relación entre los dos genomas marcados se compara en imágenes computarizadas mediante un *software* de alta precisión. Esta técnica posee una resolución de 45 Kb a 1 Mb, dependiendo de la densidad del microarreglo.^{66,67}

1.8.5 Microarreglos de oligonucleótidos y de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

Estos microarreglos pueden llegar a un nivel de resolución de un gen, permitiendo la detección de deleciones y duplicaciones a nivel de bases nitrogenadas; se identifica cualquier alteración que implique un desbalance genómico, desde aneuploidías hasta variaciones en el número de copias o CNV (*copy number variations*). Estas técnicas son muy prometedoras, ya que proporcionan el denominado “cariotipo molecular”.^{66,67}

En contraste al aCHG que detecta alteraciones en el número de copias, los estudios de genotipificación detectan cambios de un solo nucleótido. Como en los estudios de aCGH, los ensayos de genotipificación también dependen del principio básico de hibridación de un DNA prueba y uno blanco. Una nueva generación de estudios de hibridación combina la tecnología de aCGH con los estudios de SNPs. Sin embargo, en los estudios de genotipificación, no se realiza una comparación con un DNA control de referencia. De hecho, un genotipo específico se marca y la interferencia es interpretada basándose en la intensidad de la señal producida por la hibridación. La principal ventaja que ofrecen es la de detectar la disomía uniparental a través de la detección de la ausencia o presencia de heterocigosidad en los SNPs a lo largo del cromosoma.⁶⁵

1.9 Abordaje del paciente dismórfico con sospecha de cromosopatía

Las anomalías cromosómicas pueden ser las responsables de diversas malformaciones sobre todo si se acompañan de retraso mental. El análisis cromosómico está indicado en las siguientes situaciones dependiendo del grupo étnico:^{68,69,70}

- 1) Período prenatal:
 - Edad mayor de 35 años
 - Ansiedad materna
 - Triple marcador alterado
 - Oligohidramnios-polihidramnios
 - Retraso de crecimiento intrauterino
 - Arteria umbilical única
 - Sospecha ecográfica de cromosopatía
 - Antecedentes de cromosopatía balanceada en uno de los padres
- 2) Período neonatal:
 - 2 o más malformaciones mayores aisladas
 - Presencia de 3 o más malformaciones menores
 - Recién nacido con genitales ambiguos
 - Parto con producto finado de causa inexplicable
 - Muerte neonatal de causa inexplicable
- 3) Período de lactancia:
 - Dificultad para el aprendizaje
 - Rasgos dismórficos
 - Retraso psicomotor
- 4) Período Preescolar-Escolar:
 - Trastornos del crecimiento
 - Retraso psicomotor
 - Rasgos dismórficos
- 5) Adolescencia:
 - Retraso mental
 - Rasgos dismórficos
 - Falta del desarrollo puberal
 - Ginecomastia
 - Amenorrea primaria o secundaria
- 6) Adultez:
 - Padres de niños con anomalías cromosómicas estructurales
 - Abortos de repetición (2 o más abortos)
 - Infertilidad
 - Diagnóstico prenatal
- 7) En todas las edades:
 - Procesos malignos
 - Control de trasplantes de médula ósea

1.10 Características del cromosoma 18

El cromosoma 18 se clasifica como submetacéntrico, pertenece al grupo E y está compuesto por 271 genes que codifican proteínas, 639 genes no codificantes y 246 pseudogenes. Constituye del 2 al 6 % de todo el genoma y tiene un tamaño de 85 Mb: 20 Mb en el brazo corto y 65 Mb en el brazo largo (Figura 23).⁷¹

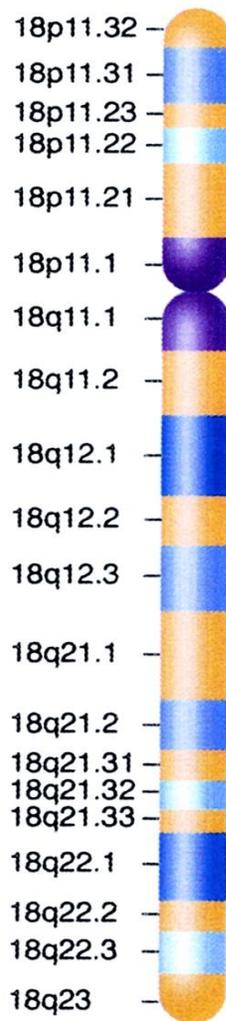


Figura 23. Cromosoma 18. Se muestra el ideograma del cromosoma 18 con sus principales bandas. Imagen modificada de Klug W. *et al.*, 2006.²

En la Tabla 2 se muestran algunos de los genes localizados en el cromosoma 18 cuyas mutaciones originan patologías mendelianas.⁷¹

Tabla. 2. Genes del cromosoma 18 relacionados con patologías mendelianas.

<i>Locus</i>	<i>Gen</i>	<i>MIM</i>	<i>Enfermedad</i>
18p11.31-p11.2	<i>NDUFV2</i>	600532	Susceptibilidad a enfermedad de Parkinson
18p11.3	<i>TGIF</i>	602630	Holoprosencefalia 4
18p11.2	<i>MC2R</i>	202260	Déficit de glucocorticoides por falta de respuesta a ACTH
18q11-q12	<i>NPCI</i>	257220	Enfermedad de Niemann- Pick tipo C1
18q11.2	<i>SS18</i>	600192	Sarcoma sinovial
18q11.2	<i>LAMA3</i>	600805	Epidermólisis ampollosa, de unión, tipo Herlitz
18q11.2-q12.1	<i>TTR</i>	176300	Amiloidosis tipo I-III
18q11.2-q12.2	<i>DSG1</i>	125670	Queratosis palmo plantar estriada I
18q12.1-q12.2	<i>DTNA</i>	601239	Defectos congénitos cardíacos de ventrículo izq.
18q21	<i>ATP8B1</i>	602397	Colestasis intrahepática familiar benigna
18q21	<i>MALT1</i>	604860	Linfoma MALT
18q21.1	<i>MADH4</i>	600993	Cáncer de páncreas
18q21.3	<i>DCC</i>	120470	Carcinoma colorrectal
18q21.3	<i>FECH</i>	177000	Porfiria eritropoyética
18q21.3	<i>BCL2</i>	151430	Linfoma de células B
18q21.3	<i>CNSN</i>	212200	Deficiencia de carnosinasa
18q21.3-q22	<i>LMAN1</i>	601567	Déficit de factor V y VIII de la coagulación
18q22	<i>MC4R</i>	155541	Obesidad , autosómica dominante
18q22.1	<i>TNFRSF11A</i>	603449	Displasia poliostótica hereditaria
18q23	<i>CYB5</i>	250790	Metahemoglobinemia

Modificada de Van Kessel A, *et. al.*, 2005.⁷¹

1.11 Trisomía del cromosoma 18

El síndrome de trisomía 18 también es conocido como síndrome de Edwards quien lo describió en 1960.⁷² Es debido a la presencia de un cromosoma 18 extra, puede presentarse como trisomía completa, trisomía en mosaico o trisomía 18q. Se ha propuesto como la región crítica para el fenotipo de la trisomía 18 partir de 18q11.2,⁷⁵ Boghosian et al. propusieron la presencia de dos regiones críticas, una proximal que comprende 18q12.1→18q21.2 y otra más distal que comprende 18q22.33→qter.^{72,73}

La trisomía 18 es una causa frecuente de abortos y es el segundo síndrome de trisomía de autosomas más común después de la trisomía 21. Tiene una prevalencia de 1/3 600 a 1/10 000, con un promedio de 1 en 6000 recién nacidos vivos; sin embargo, se debe tomar en cuenta que los embarazos con trisomía 18 tienen un alto riesgo de pérdida fetal y debido a esto la prevalencia global se esperaría mayor a la reportada. Es más frecuente en mujeres que en varones en una proporción 4:1 y la supervivencia en mujeres es mayor en comparación con los hombres. La trisomía total o clásica del cromosoma 18 es la forma más frecuente.⁷⁴

1.11.1 Trisomía 18 clásica

El síndrome de Edwards típico resulta de tres copias completas del cromosoma 18 en cada célula, ocurre en alrededor del 94 % de los casos por no disyunción en meiosis materna y más del 50 % de estas no disyunciones ocurren en meiosis II. Más de 130 alteraciones diferentes han sido reportadas afectando a casi todos los órganos;⁷⁵ las principales representan la clave para el diagnóstico en el periodo neonatal e incluyen: retraso en el crecimiento pre y postnatal, déficit intelectual, hipotonía inicial que evoluciona a hipertonía. Además presenta alteraciones craneofaciales distintivas: dolicocefalia, fisuras palpebrales cortas y micrognatia; así como dismorfia de pabellones auriculares, esternón corto, teletelia, hernias umbilicales e inguinales, criptorquidia en varones e hipertrofia de clítoris e hipoplasia de labios mayores en mujeres, puños cerrados con sobreposición de los dedos clásicamente el segundo sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto, calcáneos prominentes, pies en mecedora y uñas hipoplásicas⁷⁶ (Figura 24).

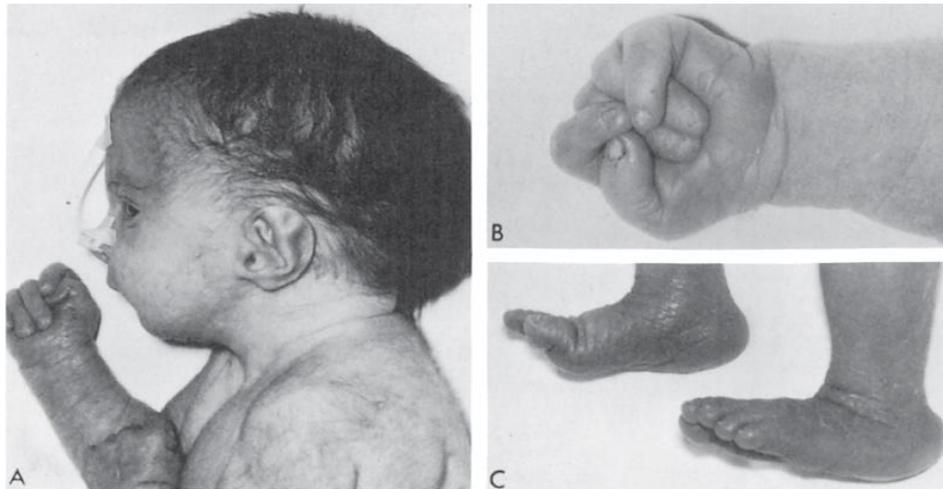


Figura 24. Fenotipo distintivo del síndrome de Edwards. A) Se observa la dolicocefalia, micrognatia y pabellones auriculares dismórficos. B) Sobreposición de los dedos. C) Calcáneos prominentes y pies en mecedora. Imagen modificada de Nussbaum R. *et. Al.*, 2008.⁷⁷

Manifestaciones clínicas del síndrome de trisomía 18.

Crecimiento y alimentación. Los individuos afectados generalmente tienen retraso en el crecimiento prenatal con peso promedio al nacimiento de 1 700 a 1 800 gramos con una edad gestacional de 37 semanas de gestación. La mayoría tiene dificultad para la alimentación y la succión así como dificultad para deglutir y a menudo es necesario realizar gastrostomía. El reflujo gastroesofágico puede causar neumonías recurrentes.^{72,73}

Anormalidades neurológicas: La deficiencia intelectual es una manifestación frecuente y grave así como hipotonía neonatal seguida por hipertonia, sin embargo se han reportado casos de trisomía 18 en mosaico con inteligencia normal.⁵⁵ En el periodo neonatal el llanto es débil, la respuesta a los sonidos está reducida y hay dificultad para la succión. Las apneas centrales y las convulsiones están presentes en 25 a 50 % de los niños afectados. Las malformaciones en el sistema nervioso central ocurren en alrededor del 30 %. En la Tabla 3 se muestran las principales malformaciones asociadas.^{74,75}

Tabla 3. Principales malformaciones presentes en la trisomía 18 por órganos o sistemas.

Frecuencia	Órgano / Sistema	Tipo de malformación
Muy frecuente (>75 %)	Corazón	Defectos septales, conducto arterioso persistente, enfermedad polivalvular
Frecuente (25-75 %)	Genitourinario	Riñón en herradura
Menos frecuente (5-25 %)	Gastrointestinal	Onfalocele, atresia esofágica con fistula traqueo-esofágica , divertículo de Meckel
	Sistema nervioso central	Hipoplasia cerebelar, agenesia del cuerpo caloso, polimicrogiria, espina bífida
	Craneofacial	Hendiduras orofaciales
	Ojos	Microftalmia, coloboma, catarata, opacidades corneales
	Extremidades	Aplasia o hipoplasia radial

Modificada de Cereda A. *et al.*, 2012.⁷⁵

Anormalidades oftalmológicas: Existen defectos oculares importantes en 10 % de los casos (Tabla 3). Otras alteraciones presentes son opacidades corneales, microftalmia, coloboma, cataratas y glaucoma, escleras azules, epicanto, ptosis, párpados anormalmente engrosados, pestañas muy largas o escasas, blefarofimosis, hipertelorismo, estrabismo y nistagmus.^{72,73}

Anormalidades craneofaciales: Dolicocefalia, fontanelas agrandadas y puede haber microcefalia. La cara es triangular con la frente alta, las fisuras palpebrales estrechas, paladar estrecho y alto, y micrognatia. Los pabellones auriculares son displásicos, de apariencia “faunesca” con implantación baja o puede haber apéndices preauriculares. El labio o paladar hendido se reportan en 5 % de los casos, puede presentarse atresia de coanas.^{74,75}

Cuello, tórax y abdomen: Cuello corto con exceso de vello, esternón corto, pezones hipoplásicos o espaciados, hernia umbilical o inguinal, diástasis de los músculos rectos, pelvis estrecha y la limitación de la abducción de la cadera. Otros hallazgos incluyen hemivértabras, vértebras fusionadas, escoliosis, anomalías costales, *pectus excavatum*.⁷⁶

Sistema cardiovascular: Las cardiopatías congénitas están presentes en 80 a 100 % de los individuos afectados y las más frecuentes son descritas en la Tabla 3; en el 10 % de los casos puede haber una malformación cardiaca compleja (doble salida de ventrículo derecho, lesión obstructiva del ventrículo izquierdo o defecto de los cojines endocárdicos).^{73,76}

Sistema gastrointestinal: Entre ellas están quiste del conducto tirogloso, vesícula biliar hipoplásica, cálculos biliares, lobulación anormal del hígado, páncreas heterotópico, fijación incompleta del colon, agenesia del apéndice, bazo accesorio, extrofia cloacal, hernia diafragmática y ano imperforado (Tabla 3).^{74,76}

Sistema genitourinario: Incluyen riñón en herradura, enfermedad poliquística, riñones ectópicos, hipoplasia o agenesia renal, hidronefrosis, hidroureter y duplicación ureteral. Las alteraciones en genitales en hombres son criptorquidia, hipospadias y micropene; en mujeres, hipertrofia del clítoris con hipoplasia de los labios mayores, disgenesia gonadal u ovárica y útero bífido.⁷⁵

Extremidades: Las malformaciones de miembros ocurren del 5 a 10 % de los pacientes, incluyen aplasia del pulgar e hipoplasia/aplasia del radio, sindactilia de los dedos tercero y cuarto, polidactilia, ectrodactilia y clinodactilia del quinto dedo. El pie equinovaro, el pie en mecedora y el calcáneo prominente se pueden observar en alrededor del 50 % de los pacientes. El hallux puede estar acortado y las uñas son hipoplásicas.^{72,75}

Neoplasias: Tienen un riesgo incrementado para desarrollar algunas neoplasias como el tumor de Wilms y el hepatoblastoma.⁷⁵

1.11.2 Trisomía 18 en mosaico

Este tipo de trisomía 18 se presenta en alrededor del 5 % de los casos y en individuos afectados existe una línea celular normal y otra con trisomía del cromosoma 18. Se produce por una no disyunción durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto. En general el fenotipo es extremadamente variable y comprende desde una trisomía 18 clásica con mortalidad temprana hasta un fenotipo aparentemente normal en adultos sin alteraciones reproductivas, en los cuales el diagnóstico se realiza de forma tardía. Los individuos pueden tener deficiencia intelectual grave o una inteligencia normal. No hay correlación entre el porcentaje de células con trisomía 18 en sangre periférica o en fibroblastos y la severidad de las manifestaciones clínicas o las alteraciones intelectuales. El espectro fenotípico es amplio y su falta de correlación con el porcentaje de células trisómicas hacen que el asesoramiento genético y la predicción de la historia natural de la enfermedad sean un desafío.⁷³

1.11.3 Trisomía parcial 18q

Este tipo de trisomía representa <2 % de todos los casos del síndrome de Edwards, solo un segmento del cromosoma 18 se encuentra triplicado a menudo como resultado de una translocación balanceada o una inversión cromosómica en alguno de los padres, en la cual generalmente el brazo largo del cromosoma 18q se adhiere a otro cromosoma durante la formación de las células reproductivas (óvulos y espermatozoides) o en etapas muy tempranas en el desarrollo embrionario. Los portadores de una translocación balanceada entre el cromosoma 18 y otro cromosoma habitualmente no tienen expresión fenotípica porque no hay material extra del cromosoma 18. Sin embargo, estas personas presentan mayor riesgo de tener descendencia con trisomía 18.

Los individuos con trisomía 18 parcial presentan un fenotipo muy variable y esta variación está determinada por el tamaño y la localización del segmento triplicado y por el material que puede perderse debido a un rearrreglo desbalanceado. Generalmente sólo un fragmento de 18q se encuentra triplicado. Las manifestaciones clínicas de la trisomía parcial 18q son menos graves que las observadas en la trisomía 18 clásica. Si todo el brazo largo del cromosoma 18 está triplicado, los individuos afectados pueden estar tan afectados como si tuvieran tres copias completas del cromosoma 18.^{75,76}

Diagnóstico

La demostración de un cromosoma 18 extra, en forma pura o de mosaico, o menos comúnmente de una trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 18 en el cariotipo estándar con bandas GTG permite la confirmación del diagnóstico clínico. Se puede realizar diagnóstico prenatal de trisomía 18 por ultrasonido fetal alrededor de la semana 20 y buscar intencionadamente anomalías sugestivas de esta entidad como polihidramnios, retraso en el crecimiento intrauterino, arteria umbilical única, forma anormal del cráneo (en forma de fresa o de limón), quistes del plexo coroideo, defectos cardíacos congénitos, sobreposición de falanges y onfalocele. También son útiles los análisis bioquímicos de tamizaje durante el primero y segundo trimestres de gestación y se puede corroborar el diagnóstico por análisis cromosómico en material obtenido de biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.^{75,76}

Evolución y pronóstico

Un alto porcentaje de fetos muere durante el parto (38.5 %) y los nacimientos pretérmino son más frecuentes que en la población general. Los estudios más recientes reportan un promedio de supervivencia de 3 a 14.5 días, con un porcentaje de supervivencia a las 24 horas del 60-75 % y al primer mes de vida de 22-44 %. Aproximadamente 50 % de los recién nacidos con trisomía 18 mueren en la primera semana y sólo el 5 al 10 % de los pacientes viven hasta el primer año de vida.^{72,73}

Asesoramiento genético

El riesgo de recurrencia para una familia con un niño con trisomía 18 completa es de aproximadamente 1 %. El riesgo de recurrencia en familias con trisomía 18 parcial puede tener un mayor riesgo que para la trisomía completa, dependiendo de la presencia de un rearrreglo cromosómico balanceado en alguno de los padres.⁷⁵

1.11.2 Trisomía 18p

La trisomía 18p aislada es una alteración cromosómica rara, el primer caso fue publicado por Jacobsen y Mikkelsen en 1968 y en la actualidad se han descrito 25 pacientes en la literatura. La trisomía 18p se ha relacionado a segregaciones desequilibradas por translocaciones, duplicaciones, cromosomas marcadores supernumerarios en los padres o anomalías cromosómicas complejas. Debido a estos diferentes mecanismos y a los diferentes tamaños del segmento cromosómico afectado, la trisomía parcial 18p no constituye una entidad fenotípica específica.⁷⁸

La expresión fenotípica varía notablemente y se caracteriza por talla baja, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual leve a moderada y epilepsia. No se han identificado dismorfias o características clínicas específicas en estos pacientes. Se ha sugerido una asociación de infertilidad masculina con la trisomía 18p debido a que de los 25 pacientes reportados, 5 fueron varones de edades entre 21 y 37 años los cuales no tuvieron algún reporte de paternidad y en uno de ellos se confirmó azoospermia no obstructiva.⁷⁹

1.13 Monosomía 18p

También es llamada síndrome de delección 18p, síndrome 18p-, monosomía parcial de 18p o síndrome de Grouchy. Se refiere a la alteración cromosómica que resulta en la ausencia de todo o parte del brazo corto del cromosoma 18. Se describió en 1963 por el genetista Francés Jean de Grouchy y fue el primer ejemplo de monosomía parcial compatible con la vida. Tiene una incidencia aproximada de 1 en 50 000 nacidos vivos. Es más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción de 3:2.⁸⁰

Las manifestaciones del síndrome varían ampliamente de un paciente a otro, excepto por el grupo de pacientes que presentan malformaciones graves pertenecientes al espectro de holoprosencefalia, el diagnóstico puede no ser evidente al nacimiento (Tabla 4). Los pacientes afectados suelen tener talla baja, cuello corto, microcefalia, cara redonda, plana e inexpresiva; el puente nasal es plano y ancho. Las fisuras palpebrales son horizontales, puede haber epicanto, estrabismo, y ptosis uni o bilateral. La boca es amplia y el surco nasolabial es corto. Los dientes suelen tener múltiples caries, ausencia de los incisivos laterales y paladar alto o arqueado. El mentón es pequeño con tendencia a retrognatia en la infancia que normaliza en la etapa adulta.⁸¹

Tabla 4. Principales características observadas en el síndrome de monosomía 18p.

Muy frecuente

Déficit intelectual (gravedad variable)

Retraso en el lenguaje

Talla baja

Frecuente

Características del espectro de holoprosencefalia

Ptosis

Puente nasal ancho

Boca ancha con labio superior delgado

Mandíbula pequeña

Caries excesiva

Pabellones auriculares grandes

Cuello corto y alado

Tronco ancho

Pectusexcavatum

Xifoescoliosis

Raro

Alteraciones de conducta y comportamiento

Enfermedades autoinmunes

Alopecia

Distonia

Modificada de Turleau C. *et al.*, 2008⁸¹

Los pabellones auriculares son grandes con implantación baja y hélix antevertido (Figura 25). El cuello es corto, alado, la implantación del cabello es baja en la parte posterior. El tórax es ancho con teletelia y *pectus excavatum*; las manos son anchas y cortas. Debido a estas últimas características, el fenotipo recuerda a pacientes con síndrome de Turner. El peso promedio se sitúa en el rango normal bajo. La pubertad es normal en la mayoría de los casos y la fertilidad es posible.⁸²

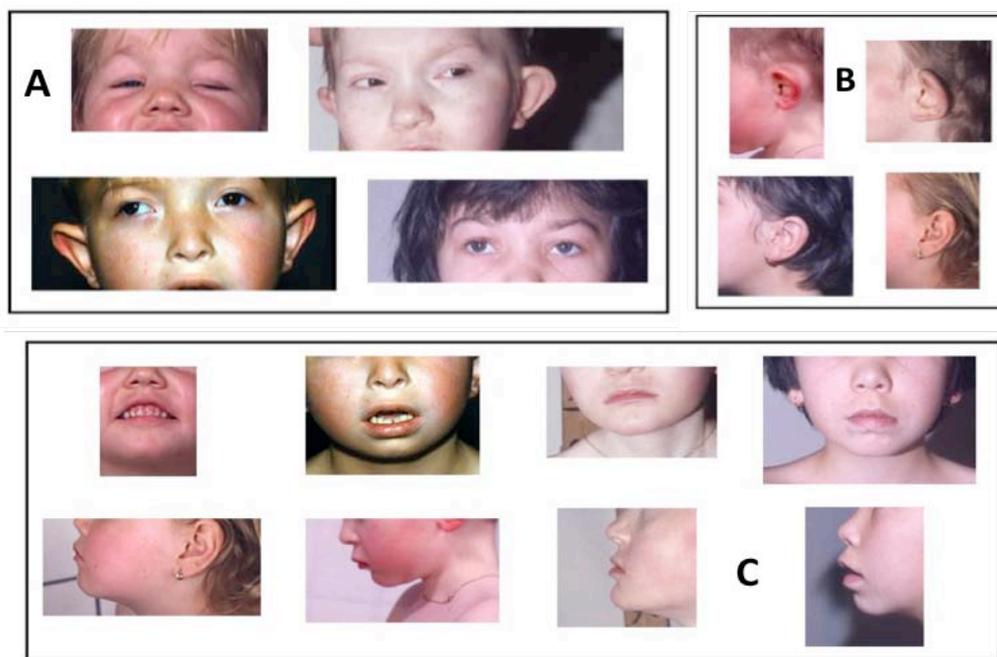


Figura 25. Características faciales de pacientes con síndrome de monosomía 18p. A) Ptosis palpebral. B) Pabellones auriculares prominentes y de baja implantación. C) Hipoplasia mediofacial y boca ancha con labio superior delgado. Imagen modificada de Turleau C. *et al.*, 2008.⁸¹

Retraso en el desarrollo psicomotor

La hipotonía es muy frecuente en etapas tempranas. La discapacidad intelectual es habitual, el coeficiente de inteligencia (IQ) varía entre el 25 y el 75, siendo alrededor de 50 en la mayoría de los casos, aunque algunos pacientes han sido reportados con el desarrollo mental normal. Son frecuentes el retraso en el desarrollo del lenguaje, las habilidades verbales y manuales. Hay marcada lentitud en los movimientos de intención. En algunas ocasiones un comportamiento autista o esquizofrenia puede complicar la deficiencia intelectual. Las crisis convulsivas son raramente observadas.⁸⁰

Defectos tipo holoprosencefalia

La holoprosencefalia consiste en el desarrollo anormal del cerebro anterior y línea media de cara, y se asocia con un amplio espectro fenotípico. Dentro de las alteraciones craneofaciales se encuentran ciclopiya, cebocefalia, labio y paladar hendido bilateral con agenesia de premaxila que está presente en el 10 a 15 % de los casos. Las formas más leves incluyen ausencia de bulbo y tracto olfatorio, agenesia del cuerpo calloso, hipopituitarismo y rasgos faciales menores (hipo o hipertelorismo, puente nasal plano). Se ha observado repetidamente un solo diente incisivo superior central como forma incompleta de holoprosencefalia.⁸²

Malformaciones cardíacas

Las malformaciones cardíacas son poco frecuentes, se observan en el 10 % de los pacientes, con anomalías de la situación del corazón en algunos casos.⁸¹

Malformaciones esqueléticas

Se han reportado varias alteraciones esqueléticas como la escoliosis, cifosis, coxa vara, luxación de cadera y deformidad en pies.⁸¹

Alteraciones en genitales

En los hombres se observa ocasionalmente hipoplasia genital con micropene y criptorquidia.⁸⁰

Alteraciones endocrinológicas

En aquellos pacientes con baja estatura, la deficiencia de la hormona del crecimiento (GH) se encuentra con frecuencia y está justificado el tratamiento con administración exógena de esta hormona. Los pacientes pueden tener tiroiditis que conduce a insuficiencia o tirotoxicosis. Diabetes juvenil y otras enfermedades autoinmunes también se han descrito.⁸⁰

Alteraciones en piel y anexos

Se ha asociado con trastornos cutáneos tales como queratosis pilar, hipotricosis y alopecia areata o alopecia total.⁸¹

Otras alteraciones

También puede haber ausencia de inmunoglobulina A (IgA). La distonía puede aparecer en la adultez temprana.⁸¹

Etiología

El síndrome de delección 18p se debe a la ausencia de todo o parte del brazo corto de un cromosoma 18. La mayoría de los casos (2/3) son deleciones de novo. El brazo corto del cromosoma 18 mide alrededor de 16 Mb y está dividido en tres sub-bandas: p11.1 (adyacente al centrómero), p11.2 (subdividida en p11.21, p11.22 y p11.23) y p11.3 (subdividida en p11.31 y p11.32). Se ha sugerido un punto de ruptura preferencial en 18p11.1 después de un estudio de 25 pacientes con delección de novo de 18p y un aparente punto de ruptura en la región pericentromérica y sólo 7/25 sujetos con una ruptura fuera de esta región. Hasta la fecha no se han reportado deleciones intersticiales.⁸⁰ En el resto de los casos, puede tratarse de una translocación de novo entre el brazo largo de un cromosoma acrocéntrico y el brazo largo del cromosoma 18 que resulta en un cariotipo con 45 cromosomas.

Otras deleciones 18p son la consecuencia de una mala segregación de una translocación parental balanceada con un punto de ruptura en 18p y es acompañado de una trisomía parcial de otro cromosoma. La transmisión familiar de 18p- de uno de los padres a su descendencia ha sido reportada en al menos 6 casos, la mayoría de ellos con una transmisión materna. La delección de 18p aparece en ocasiones como parte de un anillo del cromosoma 18 o después de la recombinación en una inversión pericéntrica que conduce a una monosomía 18p asociado a una trisomía 18q.⁸¹

Correlación Genotipo-fenotipo

Se ha sugerido la existencia de una región crítica entre 18p11.1 y 18p11.21 luego de observar que tres pacientes con una delección distal a este segmento tuvieron un desarrollo mental normal o limítrofe. La cara redonda se ha mapeado a una región distal que comprende 1.6 Mb del brazo corto del cromosoma 18, el retraso en el crecimiento y convulsiones a la región distal de 8Mb; y ptosis y cuello corto a la mitad proximal de 18p.⁸²

Genes relevantes

La holoprosencefalia se asocia a pérdida la región crítica localizada en 18p11.3, que involucra al gen *TGIF*.⁵⁸ *DYT7*, uno de los genes para distonía se ha ubicado también en 18p. Estudios de ligamiento han implicado la región 18p11.2 a trastornos bipolares y esquizofrenia con un efecto de origen parental, el gen *GNAL* es el principal candidato.⁸⁰

Diagnóstico

Además de realizar el diagnóstico con el fenotipo y el análisis citogenético, es recomendable utilizar otro método más sensible como el FISH para determinar el tamaño o región exacta implicada y ayudar a caracterizar deleciones parciales que pueden acompañarse de trisomía de otro cromosoma. Otros métodos que pueden emplearse son CGH y aCGH. La monosomía 18p puede ser detectada prenatalmente por un estudio citogenético que incluya FISH de una muestra de amniocentesis o de vellosidades coriónicas.⁸¹

Pronóstico

El pronóstico es pobre para la mayoría de los pacientes con malformaciones severas del sistema nervioso central, la mayoría de ellos mueren en el periodo neonatal. El retraso en el desarrollo es la principal causa de morbilidad. Se debe realizar una evaluación completa en todas las áreas cognitivas antes de que un pronóstico definitivo sea determinado. Generalmente no se encuentra la deleción 18p en abortos del tercer trimestre, lo cual sugiere que esta alteración cromosómica no es letal.⁸⁰

Asesoramiento genético

La deleción ocurre *de novo* en alrededor del 85 % de los pacientes y el porcentaje restante comprende los casos que resultan de errores en la segregación de un rearrreglo cromosómico parental. Para los casos que se presentan *de novo* el riesgo de recurrencia para los hermanos no se incrementa sobre el riesgo de la población general, sin embargo se debe considerar al brindar el asesoramiento genético el mosaicismo críptico que pueda estar presente en alguno de los padres. El riesgo de recurrencia es significativo si un rearrreglo estructural está presente en uno de los padres, el más frecuentemente observado es una translocación balanceada, seguido de la inversión pericéntrica; en esos casos, el riesgo de recurrencia depende del tipo de alteración cromosómica y del tamaño de los segmentos reorganizados. Para algunos rearrreglos existe un riesgo alto, ya sea para una monosomía o para una trisomía 18p. Si uno de los padres es portador de una deleción 18p, el riesgo de recurrencia para los hermanos puede ser tan alto como el 50 % si la deleción 18p está presente en un estado homogéneo en el padre, o mínimo si la deleción 18p está presente en un estado de mosaico. El riesgo empírico de que un portador heterocigoto de una inversión pericéntrica del cromosoma 18, tenga descendencia con un rearrreglo desbalanceado y por tanto, tenga malformaciones, se estima en alrededor de 5 a 10 %.⁸¹

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El análisis integral de pacientes con malformaciones congénitas y alteraciones del desarrollo incluye el descartar alteraciones cromosómicas, entre ellas los rearrreglos estructurales. Las alteraciones estructurales que afectan al cromosoma 18 incluyen del(18q), del(18p) y r(18) entre otras y se presentan con una incidencia de 1/40 000 nacidos vivos, el fenotipo asociado es variable con implicaciones importantes para el diagnóstico, manejo y pronóstico.⁸³ En esta tesis se analizan dos casos con alteraciones del cromosoma 18 en relación al abordaje clínico, citogenético y molecular, estableciendo las características clínicas asociadas a cada uno de ellos y sus implicaciones a nivel citogenético molecular.

3 JUSTIFICACIÓN

En la literatura se han reportado casos con diversas alteraciones cromosómicas estructurales del cromosoma 18, si bien los casos comparten características clínicas dependiendo de las regiones afectadas cada uno tiene particularidades que requieren de un abordaje integral que permita definir sus características clínicas y las alteraciones cromosómicas involucradas. Su estudio aporta conocimiento nuevo, lo que permite establecer una correlación fenotipo-cariotipo, un mejor manejo y pronóstico de estos pacientes, además de dar asesoramiento genético con bases moleculares. En esta tesis se describen dos casos con alteraciones estructurales del cromosoma 18 correspondientes a un paciente con cromosoma recombinante con trisomía 18q y monosomía 18p, derivado de una inversión del cromosoma 18 materna, así como un caso con t(18;21) que originó monosomía 18p pura.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Describir las alteraciones clínicas, citogenéticas y moleculares de dos casos con alteración estructural del cromosoma 18 correspondiendo el *propositus* 1 a un caso con un cromosoma 18 recombinante derivado de la inversión materna de un cromosoma 18 y la propósita 2 a un caso de translocación de brazos completos entre los cromosomas 18 y 21.

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas presentes en un paciente con cromosoma 18 recombinante derivado de una inversión pericéntrica materna 46,XX,inv(18)(p11.2;q21.3) y que presenta trisomía parcial 18q y monosomía parcial 18p.
- Caracterizar citogenética y molecularmente los rearrreglos citogenéticos presentes en el paciente con el cromosoma 18 recombinante y el cromosoma 18 invertido en su madre.
- Establecer la correlación entre el fenotipo del paciente y las regiones cromosómicas implicadas.
- Describir las características clínicas presentes en una paciente con dic(18;21)(p11.2; p11.2) que originó monosomía 18p pura.
- Caracterizar citogenética y molecularmente los rearrreglos citogenéticos presentes en la paciente.
- Establecer la correlación entre el fenotipo de la paciente y las regiones cromosómicas implicadas.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

Los pacientes que se describen en esta tesis fueron referidos a la consulta de Genética, el primer caso por retraso psicomotor y dismorfias; la paciente 2 fue referida de otra institución con un cariotipo anormal para realizar seguimiento y manejo. En ambos pacientes se realizó historia clínica y previo consentimiento informado (Anexo III) se llevó a cabo estudio citogenético con técnica de bandas GTG y FISH a partir de cultivos de linfocitos de sangre periférica.

6 PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO 1

6.1 Descripción clínica del caso 1

Masculino actualmente de 4 años de edad (Figura 26, individuo III.1) conocido los 7 meses de edad al ser referido por retraso psicomotor y síndrome dismórfico.

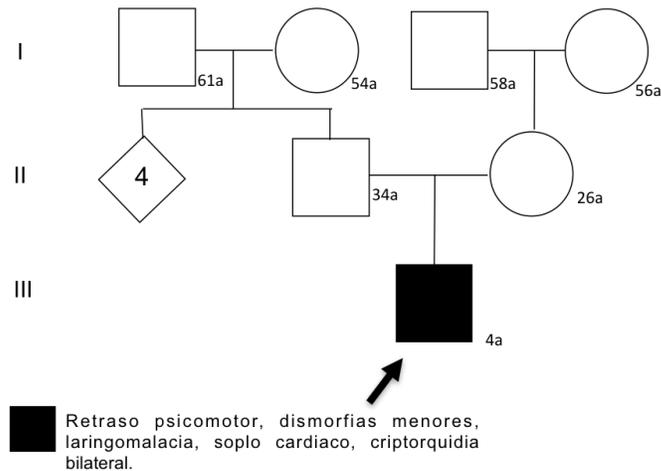


Figura 26. Árbol genealógico del *propositus*.

Antecedentes heredofamiliares: Padres jóvenes, no consanguíneos (Figura 26). Antecedentes personales no patológicos: Sonrisa social 4m, sostén cefálico 6m, balbuceo: 11m. Actualmente (4 años) no presenta lenguaje, deambulación ni control de esfínteres. Antecedentes personales patológicos: negados al momento del estudio.

Exploración física (4 años 1 mes): Peso: 9.5 kg(<P5), talla: 79 cm (<P5), PC 43 cm (<P5), microcefalia, cara redonda, cejas ralas, *telecantus*, fisuras palpebrales horizontalizadas, manchas hipocrómicas en párpados, nariz con dorso recto y punta redonda, hipoplasia medifacial, con *filtrum* largo mal definido, cavidad oral íntegra, mentón pequeño, pabellones auriculares de adecuada implantación con apéndice preauricular izquierdo y cuello corto. *Pectum carinatum*, tórax asimétrico, área cardiopulmonar con soplo sistólico, escoliosis dorsolumbar, genitales masculinos con testículo izquierdo en canal inguinal, extremidades hipotróficas, íntegras, con hipertonia y rigidez (Figura 27).



Figura 27. Fenotipo del paciente 1 (individuo III.1, Figura 26) a la edad de 4 años 1 mes. Destaca la cara redonda, la hipoplasia mediofacial, el cuello corto y ancho, el tórax con *pectum carinatum*.

El abordaje integral del paciente demostró paladar hendido submucoso, laringomalacia severa diagnosticada por laringoscopia directa con realización de supraglotoplastía. Hipotiroidismo al año 6 meses de edad en tratamiento y vitiligo en ambos párpados. El estudio de resonancia magnética de encéfalo reportó datos sugestivos de encefalopatía quística. El ecocardiograma mostró persistencia del conducto arterioso y comunicación interventricular, por tomografía axial computarizada de tórax se estableció *pectum carinatum*, hemivértebra de cuerpo vertebral T10 e hipoplasia de T11 que condiciona escoliosis dorsolumbar. Asimismo se realizó gammagrama de vaciamiento gástrico con identificación de datos de microaspiración pulmonar. Se diagnosticó reflujo gastroesofágico hasta el tercio medio del esófago por estudio de serie esófago gastro duodenal.

6.2 Resultados del estudio cromosómico del caso 1

Debido al retraso psicomotor y dismorfias se realizó estudio de cariotipo con técnica de bandas GTG al *propositus* el cual identificó el siguiente complemento cromosómico: 46,XY,add(18)(p11.2). Con el resultado anterior se determinó que el *propositus* es un individuo masculino con material adicional de origen desconocido en el brazo corto del cromosoma 18 (Figura 28).

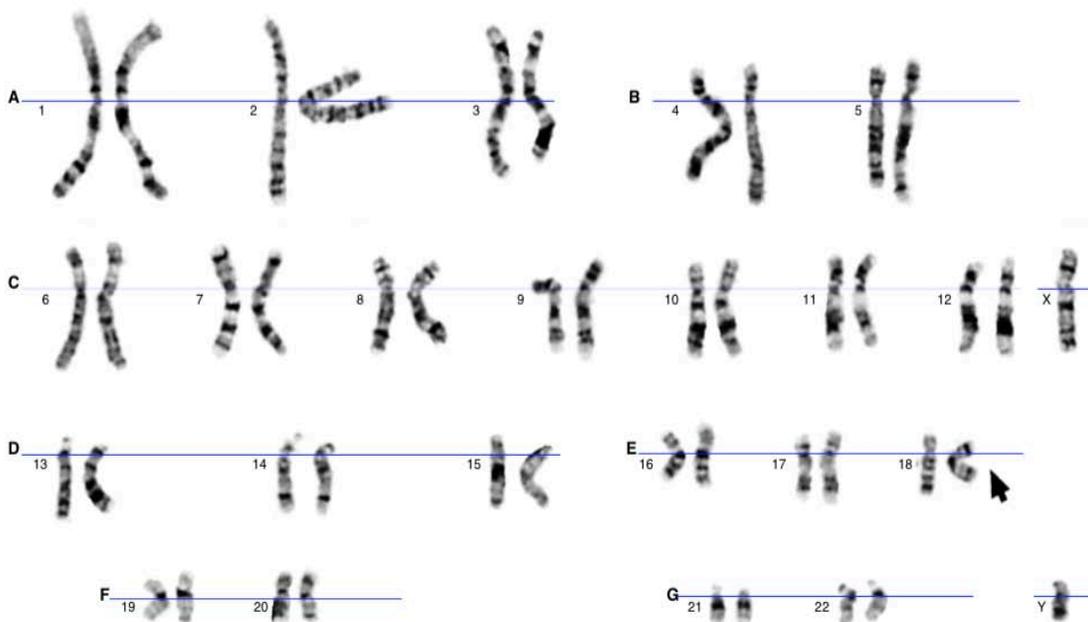


Figura 28. Cariotipo del *propositus* (individuo III.3, Figura 26) con técnica de bandas GTG. La flecha señala el material adicional en 18p. Biól. Linda Beatriz Muñoz Martínez, Laboratorio de Citogenética, Departamento de Genética, HIMFG.

Ante el resultado anterior se indicó análisis cromosómico con técnica de bandas GTG a los padres del paciente el cual fue 46,XY en el padre (individuo II.2, Figura 26), y el estudio cromosómico de la madre (individuo II.3, Figura 26) tuvo el siguiente resultado:

46,XX,inv(18)(p11.2;q21.3).

La fórmula cromosómica descrita corresponde a un individuo femenino con una inversión pericéntrica en el cromosoma 18, con puntos de ruptura en 18p11.2 y en 18q21.3 (Figuras 29 y 30).

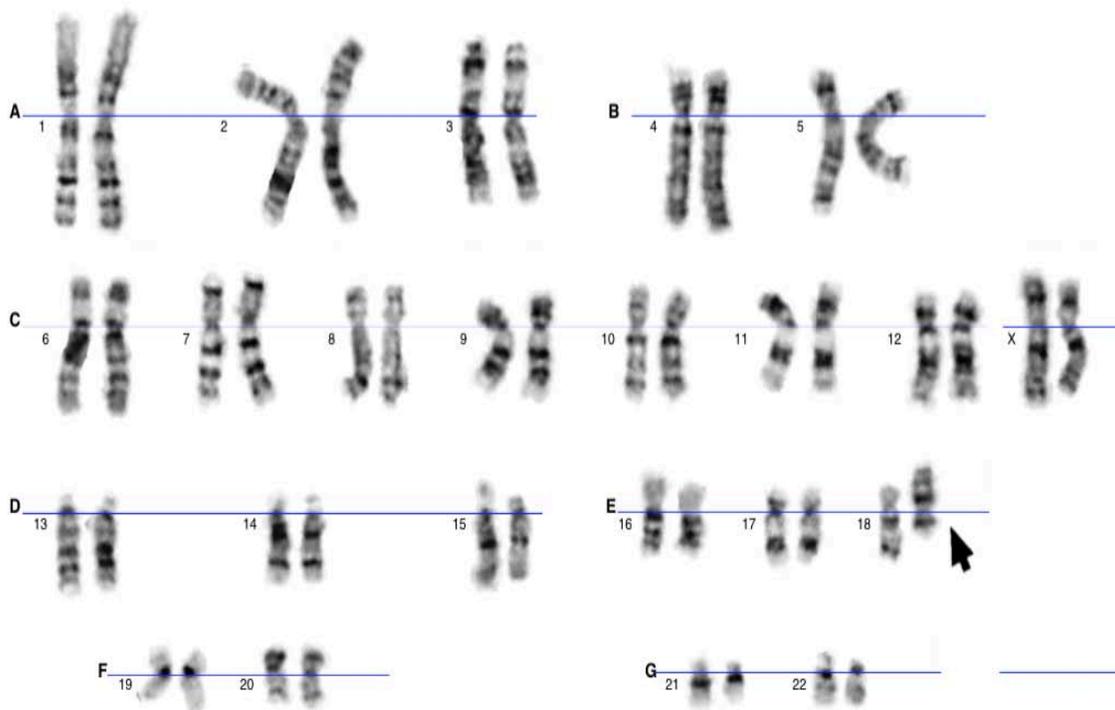


Figura 29. Cariotipo con técnica de bandas GTG de la madre del *propositus* (individuo II.3, Figura 29). La flecha indica la inversión pericéntrica en el cromosoma 18 Biól. Linda Beatriz Muñoz Martínez, Laboratorio de Citogenética, Departamento de Genética, HIMFG.

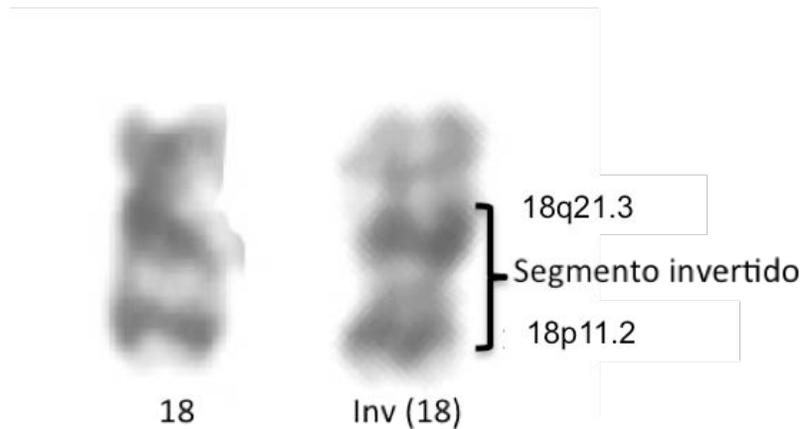


Figura 30. Cariotipo parcial mostrando los cromosomas 18 de la madre del *propositus*. En el cromosoma con la inversión pericéntrica se señalan los puntos de la inversión (Biól. Linda Beatriz Muñoz Martínez, Lab. de Citogenética, Depto. de Genética, HIMFG).

Ante estos resultados, era necesario conocer si la inversión pericéntrica del cromosoma 18 que presentaba la madre del paciente provenía de alguno de los abuelos maternos del *propositus*, sólo se pudo realizar cariotipo a la abuela materna el cual fue 46,XX.

Para caracterizar el rearrreglo cromosómico se realizó análisis de FISH utilizando la sonda centromérica CEP18 SpectrumAqua (D18Z1) y la sonda subtelomérica 18q TelVysion 18q SpectrumOrange (18QTEL) para el cromosoma 18 de acuerdo a las indicaciones del fabricante (TelVysion, Vysis Abbott, Inc. Abbott Park, IL, USA); este análisis fue realizado por la M. en C. Laura Gómez Laguna (Servicio de Genética, Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga) y por la Biol. Karem Nieto Martínez (Facultad de Medicina, UNAM) (Anexo II).

El análisis con sonda centromérica en el cromosoma materno evidenció el cambio de posición del centrómero por la inversión el cual se muestra en la Figura 31.

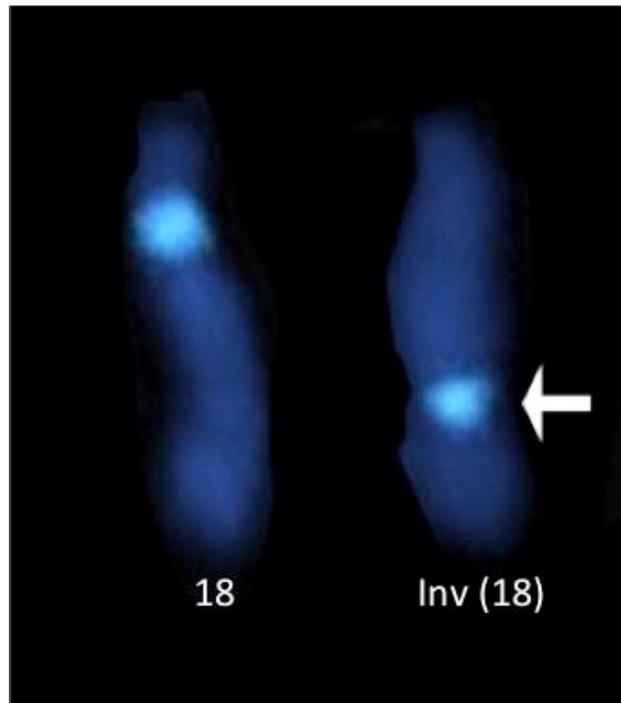


Figura 31. Análisis por FISH con sonda centromérica realizado en cromosomas 18 maternos. La flecha indica el cambio de posición del centrómero por la inversión pericéntrica. M. en C. Laura Gómez Laguna (Servicio de Genética, Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga) y Biol. Karem Nieto Martínez (Facultad de Medicina, UNAM).

El análisis por FISH con sondas subtelo méricas reveló en el cromosoma derivativo del *propositus* dos señales para 18q, lo que corroboró que este cromosoma es un recombinante de la inversión materna con trisomía 18q terminal. La fórmula cromosómica resultante es:

46,XY,der(18).ish rec(18)dup(18q)inv(18)(p11.2q21.3)(18QTEL+,CEP18+;18QTEL+)mat (Figura 32).

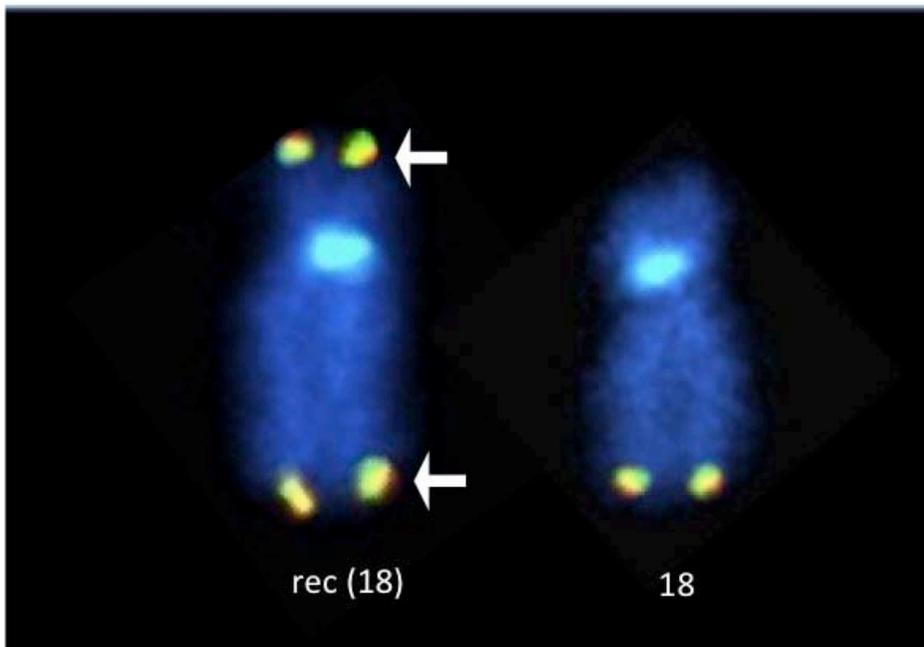


Figura 32. Análisis por FISH con sonda subtelo mérica realizado en el paciente 1. Las flechas indican las dos señales para 18q en el recombinante y se observa una señal de 18 q en el cromosoma normal. Las señales en azul corresponden al centrómero del cromosoma 18. M. en C. Laura Gómez Laguna (Servicio de Genética, Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga) y Biol. Karem Nieto Martínez (Facultad de Medicina, UNAM).

6.3 Discusión del caso clínico 1

En este trabajo se describe el caso familiar de un paciente con alteraciones en el desarrollo y malformaciones congénitas con un recombinante generado en la meiosis materna por aneusomía de recombinación secundaria a cariotipo materno, 46,XX,inv(18)(p11.2q21.3). El análisis por FISH permitió caracterizar el cromosoma recombinante, el cual correspondió al recombinante con trisomía 18q y monosomía 18p.

Existen reportes en la literatura de recién nacidos vivos con recombinantes para todos los autosomas, incluido el cromosoma 18 y el recombinante con monosomía parcial 18p y trisomía parcial 18q.^{84,85,87,89,91,92} La delección parcial del brazo corto del cromosoma 18 es una aberración cromosómica común, mientras que la duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 18 es infrecuente.^{85,87}

En su forma clásica la monosomía 18p se caracteriza por déficit intelectual, retraso en el desarrollo, cara redonda, pabellones auriculares dismórficos, boca amplia con anormalidades dentales y malformaciones del sistema nervioso central, de ojos, corazón, genitales y extremidades.⁸⁰ La holoprosencefalia puede estar presente en el 10 a 15 % de los pacientes y los defectos cardíacos pueden ocurrir en menos del 10 %.⁸¹ El pronóstico es malo para los que tienen alteraciones tipo holoprosencefalia, pero aquellos individuos que no tienen esta alteración tienen mejor supervivencia y expectativa de vida.⁸⁰

Por otro lado, la trisomía 18q se caracteriza por el fenotipo del síndrome de Edwards o trisomía 18. Este tipo de trisomía constituye aproximadamente 2 % de todos los casos de trisomía 18. La localización y el tamaño del segmento triplicado puede explicar la variabilidad del fenotipo.⁷⁵

En nuestro paciente se encuentran características clínicas de ambos síndromes debido a que presenta un cromosoma recombinante con pérdida del segmento terminal de 18p y duplicación de la región 18q distal. Los datos clínicos de nuestro *propositus* que se asocian a la monosomía parcial 18p son: alteraciones en la sustancia blanca observada en la resonancia magnética de encéfalo, cara redonda, hipoplasia mediofacial, comisuras bucales descendentes, filtrum largo y cuello corto y ancho.

Por otro lado, las manifestaciones clínicas que se asocian a trisomía parcial 18q son los apéndices preauriculares que no están descritos en la monosomía parcial 18p, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y las hemivértebras.

Algunas características fenotípicas presentes en el paciente 1 se han descrito en ambos síndromes (monosomía parcial 18p y trisomía parcial 18q). Éstas incluyen: el retraso en el desarrollo psicomotor; la talla y el peso bajos; el déficit intelectual; la hipotonía; la microcefalia; la ptosis; el paladar hendido submucoso; el *pectum carinatum*; y la criptorquidia. La cardiopatía, aunque ha sido reportada en los dos síndromes, es más frecuente en la trisomía 18q y forma parte del fenotipo del síndrome de Edwards.^{75,81}

El paciente no presentó el cuadro clínico completo de trisomía 18q ni de monosomía 18p, el fenotipo observado fue el resultado de la combinación de ambos y al realizar la comparación de su fenotipo con lo ya descrito en la literatura; se demuestra gran variabilidad en la expresión debido tanto a haploinsuficiencia de una región como al exceso de dosis génica de la otra.

La gran mayoría de los pacientes con un cromosoma recombinante del cromosoma 18 reportados en la literatura tienen múltiples anomalías congénitas, alta morbilidad y, en ocasiones, un pronóstico letal a corto plazo.^{86, 88, 91,92 93}

En la Tabla 5 se resume las características clínicas y citogenéticas de nuestro paciente comparadas con los síndromes ya conocidos de monosomía 18p y la trisomía 18q. En la Tabla 6 se muestra la comparación de los datos clínicos del *propositus* 1 con los de otros pacientes reportados en la literatura del recombinante con monosomía 18p y trisomía 18q.

Tabla 5. Comparación de los datos clínicos asociados en el síndrome 18p- y 18q+ con los presentes en el paciente 1.

Datos clínicos y citogenéticos	Síndrome 18p-	Síndrome 18q+	Paciente 1
Segmento monosómico	18p11.1- 18pter	NA	18p11.2-pter
Segmento trisómico	NA	18q12.1-18q21.2 18q22.33-18qter	18q21.3-qter
RDPM	+	+	+
Talla baja	+	+	+
Peso bajo	+	+	+
Déficit intelectual	+	+	+
Hipotonía neonatal	+	+	+
Hipertonía en etapas tardías	-	+	+
Crisis convulsivas	+	+	-
Malformaciones de SNC	+	+	-
Alteraciones en sustancia blanca	-	+	+
Microcefalia	+	+	+
Occipucio prominente	-	+	-
Cara redonda	+	-	+
Cara asimétrica	-	-	+
Hipertelorismo	+	+	+
Ptosis	+	+	+
Estrabismo	+	+	-
Hipoplasia mediofacial	+	-	+
Filtrum largo	-	-	+
Comisuras bucales descendentes	+	-	+
Paladar hendido submucoso	+	+	+
Micrognatia	+	+	-
Pabellones auriculares dismórficos	+	+	-
Apéndices preauriculares	-	+	+
Cuello corto	+	+	+
Laringo/Traqueomalacia	-	-	+
Defectos torácicos	+	+	+
Cardiopatía congénita	+	+	+
ERGE	-	+	+
Hernia inguinal	-	+	-
Malformaciones renales	-	+	-
Malformaciones genitales	+	+	-
Criptorquidia	+	+	+
Escoliosis/ Xifosis	+	+	+
Hemivértebras	-	+	+
Clinodactilia	+	+	+
Sobreposición digital	-	+	-
Calcáneo prominente	-	+	-

+: característica presente, -: característica ausente, NA: no aplica, RDPM: retraso en el desarrollo psicomotor.

Tabla 6. Datos clínicos y citogenéticos del *propositus* y de pacientes con monosomía 18p y trisomía 18q derivados de una inversión pericéntrica del cromosoma 18 reportados en la literatura.

Datos clínicos y citogenéticos	Vianna-Morgante et al. (1976)	Asano et al. (1991)	Ayukawa et al. (1994)	Israels et al. (1996)	Kariminejad et al. (2011)	Vermeulen et al. (2005)	Zamani et al. (2013) Paciente 1	Zamani et al. (2013) Paciente 2	Paciente 1
Origen inversión	mat	mat	mat	pat	mat	pat	pat	mat	mat
Segmento monosómico	18p11-pter	18p11.2-pter	18p11.2-pter	18p11.2-pter	18p11.2-pter	18p22-pter	18p11.31-32	18p11.31-32	18p11.2-pter
Segmento trisómico	18q21-qter	18q21.3-qter	18q12.2-qter	18q21.1-qter	18q21.33-qter	18q23-qter	18q21.2-18q23	18q21.1-qter	18q21.3-qter
Edad	3a	7a	RN	NR	5a	14a	RN	RN	4a
Género	F	M	F	M	M	M	M		M
RDPM	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Talla baja	+	NR	NR	NR	-	-	-	-	+
Peso bajo	NR	NR	NR	NR	-	-	-	-	+
Déficit intelectual	+	+	-	+	L	-	NR	NR	+
Hipotonía neonatal	+	+	NR	-	-	-	+	+	+
Hipertonia en etapas tardías	NR	-	NR	NR	-	-	-	-	+
Crisis convulsivas	NR	NR	NR	NR	-	-	-	NR	-
Malformaciones de SNC	NR	-	-	-	-	-	-	-	-
Alteraciones en sustancia blanca	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Microcefalia	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Occipucio prominente	NR	+	-	-	-	-	+	+	-
Cara redonda	NR	-	+	-	-	-	-	+	+
Cara asimétrica	+	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Hipertelorismo	NR	NR	+	+	-	-	-	+	+
Ptosis	+	NR	NR	NR	+	-	NR	NR	+
Estrabismo	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	-
Hipoplasia medifacial	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+

+: característica presente; -: característica ausente; a: años; F: femenino; M: masculino; mat: materno; L: Capacidad intelectual límite; NA: no aplica; NR: no reportado; RN: recién nacido; pat: paterno.

Continuación Tabla 6. Datos clínicos y citogenéticos del *propositus* y de pacientes reportados en la literatura con 18p- y 18q+ derivados de una inversión pericéntrica del cromosoma 18.

Datos clínicos y citogenéticos	Vianna-Morgante et al. (1976)	Asano et al. (1991)	Ayukawa et al. (1994)	Israels et al. (1996)	Kariminejad et al. (2011)	Vermeulen et al. (2005)	Zamani et al. (2013) Paciente 1	Zamani et al. (2013) Paciente 2	Paciente 1
Filtrum largo	NR	+	+	+	-	-	+	+	+
Comisuras bucales descendentes	NR	-	+	-	+	-	+	-	+
Paladar hendido submucoso	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Micrognatia	+	+	+	+	-	-	+	+	-
Pabellones auriculares dismórficos	+	+	+	-	-	-	+	+	-
Apéndices preauriculares	-	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Cuello corto	NR	-	+	+	-	-	+	+	+
Laringo/Traqueomalacia	NR	-	+	+	-	-	+	+	+
Defectos torácicos	+	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Cardiopatía congénita	-	-	-	+	-	-	+	+	+
ERGE	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Hernia inguinal	NR	NR	-	-	-	-	+	+	-
Malformaciones renales	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	-
Malformaciones genitales	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Criptorquidia	NA	NR	NR	NR	-	-	+	NR	+
Escoliosis/ Xifosis	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Hemivértebras	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	+
Clinodactilia	-	+	+	-	-	-	-	+	+
Sobreposición digital	NR	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	-
Calcáneo prominente	+	NR	NR	NR	-	-	NR	NR	-
Hipoplasia ungueal	NR	NR	+	NR	-	-	+	+	-

+: característica presente; -: característica ausente; a: años; F: femenino; M: masculino; mat: materno; L: Capacidad intelectual limítrofe; NA: no aplica; NR: no reportado; RN: recién nacido; pat: paterno.

La región 18q11.2-qter ha sido sugerida como la región crítica para la expresión del fenotipo de la trisomía 18,⁷⁵ sin embargo, Bugoshian propuso la presencia de dos regiones críticas, una proximal que va de 18q12.1-18q21.2 y otra más distal que va de 18q22.33-18qter.⁷² También se ha descrito que la participación de algunos genes en el brazo corto del cromosoma 18 o en la región de 18q11.1 puede influir en la expresión del fenotipo completo de la trisomía 18.⁷⁵ Wilson basado en la revisión de duplicaciones de diferentes regiones 18q, sugirió que no hay una región suficiente para producir el fenotipo en la trisomía 18.⁹⁴ También se ha sugerido que el fenotipo de la trisomía 18 resulta de la interacción entre varias regiones del cromosoma 18, las cuales pueden producir manifestaciones clínicas distintas cuando están duplicadas o deletadas.⁷⁵

Como se aprecia en la Tabla 5, el segmento cromosómico triplicado en el *propositus* es 18q21.3-qter, es más extenso que la región crítica 18q22.33-18qter para el síndrome de trisomía 18 descrita por Bugoshian.⁷² Sin embargo, el paciente no presentó todas las manifestaciones clínicas del síndrome de Edwards. Esto puede deberse a que el paciente no tuvo ganancia de material cromosómico en una de las regiones críticas para el síndrome que es 18q11.2-qter ni en la otra región crítica que es 18q12.1-18q21.2, además de considerar que el fenotipo del paciente es también por la acción sinérgica de la trisomía 18q y de la monosomía 18p.

En la literatura se han hecho comparaciones entre la gravedad de los datos clínicos que presentan los pacientes con monosomía 18p y trisomía 18q. Vermeulen describió una familia con inversión pericéntrica del cromosoma 18 inv (18)(p11.22q23) y tres individuos heterocigotos para un recombinante dup(18p)/del(18q) o para el que presenta dup(18q)/del(18p). Estos individuos mostraron dificultad para el aprendizaje leve y trastorno de la personalidad. El paciente con dup(18q)/del(18p) tuvo un fenotipo más leve que los dos pacientes con dup(18p)/del(18q), y se observó que las deleciones 18q cursan con una deficiencia intelectual más severa que las deleciones 18p.⁹² Mejía-Baldotano también reportó un paciente con dismorfias menores, talla baja y obesidad, y deficiencia intelectual diagnosticada a la edad de 8 años.⁹³ Posteriormente, basándose en su propia observación y en la de Mejía-Baldotano, Vermeulen sugirió que la menor gravedad de las manifestaciones clínicas encontrada en los pacientes con recombinante para la dup(18q)/del(18p) podía ser explicada por el hecho de que la región 18pter contiene una menor densidad de genes que el promedio para los autosomas o al menos un número bajo de genes candidatos que afectan el desarrollo, el mantenimiento y el funcionamiento del sistema nervioso central.⁹²

En el caso de nuestro *propositus* 1, el segmento cromosómico perdido de 18p comprende 18p11.2-pter y es menor a la región crítica 18p11.1-18pter para la expresión clínica del síndrome de la monosomía 18p, lo cual pudiera explicar por qué nuestro paciente no tuvo todo el cuadro clínico completo de la monosomía 18p. Otras hipótesis propuestas para explicar la falta de consecuencias clínicas en los casos de grandes deleciones 18pter, y que puede considerarse para nuestro paciente, es la presencia de copias de otros genes con función similar localizados por todo el genoma, la haplosuficiencia de la mayoría de los genes y la posibilidad de inactivación de la región cromosómica como resultado de la impronta genómica, por lo que la deleción de ese segmento no es dañina.⁸⁵

Como se aprecia en la Tabla 6, el retraso en el desarrollo psicomotor se encontró en el 77.77 % de los recombinantes del cromosoma 18 reportados en la literatura, siendo éste el dato clínico más frecuente entre los pacientes. Llama la atención que pese a que las alteraciones del sistema nervioso central se han reportado tanto en el síndrome de 18p- como en el síndrome 18q+, ningún paciente con recombinante del cromosoma 18 presentó malformaciones a este nivel.

La cardiopatía congénita fue reportada en el 44.4 % de los casos, en el 10 % no se reportó si había esta alteración y el 40 % no tuvo alteraciones cardíacas. La cardiopatía se asocia a la trisomía 18 en el 80 % de los casos y a la monosomía 18p en el 10 % de los casos, por tanto pudiera considerarse que en el caso de nuestro paciente, es más probable que la alteración cardíaca se deba a la trisomía 18q. Sin embargo, no puede descartarse un efecto sinérgico de ambas alteraciones cromosómicas para la expresión de la cardiopatía.

Un aspecto sobresaliente es que la larigomalacia y/o traqueomalacia no es un dato clínico reportado de forma habitual en el síndrome de monosomía 18p ni en la trisomía 18q; no obstante, estuvo presente en nuestro paciente y en cuatro pacientes con recombinante del cromosoma 18, lo que representa el 55.5 % de los casos. Este punto no se había resaltado en reportes previos, únicamente al respecto, Israels reporta el estridor como un dato frecuente en pacientes con síndrome 18p-/18q+.⁸⁹

6.4 Asesoramiento genético del caso 1

Es muy importante considerar el asesoramiento genético que se brindó a la familia, ya que la madre es portadora de una inversión pericéntrica del cromosoma 18 y deseaba conocer el riesgo de recurrencia para un nuevo embarazo. En la Figura 33 se esquematiza al cromosoma 18 materno y los puntos de ruptura de la inversión pericéntrica.

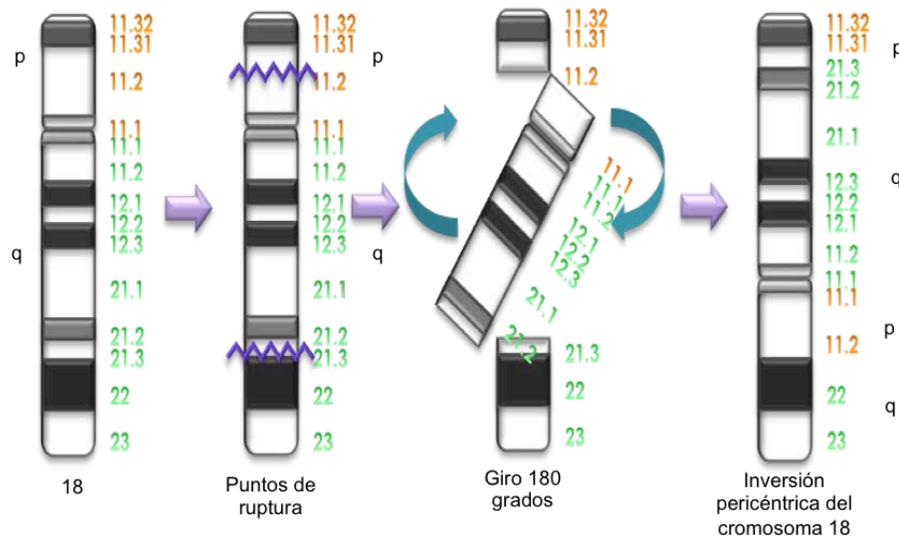


Figura 33. Puntos de ruptura y mecanismo de la inversión cromosómica pericéntrica en el cromosoma 18 materno. Los números en color naranja corresponden a *loci* en brazo corto, los números en color verde corresponden a *loci* en brazo largo.

En las inversiones pericéntricas se forman gametos viables portadores y no portadores de este rearrreglo, y como consecuencia de los entrecruzamientos meióticos en el lazo de inversión se formarán gametos por aneusomía de recombinación con duplicaciones y deleciones que producirán efectos fenotípicos adversos.

Las cuatro gametos posibles para la madre del paciente 1 con cromosoma 18 con inversión pericéntrica cuando hay recombinación en la región invertida serán: 1) normal, 2) invertido, 3) recombinante con duplicación de brazo corto y deleción de brazo largo, y 4) recombinante con duplicación de brazo largo y deleción de brazo corto. En la Figura 34 se muestra el asa de inversión generada por el alineamiento de los cromosomas 18 normal e invertido y los gametos normales y generados por aneusomía de recombinación.

En el primer caso, la descendencia será sana y no portadora de la inversión. En el segundo caso, se espera que la descendencia sea portadora de la inversión pero sin alteraciones en el fenotipo. Con respecto a los recombinantes, se espera que si estos gametos son fecundados, los productos presentarán anomalías en su desarrollo y los datos clínicos de $\text{dup}(18)(\text{p}11.2 \rightarrow 18\text{pter})/\text{del}(18)(\text{q}21.3 \rightarrow \text{qter})$ o $\text{dup}(18)(\text{q}21.3 \rightarrow \text{qter})/\text{del}(18\text{p})(\text{p}11.2 \rightarrow 18\text{pter})$. El riesgo empírico de que un portador heterocigoto de una inversión pericéntrica del cromosoma 18 sin manifestaciones clínicas tenga descendencia, con un rearrreglo desbalanceado y malformaciones, se estima en alrededor del 5-10 %.^{84,88}

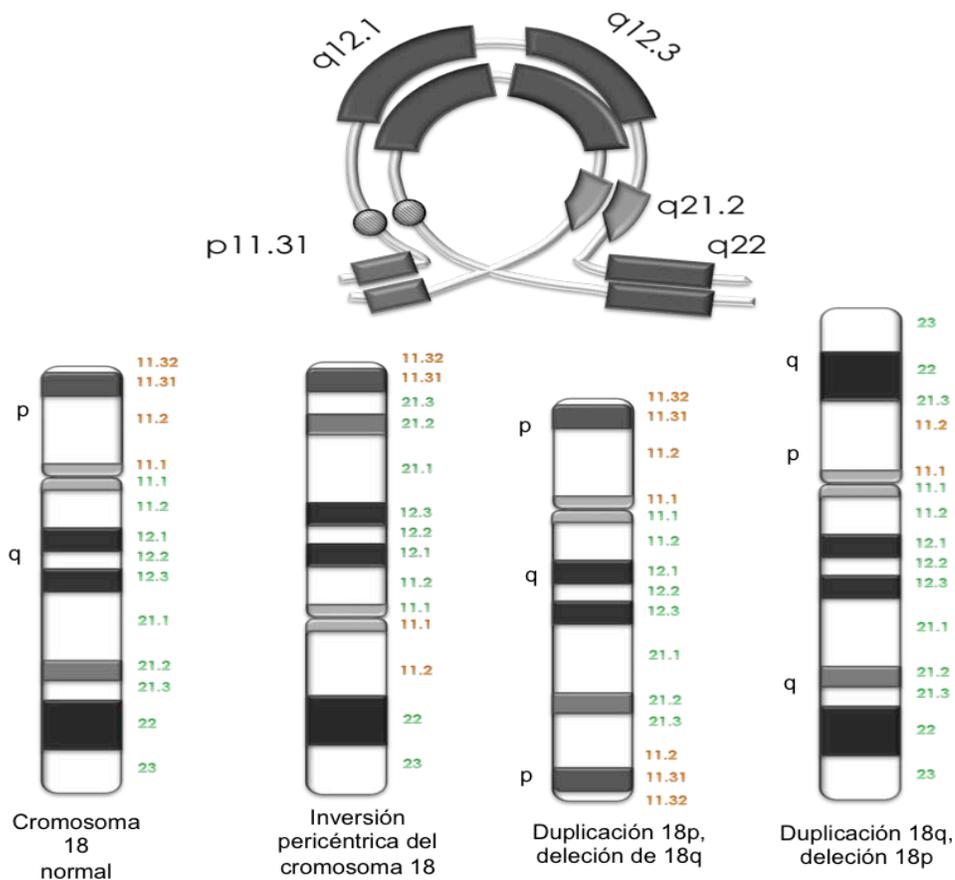


Figura 34. Imagen superior: asa o lazo de inversión formada por el par materno de un cromosoma 18 normal y un cromosoma 18 invertido. Imagen inferior: Posibles gametos que se originan cuando existe recombinación entre cromátidas normales e invertidas. Los números en color naranja corresponden a *loci* en brazo corto; los números en color verde corresponden a *loci* en brazo largo.

7 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO 2

7.1 Descripción clínica del caso 2

Paciente femenino de 9 años 7 meses (individuo III.3, Figura 35) acudió por primera vez al HIMFG al mes de edad por presentar peso y talla bajos, retraso en el desarrollo psicomotor, labio y paladar hendido derecho, comunicación interauricular, comunicación interventricular y persistencia del conducto arterioso. Cuenta con cariotipo extra institucional el cual se reportó como: 45,XX,t(18;21)(p11;p11).

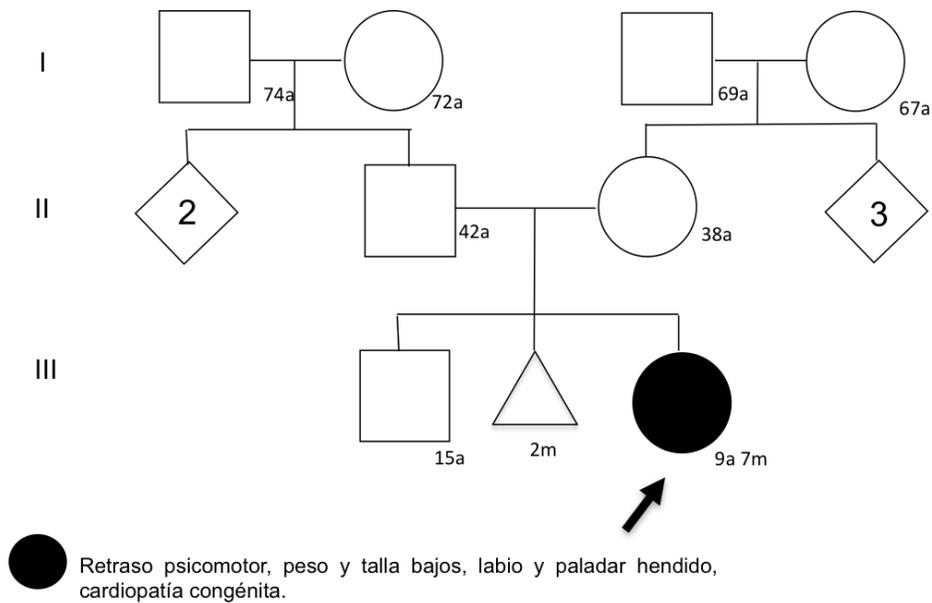


Figura 35. Árbol genealógico de la propósita.

Antecedentes heredofamiliares: Padres jóvenes, no consanguíneos.

Antecedentes perinatales: Producto de G3, percepción del embarazo desde el primer mes de gestación, adecuado control prenatal a partir del quinto mes de gestación y reporte de ultrasonido con retraso del crecimiento intrauterino. Al sexto mes de gestación se detectó labio y paladar hendido derecho y se realizó cariotipo el cual reportó: 45,XX,t(18;21)(p11;p11). Fue obtenida vía abdominal a las 39 SDG, peso: 1850 g, talla: 40 cm, Apgar:5/9, requirió ciclo de presión positivo.

Antecedentes personales patológicos: Se mantuvo hospitalizada por 15 días por peso bajo al nacer, dificultad para la alimentación.

Exploración física (9 años): Edad aparente menor a la cronológica, peso 20.3 kg (<P5), talla 119 cm (<P5), perímetro cefálico 50 cm (P25). Braquicefalia, frente alta, con depresión bitemporal, asimetría facial, fisuras palpebrales horizontalizadas, puente nasal ancho y alto, hipoplasia malar, punta nasal modificada por cicatriz de labio y paladar hendido, cicatriz quirúrgica de labio hendido unilateral derecho, paladar hendido unilateral derecho, pabellones auriculares prominentes y antevertidos, de baja implantación, cuello corto, ancho, tórax con pectum excavatum, área cardiopulmonar con soplo sistólico III/VI, abdomen sin alteraciones, columna con escoliosis, extremidades con braquidactilia de ambas manos y clinodactilia del quinto dedo bilateral (Figura 36).

Durante el abordaje de la paciente se diagnosticó acidosis tubular renal, catarata congénita bilateral, comunicación interventricular minúscula, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, hipoacusia moderada izquierda y severa derecha. Se practicaron estudios de biometría hemática y aspirado de médula ósea que mostraron la presencia de blastos, se diagnosticó leucemia linfoblástica aguda tipo 2 a la edad de 11 años.



Figura 36. Fenotipo del paciente a la edad de 9 años 7 meses. Destaca la cara redonda, hipoplasia medifacial, nariz ancha, corrección quirúrgica de labio y paladar hendido, pabellones auriculares prominentes, cuello corto, alado, *pectum excavatum*.

7.2 Resultados del estudio cromosómico del caso 2

Se realizó estudio de cariotipo con técnica de bandas GTG a la propósa (análisis realizado por la Biól. Linda Beatriz Muñoz Martínez, Laboratorio de Citogenética, Departamento de Genética, HIMFG), el cual identificó el siguiente complemento cromosómico:

45,XX,der(18;21)(p11;p11)

Con el resultado anterior, se determinó que la propósa es un individuo femenino con una translocación no balanceada de brazos cortos entre los cromosomas 18 y 21 con puntos de ruptura en 18p11 y 21p11 con pérdida de los segmentos 18p11→18pter y 21p11→21pter (Figura 37).

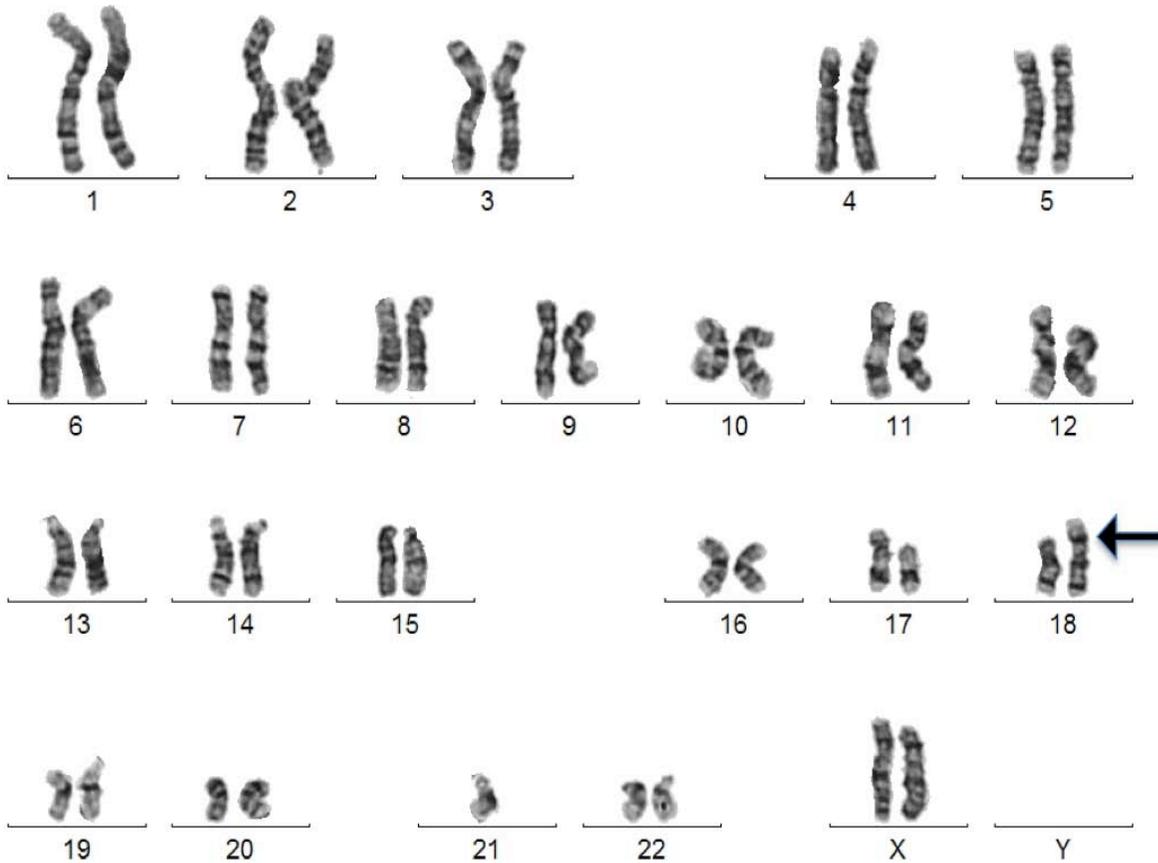


Figura 37. Cariotipo de la propósa 2 (individuo III.3, Figura 36) con técnica de bandas GTG. La flecha señala el cromosoma derivado der(18;21)(p11;p11). Biól. Linda Beatriz Muñoz Martínez, Laboratorio de Citogenética, Departamento de Genética, HIMFG.

Ante el resultado del estudio citogenético en la propósa, se realizó análisis cromosómico a los padres de la paciente con técnica de bandas GTG. El análisis indicó que el padre (individuo II.2, Figura 35) tiene un cariotipo 46,XY. El resultado del estudio cromosómico de la madre (individuo III.3, Figura 35) fue 46,XX.

Se realizó análisis con técnica de FISH con las mezclas 12 y 4 de las sondas ToTelVysion (ToTelVysion, Vysis Abbott, Inc. Abbott Park, IL, USA), las cuales incluyen la sonda subtelomérica para el brazo largo del cromosoma 18 TelVysion 18q SpectrumOrange (D18S1390) y la sonda subtelomérica para el brazo largo del cromosoma 21 TelVysion 21q SpectrumOrange (D21S1575). Además se utilizaron la sonda centromérica del cromosoma 18 CEP18 SpectrumAqua (D18Z1), y la sonda específica para el gen *AML1* Vysis LSI *AML1* (*AML1*); este análisis fue realizado por la M. en C. Laura Gómez Laguna (Servicio de Genética, Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga) y por la Biol. Karem Nieto Martínez (Facultad de Medicina, UNAM) (Anexo II).

El análisis por FISH en la propósa demostró el siguiente complemento cromosómico en 10 metafases:

45,XX,dic(18;21)(p11.2;p11.2).ish dic(18;21)(p11.2;p11.2)(D18S1390+,CEP18+, AML1+, D21S165+)

7.3 Discusión del caso 2

Respecto al caso clínico de la propósa 2, el estudio cromosómico y el análisis de FISH revelaron la presencia de un cromosoma dicéntrico, derivado de los cromosomas 18 y 21 con puntos de ruptura en 18p11 y 21p11, con pérdida de los brazos cortos de ambos cromosomas lo que generó una monosomía parcial de 18p11.2→pter y monosomía parcial del segmento 21p11.2→pter. El cariotipo de los padres fue normal lo cual confirmó que el rearreglo ocurrió *de novo*.

En el brazo corto del cromosoma 21 se encuentran las regiones organizadoras nucleolares (NOR). Las NOR son los sitios cromosómicos donde se localizan los genes ribosómicos que codifican para el RNA ribosómico, ocupando una posición subterminal en los brazos cortos de 5 cromosomas acrocéntricos en humanos: 13, 14, 15, 21 y 22. Las NOR están implicadas en la organización de los nucléolos (formados por RNA ribosomal y proteínas). Los nucléolos están relacionados con la formación de las subunidades ribosomales las cuales, a su vez, están implicadas en la síntesis proteica.⁹⁵ Dado que el brazo corto del cromosoma 21 sólo contiene los genes del rDNA y DNA satélite, su pérdida no tiene implicaciones en el fenotipo, por lo que la paciente se puede considerar como una monosomía 18p pura *de novo*.

El síndrome por monosomía 18p se encuentra bien definido en la literatura y se conoce un fenotipo específico para esta alteración cromosómica. Sin embargo, se encuentra una gran variedad fenotípica debido a las diferencias en puntos de ruptura, tamaño y contenido de genes involucrados en cada caso. Las manifestaciones clínicas principales son talla baja, cuello corto, microcefalia, cara redonda, puente nasal es plano y ancho, fisuras palpebrales horizontales, epicanto, estrabismo, ptosis, boca amplia y surco nasolabial corto. También suele haber convulsiones.^{80,82} La región crítica para la monosomía 18p está localizada entre 18p11.1 y 18p11.21. La cara redonda se ha mapeado en la región distal del brazo corto del cromosoma 18 que comprende 1.6 Mb, el retraso en el crecimiento y convulsiones a la región distal de 8 Mb y ptosis, y cuello corto en la mitad proximal de 18p.⁸¹ En el caso de nuestra paciente 2, la región de la pérdida de material genético incluye a esta región crítica y encontraron durante la exploración física, como era de esperarse, retraso en el desarrollo psicomotor, cara redonda, cuello corto y alado, implantación baja del cabello en la región posterior, con lo que el fenotipo concuerda con los *loci* mencionados previamente y con lo reportado en la literatura.

En la Tabla 7 se describen las manifestaciones clínicas de la propósa 2 comparadas con las del síndrome de 18p- .

Tabla 7. Comparación de los datos clínicos presentes en el síndrome por monosomía 18p con los de la paciente 2

Datos clínicos y citogenéticos	Síndrome 18p-	Paciente 2
Segmento monosómico	18p11.1- 18pter	18p11.2-pter
RDPM	+	+
Talla baja	+	+
Peso bajo	+	+
Déficit intelectual	+	+
Hipotonía neonatal	+	+
Hipertonía en etapas tardías	-	-
Crisis convulsivas	+	-
Malformaciones de SNC	+	-
Alteraciones en sustancia blanca	-	-
Microcefalia	+	-
Occipucio prominente	-	-
Cara redonda	+	+
Cara asimétrica	-	+
Hipertelorismo	+	-
Ptosis	+	-
Estrabismo	+	-
Cataratas	-	+
Hipoplasia mediofacial	+	+
Filtrum largo	-	+
Comisuras bucales descendentes	+	+
Paladar hendido submucoso	+	+
Micrognatia	+	-
Pabellones auriculares dismórficos	+	+
Apéndices preauriculares	-	-
Cuello corto	+	+
Laringo/Traqueomalacia	-	-
Defectos torácicos	+	+
Cardiopatía congénita	+	+
ERGE	-	-
Hernia inguinal	-	+
Malformaciones renales	-	-
Malformaciones genitales	+	-
Criptorquidia	+	NA
Escoliosis/ Xifosis	+	+
Hemivértebras	-	-
Clinodactilia	+	+
Sobreposición digital	-	-
Calcáneo prominente	-	-
Leucemia	-	+

+: característica presente, -: característica ausente, NA: no aplica, RDPM: retraso en el desarrollo psicomotor

Un aspecto que llama la atención fue la presencia de cataratas congénitas bilaterales, dato clínico que no se ha asociado previamente con la monosomía 18p. Otro dato clínico fue el labio y paladar hendido derecho. En el síndrome por monosomía 18p se ha reportado labio y paladar hendido bilateral asociado al gen *TGIF*, ya que causa defectos del espectro de la holoprosencefalia⁸⁰, sin embargo, la paciente sólo presentó esta alteración del lado derecho. Los pabellones auriculares de la paciente, son prominentes y dismórficos con hélix antevertido, dichas características son parte del espectro clínico del síndrome por monosomía 18p. El tórax de la propósita es ancho con teletelia y *pectus excavatum*, datos clínicos que también se han descrito en el síndrome por monosomía 18p.⁸² A pesar de que la comunicación interauricular, la comunicación interventricular y la persistencia del conducto arterioso no son manifestaciones frecuentes del síndrome por delección 18p⁸¹, en la paciente 2 se confirmaron estas patologías cardíacas.

7.4 Analisis comparativo de los 2 casos presentados

Al realizar el análisis comparativo de los dos casos presentados en esta tesis es interesante señalar que el *propositus* 1 tuvo monosomía del brazo corto del cromosoma 18 con los puntos de ruptura 18p11.2-pter, al igual que la propósita 2. Los datos clínicos que comparten son el retraso del desarrollo psicomotor, talla y peso bajos, discapacidad intelectual, cara redonda, hipoplasia mediofacial, filtrum largo, comisuras bucales descendentes, hendiduras orofaciales, pabellones auriculares dismórficos, cuello corto y alado, defectos torácicos, cardiopatía congénita, alteraciones en la columna vertebral y clinodactilia; todos ellos se asocian con la monosomía 18p. El tipo de cardiopatía que presentaron ambos pacientes son defectos septales. Llama la atención que el paciente 1 además de la monosomía 18p presentó trisomía 18q, entidad en la que son más frecuentes las alteraciones cardiacas; el tipo de cardiopatía no fue más grave que la cardiopatía de la propósita 2, aún cuando podría existir un efecto sinérgico de ambas alteraciones cromosómicas para el desarrollo de la cardiopatía en el paciente 1.

El paciente 1 tuvo datos que no compartió con la propósita 2 como hipotonía neonatal e hipertonia en etapas posteriores, alteraciones en la sustancia blanca del sistema nervioso central, microcefalia, ptosis, laringomalacia y malformaciones genitales. Todas estas características clínicas excepto la laringomalacia se asocian a la trisomía 18. La propósita 2 tuvo manifestaciones clínicas exclusivas, que no se presentaron en el *propositus* 1, como estrabismo, catarata congénita bilateral, micrognatia y leucemia linfoblástica aguda. El estrabismo y la micrognatia se atribuyen al síndrome de monosomía 18p.

En la Tabla 8 se muestra la comparación de los datos clínicos presentes en los pacientes 1 y 2.

Tabla 8. Comparación de los datos clínicos presentes en los pacientes 1 y 2

Datos clínicos y citogenéticos	Paciente 1*	Paciente 2
Segmento monosómico	18p11.2-pter	18p11.2-pter
RDPM	+	+
Talla baja	+	+
Peso bajo	+	+
Déficit intelectual	+	+
Hipotonía neonatal	+	-
Hipertonía en etapas tardías	+	-
Crisis convulsivas	-	-
Malformaciones de SNC	-	-
Alteraciones en sustancia blanca	+	-
Microcefalia	+	-
Occipucio prominente	-	-
Cara redonda	+	+
Cara asimétrica	+	-
Hipertelorismo	+	-
Ptosis	+	-
Estrabismo	-	+
Cataratas	-	+
Hipoplasia mediofacial	+	+
Filtrum largo	+	+
Comisuras bucales descendentes	+	+
Paladar hendido/ submucoso	+	+
Micrognatia	-	+
Pabellones auriculares dismórficos	-	-
Apéndices preauriculares	+	+
Cuello corto	+	-
Laringo/Traqueomalacia	+	-
Defectos torácicos	+	+
Cardiopatía congénita	+	+
ERGE	+	+
Hernia inguinal	-	-
Malformaciones renales	-	-
Malformaciones genitales	-	-
Criptorquidia	+	NA
Escoliosis/ Xifosis	+	-
Hemivértebras	+	-
Clinodactilia	+	-
Sobreposición digital	-	-
Calcáneo prominente	-	-
Leucemia	-	+

*: el paciente 1 es también trisómico para 18q, +: característica presente, -: característica ausente, NA: no aplica, RDPM: retraso en el desarrollo psicomotor

La monosomía 18p puede originarse de una translocación de brazos completos entre el cromosoma 18 y otro cromosoma. En la mayoría de los casos, el otro cromosoma involucrado es un cromosoma acrocéntrico.⁸² En la literatura se han reportado más de 20 pacientes con translocaciones de brazos completos que originan monosomía 18p. Wang *et. al* describió dos casos de t(18;21) en los que se demostró prenatalmente, por estudio cromosómico y por FISH, la formación de un cromosoma dicéntrico con monosomía de 18p. En el primer paciente se demostró un componente cromosómico: 45,XY,der(18;21)(q10;q10).ish dic(18;21)(p11.1;p11.1), el estudio cromosómico en los padres fue normal.⁸²

En el segundo caso con cromosoma dicéntrico y monosomía 18p el estudio citogenético reportó: 45,XY,der(18;21)(q10;q10)[20]/46,XY,del(18)(p11.1),del(21)(p11.1).ish dic(18;21)(p11.1;p11.1); es decir, además de la línea celular con el cromosoma dicéntrico, se encontró una línea con delección 18p y con delección de 21p, ambos padres tuvieron cariotipo normal, se continuó con el embarazo y se obtuvo producto masculino de 39 semanas de gestación, el cual tuvo holoprosencefalia, hipotelorismo, ausencia de filtrum, ausencia de septum nasal y labio y paladar hendido bilateral. Ambos pacientes presentaron holoprosencefalia, el espectro más grave observado en la monosomía 18p, manifestación por la que se inició el estudio de estos pacientes.⁸² A diferencia de estos dos casos reportados, en la propósa no se manifestó holoprosencefalia ni hipotelorismo.

El cromosoma dicéntrico que produjo las alteraciones clínicas de la propósa 2, tiene 2 centrómeros, sin embargo, el comportamiento meiótico de estos cromosomas es similar a un pseudodicéntrico, en el que se inactiva un centrómero para poder segregarse correctamente. Para caracterizar y confirmar la presencia de dos centrómeros en el derivativo, se puede practicar la tinción de bandas CBG; estudio que no fue realizado en este caso.

7.5 Asesoramiento genético del caso 2

Con respecto al caso reportado de la paciente 2, la alteración citogenética resultó ser un cromosoma dic(18;21)(p11.2;p11.2) con pérdida de material genético del brazo corto del cromosoma 18, debido a una translocación de brazos completos no balanceada (Figura 38). La translocación se considera *de novo*, ya que el estudio citogenético en los padres no mostró la presencia de esta alteración. El riesgo de recurrencia para los padres de la paciente es el mismo que para la población general, debe considerarse un riesgo del 1% en caso de mosaicismo germinal.

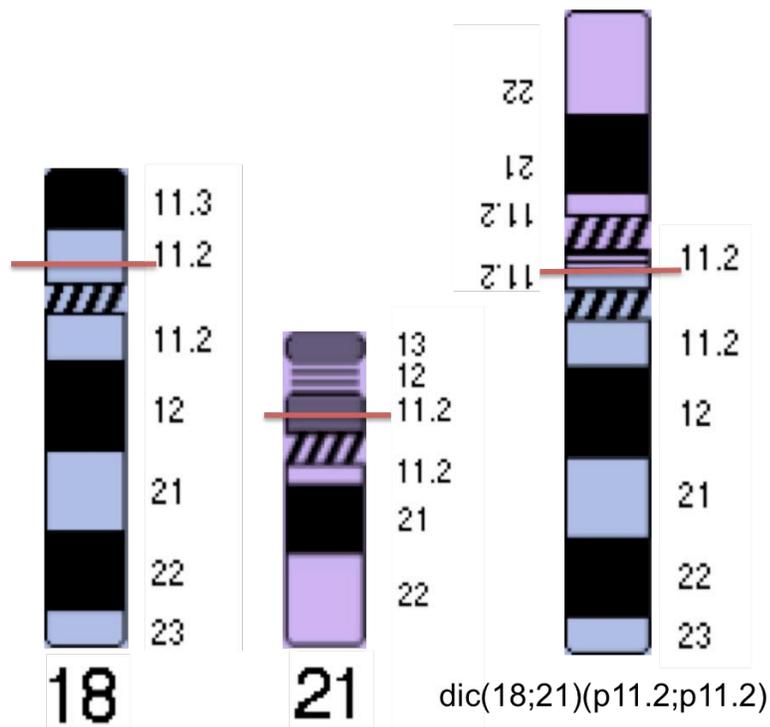


Figura 38. Imagen de la t(18;21). Se observan los puntos de ruptura y la translocación de los brazos cortos entre los cromosomas 18 y 21.

Dado que se ha reportado fertilidad conservada en la mayoría de los pacientes con monosomía 18p, durante la meiosis en la paciente 2 esperaríamos la formación de un trivalente formado por el dicentrico y los cromosomas 18 y 21 normales (Figura 39).

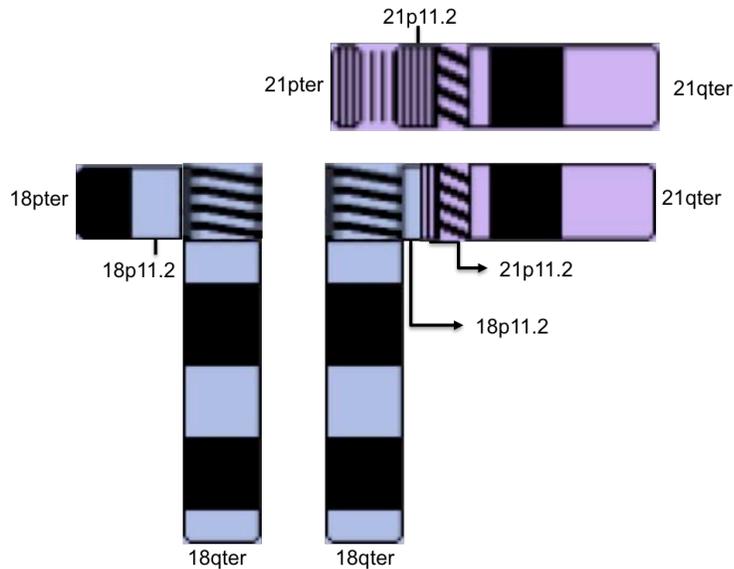


Figura 39. Trivalente que se formaría en meiosis de la paciente 2. Se aprecia el derivado y los cromosomas 18 y 21 normales.

De la segregación del trivalente existen 6 posibles gametos considerando la segregación 2:1:

1) Segregación alterna:

- a. Cromosomas 18 y 21 normales. Si se lleva a cabo la fecundación, se origina un producto sano.
- b. Dicéntrico 18;21. Si existe fecundación, se origina un producto con monosomía 18p, con datos clínicos similares a los de la paciente.

2) Segregación adyacente I:

- a. Cromosoma 18 normal y nulisomía del cromosoma 21. Si se lleva a cabo la fecundación, daría lugar a un aborto con monosomía 21.
- b. Dicéntrico 18;21 y cromosoma 21 normal. Si se lleva a cabo la fecundación, daría lugar a un aborto con trisomía parcial 21q y monosomía 18p.

3) Segregación adyacente II:

- a. Cromosoma 18 normal y cromosoma dicéntrico 18;21. Si se lleva a cabo la fecundación, daría lugar a un producto con trisomía 18q.
- b. Cromosoma 21 normal y nulisomía del cromosoma 18. Si se llevara a cabo la fecundación, daría lugar a un aborto con monosomía 18.

8 CONCLUSIONES

La trisomía 18q y la monosomía 18p son síndromes cromosómicos infrecuentes que resultan de rearrreglos cromosómicos no balanceados cuya repercusión clínica varía dependiendo de los segmentos cromosómicos involucrados y de la longitud de los mismos. Los casos de los pacientes que se presentan en este trabajo nos muestran la importancia de realizar un adecuado abordaje diagnóstico de pacientes con retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual, que incluya estudio cromosómico de forma inicial y que continúe con las técnicas citogenéticas moleculares necesarias para caracterizar completamente las alteraciones cromosómicas.

En ambos pacientes hubo monosomía 18p y compartieron algunas de las manifestaciones clínicas asociadas a esta alteración cromosómica como retraso del desarrollo psicomotor, talla y peso bajos, discapacidad intelectual, cara redonda, hipoplasia mediofacial, filtrum largo, comisuras bucales descendentes, hendiduras orofaciales, pabellones auriculares dismórficos, cuello corto y alado, defectos torácicos, cardiopatía congénita, alteraciones en la columna vertebral y clinodactilia. El *propositus* número uno además tuvo ganancia cromosómica de 18q con datos clínicos de trisomía 18, las cuales concuerdan con lo ya reportado en la literatura. La propósita 2 tuvo manifestaciones clínicas exclusivas, que no se presentaron en el *propositus* 1 ni se han descrito en el síndrome de monosomía 18p como catarata congénita bilateral y leucemia linfoblástica aguda.

Es de llamar la atención que la larigomalacia y/o traqueomalacia que se observó en el *propositus* 1, no es un dato clínico reportado de forma habitual en el síndrome de monosomía 18p ni en la trisomía 18q, y estuvo presente en nuestro paciente y en cuatro pacientes con recombinante del cromosoma 18 reportados previamente, representando el 55.5 % de los casos. Este punto no se había resaltado en reportes previos.

9 REFERENCIAS

1. Bacolla A, Vasquez KM, Wells RD. DNA secondary structure. En: Lennarz WJ, Lane DM, eds. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. London: Elsevier; 2013. pp. 142-148.
2. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. *Conceptos de Genética*. Madrid: Pearson-Prentice Hall; 2008.
3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. Estados Unidos: Garland Science; 2014.
4. Bhagavan N.V., Ha C. Structure and properties of DNA. En: *Essentials of Medical Biochemistry*. San Diego: Elsevier; 2015. pp. 381-400.
5. Strachan T, Read A. *Genética humana*. México: Mc. Graw, Hill- Interamericana; 2006.
6. Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R. *Biología molecular del gen*. Madrid: Médica Panamericana; 2008.
7. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature* 2003; 421: 448-53.
8. Luger K, Dechassa ML, Tremethick DJ. New insights into nucleosome and chromatin structure: an ordered state or a disordered affair?. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 436-447.
9. Cutter AR, Hayes JJ. A brief review of nucleosome structure. *FEBS Lett* 2015; 10:1-9.
10. Tachiwana, H. et al. Structures of human nucleosomes containing major histone H3 variants. *Acta Crystallogr D Biol* 2011; 67: 578-583.
11. Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nature Rev. Mol. Cell Biol* 2014; 15: 703-708.
12. Weber CM, Henikoff S. Histone variants: dynamic punctuation in transcription. *Genes Dev* 2014; 28: 672-682.
13. Venkatesh S, Workman JL, Histone exchange, chromatin structure and the regulation of transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16:178-89.
14. Ozer G, Luque A, Schlick T. The chromatin fiber: multiscale problems and approaches. *Curr Opin Struct Biol* 2015; 31:124-39.
15. Bickmore WA. Chromatin structure and domains. En: *Encyclopedia of Life Science*, eds. John Wiley & sons, 2005; doi: 10.1002/9780470015902.a0020999.pub2.
16. Hirano T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 311-322.
17. Holland KA. Chromosomes: Non histone proteins. En: *Encyclopedia of Life Science*. Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group. 2002; doi: 10.1038/npg.els.0001158.

18. Saksouk N, Simboeck E. Constitutive heterochromatin formation and transcription in mammals. *Epigenetics Chromatin* 2015; 15: 1-17.
19. Gordon JA, Grandy RA, Lian J.B. Chromatin. En: Maloy S, Hughes K, eds. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. San Diego: Elsevier; 2013. pp. 538-541.
20. Nye A, Ranjendran R, Belmont A. Chromosomes and chromatin. En: *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & sons, Ltd. 2005; doi: 10.1038/npg.els.0005766.
21. Vitalini MW, Dialynas G, Wallrath LL, Mackey SR. Nuclear organization, chromatin structure, and gene silencing. En: Lennarz WJ, Lane DM, eds. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. London: Elsevier; 2013; pp. 314-317.
22. Speicher MR, Munchen TU. Chromosome. En: *Encyclopedia of Life Science*. Hoboken, NJ: John Wiley & sons, 2005. p.1-7. doi: 10.1038/npg.els.0005779.
23. Sabbatino V, Lassalle A, Gálvez G, Márquez S. *Biología celular y humana*. Madrid: Genomasur; 2011.
24. Morris CA, Moazed D. Centromere assembly and propagation. *Cell* 2007; 128:647-50.
25. Kitagawa K. Kinetochores: structure, function and evolution. En: *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & sons, Ltd 2006; doi:10.1002/9780470015902.a0006237.
26. Sullivan BA. Centromeres. En: Lennarz WJ, Lane DM, eds. *Encyclopedia of Biological Chemistry*. London: Elsevier; 2013; pp. 446-450.
27. Haaf T. Centromeres. *Encyclopedia of life Science*. John Wiley & Sons, Ltd 2006; doi: 10.1002/9780470015902.a0005785.
28. Vos LJ, Famulski JK, Chan GKT. How to build a centromere: from centromeric and pericentromeric chromatin to kinetochore assembly. *Biochem Cell Biol* 2006; 84:619-639.
29. Sun B, Wang Y, Kota K, Shi Y, Motlak S, Makambi K, et al. Telomere length variation: A potential new telomere biomarker for lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 88: 297-303.
30. Galati A, Michela E. Chromatin structure in telomere dynamics. *Front Oncol* 2013; 3: 239-246.
31. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2010; 8: 171-181.
32. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol* 2007; 3: 640-649 2007.
33. Cian A, Lacroix L, Douarre C, Temime-Smaali N, Trentesaux C, Riou JF, et al. Targeting telomeres and telomerase. *Biochimie* 2008; 90: 131-155.
34. Gersen SL, Keagle MB. En: *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Estados Unidos: Humana Press, 2005.

35. Bueno LM. Chromosomes as Vehicle in Organization and Transmission of Characters. *Acta biol Colomb* 2011; 4: 176-183.
36. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Suiza: Karger; 2013.
37. Kitazono A, Gerald JNF, Kron SJ. En: Cell Cycle: Regulation by Cyclins. *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & sons, Ltd 2005; doi: 10.1038/npg.els.0004024.
38. Besson A, Dowdy SF, Roberts JM. CDK Inhibitors: Cell cycle regulators and beyond. *Cell* 2008; 14: 149-169.
39. Karp G. *Biología celular y molecular, conceptos y experimentos*. México: Mc Graw-Hill; 2011.
40. Barta T, Dolezalova D, Holubcova Z, Hampl A. Cell cycle regulation in human embryonic stem cells: links to adaptation to cell culture. *Exp Biol Med* 2013; 238 :271-5.
41. Abreu AM, Howard MS. Tumor suppressor genes, cell cycle regulatory checkpoints, and the skin. *N Am J Med Sci* 2015; 7: 176–188.
42. Tyson J, Novak B. *Handbook of Systems Biology*. Londres: Elsevier; 2013.
43. Lukas J, Lukas C, Bartek J. Mammalian cell cycle checkpoints: signalling pathways and their organization in space and time. *DNA Repair* 2004; 3: 997-1007.
44. Cooper G. *The Cell*. Reino unido: Sinauer Associates inc; 2009.
45. Schatten H. Mitosis. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 2nd edition. Pages 448-451; 2013. doi:10.1016/B978-0-12-374984-0.00962-1.
46. Gollin SM, Reshmi S. Mitosis: Chromosomal Rearrangements. *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & sons, Ltd 2005. doi: 10.1038/npg.els.0005773.
47. Song-Tao L, Allison DC, Nestor Kalinoski A. Chromosomes during Cell Division. *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & sons, Ltd 2010. doi: 10.1002/9780470015902.a0005770.pub2.
48. Audesirk T, Audesirk G, Byers BE. *Biología: la vida en la tierra*. 8va edición. Pearson Educación. México; 2008.
49. Kohli J, Hartusuiker E. Meiosis. En: *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & sons, Ltd 2008. doi: 10.1002/9780470015902.a0001359.pub2.
50. Handel MA, Schimenti JC. Genetics of mammalian meiosis: Regulation, dynamics and impact on fertility. *Nature Reviews Genetics* 2010; 11: 124–136.
51. Hunter N. Meiosis. *Biomedical Sciences, from Encyclopedia of Biological Chemistry*, 2013; Pages 17-23.
52. Cohen PE, Holloway JK, Knobil and Neill's. *Physiology of Reproduction. Mammalian Meiosis*. 4th Edition, Pages 5-57; 2015.

53. Moore CM, Best RG. Chromosome mechanics. Encyclopedia of Life Science. John Wiley & Sons 2007; doi: 10.1002/9780470015902.a0001441.pub2.
54. Luthardt WF, Keitges E. Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. Encyclopedia of life Science. John Wiley & Sons, Ltd 2001. doi: 10.1038/npg.els.0001446.
55. Robinson W, McFadden D. Chromosomal genetic disease: Numerical aberrations. En: Encyclopedia of Life Science. John Wiley & sons, Ltd 2002; doi: 10.1038/npg.els.0001451.
56. Volders KM, Vanhauwaert A, De Boeck M, Decordier I. Importance of detecting numerical versus structural chromosome aberrations. Mutation Research 504 (2002) 137–148.
57. Moore MC, Best GR. Chromosomal genetic disease: Structural Aberrations. Encyclopedia of life Science. John Wiley & Sons, Ltd. 2001. doi: 10.1038/npg.els.0001452.
58. Shaffer LG. Karyotype interpretation. Encyclopedia of Life Science, Hoboken NJ; John Wiley & sons, Ltd 2005. doi: 10.1038/npg.els.0005778.
59. Feuk L, Inversion variants in the human genome: role in disease and genome architecture. Gen Med 2010, 2:1:550-560.
60. Kirkpatrick M. How and why chromosome inversions evolve. Plos Biol 2010; 8: 91-99.
61. Goodenough J, Mc Guire B. Biology of humans: concepts, applications, and issues. Benjamin Cummings; Pearson education, USA; 2014.
62. Laird- Jackson MD. Cytogenetics and molecular cytogenetics. Clinical obstetrics and gynecology. 45; 3, 2002; Lippincott Williams & Wilkins.
63. Moore CM, Best RG. Chromosome preparation and banding. En: Encyclopedia of Life Science. John Wiley & sons, Ltd 2001. doi: 10.1038/npg.els.0005778.
64. Trask BJ. Human Cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. Nat Rev Gen 2002; 3:769-778.
65. Gole L. Fluorescence in situ Hybridization. Encyclopedia of Life Science. John Wiley & sons, Ltd 2001. doi: 10.1038/npg.els.0001468.
66. Snijders AM, Nowak N, Segraves R, Blackwood S, Brown N, Conroy J, *et al.* Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. *Nature Genetics* 2001; 29:263-264.
67. McNeil N, Ried T. Novel molecular cytogenetic techniques for identifying complex chromosomal rearrangements: technology and applications in molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2000; 14:1-14.

68. Aase J. Dysmorphic diagnosis for the pediatric practitioner. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39:135-56.
69. Carey JC, Viskochil DH. Current status of the human malformation map. *Birth Defects Original Series.* 1996;32:13-33.
70. Jones KL, Jones MC. A clinical approach to the dysmorphic child. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Vol. 1.* New York: Churchill Livingstone. p. 687-96.
71. Van Kessel AG, Silverman G. Chromosome 18. *Encyclopedia of Life Science.* John Wiley & sons, Ltd 2005. doi: 10.1038/npg.els.0001446.
72. Boghosian-Sell L, Mewar R, Harrison W, Shapiro RM, Zackai EH, Carey JC, *et al.* Molecular mapping of the Edwards syndrome phenotype to two non contiguous regions on chromosome 18. *Am J Hum Genet* 1994. 55:476-483.
73. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: Two new patients, a literature review, and counseling issues. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 505-517.
74. Lee JT, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS, Hwu WL. 2004. Trisomy 18 in monozygotic twins with discordant phenotypes. *J Formos Med Assoc* 103:314-316.
75. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:81:1-14.
76. Fabiano RM, Cardoso R. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Rev Paul Pediatr* 2013; 31:111-20.
77. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson and Thompson Genética en Medicina.* España: Elsevier-Masson; 2010.
78. Jedraszak G, Copin H. Azoospermia and trisomy 18p syndrome: a fortuitous association? A patient report and a review of the literature. *Mol Cytogen* 2015; 8:34- 42.
79. Orendi K, Urigh S. Complete and pure trisomy 18p due to a complex chromosomal rearrangement in a male adult with mild intellectual disability. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A: 1806-12.
80. Yi Z, Yingjun X. Prenatal diagnosis of pure partial monosomy 18p associated with holoprosencephaly and congenital heart defects. *Gene* 2014; 3: 565-569.
81. Turleau C. Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis* 2008, 3: 239-245.
82. Wang JC, Nemana L. Molecular Cytogenetic characterization of 18;21 whole arm translocation associated with monosomy 18p. *Am J Med Genet* 1997; 71: 463-6.
83. Van der Veken L, Dieleman M. Low grade mosaic for a complex supernumerary ring chromosome 18 in an adult patient with multiple congenital anomalies. *Mol Cytogen* 2010, 3:13.
84. Prabhakara K, Recurrent proximal 18p monosomy and 18q trisomy in a family with a maternal

- pericentric inversión of chromosome 18. *Ann Gen* 2004; 3: 325-331.
85. Zamani AG, Acar A, Durakbasi-Dursun G, Yildirim MS, Ceylaner S, Tuncez E. Recurrent proximal 18p monosomy and 18q trisomy in a family due to a pericentric inversion. *Am J Med Genet* 2014; 9:1–6.
 86. Andrews T, Gardiner AC, Boon AR. Recombinant chromosome 18 in two offspring of a chromosome 18 inversion heterozygote. *Ann Genet* 1982; 25 :185-188.
 87. Asano T, Ikeuchi T, Shinohara T, Enokido H, Hashimoto K. Partial 18q trisomy and 18p monosomy resulting from a maternal pericentric inversion, inv(18)(p11.2q21.3). *Jinrui Idengaku Zasshi* 1991; 36:257–265.
 88. Ayukawa H, Tsukahara M, Fukuda M, Kondoh O. Recombinant chromosome 18 resulting from a maternal pericentric inversion. *Am J Med Genet* 1991; 50:323–325.
 89. Israels T, Hoovers J, Turpijn HM, Wijburg FA, Hennekam RC. Partial deletion of 18p and partial duplication of 18q caused by a paternal pericentric inversion. *Clin Genet* 1996; 50:520–524.
 90. Puvabanditsin S, Garrow E, Rabi FA, Titapiwatanakun R, Kuniyoshi KM. Partial trisomy 18q and partial monosomy 18p: a case report. *Ann Genet* 2004; 47: 399–403.
 91. Vianna-Morgante AM, Nozaki MJ, Ortega CC, Coates V, Yamamura Y. Partial monosomy and partial trisomy 18 in two offspring of carrier of pericentric inversion of chromosome 18. *J Med Genet* 1976; 13: 366–370.
 92. Vermeulen SJ, Speleman F, Vanransbeeck L, Verspeet J, Menten B, Verschraegen-Spae MR, et al. Familial pericentric inversion of chromosome 18: Behavioral abnormalities in patients heterozygous for either the dup(18p)/del(18q) or dup(18q)/del(18p) recombinant chromosome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 52–58.
 93. Wilson GN. Karyotype/phenotype correlation: prospects and problems illustrated by trisomy 18. En: Epstein CJ, ed. *The phenotypic mapping of Down syndrome and other aneuploid conditions*. New York: Wiley-Liss; 1993. pp 157–173.
 94. Mejia-Baltodano G, Bobadilla L, Gonzalez RM, Barros-Nunez P. High recurrence of recombinants in a family with pericentric inversion of chromosome 18. *Ann Genet* 2004; 40: 164–168.
 95. Floutsakou I, Agrawal S. The shared genomic architecture of human nucleolar organizer regions. *Genome Res* 2013; 12: 2003-12.

ANEXOS

Anexo I. Técnica de cariotipo bandas CTG

Preparación de soluciones:

- Solución de Carnoy o fijador: 3 porciones de metanol absoluto por 1 porción de ácido acético glacial.
- Solución hipotónica de KCL 0.075M
Cloruro de potasio 5.6g/1L
Agua destilada 1L
 - a) Se obtienen 2ml de muestra de sangre periférica, en una jeringa con 0.1ml de heparina sódica de 1000 U.I.
 - b) Se agregan 700µl de la muestra en 2 tubos de ensayo Falcon desechables de polipropileno esterilizados.
 - c) Se agrega 5ml de medio de cultivo PB-MAX (contiene RPMI 1640, fitohemaglutinina, suero fetal bovino, antibióticos como estreptomicina y penicilina, y L-glutamina.)
 - d) Se incuba por 72 hrs a 37-37.5°C.
 - e) A las 72 hrs de agregan 20µl de colchicina a cada tubo, se agita y se incuban 30 in más a 37-37.5°C.
 - f) Se centrifuga por 10 min a 2500 rpm.
 - g) Se decanta el sobrenadante y se resuspende agitando en vortex y se agrega solución hipotónica para completar un volumen de 12ml.
 - h) Se incuba 30 min a 37-37.5°C.
 - i) Centrifugar 10 min a 2 500 rpm.
 - j) Con pipeta se retira el sobrenadante y en agitación se agrega fijador frío o solución de Carnoy, gota a gota para completar un volumen de 8 ml.
 - k) Se refrigera por 20 min.
 - l) Se centrifuga y se retira el sobrenadante, se lleva a un volumen de 8 ml para el primer lavado.
 - m) Se centrifuga nuevamente, se retira el sobrenadante y se lleva a volumen de 6ml para el segundo lavado.
 - n) Se gotea el cultivo en laminillas de vidrio y se revisa el material determinando la calidad y cantidad de metafases presentes.

- o) Las laminillas obtenidas se incuban en estufa a 60°C por espacio de 24 hrs.
- p) Se realiza técnica de bandeo GTG.
- q) Se monta tren de bandeo.
- r) Se utilizan 5 vasos Koplick, en el primero se colocan 98 ml de amortiguador de fosfato pH 7 + 2ml de tripsina, en el segundo 100 ml de amortiguador de fosfato pH 7, en el tercero 96 ml de amortiguador de fosfato pH 6.8 + 4 ml de tinción de Wright, en el cuarto, 96 ml de amortiguador de fosfato pH 6.8 + 4 ml de colorante Giemsa y en el último, agua destilada.
- s) Se estandarizó la técnica para tiempos en tripsina y colorantes.
- t) Se fijan las laminillas y se observan al microscopio.
- u) Se analizan 25 metafases.

Anexo II. Técnica de FISH (Hibridación *in situ* con fluorescencia)

1. Se realiza la técnica de cariotipo hasta la preparación de laminillas.
2. El ambiente de humedad relativa debe de estar en un rango de 50 - 60% y la temperatura entre 24–26°C.
3. Se resuspende el botón con la cantidad de solución fijadora para tener la concentración de metafases adecuada.
4. Sobre una laminilla prelavada (FISHERbrand™) se gotea el material celular en un área de acuerdo a la cantidad de sonda que se va a hibridar.
5. Se verifica la calidad del material celular en un microscopio de contraste de fase, los cromosomas se deben observar de color “gris rata” y libres de citoplasma para obtener una buena hibridación.
6. Se procede a la maduración de la muestra.
7. Las preparaciones celulares se incuban a 37°C en SSC 2X por 30 min, al término de esta, se deshidratan en series de etanol al 70%, 85% y 100% por 2 minutos en cada uno y se deja secar.
8. Se procede a la co-desnaturalización.
9. Las sondas previamente mezcladas con el buffer se colocan sobre la laminilla madurada en el área de mejor calidad celular, se coloca un cubreobjetos limpio de 22 x 22 mm, se sella con cemento de goma. La co-desnaturalización se realiza en el HyBryte a 71°C por 2 minutos, se realiza un control estricto de la temperatura y tiempo de desnaturalización.
10. Se procede a la hibridación.
11. Se colocan las laminillas en una cámara húmeda protegida de la luz a 37°C por 16 a 24 horas.
12. 24 horas después, se remueve con cuidado el sellador y se retira el cubreobjetos, las laminillas son lavadas en 40 ml de SSC 0.4X/NP-40 al 0.3% a 73°C por 2 min y posteriormente en 40 ml de SSC 2X/NP-40 al 0.1% a temperatura ambiente en un tiempo no mayor a un 1 min, se deja secar la laminilla al aire en la oscuridad y se agrega como contra-tinción 8µl de DAPI/Antifade, se coloca un cubreobjetos, se sella con cemento de goma para su análisis en un microscopio de epifluorescencia (Olympus™), con los filtros (Chroma™).

Anexo III. Carta consentimiento informado de realización de cariotipo

	FORMATO DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION HIM-LC-PR.01-RE.01
CUBICULO No. <input type="text"/>	FECHA <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
NOMBRE DEL PACIENTE _____	Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Otro <input type="text"/> Edad _____ AÑOS
PROCEDIMIENTO PROPUESTO Y EXPLICACION DEL MISMO:	
Toma de muestra	<input type="checkbox"/> SANGUINEA <input type="checkbox"/> ORINA <input type="checkbox"/> MATERIA FECAL <input type="checkbox"/> OTRO (explique) _____
Beneficios : DIAGNOSTICO OPORTUNO DE PADECIMIENTO Y/O SEGUIMIENTO AL TRATAMIENTO	
Riesgos y complicaciones: MINIMOS, SI SE PRESENTA ALGUNA CONTAMOS CON PERSONAL CAPACITADO EN ATENDER LA URGENCIA. EL MATERIAL ES NUEVO, ESTERIL Y DESECHABLE.	
Yo _____ de _____ años de edad. Reconozco que se me explicó y entendí el procedimiento para realizar los exámenes; estoy enterado de los beneficios, sé de los riesgos y las probables complicaciones que se me pueden presentar. Consciente de que se busca un beneficio, doy mi consentimiento sin obligación y por decisión propia para que los exámenes se efectúen así mismo para realizar la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, con base al principio de libertad prescripta.	
FIRMA DEL PACIENTE O SU REPRESENTANTE LEGAL _____	
TESTIGO FAMILIAR (Nombre y Firma) _____	
TESTIGO SUPERVISOR (Nombre y Firma) _____	
NOMBRE Y FIRMA DEL FLEBOTOMISTA _____	
Este consentimiento deberá llenarse para todo procedimiento de Toma de Muestras en el Laboratorio a realizarse en todo paciente sin excepción alguna. El responsable de recabarlo es quien vaya a realizar el mismo. Esta carta es renovable mientras no se concluya el procedimiento y no obligará al Químico, Técnico o Médico a realizar u omitir un procedimiento cuando ello entrañe un riesgo hacia el paciente. La muestra podrá ser utilizada para fines de investigación.	
REFERENCIA: LEY GENERAL DE SALUD cap. IV, Art. 80, 81, 82 y 83. NOM-168-SSA1-1998	

Anexo IV. Carta consentimiento informado para toma de fotografías



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
DR. MÁRQUEZ NO. 162 COL. DOCTORES,
DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO, D.F.
INSTITUCIÓN DE SERVICIO MÉDICO, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
AFILIADO A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

5228-9917

México, D.F. a ____ de ____ de 20__

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente deseo manifestar que estoy de acuerdo con la invitación que me ha/han hecho el Doctor/Doctores

del Departamento de Genética de Hospital Infantil de México Federico Gómez para que sean publicadas y/o presentadas en congresos científicos nacionales e internacionales las características clínicas de mi caso y/o el de mi hijo, en forma escrita o en fotografías.

Se me ha explicado que ello obedece al interés científico de compartir conocimiento con la comunidad médica y científica internacional que pudiese en un futuro redundar en un mejor conocimiento y entendimiento de la enfermedad de que se trate además del que actualmente se tiene. Se me ha explicado que de realizarse dicha publicación o presentación en congreso, esta será un medio científico, reconocido nacional e internacionalmente, que se tomarán todas las medidas necesarias para preservar la confidencialidad del caso y todo aquello que pudiese permitir la identificación de la persona de quien se trate, incluyendo la modificación de las fotografías clínicas para preservar el anonimato.

Por lo anterior establezco aquí que he tomado esta decisión libremente y que se me ha explicado que no es obligatorio el participar y que no percibiré por ello ningún beneficio en especie o económico de ninguna naturaleza y de la misma manera que de negarme a participar ello no influiría en el trato y prestaciones que recibo por parte del Hospital Infantil de México Federico Gómez, obedeciendo a los derechos que como paciente tengo y al respeto a mi toma de decisiones y de mi dignidad.

Por lo anterior firmo este documento de conformidad y recibo una copia del documento.

Nombre y firma

Paciente/tutor
Parentesco con el paciente

Testigo 1

Testigo 2