
Un caso de asociación entre cromosomas acrocéntricos y su posible relación con abortos recurrentes

ASSOCIATION CASE BETWEEN ACROCENTRICS CHROMOSOME AND ITS POSSIBLE RELATIONSHIP BY RECURRENTS ABORTS

Paredes Anaya, Mónica Yolanda¹; García Quistes, Wilser Andrés²; Salazar Ruiz, Vannia²; Ascenzo Aparicio, Álvaro³

RESUMEN

Las translocaciones robertsonianas son las anomalías cromosómicas más frecuentes en seres humanos. En pacientes portadores sanos de esta translocación se pueden generar gametos no balanceados y progeñe con la trisomía y disomía uniparental y, por lo tanto, problemas reproductivos.

En el presente artículo se estudió a una pareja con antecedentes de abortos recurrentes. Se realizó un estudio citogenético obtenido a partir de un cultivo estandarizado de linfocitos, resultando en ambos pacientes un cariotipo normal. Posteriormente, se analizó el producto de un aborto espontáneo de nueve semanas de edad gestacional, encontrándose un resultado 46,XY, t(21j21)(q10jq10), + 21 correspondiente a una trisomía 21 por translocación.

Una posible explicación al aborto por translocación robertsoniana, se obtuvo después de revisar las placas metafásicas del hombre y la mujer, observándose asociaciones entre los cromosomas acrocéntricos de la mujer. Al relacionarse el antecedente de abortos recurrentes, el resultado de la trisomía 21 por translocación y las asociaciones entre cromosomas acrocéntricos en la mujer nos llevó a considerar a esta asociación como un factor causal de los abortos en la pareja.

Palabras Claves: Aborto recurrente, translocación robertsoniana.

ABSTRACT

Robertsonian translocations are the most frequent chromosomal anomalies in humans. Healthy carriers of these translocations can generate unbalanced gametes and off spring with trisomy and uniparental disomy and therefore, reproductive problems.

In the present article, a couple with antecedents of recurrent abortions was studied. Cytogenetic analysis performed after standard lymphocyte cultures, resulted in a normal karyotype for the couple. Analysis of the nine weeks of gestational age spontaneous abortion, resulted in a 46,XY, t(21;21)(q10;q10), +21 corresponding to a trisomy 21 due to translocation.

A possible explanation for the abortion due to robertsonian translocation was obtained after checking metaphases of the man and the woman's cultures, associations being observed between the acrocentric chromosomes of the woman. Attempting to relate recurrent abortions to the result of trisomy 21 due to translocation and the associations between acrocentric chromosomes in the woman, led us to consider this association, as a causal factor for abortions in the couple.

Key Words: Recurrent abortions, robertsonian translocation.

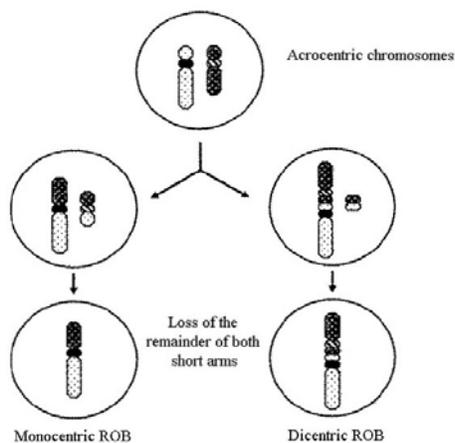
INTRODUCCION

Las translocaciones robertsonianas son los rearrreglos cromosómicos más frecuentes en seres humanos, aproximadamente 1:1000 nacidos vivos¹. Se originan a través del intercambio de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15, 21 y 22, resultando como producto un cromosoma dicéntrico y un fragmento acéntrico correspondiente a los brazos cortos de ambos cromosomas, el que se pierde en divisiones celulares posteriores (Figura N° 01).

- (1) Ph.D., Centro de Genética y Biología Molecular; Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.
- (2) Instituto de Ginecología y Fertilidad, Clínica Miraflores. Lima – Perú.
- (3) M.D., Instituto de Ginecología y Fertilidad, Clínica Miraflores. Lima – Perú.

Un caso de asociación entre cromosomas acrocéntricos y su posible relación con abortos recurrentes

FIGURA N° 01
Mecanismo de formación de translocaciones robertsonianas entre dos cromosomas acrocéntrico



Fuente: Kim y Shaffer, 2002

Este rearrreglo cromosómico es considerado balanceado y las personas portadoras de esta translocación tienen 45 cromosomas. Esta anomalía cromosómica puede ser de *novo* o puede ser heredada. El problema que se origina con el individuo portador sano de una translocación es la posibilidad de generar gametos no balanceados y prole con trisomía y disomía uniparental².

La disomía uniparental se caracteriza porque se heredan ambos cromosomas de uno de los padres y puede afectar al individuo portador de la translocación. Cuando involucra a los cromosomas 13, 21 y 22 se asocia con un fenotipo normal. En tanto que para los cromosomas 14 y 15, resulta en un fenotipo anormal³.

Otro hallazgo interesante fue realizado por Bandyopadhyay y cols., 2002⁴, en 29 pacientes con translocaciones robertsonianas de *novo*. Estos investigadores observaron que la disomía uniparental en la mayoría de los casos, se originaría de una no-disyunción meiótica de origen materno ($p < 0.0001$).

La trisomía 21 es la anomalía cromosómica más frecuente^{5,6}, el 5% de estos pacientes son producto de translocaciones que compromete al cromosoma 21, y de ellos el 95% corresponde a translocaciones robertsonianas, siendo el mayor porcentaje por una translocación de *novo* $t(14:21)$ ^{7,8}.

En este artículo se presenta el caso de una mujer abortadora recurrente, en la que se observa una tendencia a mantener asociaciones entre los cromosomas acrocéntricos, siendo este hallazgo la posible causa que explicaría los abortos recurrentes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudió a una mujer de 36 años de edad y a un hombre de 37 años de edad, pareja con una historia de abortos recurrentes que fue referida al Laboratorio de Genética de la Clínica Miraflores. Se realizó el estudio citogenético en un cultivo de linfocitos obtenido de sangre periférica, utilizando el método GTG (Giemsa-Tripsina-BandasG) y se analizó 25 metafases en la mujer y 20 metafases en el hombre, respectivamente. De esa manera, se determinó si eran portadores de una translocación u otro rearrreglo cromosómico, observándose tanto en el hombre como en la mujer un cariotipo normal.

Posteriormente, ingresó el producto de un aborto espontáneo de esta pareja al laboratorio. La muestra correspondía a un óbito de nueve semanas de edad gestacional, realizándose un cultivo de vellosidades coriales de 24h y otro a largo plazo (10 días)⁹.

RESULTADOS

Ambos miembros de la pareja presentaron cariotipos normales en los cultivos de sangre periférica en 46,XX y 46,XY (Figura N° 02 y Figura N° 03, respectivamente).

FIGURA N° 02
Cariotipo normal correspondiente a una mujer 46,XX

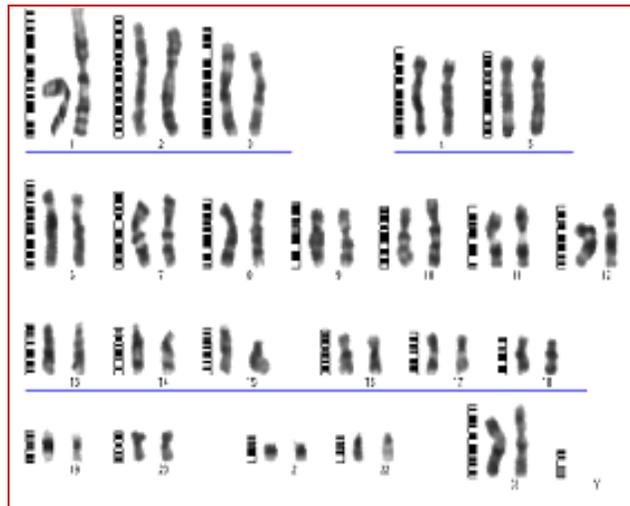
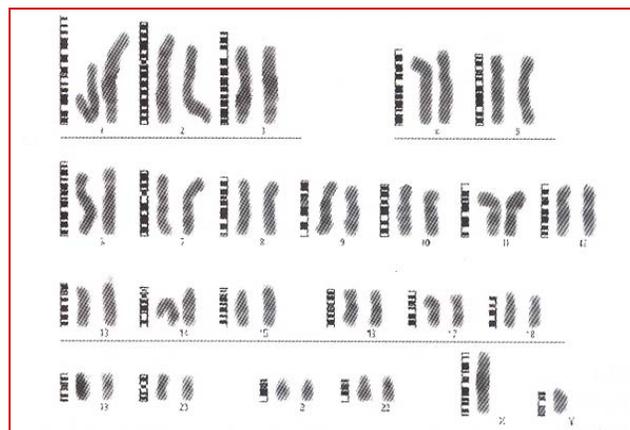


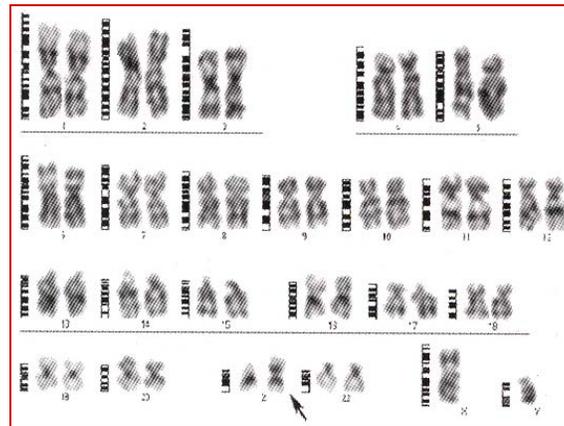
FIGURA N° 03
Cariotipo normal correspondiente a un hombre 46,XY



En tanto que el resultado del aborto presentó un cariotipo 46, XY, t(21,21) (q10;q10), +21 correspondiente a una trisomía 21 por translocación¹⁰ (Figura N° 04).

FIGURA N° 04

Aborto espontáneo con cariotipo 46, XY, t(21;21)
(q10;q10), +21 y la flecha indica un cromosoma 21
translocado



Una posible explicación a estos resultados se obtuvo después de revisar nuevamente las placas metafásicas del hombre y la mujer. En éste, se observaron asociaciones entre los cromosomas acrocéntricos de la mujer (4/25). Estos resultados pasaron desapercibidos en la primera evaluación porque se considera a estas asociaciones un hallazgo normal desde el punto de vista citogenético^{4,11}. Sin embargo, el resultado citogenético del aborto espontáneo nos hizo suponer que las asociaciones entre los cromosomas acrocéntricos pueden ser un factor causal de los abortos recurrentes en la pareja (Figura N° 05).

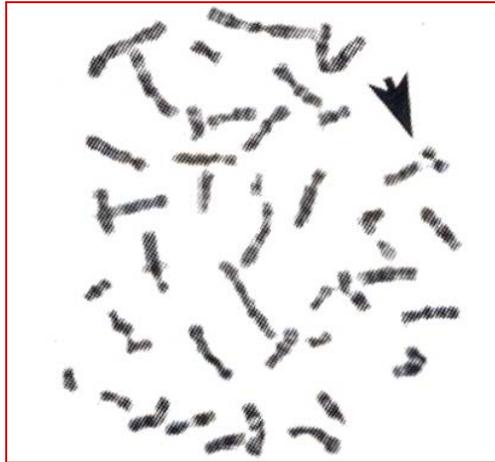
DISCUSION

Como se mencionó anteriormente, se estudió un aborto espontáneo. Éste presentó una translocación *de novo* 46,XY, t(21;21)(q10;q10), +21 proveniente de una pareja con dos abortos previos. A los anteriores óbitos no se les realizó estudios citogenéticos, por lo que no se conoce si estos abortos fueron consecuencia de una anomalía cromosómica.

Por antecedentes se conoce que la edad materna incrementa la probabilidad de no-disyunción y otros rearrreglos cromosómicos¹¹. De todos los cromosomas, los acrocéntricos son los que se mantienen asociados por más tiempo y lo hacen a través de los brazos cortos. Estas asociaciones se sostienen por las secuencias en tandem de ADN satélite y los genes ribosomales 18S y 28S, por lo que la probabilidad de no-disyunción es mayor en los cromosomas acrocéntricos que en los otros cromosomas¹².

En el presente caso, la mujer tiene un cariotipo normal, abortos recurrentes sin estudios citogenéticos y sólo un óbito con un resultado de Síndrome de Down por translocación. La historia clínica de la pareja no tiene otro diagnóstico que se relacione con el problema de abortos recurrentes. Considerando estos antecedentes, una posible explicación a los abortos es que la mujer presente una tendencia a mantener por más tiempo asociaciones entre los cromosomas acrocéntricos.

FIGURA N° 05
Metafase de la mujer, cariotipo 46, XX.
La flecha indica la asociación entre los cromosomas
Acrocéntricos.



Este proceso comenzaría con la asociación (sin recombinación) de los genes ribosomales, continuando con un evento premeiótico que se inicia en la replicación, la recombinación, la formación del cromosoma translocado y finaliza con la no disyunción que se produce en Meiosis II, en la adolescencia de la mujer⁴.

Por tanto, una posible explicación a los resultados observados en la pareja y el aborto espontáneo es que la edad materna y la tendencia a mantener la asociación entre cromosomas acrocéntricos actuarían sinérgicamente, aumentando la probabilidad de no-disyunción en los cromosomas de la mujer, lo que ocasionaría en la pareja abortos recurrentes por translocaciones robertsonianas entre cromosomas acrocéntricos homólogos y heterólogos.

Ph.D. Mónica Yolanda Paredes Anaya
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harnmerton J. L., Canning N., Ray M., Smith, J. A *cytogenetic survey of 14069 newborn infants: incidence of chromosomal abnormalities*. Clin Genet 1975; 55: 960-967.
2. Gardner R. J. M., Sutherland G. R. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, England, 1996
3. Kim S. R., And Shaffer L. G. *Robertsonian Translocations: Mechanism of Formation, Aneuploidy, and uniParental Disomy and Diagnostic Considerations*. Genetic Testing 2002; Volume 6: Number 3.
4. Bandyopadhyay R., Heller A, Knox-Dubois C., Mc Caskill C., Berend S. A, Scott L. P., Shaffer L. G. *Parent origin and timing of de novo Robertsonian translocation formation*. Am J. Hum. Genet 2002; 71: 1436-1462.
5. Viñas Portilla, Vega Conejo, Zaldívar Vaillant, Rodríguez Guas y Lantigua Cruz. *Síndrome de Down. A propósito de 2 familias portadoras de translocación 14;21*. Rev. Cubana Pediatría 1999; 71 (1):43-48.
6. Anuradha, N., Satyanarayana, M., and K. R. Manjunatha. *Satellite Associations in Recurrent Aborters*. International Journal of Human Genetics 2002; 2(1): 61-64.
7. Herrera Martínez. *Factores de riesgo asociados a la aparición del Síndrome de Down*. Revista Cubana de Genética Humana 2000; Volumen 2: Número 1.
8. Berend S. A, Scott L. P., Atkinson W., Mc Caskill C., Lamb N. E., Sherman S. L., And Shaffer L. *Obligate Short-Arm exchange in de novo Robertsonian Translocation formation influences placement of crossovers in chromosome 21 nondisjunction*. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 488-495.

9. Verma R. S. And Babu A *Tissue Culture Techniques and Chromosome Preparation*. En: Verma RS and A Babu (eds). Human Chromosome, manual of basic techniques. Pergamon Press 1989; 13-26.
10. Kotzot D., Schinzel A *Paternal meiotic origin of der(21;21)(q10;q10) mosaicism [46,XX/46,XX, der(21;21)(q10;q10), +21] in a girl with mild Down syndrome*. Eur J Hum Genet 2000; 8 (9): 709-712.
11. Page S. L., Shin J-C., Han J-Y., Choo K. H. A And Shaffer L. G. *Breakpoints diversity illustrates distinct mechanisms for robertsonian translocation formation*. Hum. Mol. Genet. 1996; 5: 1279-1288.
12. Ulm, J. E. *Recurrent trisomies: chance of inherited predisposition?* Journal of Genetic Counseling 1999; 8 (2): 109-117.