

CENTRO PROVINCIAL DE GENÉTICA GUANTÁNAMO

ISOCROMOSOMA 18Q. PRESENTACIÓN DE UN CASO

Dra. Aracelis Martínez Rubio¹, Lic. Odalis González Ham², Agripina Cobas Mestre³, Dr. Antonio Martínez Rubio.⁴

1 Especialista de I grado en Genética Clínica. Instructor.

2 Licenciada en Biología. Citogenetista.

3 Técnico de Laboratorio.

4 Especialista de I grado en Medicina General Integral.

RESUMEN

El Isocromosoma 18q es una aberración cromosómica de estructura poco frecuente, en la cual ocurre una división anormal de las cromátidas hermanas, generando afectación de los cromosomas. En este trabajo se describe el caso de un paciente de 4 meses de edad que presenta retraso pondoestatural y rasgos dismórficos, lo que se corresponden con el síndrome Edwards ocasionado por Isocromosoma 18q. Se postula sobre la posible patogenia y el efecto de dosis génica como causantes del fenotipo. El diagnóstico se realiza por el fenotipo del paciente y los estudios cromosómicos de linfocitos en sangre periférica. Se ilustra la importancia del interrogatorio y el diagnóstico preciso para el correcto asesoramiento genético del caso.

Palabras clave: isocromosoma, aberración cromosómica, cromátidas hermanas.

INTRODUCCIÓN

El Isocromosoma 18q es una aberración de estructura no balanceada, poco frecuente y la mayor parte de los casos son detectados prenatalmente o en lactantes por sus malformaciones cardíacas graves.¹

En los individuos los isocromosomas se hallan asociados a ciertas enfermedades. No se puede aun determinar de forma precisa como se forman los mismos, sin embargo, existen dos mecanismos descritos que permiten explicar como se originan. El primero consiste en un error en la división del centrómero en la meiosis II, donde este se divide de forma transversal en vez de vertical. El segundo es por un intercambio en un brazo de un cromosoma con su homólogo o cromátida hermana en la porción proximal del brazo adyacente al centrómero.

Los últimos cromosomas serían dicéntricos, si bien los dos centrómeros están demasiado juntos como para distinguirlos citogenéticamente. El hecho estriba en que como consecuencia de cualesquiera de estos mecanismos se origina un cromosoma anormal en el que se pierde un brazo y el otro se duplica, dando lugar a una monosomía parcial del brazo perdido y una trisomía parcial del brazo duplicado.²

En el isocromosoma 18q los individuos afectados presentan trisomía parcial del brazo largo (q) y presentan algunos rasgos clínicos de trisomía 18, sin embargo también tienen monosomía parcial del brazo corto (p) con algunos rasgos de la monosomía 18p que no es muy llamativa en signos clínicos.³ La clínica del síndrome por isocromosoma 18 no es bien delineada por los pocos casos que al respecto se reportan.⁴ Sin embargo la mayoría de los casos reportados se comportan como una trisomía 18 o síndrome Edwards. El fenotipo y la supervivencia de estos niños dependen del segmento del cromosoma delecionado o triplicado.⁵

Se reporta el caso de un paciente con rasgos dimórficos compatibles con una trisomía 18 y al realizar cariotipo se encuentra 46, XX, i (18 q).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente que es atendido en el Hospital Pediátrico de Guantánamo con el diagnóstico de cardiopatía congénita y es remitido a la consulta de genética clínica. El paciente de 4 meses de edad, sexo femenino, es el segundo hijo de una pareja de 26 años la madre y 35 años el padre, sanos y sin antecedentes familiares de interés, no consanguíneos. Historia obstétrica E₃ P₂ A₁ (embarazo, parto, aborto), período intergenésico corto.

Estudios prenatales: ultrasonido y alfafetoproteínas normales.

Parto eutócico a las 39 semanas de gestación, peso al nacer 2300 g, circunferencia cefálica 37cm, talla 48 cm. y apgar 9-9. La cual ha presentado varios ingresos por alteraciones respiratorias.

Al examen físico se encuentra: macrocráneo, fontanela anterior amplia, cara alargada, frente abombada, diámetro bifrontal estrecho, orejas de baja implantación y rotadas hacia atrás, sinofri, hipertriosis, discreto hipertelorismo, epicanto interno, nariz bulbosa con puente nasal deprimido, microrretrognatia, uñas hipoplásicas y clítoris hipertrófico. Auscultación cardiovascular soplo sistólico grado II.

Se indica ultrasonido transfontanelar encontrando atrofia cortical. Ecocardiograma que informa comunicación interventricular. El estudio cromosómico de linfocitos en sangre periférica mostró una aberración estructural, cariotipo: 46, XX, i (18q). Se les indica estudio cromosómico a los padres y fue normal.

DISCUSIÓN DEL CASO

El caso anteriormente presentado es un paciente con cariotipo 46, XX, i 18 (q) una rara anomalía citogenética, la cual clínicamente se comporta como síndrome Edwards. En el año 1998 se reportó un caso de diagnóstico prenatal de un feto masculino con isocromosoma 18q y disgenesia de cloaca.⁶ En el 2005 se reporta un paciente con hipopituitarismo e isocromosoma 18q en mosaico.⁵ Otros autores reportaron 2 casos que involucraban tanto isocromosoma 18p como 18q con un fenotipo semejante al de la trisomía 18.⁷

A diferencia de este estudio se describe un caso con cariotipo 46, XX, i (18)(q10)(19)/46,XX, del (18)(p10)(12) y escasas manifestaciones fenotípicas.³ Se han descrito varios casos con isocromosoma 18q y, fenotipo de trisomía 18.^{1,6}

El fenotipo del síndrome Edwards se caracteriza en el 50 % o más de los pacientes por deficiencia mental, diámetro bifrontal estrecho, orejas malformadas de baja implantación, epicanto interno, mentón pequeño, hirsutismo, cardiopatía congénita especialmente defectos septales, fisura palatina, clítoris prominente y pie bot,^{2,8,9} lo cual está en correspondencia con el caso que se analiza. El fenotipo de la monosomía 18p no es llamativo en este caso aunque se describe con epicanto, puente nasal bajo, cuello corto y baja talla. El fenotipo y la supervivencia de estos pacientes no es uniforme en todos los casos y depende de la porción del cromosoma duplicado o delecionado.¹

La región crítica para la trisomía 18 está localizada en el brazo largo del cromosoma en cuestión, en la región q11. Por ello, los individuos con un cromosoma 18 normal y un isocromosoma 18q como en este caso tienen por lo general fenotipo similar al de la trisomía 18. La trisomía parcial del brazo largo es indistinguible de la trisomía completa.⁹

Se plantea que el isocromosoma 18q se produjo como consecuencia de una mala división centromérica durante la mitosis, seguida de una no disyunción del brazo largo (q), quedando por tanto este segmento duplicado². (Ver figuras 1 y 2) Esta alteración trajo consigo una trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 18 y por ende la clínica de este síndrome Edwards.

La existencia de una tercera copia del brazo largo del cromosoma 18 provoca una ganancia de material genético y sobreexpresión de los genes localizados en este segmento, se crea un desequilibrio en el modo en que los genes actúan para conseguir el desarrollo normal de las células y del organismo humano en su conjunto. A lo que se le conoce como *gene dosage effect*^{2,10}, es decir, que al existir 3 copias de un gen en lugar de dos, habrá incremento del 50 % en los niveles de ácido ribonucleico (ARN) y de proteínas, lo que provocará perturbaciones en vías y procesos celulares que inducirán junto a otros procesos, anomalías en el desarrollo de diversos órganos, tejidos y sistemas de órganos³. Lo cual distorsionará el desarrollo del feto en mayor o menor grado.

Al conocer que los padres tienen un cariotipo normal la probabilidad de recurrencia es prácticamente nula, a excepción de que alguno de ellos tuviese esta alteración estructural a nivel gonadal lo que es infrecuente y menos probable al conocer que tienen un hijo anterior normal. Se considera entonces que esta alteración en la familia es de novo. Se les brinda asesoramiento genético a los padres sobre el estado, enfermedad del paciente y sus riesgos para próximos embarazos. El caso ilustra la importancia de la realización de análisis citogenético completo así como interrogatorio e historia obstétrica anterior para el manejo de los pacientes con síndromes cromosómicos y el asesoramiento genético de la familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pal S, Siti MI, Ankathil R, Zilfalil BA. Two cases of isochromosoma 18 q syndrome. Singapore Med. J 2007, 48(5): e 146-50.
2. Robert L, Nussbaum RR, McInnes HF. Willard *Thompson & Thompson. Genética en Medicina*. 7ªed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p.71.
3. Paz MM, Avendaño BI, Aracena AM. Isocromosoma 18q en mosaico: Caso clínico. Rev Chil Pediatr. 2009; 80 (2):157-60.
4. Pal S, Siti MI, Ankathil R, Zilfalil BA. Two cases of isochromosome 18q syndrome. Singapore Med J. 2007; 48 (5): 146–50.

5. Turan S, Saka N, Guney I, Bereket A. A patient with hypopituitarism and isochromosome 18q mosaicism. *Horm Res.* 2005; 64(6): 261-5.
6. Chen CP, Chern SR, Lee CC, Town DD. Isochromosome 18q in a fetus with congenital megacystis, intra-uterine growth retardation and cloacal dysgenesis sequence. *Prenat Diagn.* 1998 Oct; 18(10):1068-74.
7. Van der Berger C, Pijpers L, Halley DJ, Opstal DV, Los FJ. Prenatal detection of trisomy 18 caused by isochromosome 18p and 18q formation. *Am J Med Genet.* 1999 Sep 10; 86(2):151-5.
8. Borbolla Vacher L, García Martínez DA, Domínguez Dieppa F. *Pediatría. TI. La Habana : Editorial Ciencias Médicas; 2006. p.302-303.*
9. Smith. *Recognizable Patterns of Human Malformation. J Pediat Child Health.* 2006.
10. Acosta Sabatés M, Hernández García I, García Martínez DA, Lavaut Sánchez K. Reporte de un caso. *Rev Cubana Pediatr.* 2008; 80(1).



Figura 1. Idiograma del cromosoma 18 de la paciente.



Figura 2. Análisis citogenético completo de la paciente.