

Multimed 2020; 24(Supl 1)

Febrero

Caso clínico

**Translocación recíproca aparentemente balanceada en fetos productos
de un embarazo gemelar**

Apparently balanced reciprocal translocation in fetuses resulting from a
twin pregnancy

Translocação recíproca aparentemente equilibrada em fetos resultantes
de uma gravidez gemelar

Hibo Moreno Massip. ^{I*} <https://orcid.org/0000-0002-8789-0514>

Niurka Cedeño Aparicio. ^I <https://orcid.org/0000-0002-0172-1489>

Iliana Vargas Cruz. ^I <https://orcid.org/0000-0002-1010-9259>

^I Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Centro Provincial Genética Médica de Granma. Bayamo. Granma, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Email: morenohibo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: las variaciones cromosómicas estructurales afectan la secuencia lineal de los genes teniendo como resultado pérdida, ganancia o reordenamiento del material hereditario a otras regiones del genoma.

Presentación del caso: este reporte hace referencia a una gestante de 38 años de edad que presenta un embarazo gemelar monocigótico monocorial biamniótico no consanguíneo. Se le realizó el estudio prenatal citogenético por avanzada edad materna (AEM) a las 16 semanas de gestación.

Discusión: el resultado obtenido para ambos fetos fue una translocación recíproca aparentemente balanceada: 46,XY,t(4;5)(q21;p15). Se realizó el estudio

cromosómico en sangre periférica a ambos padres identificando que el rearrreglo cromosómico estructural encontrado en el estudio prenatal es de origen paterno.

Conclusiones: las translocaciones recíprocas representan un desafío para el estudio citogenético prenatal ya que conocer su naturaleza heredada o de novo, carácter balanceado y características de los puntos de ruptura es de vital importancia para la realización de un asesoramiento genético certero a la gestante y la familia.

Palabras clave: Translocación genética; Cromosomas.

ABSTRACT

Introduction: structural chromosomal variations affect the linear sequence of genes resulting in loss, gain or rearrangement of hereditary material to other regions of the genome.

Case presentation: This report refers to a 38-year-old pregnant woman who presents with a non-consanguineal monocygotic monocystic twin-monocystic twin pregnancy. The cytogenetic prenatal study by advanced maternal age (AEM) was performed at 16 weeks gestation.

Discussion: the result obtained for both fetuses was a seemingly balanced reciprocal translocation: 46, XY, t (4; 5) (q21; p15). The peripheral blood chromosome study was performed on both parents, identifying that the structural chromosomal rearrangement found in the prenatal study is of paternal origin.

Conclusions: the reciprocal translocations represent a challenge for the prenatal cytogenetic study since knowing their inherited or de novo nature, balanced nature and characteristics of the breakpoints is of vital importance for the realization of an accurate genetic advice to the pregnant woman and the family.

Keywords: Genetic Translocation; Chromosomes.

RESUMO

Introdução: variações cromossômicas estruturais afetam a sequência linear de genes, resultando em perda, ganho ou rearranjo de material hereditário para outras regiões do genoma.

Apresentação do caso: Este relatório refere-se a uma gestante de 38 anos que se apresenta com uma gravidez gemelar monocigótica monocigótica monocigótica não consangüínea. O estudo citogenético pré-natal por idade materna avançada (MAE) foi realizado com 16 semanas de gestação.

Discussão: o resultado obtido para ambos os fetos foi uma translocação recíproca aparentemente equilibrada: 46, XY, t (4; 5) (q21; p15). O estudo cromossômico do sangue periférico foi realizado em ambos os pais, identificando que o rearranjo cromossômico estrutural encontrado no estudo pré-natal é de origem paterna.

Conclusões: as translocações recíprocas representam um desafio para o estudo citogenético pré-natal, uma vez que conhecer a natureza herdada ou de novo, a natureza equilibrada e as características dos pontos de interrupção é de vital importância para a realização de um aconselhamento genético preciso para a gestante e a família.

Palavras-chave: Translocação Genética; Cromossomos.

Recibido: 11/1/2020

Aprobado: 23/1/2020

Introducción

Las variaciones cromosómicas estructurales afectan la secuencia lineal de los genes teniendo como resultado pérdida, ganancia o reordenamiento del material hereditario a otras regiones del genoma. En diversas ocasiones estas anomalías constituyen la causa de enfermedades de origen genético, discapacidad intelectual y/o trastornos reproductivos.

Dentro de los mecanismos de formación de las variaciones cromosómicas estructurales se incluyen la unión de extremos no homólogos (NHEJ), el proceso asociado a la replicación de ADN con ruptura inducida mediada por microhomología (MMBIR) y la recombinación homóloga no alélica (NAHR). Estos afectan tanto a secuencias génicas como a secuencias no codificantes, pudiendo cambiar el número

variable de repeticiones en tándem (VNTR). Existen otras secuencias relacionadas a los puntos de ruptura que pueden ofrecer base para rearrreglos recurrentes en estos locus debidos a la existencia de puntos calientes en el cromosoma que predisponga a la recurrencia de un rearrreglo genómico. ^(1,2)

Las translocaciones recíprocas pertenecen a los reordenamientos cromosómicos aparentemente balanceados donde dos o más pares de cromosomas sufren una ruptura en un punto con un intercambio de estos segmentos. ^(1,3) Los portadores heterocigotos de estas aberraciones poseen el riesgo de tener descendencia con aberraciones no balanceadas si la segregación de los gametos no cumple la forma alterna. ^(4,5)

El objetivo del presente trabajo es describir el hallazgo citogenético de una translocación recíproca aparentemente balanceada en fetos productos de un embarazo gemelar.

Presentación del caso

Paciente de 38 años de edad que presenta un embarazo gemelar monocigótico monocorial biamniótico no consanguíneo. Se le realiza el Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) por avanzada edad materna (AEM) a las 16 semanas de gestación. Se obtuvieron los cromosomas a partir del cultivo de amniocitos ⁽⁶⁾ y estandarizados en nuestro laboratorio. El análisis cromosómico se realizó con una resolución cromosómica de 450 bandas de acuerdo con el Sistema Internacional para la Nomenclatura en Citogenética Humana del 2016.

En la figura 1, se muestra el resultado obtenido para ambos fetos fue una translocación recíproca aparentemente balanceada: 46, XY, t (4;5) (q21; p15)



Fig. 1. Cariotipo con bandas GTG obtenido en el estudio prenatal citogenético de ambos fetos donde se observa la translocación recíproca aparentemente balanceada entre los cromosomas 4 y 5. Las flechas indican los puntos de ruptura involucrados para ambos pares de cromosomas.

Posteriormente se realizó el estudio citogenético en sangre periférica a ambos padres a partir del cultivo de leucocitos por métodos descritos, ⁽⁶⁾ para determinar el origen parental o de novo del hallazgo encontrado prenatalmente.

Los resultados fueron los siguientes:

- ✓ Madre cromosómicamente normal: 46, XX
- ✓ Padre portador del rearreglo estructural identificado en ambos fetos: 46, XY, t (4;5) (q21; p15)

Luego de conocer la naturaleza heredada de este rearreglo cromosómico aparentemente balanceado ambos padres deciden continuar el embarazo. Se realiza el parto por cesárea a las 38 semanas de gestación identificándose una sola placenta, los recién nacidos tuvieron un peso de 2960 y 3300 gramos respectivamente. Los niños no presentaron manifestaciones clínicas que indicaran anomalías físicas, pero continúan su atención médica por genética clínica.

Discusión

Los embarazos múltiples representan aproximadamente el 1% de los nacimientos, con aumento de sus tasas en las últimas décadas debido a la tendencia femenina de iniciar la gestación a edades tardías, y el uso de métodos de reproducción asistida. (6-8)

Nuestro reporte corresponde a una gestante portadora de un embarazo gemelar monocigótico monocorial biamniótico, condición que manifiesta un compromiso altamente significativo para la vida de la madre y el feto, (9) por lo tanto la propuesta del estudio citogenético prenatal generó disyuntivas en el asesoramiento genético al tratarse de una gestante de alto riesgo para anomalías cromosómicas en su descendencia y teniendo en cuenta el riesgo beneficio de esta prueba invasiva la gestante acepta su realización.

La identificación de portadores de translocaciones recíprocas aparentemente balanceadas a partir del estudio prenatal citogenético es un evento poco frecuente. Los pacientes con esta condición en su gran mayoría son fenotípicamente sanos solo presentan afectaciones presentando durante la reproducción donde se manifiestan trastornos reproductivos en la edad fértil. (10) Sin embargo, otros pacientes presentan un fenotipo anormal, con expresión variable desde malformaciones congénitas, patrones dismórficos, retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual. (11,12) Por esta razón fue importante determinar la naturaleza heredada y carácter balanceado de la translocación recíproca a partir del estudio cromosómico en sangre periférica para ambos padres.

Estudios de mapeos en puntos de rupturas por secuenciación de última generación realizados a portadores de translocaciones recíprocas de novo, reportan un paciente de sexo masculino con severa discapacidad intelectual y por estudios de citogenética convencional se identificó el mismo evento cromosómico que en nuestro estudio, con un desbalance genómico en el orden de 18 pares de base en la región citada para el cromosoma 4 derivativo. (3) Por otra parte, Zhang y colaboradores en el 2015 realizan un estudio de anomalías cromosómicas en hombres con trastornos

reproductivos y reportan un paciente de sexo masculino con igual rearreglo cromosómico al referido en nuestro caso. ⁽¹⁰⁾

El análisis de los puntos de ruptura en los cromosomas involucrados en el rearreglo identificado se encuentra limitado ya que los estudios citogenéticos convencionales tienen una detección de aneuploidías y variantes estructurales en el orden de las 10 megabases. Además, los estudios citogenéticos fueron realizados a una resolución de 450 bandas; razón por la cual no se determinó con mayor especificidad las regiones genómicas involucradas, no obstante, el hecho de ser evento heredado permitió dilucidar que no habría consecuencias fenotípicas en ambos fetos. No obstante, se sugiere la realización de estudios citogenéticos de alta resolución para una mejor identificación de los puntos de ruptura en los cromosomas involucrados.

Conclusiones

Las translocaciones recíprocas representan un desafío en el estudio citogenético prenatal ya que conocer su naturaleza heredada o de novo, carácter balanceado y características de los puntos de ruptura es de vital importancia para la realización de un asesoramiento genético certero a la gestante y la familia.

Referencias bibliográficas

1. Kaiser-Rogers K, Rao KW. Structural Chromosome Rearrangements. In: Gersen SL, Keagle MB, editors. The Principles of Clinical Cytogenetics. 3 ed. New York: Springer Science; 2013. p. 139-74.
2. Mills RE, Walter K, Stewart C, Handsaker RE, Chen K, Alkan C, et al. Mapping copy number variation by population scale genome sequencing. *Nature* 2011; 470: 59-65.
3. Paththinige CH, Sirisena ND, Kariyawasam UG, Dissanayake V. The Frequency and Spectrum of Chromosomal Translocations in a Cohort of Sri Lankans. *BioMed Research International* [Internet]. 2019 [citado 5/9/2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/9797104/>

4. Song SH, Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ. Recent advances in the genetics of testicular failure. *Asian J Androl* 2016; 18(3): 350–5.
5. Shilova N. Evaluation of Risk Factors for the Birth of Children with Chromosomal Imbalance in Carriers of Autosomal Reciprocal Translocation. *Russian Journal of Genetics* 2019; 55(9): 1103–1112.
6. Arsham M, Barch M. *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. 4ta Ed. [Internet]. Miley Blackwell: New Jersey; 2016. [citado 8/5/2019]. Disponible en: <https://www.wiley.com/en-us/The+AGT+Cytogenetics+Laboratory+Manual%2C+4th+Edition-p-9781119061229>
7. Bricker L. Optimal antenatal care for twin and triplet pregnancy: the evidence base. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(2): 305-17.
8. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 2012; 36(3): 156-61.
9. Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. Preimplantation genetic diagnosis and natural conception: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss associated with translocation. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129958.
10. Zhang HG, Wang RX, Li LL, Sun WT, Zang HY, Liu RZ. Male carriers of balanced reciprocal translocations in Northeast China: sperm count, reproductive performance, and genetic counseling. *GMR* 2015; 14(4): 18792–8.
11. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L, Pederzoli F, Cazzaniga W, Scano R, et al. When to perform karyotype analysis in infertile men? Validation of the European Association of Urology guidelines with the proposal of a new predictive model. *Eur Urol* 2016; 70(6): 920–3.
12. Zhang HG, Wang RX, Pan Y, Zhang H, Li LL, Zhu HB, Liu RZ. A report of nine cases and review of the literature of infertile men carrying balanced translocations involving chromosome 5. *Molecular Cytogenetics* [Internet]. 2018 [citado 5/8/2019]; 11(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785882/>
13. Zhang M, Fan HT, Zhang QS, Wang XY, Yang X, Tian WJ, et al. Genetic screening and evaluation for chromosomal abnormalities of infertile males in Jilin Province, China. *Genet Mol Res* 2015; 14(4): 16178–84.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de Autoría

Hibo Moreno Massip, como autor principal originó la idea del tema sobre: Translocación recíproca aparentemente balanceada en fetos productos de un embarazo gemelar. Realizó el diseño de la investigación y contribuyó en la discusión del caso.

Niurka Cedeño Aparicio, contribuyó en el diseño de la investigación, participó en la redacción y corrección del artículo.

Iliana Vargas Cruz, contribuyó en el diseño de la investigación participó en la búsqueda de información actualizada y en el procesamiento de la información.

Yo, Hibo Moreno Massip en nombre de los coautores, declaro la veracidad del contenido del artículo: Translocación recíproca aparentemente balanceada en fetos productos de un embarazo gemelar.