

PRESENTACIÓN DE CASO

**Diagnóstico citogenético en una paciente afectada por discapacidad intelectual. Estado Portuguesa, Venezuela**

Cytogenetic diagnosis in a patient affected by intellectual disability in Portuguesa State, Venezuela

**Daelys Castro Montesino<sup>1</sup>**  , **María Beatriz Iglesias Rojas<sup>2</sup>** , **Omar Ramos Fernández<sup>1</sup>** 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna, Policlínico Universitario "Dr. Modesto Gómez Rubio", San Juan y Martínez, Pinar del Río. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna, Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

**Recibido:** 3 de enero de 2021

**Aceptado:** 7 de enero de 2021

**Publicado:** 27 de marzo de 2021

**Citar como:** Castro Montesino D, Iglesias Rojas MB, Ramos Fernández O. Diagnóstico citogenético en una paciente afectada por discapacidad intelectual. Estado Portuguesa, Venezuela. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(2): e4814. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4814>

**RESUMEN**

**Introducción:** las alteraciones cromosómicas tanto de número como de estructura, son causa importante de morbilidad y mortalidad. Afectan a aproximadamente uno de cada doscientos recién nacidos vivos, siendo la principal causa de discapacidad intelectual.

**Objetivo:** describir el diagnóstico citogenético en una paciente afectada con discapacidad intelectual.

**Presentación del caso:** infante de seis años de edad que es llevado a consulta de asesoramiento genético por presentar discapacidad intelectual, dismorfias y baja talla. Se realiza historia clínica genética, se aplica método clínico y diagnóstico citogenético. Se utilizó bandeado cromosómico GTG y se analizaron 25 metafases. Se realiza cariotipo donde se diagnostica una aberración cromosómica estructural (translocación compleja) en 25 metafases estudiadas, se evidencia la presencia de cuatro cromosomas autosómicos involucrados y los puntos de ruptura: 46,XX, t(7;10;14;18)(p22;q11.1;q31;q11.1).

**Conclusiones:** el estudio permitió ofrecer un diagnóstico, definir el riesgo de recurrencia en la descendencia y mejorar el tratamiento. Se demostró la importancia del asesoramiento genético como herramienta en el nivel primario de salud.

**Palabras Clave:** Discapacidad Intelectual; Análisis Citogenético; Cariotipo; Cromosoma; Translocación Genética.

## ABSTRACT

**Introduction:** chromosomal alterations both in number and structure are an important cause of morbidity and mortality. They affect approximately one out of every two-hundred live newborns, being the main cause of intellectual disability.

**Objective:** to describe the cytogenetic diagnosis in a patient affected with intellectual disability.

**Case report:** a 6-year-old child who was taken for genetic counseling due to intellectual disability, dysmorphias and short small height. Genetic clinical history was taken; clinical method and cytogenetic diagnosis were applied; GTG chromosome banding was applied and 25 metaphases were analyzed. A structural chromosomal aberration (complex translocation) was diagnosed in 25 metaphases studied, showing the presence of four (4) autosomal chromosomes involved and the breakpoints: 46,XX, t(7;10;14;18)(p22;q11.1;q31;q11.1).

**Conclusions:** the study made possible to provide a diagnosis, define the risk of recurrence in the offspring and improve treatment, supporting the importance of genetic counseling which is a significant tool at primary health care level.

**Keywords:** Intellectual Disability; Cytogenetic Analysis; Karyotype; Chromosome; Translocation, Genetic.

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo neurológico es una parte importante en la valoración de un niño en crecimiento. Las alteraciones del neurodesarrollo se dividen en tres grupos: retraso global del desarrollo (RGD) / retraso mental (RM), trastornos del espectro autista/ trastornos generalizados del desarrollo, trastorno específico del lenguaje.<sup>(1,2)</sup>

Se estima que el RGD afecta del 1 al 3 % de los niños menores de cinco años. Solo se logra conocer su etiología en 1/5 parte; las causas principales son: las cromosomopatías y las alteraciones estructurales del cerebro.<sup>(1)</sup>

Las alteraciones cromosómicas tanto de número como de estructura, son causa importante de morbilidad y mortalidad. Afectan a aproximadamente uno de cada doscientos recién nacidos vivos, por esta razón es la principal causa de discapacidad intelectual.<sup>(3,4,5)</sup>

Los cambios en la estructura de los cromosomas ocurren cuando el material de un cromosoma se rompe y se reordena de algún modo. En el estudio del cariotipo humano al intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos se le conoce como translocación recíproca balanceada o aparentemente balanceada. El término translocación compleja o rearrreglo cromosómico complejo se emplea cuando existe un número de más de dos cromosomas involucrados en dicha aberración cromosómica estructural.<sup>(6)</sup>

La interpretación de las aberraciones cromosómicas aparentemente balanceadas ha variado en los últimos años. Muchos investigadores reportan la asociación entre rearrreglos cromosómicos aparentemente balanceados y un fenotipo anormal. No solo es el número de cromosomas relacionado con el mayor riesgo de anomalías fenotípicas, sino también el tamaño del fragmento cromosómico involucrado en el rearrreglo.<sup>(6,7)</sup>

Los avances en el conocimiento de los mecanismos de producción de las enfermedades hereditarias, y la aplicación de los principios de genética en diferentes disciplinas no tratadas de manera común por los genetistas, han ampliado la utilidad del asesoramiento genético (AG).<sup>(7)</sup>

En el presente reporte se describe el caso de una paciente que fue estudiada en la consulta de asesoramiento genético en Venezuela, con antecedentes de discapacidad intelectual severa, dismorfias. A partir de los hallazgos clínicos se complementa estudio citogenético y se diagnostica una translocación compleja que implica los cromosomas 7, 10, 14 y 18. Se describe el diagnóstico citogenético en una paciente afectada por discapacidad intelectual para posterior asesoramiento genético.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de seis años de edad, femenina, procedente de un área urbana de Portuguesa, en Venezuela, es llevado a consulta por presentar baja talla, discapacidad intelectual, dismorfias craneofaciales, de extremidades y genitales. Se recibe en consulta como parte del seguimiento integral que se realiza a la población con discapacidad de origen prenatal inespecífico, su mamá refiere que no tiene un diagnóstico certero de la causa de la discapacidad de su hija y que desea saber los riesgos de recurrencia para su descendencia. Se recoge el antecedente de Diabetes Mellitus Tipo I (debut a los dos años y once meses).

Para el diagnóstico se aplicó el método clínico, se realizó historia clínica genética y diagnóstico citogenético. La muestra de sangre periférica fue estudiada en el laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de Venezuela. Se utilizó bandeado cromosómico GTG y se analizaron 25 metafases, con una resolución mayor de 450 bandas a fin de determinar aberraciones estructurales y determinar los puntos de ruptura en el rearreglo.

## Antecedentes prenatales

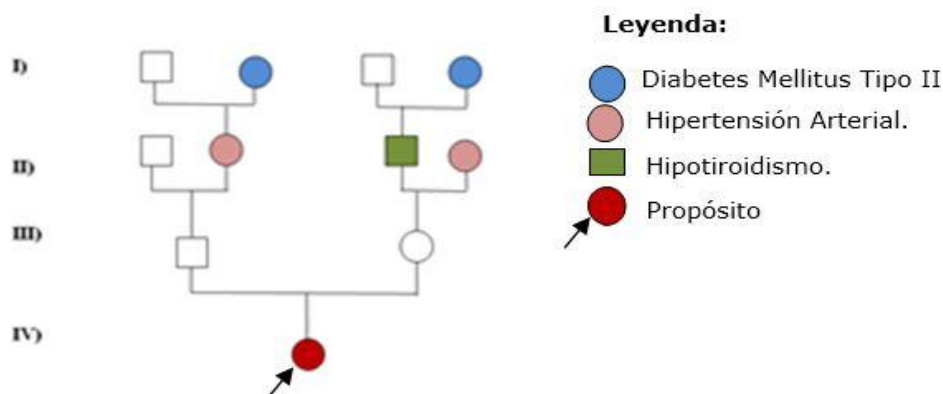
Edad gestacional al parto: 42 semanas (postérmino).

Movimientos fetales. Fuertes.

No infecciones, no ingestión de medicamentos, no exposición a radiaciones.

No enfermedades maternas, no historia de infertilidad o abortos espontáneos.

Estudios prenatales: test de toxoplasmosis positivo (cualitativo), cuantitativo negativo. No llevó tratamiento. Ecosonograma del segundo trimestre normal sin alteraciones (referido). (Fig. 1)



**Fig. 1** Árbol genealógico. Centro Nacional de Genética Médica de Venezuela

### Historia perinatal y desarrollo psicomotor

Parto eutócico.

Peso al nacer: 3100 gramos.

Talla al nacer: 53 cm.

Anotaciones de neonatología:

Buena succión, no cianosis, no convulsiones, íctero fisiológico al quinto día de nacido, hipotonía generalizada al nacer.

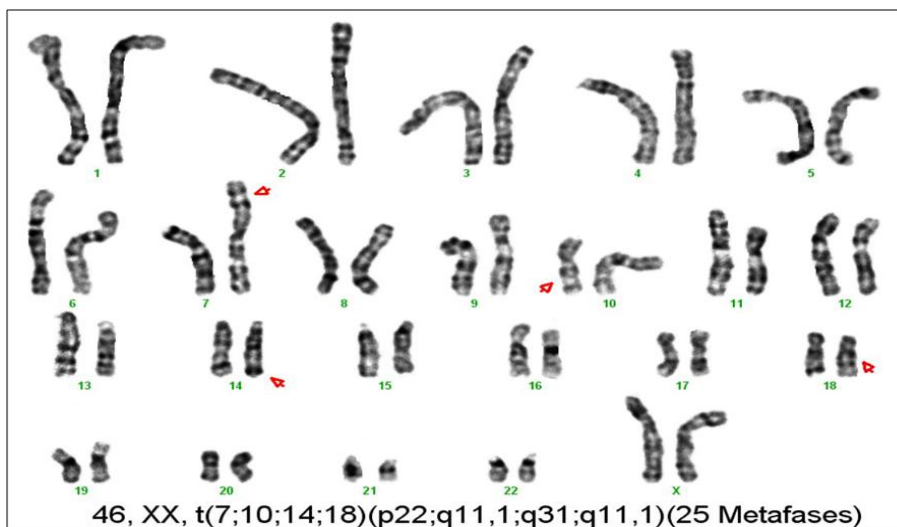
A los seis meses se detectó por los padres, el retardo en el desarrollo psicomotor del propósito; sostuvo la cabeza a los ocho meses de nacida; se sentó con apoyo a los seis años. No tiene control de esfínter anal y vesical. No camina, se mantiene de pie con apoyo. Presenta trastorno severo del lenguaje.

**Tabla 1.** Signos clínicos de la paciente.

Cráneo-facial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occipucio prominente.</li> <li>• Diámetro biparietal corto.</li> <li>• Implantación baja del cabello.</li> <li>• Nariz fina y respingada.</li> <li>• Ojos con epicanto.</li> <li>• Micrognatia.</li> </ul>	
Cuello	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corto.</li> </ul>	
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mamilas supernumerarias.</li> <li>• Pezón invertido.</li> </ul>	
Región perineal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoplasia de labios menores.</li> </ul>	
Extremidades	Superiores	Inferiores
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surco simio bilateral.</li> <li>• Clinodactilia del quinto dedo bilateral.</li> <li>• Manos pequeñas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindactilia membranosa entre el segundo y tercer dedo, bilateral</li> <li>• Pie plano, varo bilateral.</li> <li>• Hallux valgo.</li> </ul>
Columna vertebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoyuelo sacro.</li> </ul>	
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discapacidad Intelectual Severo.</li> <li>• Trastorno severo del lenguaje.</li> <li>• Hipotonía muscular.</li> </ul>	
Endocrino metabólico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus insulino dependiente.</li> </ul>	

#### Exámenes complementarios:

- Resonancia magnética cerebral: atrofia cortical.
- Cariotipo: 46, XX, t (7;10;14;18) (p22;q11.1;q31;q11.1)(25 metafases).
- Ecocardiograma y ecosonograma abdominal: normal.
- Estudio Familiar: Cariotipo de la madre: 46, XX (20 metafases).  
Cariotipo del padre: 46, XY (20 metafases). (Fig. 2)



**Fig. 2** Cariotipo de la paciente. Las flechas señalan las regiones cromosómicas involucradas en la translocación.

## DISCUSIÓN

Las anomalías cromosómicas o cromosomopatías son interesantes desde varios puntos de vista biológicos. Resultan útiles para profundizar en la función génica a escala genómica, revelan aspectos importantes de la meiosis y de la arquitectura cromosómica, constituyen herramientas muy útiles para la manipulación genómica experimental y permiten profundizar en los procesos evolutivos. De igual forma, su conocimiento es básico para la Genética Médica y para la evaluación de las enfermedades de causa cromosómica.<sup>(3,4,5,6)</sup>

El amplio rango de anomalías cromosómicas, dado a partir del complemento diploide normal de la especie humana conduce a fetos no viables que usualmente se abortan en el primer trimestre. Sin embargo, las pequeñas variaciones del patrón normal que conducen al nacimiento de niños con diferentes tipos de defectos o malformaciones, dependen de la naturaleza de la anomalía y de los cromosomas involucrados en la alteración. Las cromosomopatías se observan en un 0,5 a un 1 % de los recién nacidos vivos; se encuentran en un 6 % de los fallecimientos en la época perinatal y en un 39 % de los abortos espontáneos.<sup>(4,8,9,10)</sup>

Las anomalías cromosómicas humanas se dividen en dos grupos; las numéricas y las estructurales. Los principales efectos genéticos de estos diferentes tipos de rearrreglos cromosómicos, pueden conducirse hacia la pérdida de material genético, ganancia de material o relocalización de segmentos cromosómicos. La teoría patogenética estándar sostiene que tales cambios pueden remover genes vitales para el funcionamiento normal del individuo.<sup>(11,12)</sup>

La relocalización de secuencias a nivel intracromosomal (inversiones) o intercromosomal (translocaciones e inserciones) son anomalías causadas por rompimientos cromosómicos, seguidos por la pérdida o reordenación de los fragmentos afectados. Todo esto ocasiona una alteración en el patrón morfológico y distribución del bandeo normal de los cromosomas.<sup>(10,11)</sup>

Las anomalías cromosómicas estructurales estables son anomalías que se mantienen constantes durante las sucesivas divisiones celulares del organismo, dentro de este grupo se incluyen las translocaciones en donde intervienen dos o más cromosomas.<sup>(4)</sup>

La translocación recíproca involucra el intercambio de material cromosómico entre dos cromosomas homólogos o no homólogos. Un portador de una translocación recíproca puede ser asintomático, sin embargo, algunos individuos manifiestan un fenotipo anormal como resultado de la alteración de un gen en el sitio de rompimiento (Translocación recíproca no balanceada).<sup>(6,8,9,13)</sup>

El segmento del cromosoma 7 terminal a 7p22 ha sido translocado en el cromosoma 10, en 10q11.1, el segmento del cromosoma 10 terminal a 10q11.1, ha sido translocado en el cromosoma 14, a 14q31, el segmento del cromosoma 14 terminal a 14q31 ha sido translocado en el cromosoma 18 a 18q11.1 y el segmento del cromosoma 18 terminal a 18q11.1 ha sido translocado en el cromosoma 7p22. Estudios citogenéticos, entre ellos, figuran el cariotipo convencional de bandeado GTG o de alta resolución, el cual detecta aproximadamente 50-60 % de las alteraciones cromosómicas estructurales; la hibridación fluorescente in situ (FISH) que detecta más del 95 % y el microarray de hibridación genómica comparada (CGH), puede detectar todas las alteraciones estructurales y determinar con mayor precisión si es parcial o forma parte de un desequilibrio más complejo.<sup>(12)</sup>

Aunque no se dispuso de técnicas de FISH y array CGH para el estudio, el cariotipo convencional con una resolución mayor de 450 bandas, fue suficiente para confirmar el diagnóstico.

La realización de un diagnóstico genético correcto es la base de todo asesoramiento genético. En general, las anomalías cromosómicas más frecuentes son esporádicas, es decir, no se encuentran anomalías cromosómicas en ninguno de los progenitores del paciente afectado y, por lo tanto, su riesgo de recurrencia es bajo ( $\leq 1\%$ ).<sup>(8)</sup>

El caso que se hace referencia, es una translocación compleja de novo, el estudio familiar no constató rearrreglos cromosómicos en los padres. No existe referencia relacionada a otro caso reportado Lo cual coincide con la literatura consultada que reporta casos esporádicos.

La paciente presenta dismorfias que son compatibles con los puntos de ruptura de los cromosomas autosomas involucrados. Al tener un diagnóstico genético y conocer su historia natural, se realizó el asesoramiento genético a la familia y se explicó el riesgo de recurrencia para descendencia (bajo riesgo). Al no existir malformaciones severas asociadas, toda la sintomatología se remite a potencializar el proceso de rehabilitación y atención temprana a la niña para mejorar su estado neurológico, trofismo e independencia en el hogar. La incidencia global de las translocaciones recíprocas en la población es de aproximadamente de uno en 500, pueden ser familiares o aparecer de novo.

Si bien se describe que un portador de una translocación recíproca puede ser asintomático, la paciente manifiesta un fenotipo anormal, que podría ser el producto de la alteración de un gen en el sitio de rompimiento. En el cromosoma 7 (7p22), se relaciona con discapacidad intelectual severo, trastornos del lenguaje e hipotonía. En el cromosoma 10 (10q11.1), se corresponde con dismorfias como: cuello corto, sindactilia dos a tres en manos, hipoplasia de labios menores, occipucio prominente, surco simiano, desarrollo pobre del lenguaje y discapacidad intelectual. En el cromosoma 14 (14q31), se describen signos dismórficos como: epicanto, cuello corto, hipotonía muscular, laxitud generalizada, atraso del lenguaje expresivo, discapacidad intelectual, micrognatia, clinodactilia, talón prominente. A su vez, el cromosoma 18 (18q11.1), expresa signos clínicos dados por: micrognatia, pie equinovaro, epicanto, sindactilia, clinodactilia del quinto dedo, discapacidad intelectual severo, pie plano, trastornos del lenguaje.

Con el seguimiento en rehabilitación física y terapia del lenguaje se observó una mejoría en el cuadro clínico, camina con apoyo y se mantiene compensada del trastorno endocrino metabólico que presenta.

El estudio citogenético es indispensable para establecer un correcto diagnóstico que permita establecer medidas preventivas y aplicar el tratamiento más adecuado para asegurar una mejor calidad de vida. Por ello es importante reconocer precozmente esta condición. Así que la evaluación multidisciplinaria es esencial para el seguimiento y un oportuno asesoramiento genético familiar.

Ante este caso se infiere la importancia del conocimiento del origen de la discapacidad y el acercamiento de los servicios de genética a la comunidad. El diagnóstico citogenético es una importante herramienta en la genética clínica para el diagnóstico de cromosomopatías, pues proporciona un punto de partida para un adecuado asesoramiento genético a la familia.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

### **Contribución del autor**

DCM participó en la concepción y diseño de la investigación y la recolección de los datos. DCM, MBIR y RGCH participaron en el procesamiento estadístico de los datos. DCM y ORF se encargaron de la redacción del artículo. Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito y su versión final.

### **Financiación**

Ninguna

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea Montiel JC, Aráujo-Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev Mex Pediatr. [Internet] 2017 [Citado 15/09/2019]; 84(1): [Aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp171g.pdf>
2. Cáceres Marzal C. Trastornos neurológicos y del neurodesarrollo asociados a las cromosomopatías estructurales no balanceadas. Tesis de Grado. Universidad de Extremadura; 2016.
3. Mazzi Gonzales de Prada E. Defectos congénitos. Rev Soc Bol Ped [Internet] 2015 [Citado 15/09/2019]; 54(3): [Aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n3/v54n3\\_a06.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n3/v54n3_a06.pdf)
4. Armas García LE, Gómez Valencia L, García Días AD, Cortes Viayra AC, Leal Soriano K, Salas García R. Análisis retrospectivo de anomalías cromosómicas de tipo numéricas en pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón (2005-2015). Rev Salud Pública y Nutrición. [Internet] 2016 oct- dic [Citado 15/09/2019]; 15(4): [Aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2016/spn164a.pdf>
5. Espinosa Álvarez DC, Guerrero Jordán D, Fernández Castillo O. Los marcadores cromosómicos, un reto de la genética contemporánea. Multimed. [Internet] 2014 [Citado 05/08/2019]; 18(1): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/Documentos%20pdf/Volumen18-1/13.pdf>



6. Quiñones OL, Quintana J, Mendez LA, Barrios A, Suarez U, García M, Del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. Rev Cubana Genét Comunit. [Internet] 2010 [Citado 15/09/2019]; 4(3): [Aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc060310.pdf>
7. Luna-Barrón B, Taboada-López G, Siacar-Bacarreza S, Lafuente-Álvarez E, Rada-Tarifa A, Darinka Contreras-Castro T, et al. Trisomía 9: reporte de un caso. Revista Cuadernos. [Internet] 2019 [Citado 15/09/2019]; 60(1): [Aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v60n1/v60n1\\_a06.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v60n1/v60n1_a06.pdf)
8. Contreras-Castro DT, Luna-Barrón B, Taboada-López G, Tarifa AR, Lafuente Álvarez E. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en pacientes del Instituto de Genética -UMSA período 2011- 2015. Cuad. Hosp. Clín. 2017 [Citado 15/09/2019]; 58(2): 14-19. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-972853>
9. Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Genomics of Down syndrome. Rev Acta Pediatr Mex. [Internet] 2016 sep [Citado 15/09/2019]; 37(5): [Aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2016/apm165f.pdf>
10. Mora AP, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, Klein de Zihelboim E, et al. Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. Rev peru. ginecol. obstet. [Internet] 2016 [Citado 15/09/2019]; 62(2): [Aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1043227>
11. Rodríguez Frías JP. Marcadores ecográficos para el diagnóstico de cromosomopatías: marcadores de primera y segunda línea en el tamizaje prenatal. Tesis Doctoral. Universidad Técnica de Manabí; 2017.
12. Saltos Mendieta JJ, Agudo Gonzabay BM. Importancia de la ecosonografía obstétrica como método screening de alteraciones cromosómicas en la gestación para prevenir la morbimortalidad fetal. Tesis Doctoral. Universidad Técnica de Manabí; 2019.