Rev. Chil. Pediatr. 56(2): 100-102, 1985

Síndrome de Down: Una forma Inusitada de Mosaicismo

(46, XX, 21 p - / 46, XX, - 21 + i (21 q))

Dr. Ronald Youlton R., T.M. Cecilia Be, Dr. Julio Nazer H.

Down's Syndrome: An Unusual form of Mosaicism

(46, XX, 21 p - / 46, XX, - 21 + i (21 q))

The case of a 6 month old female infant with mild physical signs of Down syndrome is reported. Her karyotype is 46, XX, del (21) (qter → cen:) / 46, XX - 21 + i (21) (qter → cen → qter). The karyotype of both parents is normal. The origin of the two cell lines and the mechanism of formation of the isochromosome are discussed.

La presencia de un mosaicismo cromosómico en casos de síndrome de Down, fue reconocida poco después de la descripción de la trisomía 21 causante de la afección. Su frecuencia es 3 a 5% de entre todos los pacientes estudiados. Un porcentaje levemente inferior de los casos, son producidos por translocaciones que involucran a un cromosoma 21.¹

En 92 niños con síndrome de Down diagnosticados por nosotros², mediante estudio de cromosomas bandeados, 82 corresponden a trisomías 21 libres, 5 a mosaicos cromosómicos, 4 a

translocaciones y 1 a una rara combinación de una delección de 21 p y de la formación de un isocromosoma 21 en forma de mosaico que es el que presentamos a continuación.

Caso Clínico

K.V. nos fue referida en el período neonatal con el diagnóstico de posible síndrome de Down. Tanto su madre como la abuela y un tío maternos, tienen rasgos de tipo polinésico, por lo que se pensó que la recién nacida pudiera haber heredado tales rasgos.

El padre tiene 29 años, la madre 31 y una hermana 4 años, todos sanos. No hay antecedentes familiares de síndrome de Down ni de retraso mental.

Servicio de Genética, Departamento de Medicina y Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital J.J. Aguirre y Clínica Las Condes. Santiago.

El embarazo y el parto fueron normales, pesando 3.300 g. y midiendo 47 cm.; su circunferencia craneana fue 34 cm. El examen mostró una recién nacida con facies mongoloide atenuada, nistagmus horizontal y discreta braquicefalia; el cuello era corto con piel suelta en la región dorsal. Las aréolas mamarias eran hipoplásicas; no había evidencias de defecto cardíaco. Tanto el examen abdominal como genital era normal. Había clinodactilia bilateral esbozada y un surco palmar de tipo transicional bilateral. Los primeros ortijos estaban levemente separados y existía un surco plantar tibial esbozado. Eran llamativas la hipotonía muscular y la laxitud articular.

A los 10 1/2 meses de edad la niña medía 69 cm. y pesó 9 kg.; circunferencia craneana de 43,5 cm. Su aspecto general no se había modificado; su desarrollo psicomotor impresionó como sólo leve a moderadamente retrasado.

El estudio cromosómico se realizó mediante técnicas previamente descritas.² Se contaron 35 células; todas tuvieron un número modal de 46. Diecisiete de ellas mostraban un cromosoma 21 normal y el otro con pérdida de su brazo p (Figura 1). Las restantes células mostraban un cromosoma 21 normal, de caracteres morfológicos similares a aquél de la línea celular anterior, y otro formado por dos brazos q derivados de un 21. La fórmula cromosómica de la paciente es por lo tanto, 46, XX, del (21) (qter → cen:) / 46, XX, - 21 + i (21) (qter → cen → qter).

El estudio citogenético de ambos padres fue normal, no detectándose presencia del cromosoma 21 telocéntrico ni del isocromosoma encontrados en la paciente.

DISCUSION

Esta peculiar forma de mosaicismo parece ser muy poco frecuente³. En la Figura 2 se explica su mecanismo más probable de producción, diferente de aquel de la forma clásica de translocación Robertsoniana o fusión céntrica. El primer evento es una deleción del brazo p de uno de los cromosomas 21, la que podría haber ocurrido en uno de los gametos, en el cigoto o durante la segmentación. El cromosoma telocéntrico resultante sería inestable⁴ y tendría una tendencia espontánea a la formación de un isocromosoma; esta anomalía tiene que haber ocurrido necesariamente después de la primera división celular, dando lugar a dos tipos de células: una trisómica, portadora del isocromosoma y la otra monosómica, probablemente no viable y que no fue detectada en nuestra paciente. Las células descendientes de aquella portadora del 21 p - (a la izquierda del esquema) continuarían su multiplicación sin modificaciones.

Con las tinciones de bandas realizadas, no encontramos polimorfismos del cromosoma 21, que nos permitieran determinar el origen materno o paterno del cromosoma telocéntrico y del isocromosoma de él derivado.

Diversas descripciones de niños con síndrome de Down en forma de mosaico, una de cuyas líneas celulares es normal, han demostrado que el espectro fenotípico de ellos es en extremo variable, pero en general se manifiestan como formas atenuadas del síndrome⁵. Iguaes características se han observado en casos de mosaico con una línea celular normal y otra con translocación 21 q / 21 q ó un iso 21 q.⁶

Figura 1. Los cromosomas 21 de la paciente y sus padres, teñidos para bandas G y C.

SÍNDROME DE DOWN

Figura 2. Esquema explicativo del mecanismo más probable de la génesis del cromosoma 21 p - y de la formación del isocromosoma 21.

Nuestra paciente se diferencia de estas últimas formas en que no tiene una línea celular normal, ya que en unas células existe una pérdida del brazo p de uno de los cromosomas 21 y en las otras, un iso 21 q, en el que también se han perdido los brazos p; en ambas líneas celulares el otro cromosoma 21 es normal. La paciente presenta un fenotipo de Down atenuado, sin otras manifestaciones agregadas, de manera que la monosomía p que en ella está presente en todas sus células, no habría dado manifestaciones aparentes; ello obedecería a que en el brazo p del cromosoma 21 existen sólo genes que codifican para el RNA ribosomal.⁷

Se ha descrito en pacientes con síndrome de Down, portadores de un mosaicismo con una línea celular normal, una pérdida selectiva de la línea anormal a través del tiempo³. Será interesante estudiar en forma seriada esta enferma para observar si este fenómeno ocurre y determinar si la línea celular 21 p tiene igual potencial que una normal o si la inestabilidad del cromosoma 21 telocéntrico la hace derivar hacia la formación selectiva de un isocromosoma.

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña con un

síndrome de Down atenuado cuyo cariotipo es:

46, XX, del (21) (qter → cen:0 / 46, XX - 21 + i (21) (qter → cen → qter). El cariotipo de ambos padres es normal. Se discute el origen de ambas líneas celulares y el mecanismo de formación del isocromosoma.

Agradecemos la asistencia técnica del Sr. Pedro Tapia M.

REFERENCIAS

- ¹ Giraud F., Mattet J.F.: Aspects épidémiologiques de la trisomie 21. J. Génét. Hum. 23: 1, 1975.
- ² Youtton R., Be C.: Rendimiento y eficacia de un laboratorio de Citogenética. Rev. Med. Chile 112: 1030, 1984.
- ³ Uchida I.A., Whelan D.T.: A rare case of mosaic Down. Syndrome 46, XY / 46, XX, - 21 + i (21 q). Clin. genet. 17: 271, 1980.
- ⁴ Sears, E.R.: The behavior of isochromosomes and telocentrics in wheat. Chromosoma (Berl) 4: 551, 1952.
- ⁵ Grouchy J. de, Turleau C.: Clinical Atlas of Human Chromosomes. John Wiley & Sons, New York, 1984.
- ⁶ Aula P., Leisti J., Von Koskull H.: Partial trisomy 21 Clin. Genet. 4: 241, 1973.
- ⁷ Mc Kusick V.A.: The Human Gene Map. Clin. Genet. 25: 89, 1984.