Cromosoma 14 en anillo

Manuel Aspillaga H.¹; Mariela Torrente A.¹; Isabel Avendaño B.¹

Ring chromosome 14

A ring chromosome derived from number 14 was found in a one month old female with craneofacial dysmorphism, retarded psychomotor development, seizures, neurologic impairment, "café au lait" spots and other malformations. Chromosome analysis G banding technic, revealed a circular structure derived from the long arms of number 14 chromosome. The break point was located between bands 14p11 and 14q32.

[**Key words:** ring chromosomes, chromosome aberrations, chromosome 14.]

El anillo cromosómico derivado del cromosoma 14 es una aberración infrecuente¹. A continuación se describen las características clínicas y de laboratorio de una paciente afectada por este defecto, con el propósito de estimular el interés en su detección.

Caso clínico

Niña de tres años de edad, hija única, padre de 22 años y de profesión mecánico, su madre de 23, ambos sanos, no consanguíneos. Embarazo sin incidentes. Parto normal a las 37 semanas de gestación. Al nacer pesó 2 700 g, su perímetro craneano era 34,5 cm y la talla 45 cm, Apgar 9 al minuto. A la edad de un mes medía 49 cm de talla, pesaba 3 000 g, tenía escafocefalia, epicanto, hipertelorismo, punta nasal gruesa, hipoplasia de las alas nasales, filtrum largo, boca fruncida, paladar alto, pabellones auriculares de implantación baja y rotados hacia atrás, cuello corto, ombligo cutáneo, fosetas en hombros, codos y rodillas, ductus arterioso persistente y estenosis leve de arterias pulmonares. A los 5 meses de edad su talla era 55 cm, el desarrollo psicomotor estaba levemente retrasado y habían aparecido manchas parduzcas (color similar al del café con leche) lineales, planas, en tronco y extremidades, sin signos inflamatorios, que han persistido hasta la fecha (figura 1). A los 18 meses sufrió crisis mioclónicas con pérdida de la conciencia y retroversión ocular.

Las radiografías de huesos largos eran normales y el módulo craneano en las radiografías correspondientes era pequeño (9,6), siendo lo esperado para la edad y sexo de 10,8 a 12,3. En la ecotomografía encefálica los ventrículos

cerebrales se veían colapsados, con plexos coroides normales. En la biopsia de piel las lesiones correspondían a lentiginosis. El cariotipo en los leucocitos era 46XX, 14r (cromosoma 14 en anillo) en las 30 mitosis analizadas. El análisis morfológico del anillo se efectuó con bandeado G, pudiendo determinarse que la cadena circular estaba constituida por casi la totalidad de los brazos largos del cromosoma 14, ubicándose su punto de quiebre y soldadura en las bandas 14p11 y 14q32 (figuras 2 y 3). El cariotipo de la madre era normal y el del padre no se hizo por inasistencia de éste a las citaciones. En el electroencefalograma se registró actividad basal normal lenta, interrumpida por paroxismos en espiga y onda bilaterales. En el examen ocular, a los 18 meses de edad, se detectaron pequeñas manchas blanco amarillentas especialmente en las regiones perimaculares de la retina. La concentración de inmunoglobulinas séricas

Figura 1: Manchas café con leche lineales, planas, en tronco y extremidades.

1. Unidad de Genética, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Figura 2: Cariotipo 46, XX 14r.

Figura 3: Formación del anillo a partir del cromosoma 14.

y los estudios de poblaciones linfocitarias, inmunidad celular y fagocitosis dieron resultados normales.

Las convulsiones no se repitieron después de iniciar tratamiento anticonvulsivo. A los 2 años de edad la talla era 75 cm, pesaba 8 400 g y el perímetro craneano medía 43 cm,

aún no caminaba, ni se ponía de pie sin ayuda, emitía sílabas sueltas, era poco comunicativa, con falta de expresividad y mostraba hipotonía muscular y laxitud generalizada. Finalmente, a los tres años, se mantiene sobre ambos pies con apoyo, no camina, sufre atraso del lenguaje expresivo y

dermatitis atópica generalizada. No ha presentado infecciones respiratorias frecuentes.

Comentario

Alguna alteración cromosómica afecta a 0,5% de los recién nacidos vivos. Las aneuploidias (defectos numéricos de los cromosomas) son las más frecuentes. Los desequilibrios génicos que resultan de alteraciones estructurales de un cromosoma, como son las traslocaciones, deleciones, anillos, tienen menor incidencia. En caso de producirse una doble fractura, en ambos extremos de un cromosoma, los fragmentos de la región céntrica se unen en sus puntos distales, formando un anillo, al mismo tiempo que las porciones terminales se pierden. Con las técnicas de bandeo ha sido posible identificar con precisión los cromosomas afectados. En los casos de anillo cromosómico 14r que han sido publicados se describen una dismorfia facial casi constante; microcefalia, atrofia cerebral moderada y, por consiguiente, daño neurológico con irritabilidad y epilepsia; anomalías pigmentarias de la retina y la piel e infecciones repetidas de las vías respiratorias, cuya constancia conforma un síndrome, cuyas manifestaciones clínicas dependerán de la cantidad de material genético perdido. El peso de nacimiento es habitualmente inferior a lo normal, comprobándose posteriormente retardo moderado de la talla^{2,3}. Dentro de la dismorfia cráneo-facial la microcefalia, presente en todos los afectados, con perímetro craneal inferior a 3 DE de lo normal; rostro plano y alargado, frente alta y abombada; aplastamiento de la base de la nariz y anomalías de los párpados que semejan edema, especialmente en los superiores^{2,4}. Las hendiduras palpebrales están dirigidas hacia abajo y afuera. La microrretrognatia es también frecuente. La epilepsia^{2,3} se expresa en formas diversas, sea como crisis generalizadas o localizadas, secuencias mioclónicas o crisis complejas. Las alteraciones que registra el electroencefalograma no son específicas, lo que a veces causa dificultades para el control de las crisis. El coeficiente de desarrollo es aproximadamente de 50². El examen neurológico muestra hipotonía generalizada, acompañada de hipertonia de extremidades. Las anomalías oculares de estos pacientes sugieren la participación de genes situados en el cromosoma 14 para el desarrollo de la pigmentación ocular^{3,4}. Las alteraciones de la piel

(manchas café con leche) han sido observadas en algunos casos^{3,6} y hacen recordar las neuroectodermias. Otras malformaciones descritas acompañando a este síndrome incluyen: cardiopatías, exostosis metafisiarias, y ectopia o criptorquidea uni o bilaterales.

El cromosoma 14, en la región q32, contiene genes que codifican para las cadenas largas de las inmunoglobulinas, por lo que aquellos casos en que la formación del anillo compromete la zona que se extiende desde q32 a q terminal tendrían una disminución de uno o varios subtipos de inmunoglobulinas circulantes, lo que se traduce en que 40% de los casos publicados presenten infecciones respiratorias repetidas^{2,3}, hecho no registrado en el caso que se comenta.

Los análisis citogenéticos^{5,6} realizados en linfocitos de sangre periférica, de un tercio de los afectados, han revelado mosaicos para el 14r, y en el resto formas puras. En cuanto al punto de quiebre, este se sitúa por un extremo en q32 en 70% de los casos, por el otro cabo, en p13 si el organizador nuclear está conservado, y en p11 si éste se ha perdido. No parece haber diferencia clínica entre los pacientes en que la rotura ocurre en p11 o en p13. Con técnicas de tinción cromosómica y de hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH) hoy en día es posible individualizar cromosomas o trozos que forman fragmentos difíciles de identificar. Los padres de los niños estudiados han sido jóvenes y sanos, con estudio cromosómico normal^{3,7}.

El pronóstico vital es malo en los casos en que existe un trastorno en la síntesis de inmunoglobulinas, debido a las infecciones respiratorias frecuentes.

Resumen

Se describen las características clínicas y de laboratorio de una niña con dismorfia cráneo-facial, retardo psicomotor, epilepsia, síndrome neurológico, unido a malformaciones menores y mayores, lo que hace sospechar la presencia de una alteración cromosómica. El estudio de su cariotipo en sangre periférica, reveló la existencia de un anillo cromosómico derivado de un cromosoma 14.

(Palabras clave: cromosomas, aberraciones, anillo cromosómico, cromosoma 14.)

Referencias

1. *Mary Louise Buyse*: Chromosome 14, Ring 14. Birth Defects Encyclopedia 1990: 372-373. Blackwell Scientific Publications, Inc.
2. *Reithoré M, Huet de Barochez Y, de Blois M, et al.*: Chromosome 14 en anneau. Une observation de r(14) en mosaïque Le phenotype r(14). Ann Génét 1984; 27: 91-95.
3. *Gilgenkrantz S, Morali A, Vidailhet M, et al.*: Le Syndrome (14). Ann Génét 1984; 27: 73-78.
4. *Guillot M, Dufier J, Perignon F, et al.*: Anomalies oculaires du phénotype 46, XY, r(14). Arch Francs Pédiat 1983; 40: 433-434.
5. *De Grouchy J, Turleau O*: Clinical Atlas of Human Chromosome. Second Edition. John Wiley and sons. N.Y. 1984; 258-259.
6. *Cantú ES, Thomas IT & Frías JL*: Unusual cytogenetic mosaicism involving chromosome 14 abnormalities in a child with an MR/MCA syndrome and abnormal pigmentation. Clinical Genetics 1989; 36: 189-195.
7. *Magnani I, Sacchi N, Darfler M, et al.*: Identification of the chromosome 14 origin of a C-negative marker associated with a 14q32 deletion by chromosome printing. Clinical Genetics 1993; 43: 180-185.