
Trisomía 21. Reporte de dos casos con cariotipos poco usuales.

Otto Sánchez, Sonia de Marade y Dania Guerra.

Unidad de Genética Medica, Centro de Microscopia Electrónica, Núcleo Bolívar, Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar, Venezuela.

Palabras clave: Trisomía 21, Síndrome de Down, translocación y translocación tandem.

Resumen. Se presentan dos pacientes con trisomía 21 en quienes el análisis cromosómico reveló translocaciones poco usuales. En el primer caso se trataba de una translocación en tandem donde dos cromosomas 21 estaban unidos al brazo largo del cromosoma 10 (45, XX + tan(10;21;21)). En el segundo caso se evidenció la presencia de una translocación entre dos cromosomas 21 unido a través de sus brazos largos en translocación tandem invertida (46,XY + dic(21q;21q)). El cuadro clínico de ambos pacientes no difería de los hallazgos usuales en esta enfermedad. En ambos casos el cariotipo de los progenitores era normal por lo que se asume que las anomalías cromosómicas fueron eventos "de novo". Se enfatiza la necesidad de realizar cariotipo en todo paciente con Síndrome de Down.

Trisomía 21. Report of two patients with unusual cariotypes.

Invest Clín 2000: 42(1): 43-50

Key words: Trisomy 21, Down Syndrome, translocation, tandem translocation.

Abstract. We report two patients with trisomy 21 whose cariotypes revealed unusual translocations. In the first case there was a tandem translocation with two chromosomes 21 attached to the long arm of chromosome 10 (45,XX + tan(10;21;21)). In the second case there was an inverted tandem translocation between two chromosomes 21 attached through their long arms (46,XY+ dic(21q;21q)). The clinical picture in both patients was not different from the usually found in trisomy 21. Since the parent's cariotypes were normal in both cases, it is assumed that both translocations arose "de novo". The need for cariotyping all cases of Down syndrome is emphasized.

Recibido: 25-07-2000. Aceptado: 24-01-2001.

INTRODUCCIÓN

Los casos de trisomía 21 se deben en un 95 a 98 % de los casos a trisomías libres, generalmente por errores de no disyunción materna en la primera división de la meiosis (1), sin embargo, el resto, entre 2 y 5% de los pacientes (2-3-4) muestran al examen cromosómico translocaciones del cromosoma 21, ya sea con cromosomas del grupo D (cromosomas 13 o 14 generalmente), cromosomas del mismo grupo G (cromosomas 21 o 22) o, con menos frecuencia, translocaciones a otros autosomas. Todos estos rearrreglos cromosómicos pueden ser "de novo" o heredados de uno de sus progenitores, en este último caso el riesgo de recurrencia puede ser mucho más elevado que en el caso de las trisomías libres. Dado que no hay diferencias clínicas entre pacientes con trisomía 21 por trisomía libre o por translocaciones, es necesario en todo caso de trisomía 21 realizar análisis cromosómico a fin de precisar la anomalía presente en el paciente y poder en consecuencia asesorar debidamente a los padres.

En el presente trabajo reportamos dos pacientes con Síndrome de Down que mostraron al examen citogenético variantes cromosómicas relativamente infrecuentes que no han sido descritas previamente en nuestro país.

REPORTE DE CASOS

Los pacientes aquí reportados fueron referidos a nuestra consulta

bajo la sospecha clínica de trisomía 21. Ambos eran neonatos en buenas condiciones clínicas generales. Productos de la Igesta en ambas parejas progenitoras. El interrogatorio a los padres no arrojó datos anormales que sugirieran la presencia familiar de anomalías cromosómicas. El examen físico reveló características clínicas comunes de trisomía 21. En ninguno de los dos se detectó la presencia de cardiopatía congénita. No se encontraron datos clínicos inusitados diferentes a los usualmente encontrados en el Síndrome de Down. El primero de los pacientes provenía de una población rural lejana y no fue traído a consulta nuevamente. El segundo paciente permanece en control en nuestra consulta hospitalaria.

En ambos pacientes y sus respectivos progenitores, se practicaron estudios cromosómicos a partir de cultivos de linfocitos en sangre periférica, aplicando técnica de bandas G de baja resolución (440 bandas) en el primer caso y mediana resolución (550) en el segundo, se analizaron 50 mitosis en cada uno de ellos. No se observó la presencia de mosaicismos en ninguno de los cariotipos estudiados.

En el primer paciente se encontraron 45 cromosomas que incluían dos (2) cromosomas X. Se advierte la ausencia de un cromosoma 10, un solo cromosoma 21 y la presencia de un cromosoma anormal que fue identificado como un cromosoma 10 al cual se le habían agregado en su brazo largo dos cromosomas 21 en translocación tandem (Figura 1a). El

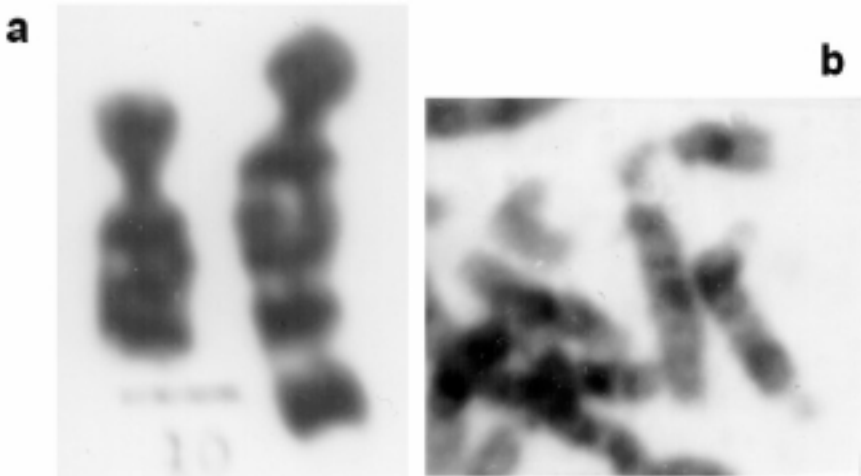


Fig. 1. a) Cariotipo parcial caso 1. Se observa un cromosoma 10 con dos cromosomas 21 unidos a su brazo largo en translocación tandem. b) Caso 2. Se observan dos cromosomas 21 unidos por sus brazos largos en translocación tandem invertida. Por encima de ellos se observa un cromosoma 21 normal en asociación con un cromosoma 15.

cariotipo es descrito como $45,XX + \text{tan}(10;21;21)$. Debido a que la paciente no fue traída nuevamente a la consulta, no se pudo realizar cariotipo de alta resolución, por lo que no se pudieron precisar con exactitud los puntos de ruptura y reunión.

En el segundo paciente se observan 46 cromosomas incluyendo un cromosoma X, un cromosoma Y y un cromosoma 21. Se observa la presencia de un cromosoma anormal dicéntrico constituido por dos cromosomas 21 unidos a través de su brazo largo por una translocación tandem en espejo (Figura 1b). El cariotipo es descrito como $46,XY + \text{dic}(21;21)$. No se practicaron análisis citogenéticos con técnicas de bandas C o NOR dado que en este paciente no estaban involucrados ni los brazos cortos ni las regiones pe-

ricentroméricas, los cuales parecían indemnes y la aplicación de tales técnicas no aportaría datos de interés en relación al fenotipo del probando.

Los cariotipos de los progenitores no mostraron alteraciones.

DISCUSIÓN

Entre 95 a 98% de los pacientes con síndrome de Down muestran al examen cromosómico tres cromosomas 21 separados unos de otros (trisomía libre). En sólo 2% al 5%, la trisomía 21 se debe a rearrreglos cromosómicos "de novo", o heredados de los progenitores. En los casos de translocaciones 21/13-14 o 21/22 es usual que ellos sean del tipo de fusión centromérica (translocaciones robertsonianas) mientras que los ca-

sos de translocaciones 21/21 pueden deberse al mismo mecanismo o ser mas bien isocromosomas del brazo largo del cromosoma 21 (5). Se han descrito igualmente casos de síndrome de Down con translocaciones del cromosoma 21 a otros cromosomas no acrocéntricos (6-20). En la mayoría de los casos se evidencian cromosomas derivados resultantes de translocaciones balanceadas procedentes de uno de los progenitores.

Las translocaciones tipo tandem se deben a fusiones cromosómicas particulares en las cuales la translocación se hace entre el extremo distal del brazo largo de un cromosoma y el extremo distal del brazo corto del otro, lo que implica generalmente una pérdida muy pequeña de material, posiblemente limitada a telómeros o bandas muy distales de los brazos cromosómicos participantes. Pueden estar involucrados uno o varios cromosomas. Dado que con frecuencia participan cromosomas acrocéntricos, la pérdida de material en los extremos de los brazos cortos carece en general de importancia clínica.

Las translocaciones tandem invertidas o en espejo afectan usualmente a cromosomas acrocéntricos y se producen generalmente por una fusión de dos cromosomas a nivel del extremo distal de sus brazos largos. En teoría hay dos posibles mecanismos para este tipo de translocación: a) Una fusión telomérica entre ambos cromosomas, b) una translocación recíproca afectando ambos brazos largos. La diferencia entre los

dos mecanismos es que la segunda implica una pérdida de material cromosómico en uno o ambos cromosomas, mientras que en el primer mecanismo se mantiene prácticamente indemne el material genético.

Las translocaciones tandem 21/21 en espejo o translocaciones tandem invertidas, como también se les conoce, son relativamente raras. (21 - 36). No hemos encontrado en la literatura mundial ningún reporte previo de translocación tandem 10;21;21, tampoco ningún reporte nacional sobre translocaciones tandem en espejo.

Llama la atención que las características clínicas de los pacientes aquí presentados no difieren de las encontradas usualmente en pacientes con Síndrome de Down por trisomía libre. Ello puede indicar que la fusión de los cromosomas 21 implicados en las translocaciones fueron fusiones teloméricas o translocaciones con pérdida mínima de material genético sin consecuencias clínicas importantes. La demostración de tales posibilidades descansaría en métodos moleculares que, por el momento, están fuera de nuestras posibilidades.

En un caso citogenéticamente muy similar al aquí reportado, Cantú y col. en 1980 (24) sugieren que algunas características "anti síndrome de Down" presentes en el caso descrito por ellos, pudieran haber sido causadas por monosomía parcial de la banda 21q22.3. En los pacientes aquí descritos no existen características clínicas de monosomía 21 parcial, aun cuando es posible

que los procesos de ruptura y unión pudieran haber significado pérdida de material en los extremos de los brazos largos de los cromosomas 21 involucrados. Sin embargo aún si ello fuera cierto, el trabajo de Pangalos y col. (36) donde se determina por métodos moleculares que existe monosomía parcial de la región distal de la banda 21 q22.3, indica que tal monosomía no causa diferencias en el fenotipo de los pacientes en relación al fenotipo de pacientes con trisomía 21 libre, por lo que dicha región no parece ser importante en la patogénesis de las características del Síndrome de Down y explicaría el porque en nuestros pacientes no existen signos que sugieran una monosomía del segmento distal del brazo largo del cromosoma 21, a pesar de una posible pérdida de segmentos distales de dicho brazo.

El mismo trabajo señala que los puntos de ruptura en los tres casos analizados fueron diferentes, había homocigosidad del material duplicado y los cromosomas involucrados en la translocación tandem eran asimétricos. Los datos obtenidos por estos investigadores sugieren que la duplicación tandem en sus casos no es el resultado de fusiones teloméricas sino más bien es el resultado de translocaciones entre cromátides hermanas. El origen de los cromosomas participantes fue materna en dos casos y paterna en el caso restante (36).

Las translocaciones aquí reportadas no han sido previamente descritas en la literatura nacional. Los estudios citogenéticos realizados en

los padres de ambos pacientes revelaron cromosomas normales en número y estructura, por lo que las anomalías reportadas en estos pacientes pueden considerarse de aparición esporádica, sin embargo no puede descartarse la posibilidad de que pudiera existir un mosaicismo germinal, por lo que debe sugerirse diagnóstico prenatal en futuros embarazos. Se insiste en la necesidad de practicar análisis cromosómicos en todos los casos con Síndrome de Down.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su más profunda gratitud a la Sra. Ana Rodríguez de Hernández, cuya experta asistencia secretarial y cálida amistad han sido altamente importantes para nuestro diario trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTONARAKIS S.E., PETERSEN M.B., MCINNIS M.G., ADELSBERGER P.A., SCHINZEL A.A., BINKERT F., PANGALOS C., RAOUL O., SLAUGENHAUPT S.A., HAFEZ M., MAIMON M.C., ROULSON D., SCHWARTZ S., MIKKELSEN M., TRANEBJAERG L., GREENBERG F., HOAR D., RUDD N.L., WARREN A.C., METAXOTOU C., BARTSOCAS C., CHAKRAVARTI A.: The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 50:544-550.

2. VERMA I.C., MATHEW S., ELANGO R., SHUKLA A.: Cytogenetic studies in Down syndrome. *Indian Pediatr* 1991; 28:991-996.
3. ASTETE C., YOULTON R., CASTILLO S., BE C., DAHER V.: Clinical and cytogenetic analysis of 257 cases of Down's Syndrome. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62:99-102.
4. MUTTON D., ALBERMAN E., HOOK E.B.: Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists. *J Med Genet* 1996; 33:387-394.
5. ANTONARAKIS S.E., ADELSBERGER P.A., PETERSEN M.B., BINKERT F., SCHINZEL A.A.: Analysis of DNA polymorphisms suggest that most de novo dup(21q) chromosomes in patients with Down syndrome are isochromosomes and not translocations. *Am J Hum Genet* 1990; 47:968-972.
6. WILLIAMS J.D., SUMMITT R.L., MARTENS P.R., KIMBRELL R.A.: Familial Down syndrome due to t(10;21) translocation.: evidence that the Down phenotype is related to trisomy of a specific segment of chromosome 21. *Am J Hum Genet* 1975; 27:478-485.
7. SCHWINGER E., MIKKELSEN M., NIESSEN M.: Familial balanced (7; 11 ;21) translocation and Down's syndrome in two siblings. *Clin Genet* 1975; 7:304-307.
8. BORGAONKAR D.S., GREENE A.E.: A (6;21) translocation, unbalanced, 46 chromosomes. Repository identification no. GM-144. *Cytogenet Cell Genet* 1974; 13:403-405.
9. MIKKELSEN M.: Rare translocation 47,XY, t(12;21) in Down's syndrome. *Hum Hered* 1974; 24:160-166.
10. NEU R.L., DEGEORGE F.V., GARDNER L.I.: A t(5p-;21q+) translocation in a family with Down syndrome. *Clin Genet* 1977; 12:111-113.
11. JENKINS M.B., BOYD L.: Reciprocal translocation, 4q-; 21p+, giving rise to Down's syndrome. *J Med Genet* 1976; 13:323 - 326
12. HABEDANK M., KAMPE G.: Familial translocation t(3p-;21q+) associated with both Down's syndrome and Sturge-Weber syndrome in unbalanced state. *Humangenetik* 1975; 29:207-216.
13. KUBIEN E., KLECZKOWSKA A.: Familial translocation t(1 p-;21 q+) associated with Down's syndrome. *Hum Genet* 1978; 40:341-344.
14. TAYSI K., SPARKES R.S., O'BRIEN T.J., DENGLER D.R.: Down's syndrome phenotype and autosomal gene inactivation in a child with presumed (X;21) de novo translocation. *J Med Genet* 1982; 19:144-148.
15. CRIPPA L., BALLAMAN J., ENGEL E.: Partial trisomy for

- the segment 21 (ql 1 ... qter) resulting from a de novo translocation between chromosome 5 and 21. *Ann Genet* 1984; 27:190-193.
16. PARK J.P., GRAHAM J.M JR., WURSTER-HILL D.H.: Familial t(4;21)(q2.4;q2.2) leading to an unbalanced offspring with the Down syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 25:399-402.
 17. KOTWALIWALE S.V., DICHOLKAR V.V., MOTASHAW N.D.: Maternal Transmission of translocation 2;21 associated with Down's syndrome. *J Med Genet* 1991; 28:415-416.
 18. SAYEE R., THOMAS I.M.: Down syndrome with unusual familial translocation (1;21). A case report. *Ann Genet* 1993; 36:171-172.
 19. BRUNI L., CAPOLINO R., TOZZI M.C., COLLORIDI F., SMACCHIA M.P.: Down syndrome with unusual chromosome translocation: case report and review. *Ann Genet* 1996; 39:240-242.
 20. KNIGHT L.A., YONG M.H., TAN M., NG I.S.: Subtle translocation (18;21) confirmed by FISH in a patient with Down syndrome. *Clin Genet* 1996; 50:430-432.
 21. WARKANY J., SOUKUP S.W.: A chromosomal abnormality in a girl with some features of Down's syndrome (mongolism). *J Pediatr* 1963; 62:890-894.
 22. ZELLWEGER H., MIKANO K., ABBO G.: An unusual translocation in a case of mongolism. *J Pediatr* 1963; 62:225-229
 23. LEJEUNE J; BERGER R; VIDAL O.R.; RETHORÉ M.O.: Un case de translocation G-G en tandem. *Ann Genet* 1965; 8:60-62
 24. RICHARDS B.W., STEWART A., SILVESTER P.E.: Reciprocal translocation and mosaicism in a mongol. *J Ment Defic Res* 1965; 9:118-124
 25. COHEN M.M., DAVIDSON R.G.: Down's syndrome associated with a familial (21q-;22q+) translocation. *Cytogenetics Cell Genet* 1991; 6:321-330
 26. GARSON O.M., BAIKIE A.G., PITT D.B., NEWMANN N.M.: Down's syndrome with translocation-en-tandem: A report of two unrelated cases. *Aust Paediatr J* 1970; 6:53-56.
 27. SACHDEVA S., WODNICKI J., SMITH G.F.: Fluorescent chromosomes of a tandem translocation in a mongol patient. *J Ment Defic Res* 1971; 15:181-184
 28. VOGEL W.: Identification of G-group chromosomes involved in a G/G tandem-translocation by the Giemsa band technique. *Humangenetik* 1972; 14:255-256
 29. NIEBUHR E.: Down syndrome: the possibility of a pathogenic segment on chromosome 21. *Humangenetik* 1974; 21:99-101
 30. SCHUH B.E., KORF B.R., SALWEN M.J.: A 21/21 tandem translocation with satellites on

- both long and short arms. *J Med Genet* 1974; 11:297-299
31. HAGEMELJER A., SMITH E.M.E.: Partial trisomy 21 - further evidence that trisomy of band 21q22 is essential for Down's phenotype *Hum Genet* 1977; 38:15-23
32. HARVEY J., WIENER S., BIRNER R.: "Mirror image" chromosome 21. *J Med Genet* 1977; 14:152-153
33. BERG G.M., GARDNER H.A., GOH E.G., MARCOVIC V.D., SIMPSON N.E., WORTON R.G.: Dic(21;21) in a Down's syndrome child with an unusual chromosome 9 variant in the mother. *J Med Genet* 1980; 17:144 -148
34. CANTU J.M., HERNANDEZ A., PLASCENCIA L., VACA G., MOLLER M., RIVERA H.: Partial trisomy and monosomy 21 in an infant with an unusual de novo 21/21 translocation. *Ann Genet* 1980; 23:183-186
35. TURLEAU C., ROUBIN M., CHAVIN-COLIN F., DE GROUCHY J.: Trisomie 21 par duplication en mirror 46,XX psu dic(21)ter rea (21q21q). *Ann Genet* 1980; 23:187-189
36. PANGALOS C., DIDIER T., SINNET P-M., MARKS A., STAMBOULIEH-ABAZIS D., CHETTOUH Z., PRIEUR M., VERELLEN CH., RETHORÉ M.O., LEJEUNE J., DELABAR J.M.: No significant effect of monosomy for distal 21q22.3 on the Down syndrome phenotype in "mirror" duplications of chromosome 21. *Am J Hum Genet* 1992; 51:1240-1250.