

## TRANSLOCACION RECIPROCA FAMILIAR. DOBLE MOSAICISMO AUTOSOMICO Y SEXUAL<sup>1</sup>

Jairo A. Delacruz S., M.S.<sup>2</sup>

### EXTRACTO

En una familia el padre es portador de una translocación recíproca o balanceada entre 2 cromosomas; los 2 hijos de 5 y 6 años, respectivamente, presentan trisomía parcial de uno de estos cromosomas y monosomía parcial del otro. Un tercer hijo abortado a la semana 20 presentó en los fibroblastos la misma translocación del padre y un complemento sexual XY, pero en los linfocitos el grupo B fue normal, y curiosamente el complemento sexual era XX/XY. El cariotipo materno fue normal. Es la primera vez que se informa un doble mosaicismo autosómico y sexual.

### INTRODUCCION

Hay pocos estudios publicados sobre translocaciones recíprocas que comprometan al grupo cromosómico B<sup>1-4,6</sup>.

En las translocaciones recíprocas (heterocigosis estructural) el intercambio de material genético ocurre casi siempre entre 2 cromosomas heterólogos<sup>1</sup> con la formación de 2 nuevos cromosomas que se reconocen porque al armar el cariotipo no se parecen a sus respectivos homólogos normales. Consistentemente, cada uno de ellos presenta un brazo de longitud anormal.

En los sujetos normales (homocigotos) los 2 pares de cromosomas son simétricos y normales en el grupo B.

Por regla general los individuos afectados a partir de un padre portador de una translocación equilibrada son personas anormales que reciben 1 de los 2 cromosomas comprometidos y presentan monosomía y trisomía parcial de las partes intercambiadas.

Se han descrito regiones heterocromáticas y constricciones secundarias en los brazos cortos y largos de los cromosomas<sup>2,3</sup>, la posición de estos sitios sugiere para el grupo cromosómico B de manera específica, la existencia de puntos que son muy susceptibles a la ruptura. Por acción de algunos agentes mutagénicos esos puntos tienden a localizarse en los tercios proximal y terminal del brazo corto y en los tercios medios y terminal del brazo largo; la vulnerabilidad a la ruptura en dichos puntos puede predisponer a ciertos tipos de reorganización cromosómica. Esto explicaría en alguna forma su aparición de "manera natural" y la tendencia familiar a sufrirlos<sup>3,4</sup>.

Es de importancia saber, por tanto, que las translocaciones constituyen por sus múltiples posibilidades de ocurrencia en humanos (donde hay 23 pares de cromosomas) un hecho de considerable interés para el genetista y el clínico y para la sociedad en general, y desde el punto de vista práctico es el campo de las translocaciones donde con mayor precisión se puede indicar consejería genética.

### MATERIALES METODOS Y RESULTADOS

La figura 1 ilustra la genealogía familiar. El estudio se hizo inicialmente en los hijos II - 1 y III - 2 y en el padre II - 2. Este consultó porque su esposa estaba en el cuarto mes de su tercer embarazo. Los niños de 5 y 6 años, aunque en apariencia normales, presentaron respectivamente al nacer 1,900 y 2,600 g, talla actual 101 y 103 cm; el primero fue prematuro; ambos tienen retardo mental y motor moderados, voz grave y actividad paroxística de lóbulos frontales; el primero ha tenido episodios convulsivos. Para los 2 niños se ha observado una evolución satisfactoria. A las 20 semanas de gestación la madre abortó un feto físicamente normal de acuerdo con su edad, cuyos genitales externos eran masculinos sin alteración aparente. Para la madre fue el primer aborto y en su embarazo no había tenido dificultades. Para entonces la edad de la madre era de 28 años y 38 la del padre.

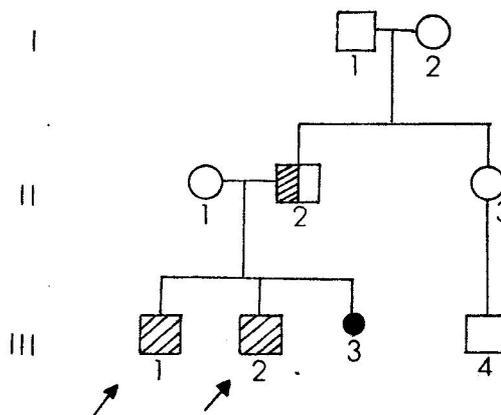


Figura 1. Genealogía familiar II-1, 2 y III-1, 2, 3 familia en estudio. III-3 aborto. III-4 posible cri du chat.

La evaluación de los complementos cromosómicos de los linfocitos permitió descubrir la translocación objeto de este trabajo. Para el efecto se cultivaron células sanguíneas de sangre periférica, se fotografiaron los cromosomas y se armaron los respectivos cariotipos. El procedimiento usado se basa en la técnica de Moorehead, et al. con algunas modificaciones<sup>5-6</sup>.

1. Estudio financiado por la Oficina de Investigación de la Universidad del Valle, Capítulo 23, Artículo 131, R.F. 66077.

2. Profesor Asociado, Departamento de Morfología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

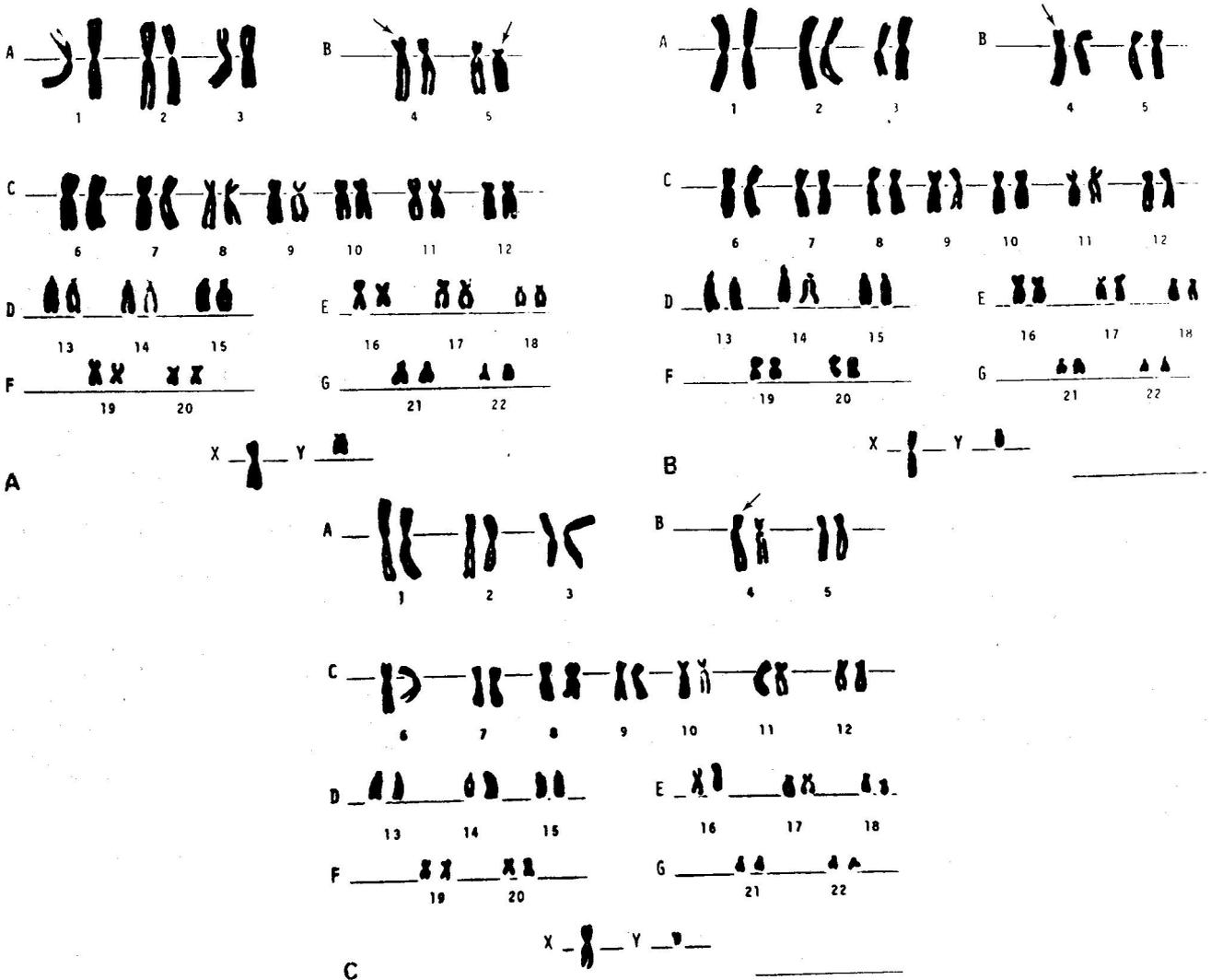


Figura 2. Cariotipos ordenados de células sanguíneas en mitosis. A. Cariotipo paterno (II-2) con un grupo B en donde hay 2 cromosomas asimétricos y 2 simétricos. El 4 largo y el 5 corto han sufrido la translocación recíproca. Los demás grupos cromosómicos son normales. B y C cariотipos de los hijos (III-1, 2) que recibieron solamente el B largo de su padre. Los demás grupos cromosómicos son normales.

### EXAMEN CITOGENETICO

A cada persona se le evaluaron 30 metafases<sup>7</sup> encontrándose siempre un complemento cromosómico de 46. Al feto además se le practicó cultivo de fibroblastos<sup>8</sup>. Los cariотipos se armaron atendiendo al tamaño del cromosoma y a la posición del centrómero<sup>9</sup>.

La evolución cromosómica del padre (II-2) presenta 2 cromosomas asimétricos y 2 simétricos en el grupo B; los demás grupos cromosómicos son normales (Figura 2A). De los 2 cromosomas asimétricos uno presenta el brazo largo mayor que el de los otros de su grupo, pero similar en su brazo corto al de los 2 simétricos; el otro asimétrico tiene un brazo largo similar al de los 2 simétricos pero ha perdido casi todo el brazo corto y recuerda claramente la delección descrita para el cromosoma 5 en el síndrome de "cri du chat".

En los hijos II-1 y III-2 (Figuras 2 B y C) los cariотipos muestran un grupo B con 3 cromosomas simétricos y uno asimétrico cuyo brazo largo es mayor que el de los otros y semejante al descrito para el padre. En sus cariотipos no se observa cromosoma B que presente delección de brazo corto ni hay alteración estructural aparente en los demás grupos. El complemento cromosómico sexual en ambos cariотipos es XY.

La evaluación cromosómica del feto III-3 mostró características no encontradas en la literatura. Los cariотipos armados a partir de células sanguíneas tomadas del cordón umbilical, presentan simétricos los cromosomas del grupo B pero hay complementos sexuales masculinos y femeninos (Figuras 3, A y B), en tanto que para los fibroblastos el grupo B es igual al descrito para el padre pero el complemento sexual es masculino (Figura 3 C). La evaluación

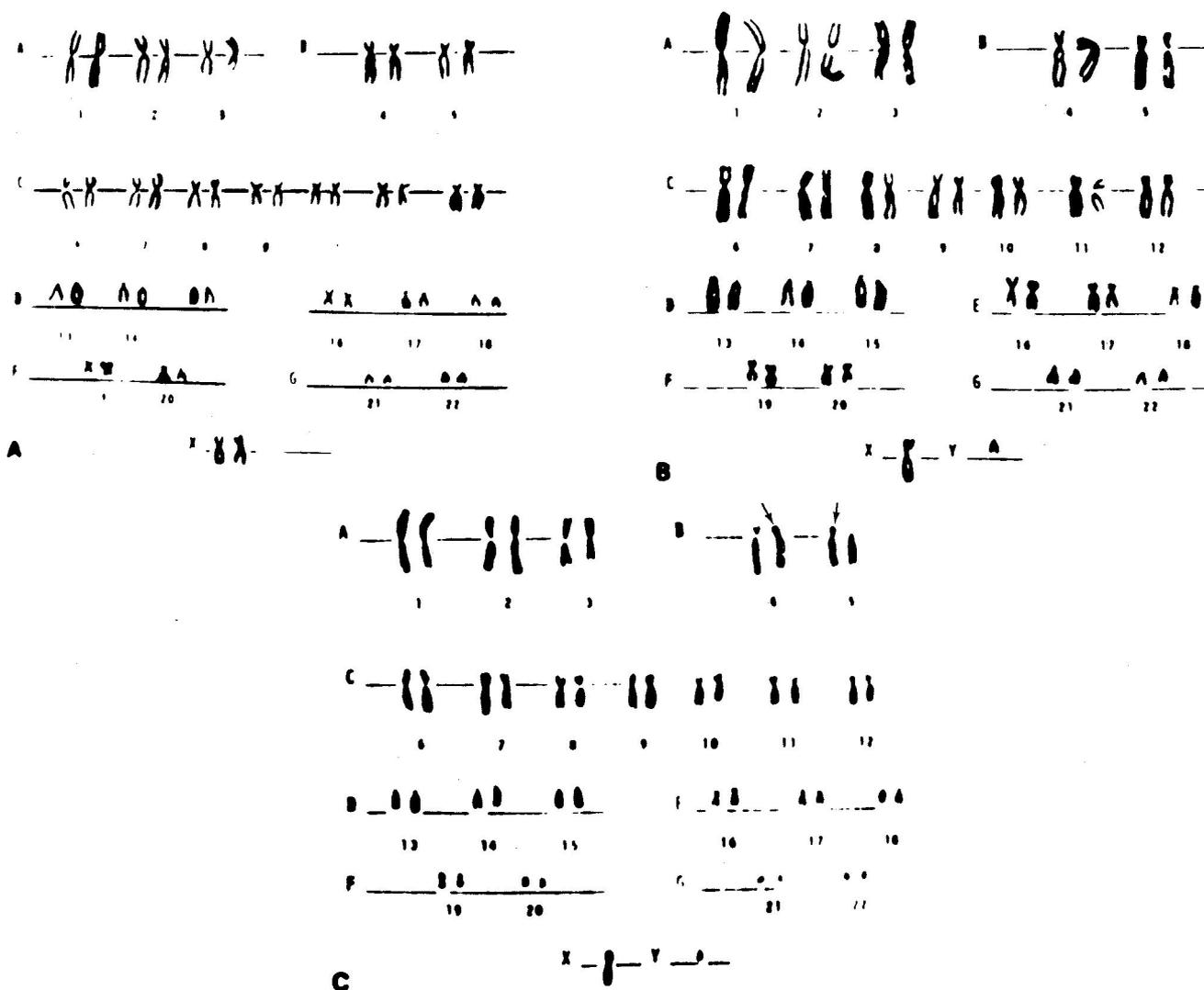


Figura 3. Cariotipos fetales (III-3) ordenados de células sanguíneas A y B y fibroblastos C en A el grupo cromosómico B es normal, simétrico y el complemento sexual es XX, los demás grupos son normales. En B, el grupo cromosómico B continúa normal simétrico, los demás grupos son normales pero el complemento cromosómico sexual es SY. En C el grupo B presenta una translocación recíproca entre los cromosomas 4 y 5; obsérvese que hay 2 cromosomas.

cromosómica de la madre dio un cariotipo normal.

**Estudio familiar:** El padre (II-2) dice que una hermana suya normal (II-3) tiene un hijo (III-4) que padece síndrome "cri du chat"; sería de gran valor estudiar a este niño y su cariotipo pero no ha sido posible hacer contacto con él. El padre del niño es normal.

#### DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los cariotipos de la Figura 2 ilustran claramente que el padre (A) de esta familia es un portador equilibrado de una translocación recíproca entre 2 cromosomas del grupo B y que transmitió a sus dos hijos (B y C) solamente uno de los cromosomas translocados, el más largo. Usualmente los hijos de portadores balanceados reciben de su padre uno de los 2 cromosomas envueltos en la translocación<sup>4,10</sup> y se

reconocen como portadores no balanceados fenotípicamente afectados.

En un cariotipo normal, el grupo B presenta los pares cromosómicos 4 y 5 simétricos, muy parecidos, tanto que es difícil distinguir entre uno y otro. Debido a esta semejanza debe verificarse si la translocación ocurrió entre homólogos (4-4 ó 5-5) o entre 2 heterólogos (4-5). La Figura 4 ilustra el mecanismo que explicaría la segregación paterna si la translocación es entre homólogos; en la Figura 5 para heterólogos.

Puede observarse que el grupo B en los cariotipos B y C de la Figura 2 que corresponden a los hijos presenta gran similitud con los cigotes A y C esquematizados en las Figuras 4 y 5 respectivamente. Es decir, hay un cromosoma muy largo asimétrico que fue transmitido por el padre. De

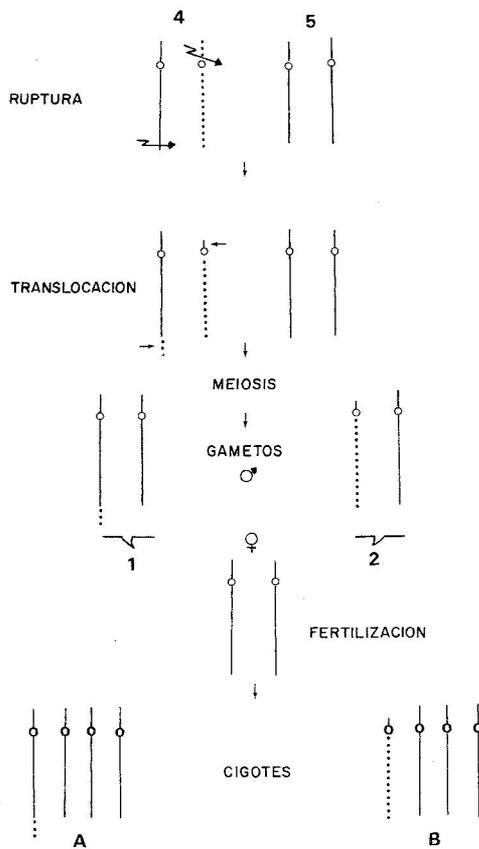


Figura 4. Posible mecanismo que explica la segregación en la gametogénesis paterna (II-2) cuando la translocación es entre homólogos, por ejemplo 4-4. La ruptura ocurre en el segmento distal del brazo largo de un cromosoma 4 y en el brazo corto del otro 4. Los gametos 1 y 2 son anormales lo que determina que también lo sean los cigotes A B siendo normal el ovocito fertilizado. En principio el grupo B del cigote A podría equivaler al grupo B de los hijos (Figura 1 B-C) pero no es así, (ver explicación en el texto). La fecha corta señala los segmentos translocados.

acuerdo con este hecho, no podría aun definirse si la translocación ocurrió entre homólogos o heterólogos. Si se observa la Figura 3 correspondiente a los cariotipos del feto puede notarse que el grupo B es normal, simétrico en A y B y portador balanceado en C. Si se comparan estos grupos B con los cigotes esquematizados de las Figuras 4 y 5 se puede notar que solo hay correspondencia de grupos con los cigotes A (simétrico normal) y B (portador balanceado de la Figura 5).

Siendo así, se puede concluir que los cromosomas comprometidos en la translocación efectivamente son los heterólogos 4-5. Por tanto, en los hijos portadores no balanceados, el cromosoma 4 largo translocado tendrá su brazo corto, su centrómero, la casi totalidad del brazo largo y la mayor parte del brazo corto del 5 roto; éste a su vez estará constituido por su brazo largo, su centrómero y el pequeño segmento roto del 4 translocado. A ellos se les considerará como trisómicos parciales para el segmento 5 en triplicado

y monosómicos parciales por la ausencia del segmento distal roto en el 4. Es imposible precisar si el segmento en triplicado o el ausente, es decir, los genes en triplicado o sin su alelo correspondiente, son responsables de la alteración de los hijos; o simultáneamente ambas cosas.

El hecho de que una hermana (III-4) del padre (II-2) de esta familia tenga un hijo con síndrome "cri du chat", es decir, con ruptura del brazo corto de un cromosoma 5 (que equivaldría al cigote D de la Figura 5) hace pensar que la translocación no ocurrió de novo, espontáneamente, en ambos hermanos sino que fue heredada, y también que la ruptura realmente afectó la porción distal del brazo largo de un cromosoma 4 y el brazo corto del 5.

Para entender por qué el feto presenta un grupo B simétrico en células sanguíneas y un grupo B portador equilibrado en los fibroblastos (Figura 3) se puede hacer una posible explicación a partir de los gametos 1 y 2 de la Figura 5.

a. Pudo ocurrir que el gameto 1 fertilizara al ovocito normal y entonces el grupo B del cigote fuera simétrico normal (Figura 3 A, B) y correspondiera al cigote A de la Figura 5. Por mitosis sucesivas las células que formaron sangre (mesodermo) continuaron normales, en tanto que la translocación se manifestó en fibroblastos (Figura 3 C).

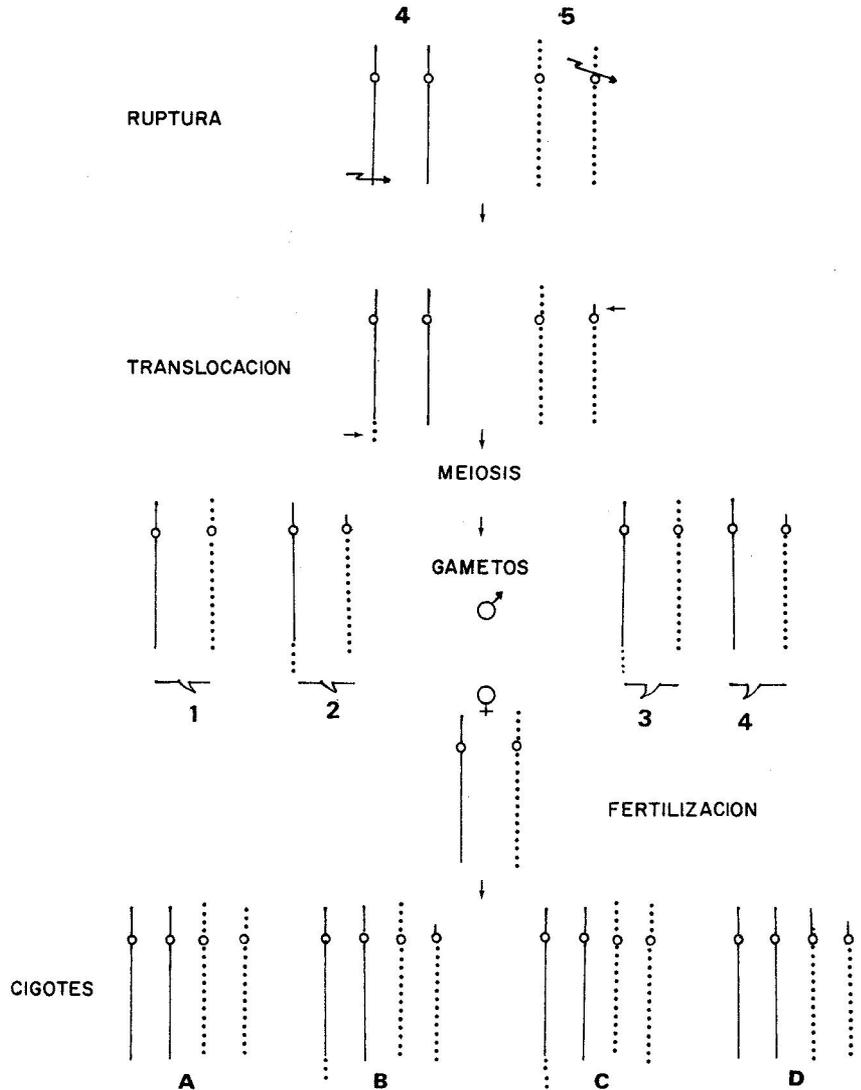
b. Otra posibilidad más remota es que el espermatozoide fecundante fuera el 2 de la Figura 5 y el cigote B tuviera la translocación que se manifestaría en las mitosis sucesivas. Luego en el mesodermo puede haber ocurrido una "reconstitución", de la estructura original de los cromosomas y el grupo B volviera a ser simétrico normal pero continuara translocado en fibroblastos.

Los cariotipos del feto (Figura 3 A, B) que muestran un complemento cromosómico sexual XX y XY en la sangre y XY en la piel (C) indican un caso de hermafroditismo verdadero. La explicación de tal mosaicismo sexual podría hacerse en términos de no disyunción mitótica de los primeros estadios embrionarios a partir de un cigote XY. En el mesodermo pudieron aparecer células XY, XX y YY (no viables) en tanto que en el ectodermo las mitosis continuaron formando células normales XY.

Aunque la muestra de sangre fue tomada directamente del cordón umbilical, podría pensarse que en algún momento ocurrió mezcla con la sangre materna explicándose así el mosaicismo XX/XY y desvirtuándose el hermafroditismo verdadero. De todas formas no debe descartarse dicho mosaicismo sexual por cuanto en los linfocitos observados en el feto se encontraron porcentajes iguales de células XX y XY esperándose, si hubo alguna mezcla de sangre, que las células XX maternas aparecieran en menor número.

También, a manera de rara coincidencia en la familia que se menciona en la referencia 10 hay una situación parecida: la madre es la portadora de una translocación equilibrada entre cromosoma B muy largo (y que recuerda al B largo del presente estudio) y un C corto. De los 5 hijos evaluados hay 4 mujeres (amenorrea primaria) 2 de las cuales heredaron el cromosoma B largo. Como hecho importante, se encontró que el complemento sexual de 3 de ellas no es XX

Figura 5. Posible mecanismo que explica la segregación en la gametogénesis pater a (II-2) cuando la translocación es entre heterólogos 45. La ruptura ocurre en el segmento distal del brazo largo de un cromosoma 4 y en la región proximal del brazo corto de un 5. De las 4 clases de gametos obtenidos hay uno normal (1) y uno portador balanceado (2). Los cigotes A y B son normal y portador balanceado respectivamente; C y D son no balanceados trisómicos y monosómicos para la porción cromosómica implicada en la translocación. La flecha corta señala los segmentos translocados.



sino XY, en la otra es XX. En el varón, aunque existe el cromosoma B translocado, el complemento sexual es XY. Sin tratar de ser concluyente podría llegarse a establecer a través de estas 2 familias alguna correlación entre las translocaciones que comprometen al grupo B con la aparición de complementos sexuales XX/XY o XY en "mujeres".

Hay una puerta abierta a los padres portadores de translocaciones cromosómicas balanceadas, cuando se les informa adecuadamente sobre los riesgos de su descendencia<sup>10</sup>. Solamente una cuarta parte de los hijos tendrán la oportunidad de ser normales y los demás serían portadores y anormales.

Los cariotipos de aminoblastos son de gran utilidad en estos casos de manera que el aborto terapéutico sería oportuno si el feto está cromosómicamente afectado. Una medida sana la esterilización con adopción a la familia o si el hombre es el portador podría ser razonable la inseminación artificial.

#### AGRADECIMIENTOS

Quiero dejar constancia de la colaboración que prestaron los doctores Alberto Pradilla F. y Abraham Cheyne; también a la señora Nelly Murcia de Posso y a la señorita Rosse Mary Cuéllar por su valiosa asistencia en el aspecto técnico.

#### REFERENCIAS

1. Edwards, J.H. Fraccaro M., Davies P. y Young, R.B.: Structural heterocigosis in man. analysis of two families. *Ann Hum Genet* 16: 163-179, 1962.
2. Paris Conference 1971: Standardization in human cytogenetics. Birth defects: original article series, VIII: 7 The National Foundation New York 1972
3. Shaw M.W., Cohen, M.M. y Hildebrandt, H.M.: A familial 4/5 reciprocal translocation resulting in partial trisomy B. *Amer J Hum Genet* 17: 54-70 1965.
4. Thompson H.: Abnormalities of the autosomal chromosomes associated with human disease: selected topics and catalogue. *Am J Med Sc* 250: 718-734, 1965; 251: 706-735, 1966.
5. Moorehead, P.S. Nowel, P.C., Meliman, W.J., Battips, D.M. y

- Hungerford, D A.: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Excp Cell Res* 20: 613-616, 1960
6. Delacruz, S J.A. . El laboratorio de citogenética en la práctica médica *Acta Med Valle* 7: 150-156, 1976.
  7. Lubs, H., Ruddle, F: Chromosomal abnormalities in a human population. *Science*, 169: 495-497, 1970.
  8. Yunis, E.: Cultivo de fibroblastos. Laboratorio de citogenética. Método para análisis cromosómico. Universidad Nacional, Bogotá, 1973. Colaboración personal.
  9. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes (Denver Cobrado) *Ann Hum Genet* 24: 319-326, 1960.
  10. Delacruz, J.A.: Translocaciones cromosómicas: casos reportados. *Acta Med Valle* 8: 123-130.
  11. Punnett H.H. y Mellman, W.J.: familial chromosome translocations. En Gardner, L.I. (Ed.) *Endocrine and genetic diseases in the childhood* 1969. pp. 668-681, W.B. Saundess Co. Philadelphia and London, 1969.
- 
-