

Sección: Caso de interés

Feminización testicular asociada a translocación recíproca t (4;5)

Jairo A. De la Cruz S, Biol, M.S.¹

Edgar E. Delgado, Biol²

Stella de Lozada, Bact Lab. Clin³

RESUMEN

Se informa acerca de una familia de 10 hermanos, 5 afectados por feminización testicular (TFS) asociada en 2 de ellos a translocación recíproca t (4;5) y otro afectado solamente por la translocación. Cuatro son normales. Por su parte, la madre sin historia de aborto, es un mosaico 46, XX/ 46, XX t (4;5) (q 23; q 32) y portadora del gene TFS forma completa. Esta hermandad constituye el primer caso informado de asociación TFS translocación 4;5 que, por supuesto, podría ser simple coincidencia. Las cromatinas X y Y concordantes con fenotipos.

Los patrones dermatoglíficos son normales:

Feminización testicular (TFS) es una forma de pseudohermafroditismo masculino en donde los afectados son personas cromosómicamente masculinas con fenotipo femenino y poseen testículos inmaduros generalmente en cavidad abdominal, en labios o en canal inguinal; están ausentes útero y anexos y sus genitales externos son femeninos con vagina de extremo ciego que generalmente permite relaciones sexuales; labios normales o ligeramente pequeños lo mismo que el clítoris. Es característico un buen desarrollo de mamas y escaso o ausente vello púbico o axilar.

El estudio histológico muestra gónadas con túbulos semi-

níferos indiferenciados, limitados por células de Sertoli y las células de Leydig no tienen función androgénica. La excreción urinaria de 17-cetosteroides se encuentra dentro de los límites normales de la mujer; la excreción de andrógenos es menor y las gonadotrofinas urinarias están elevadas.

La cromatina sexual es negativa, concordante con un cariotipo masculino 46, XY¹⁻⁴. Mediante el empleo de técnicas de bandeo cromosómico particularmente Q-G-R se pueden identificar específicamente los diferentes pares cromosómicos, pudiéndose reconocer inclusive, segmentos intercambiados en translocaciones recíprocas y, por supuesto, los sitios de ruptura.

El propósito de este informe es presentar en una familia de 10 hermanos la asociación TFS translocación t (4;5).

INFORME DE CASOS

El heredograma de la familia se ilustra en la Figura 1. Su estudio se inició en 1976 cuando el propositus (III-1) de fenotipo femenino fue evaluado cromosómicamente a la edad de 19 años por presentar amenorrea primaria. Por la historia clínica se precisó que había sido operada a los 13 años de edad de hernia inguinal bilateral, confirmándose por estudio histológico, que el tejido extirpado correspondía a testículos inmaduros. Se observó un complemento cromosómico de 46, XY, t (4;5) y su cromatina X era negativa en mucosa bucal y neutrófilos, en tanto que la cromatina Y era positiva. Había un buen desarrollo mamario, genitales externo completamente femeninos, ausente el vello axilar y púbico y la talla era de 1.56 m. El hallazgo de este paciente con TFS-t (4;5) fue el estímulo para evaluar a otros nueve hermanos lo cual ocurrió durante el período 1976-1987, encontrándose que 4 hermanas

1. Profesor Titular, Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Biólogo Genetista, Facultad de Ciencias, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

ESTUDIOS CITOGENETICOS

Fueron tomados de toda la familia y evaluados los cromosomas metafásicos de linfocitos y células de mucosa oral y neutrófilos. Se utilizó la metodología específica para cromatinas X y Y y bandeo G, Q, R y giemsa sólido. Se hizo análisis dermatoglífico en detalle.

El heredograma de la familia se reproduce en la Figura 1. Un total de 14 individuos de toda la familia fueron investigados. Cinco miembros de la generación III presentan forma completa de TFS con fenotipo femenino y testículos en canal inguinal. Dos de ellos presentan además t (4;5) que también muestra el hermano normal III-2 y su madre II-4. La cromatina X fue positiva en las mujeres normales en la mucosa bucal y neutrófilos. En linfocitos la cromatina Q- Y fue positiva en todos los individuos XY.

En la Figura 2 se ilustran los cariotipos parciales maternos II-4 obtenidos de linfocitos para destacar el grupo cromosómico B. En el cariotipo superior se observan cromosomas 4 y 5 normales, en tanto que abajo permanecen simétricos dos cromosomas 4 y 5 respectivamente y asimétricos los dos cromosomas en donde ocurrió intercambio de segmentos desde sus brazos largos. Así, el complemento cromosómico de II-4 corresponde a un mosaicismo 46,XX/46,XXt (4;5) que curiosamente ha presentado el siguiente cambio en la relación células normales/células afectadas: en 1976, de 75 células examinadas 80% eran 46,XX y 20% restantes 46,XX,t (4;5). Once años más tarde, en 1987 y durante un transcurso de 10 meses, se estudiaron 5 muestras de sangre para evaluar un total de 1020 células encontrándose con extrañeza que solamente 12 linfocitos conservaron la translocación, hecho que mostraba una nueva relación células normales/células afectadas de 98.9%/1.1%. La cromatina X fue positiva en mucosa bucal y neutrófilos y el examen dermatoglífico no difiere de los patrones de la población general. En el heredograma se observa que de cada unión nacieron 5 hijos, destacándose el hecho que en 3 de los 5 primeros está presente la translocación equilibrada o balanceada como en la madre, en tanto que está ausente en los últimos 5. La TFS sí afecta a los dos grupos de hijos.

La translocación equilibrada en la madre estaba también presente y balanceada en su primera hija (probando III-1) en 100% de sus células (Figura 3) y el complemento cromosómico sexual era XY, constituyendo un cariotipo de 46,XY, t (4;5) discordante con su fenotipo femenino confirmándose el cuadro de feminización testicular forma completa. Este estudio constituye la primera hermandad informada de asociación TFS-t (4;5).

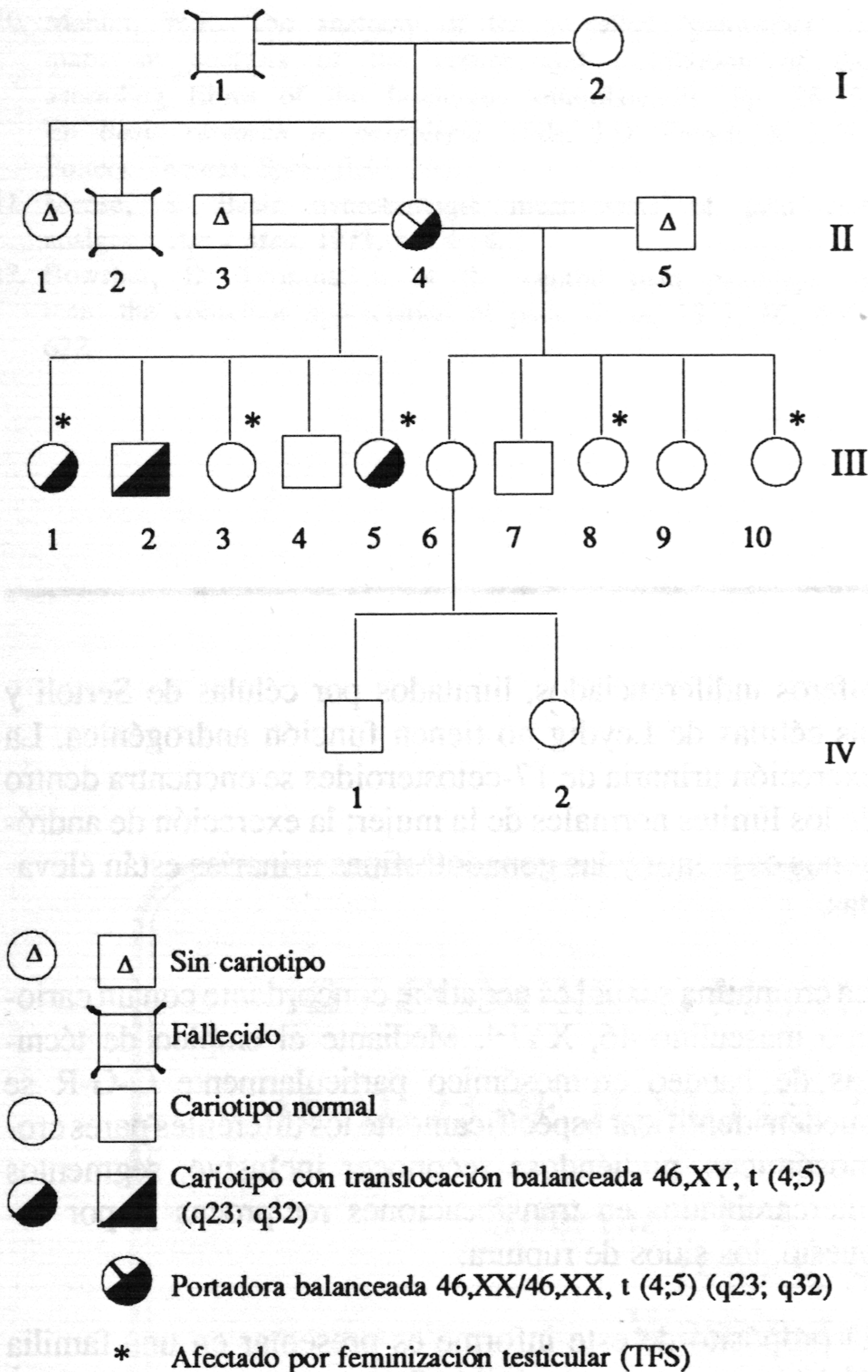


Figura 1. Heredograma de la familia en estudio en donde la madre (II-4) y 3 de los hijos de su primera unión (III-1,2,5) presentan la translocación balanceada 4/5 asociada en 2 de ellos a feminización testicular. Obsérvese que ninguno de los hijos de su segunda unión presenta la translocación. Además presentan feminización testicular III-3, 8, 10. Para mayor explicación ver texto.

más (III-3,5,8,10) presentaron como ella el mismo cuadro inicial de amenorrea primaria; además, por presentar hernia inguinal bilateral fueron también intervenidas quirúrgicamente extirpándose gónadas que al examen histológico revelaron ser testículos inmaduros-atróficos sin apariencia neoplásica. La evaluación hormonal de FSH, LH y testosterona presentó niveles similares a los observados en el sexo masculino. El examen cromosómico reveló complementos de 46,XY en todas ellas, aunque III-5 presentaba además t (4;5). La cromatina X fue negativa en mucosa bucal y en neutrófilos y la cromatina Y en linfocitos fue positiva. La talla de todas no supera los 1.58 m.

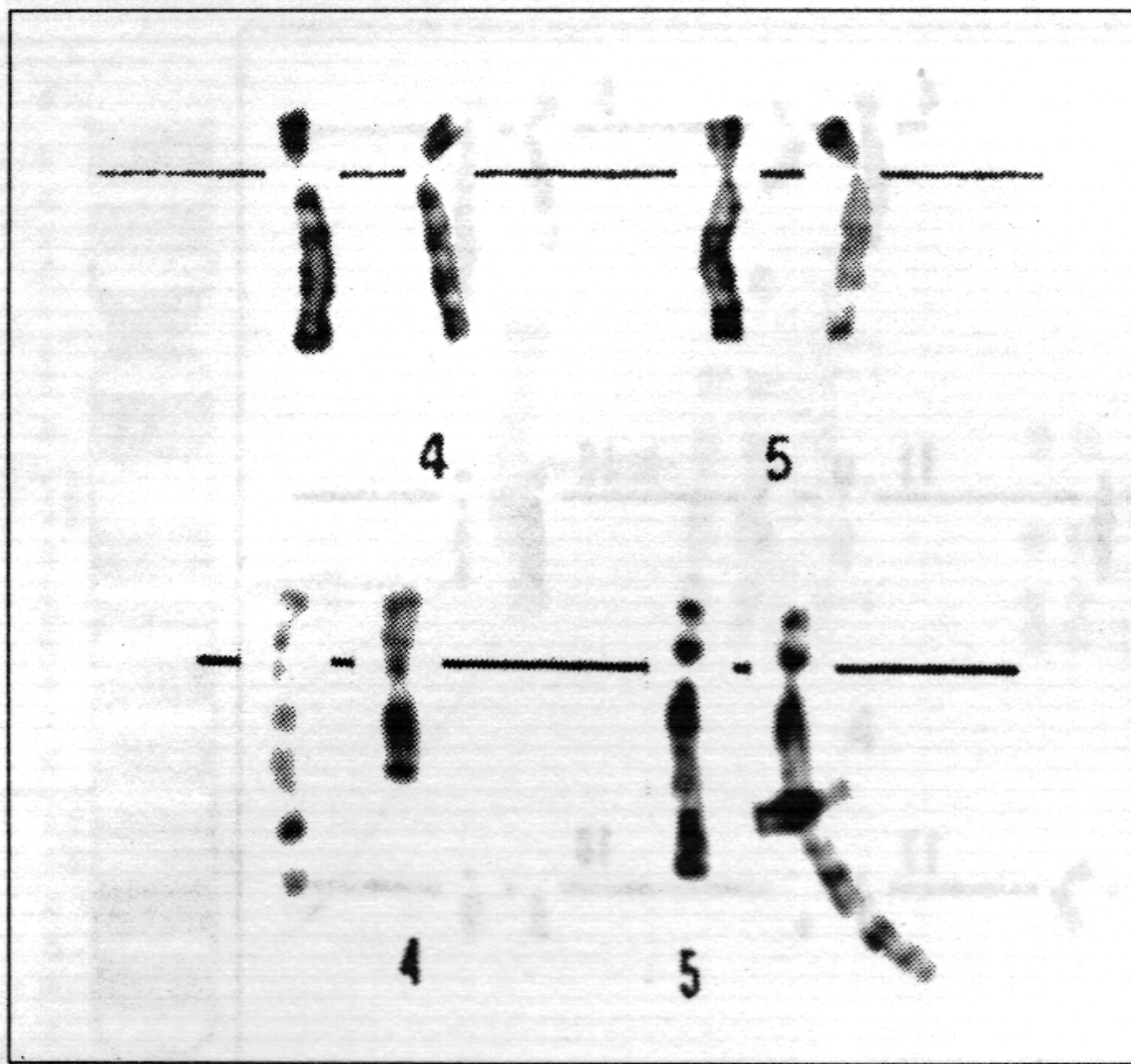


Figura 2. Cariotipos maternos parcialmente ordenados. Arriba, el grupo cromosómico B con sus pares 4 y 5 simétricos, normales G-bandeados. Abajo, el grupo B ilustrando a los dos cromosomas asimétricos translocados y dos simétricos R-bandeados. La madre es un mosaico 46,XX/46,XX,t (4;5).

Analizando los cromosomas B de la Figura 3 las rupturas cromosómicas que ocasionaron la translocación en cuestión se asignaron a las bandas 4q23 y 5q23, respectivamente. El homólogo asimétrico 4 recibió un pequeño segmento roto (5q32-5q ter) desprendido del cromosoma 5 y, a su vez, el asimétrico 5 recibió un gran segmento (4q23-q ter) procedente de 4.

DISCUSION

La familia en estudio presenta algunos hechos de interés. Constituye la primera hermandad informada con asociación TFS-t (4;5). De 10 hermanos evaluados cromosómicamente, la mitad están afectados por TFS, 2 de los cuales, además, presentan t (4;5). Se descarta cualquier relación entre los cromosomas 4 ó 5 y TFS porque hay afectados por esta condición sin la translocación. Esta asociación podría ser simplemente una coincidencia, permaneciendo el gene TFS asignado al cromosoma X. Los 5 hijos del segundo matrimonio de II-4 están exentos de la translocación la cual sí ocurre en 3 de los primeros 5 hijos de la primera unión, hecho que sugiere una posible relación con el rearrreglo cromosómico en la madre porque hace 11 años, a la edad de 38 años, ella lo presentaba en 20% de sus linfocitos (se estudiaron 75 células) y hoy, a la edad de 49 años ese porcentaje descendió a 1.1%. Como la reconstitución es imposible, parecería que en mesodermo, durante la diferenciación, un foco celular sufrió el rearrreglo en tal forma que afectó algunos cientos de células precursoras de linfocitos y ovocitos que después de algún tiempo hasta el presente cesaron sus mitosis, permaneciendo en división solamente las células 46,XX. También puede ser que la velocidad de división de las célu-

las 46,XX sea superior a la de las células con la translocación. Podría apoyarse este argumento realizando evaluación cromosómica de fibroblastos, ya que ellos siendo de origen mesodérmico constituyen un tejido no sujeto a renovación como la sangre. Además, convendría continuar evaluando periódicamente en el futuro células sanguíneas para observar el comportamiento numérico de la translocación. Se ha informado de casos de mosaicismo cromosómico en cultivos de linfocitos al nacimiento en los cuales la línea anormal desapareció meses después⁵.

Por la condición de mosaico de II-4, 46,XX/46,XX,t (4;5) se puede aceptar que la translocación se presentó de novo en ella y quizás también la mutación TFS porque no se conoce antecedente similar o igual en su familia⁶.

Por el mosaicismo de II-4, 46,XX/46,XX,t (4;5) se pueden originar gametos normales, portadores balanceados y, afectados o desbalanceados. La presencia de hijos normales, la no existencia de hijos desbalanceados y la ausencia de abortos en II-4, hace presuponer la existencia de un mecanismo inhibitor de desbalance cromosómico durante la ovogénesis, o también viabilidad nula de los gametos desbalanceados.

Sin embargo, dicho mecanismo no podría asegurarse por estar sujeto a la veracidad sobre ausencia de abortos, quizás porque no fueron advertidos.

En la Figura 4 se presenta el grupo cromosómico B con bandas G de la Figura 3a (III-1) con el propósito de ilustrar los sitios de ruptura tanto en el cromosoma 4 como en el 5 y la movilización ocurrida de los respectivos segmentos. En los flancos, los cromosomas bandeados de acuerdo a Yunis & Chandler⁸ y al centro, de acuerdo con Dutrillaux⁹. En el cromosoma 4 normal, según Yunis & Chandler⁸, las regiones q22-q24 corresponden a la segunda banda gruesa 4q en III-1 como en Dutrillaux⁹. La ruptura, entonces, se estableció en 4q23, banda que corresponde a una banda Q-oscura concordante, por demás, con la hipótesis de que las rupturas cromosómicas ocurren en bandas Q-oscuras que constituyen los llamados puntos calientes¹⁰.

El cromosoma 5 normal corresponde a los diagramas laterales, estableciéndose la ruptura en 5q32 correspondiente a una banda Q-brillante. En el cromosoma corto 4q⁻, hay en q una banda gruesa oscura que corresponde a la región q11-q23 seguida de una banda clara q21 y posteriormente una banda gruesa oscura cuya parte superior pertenece a q22 seguida del segmento 5q32-5qter.

En el cromosoma 5q+ es fácilmente identificable la banda

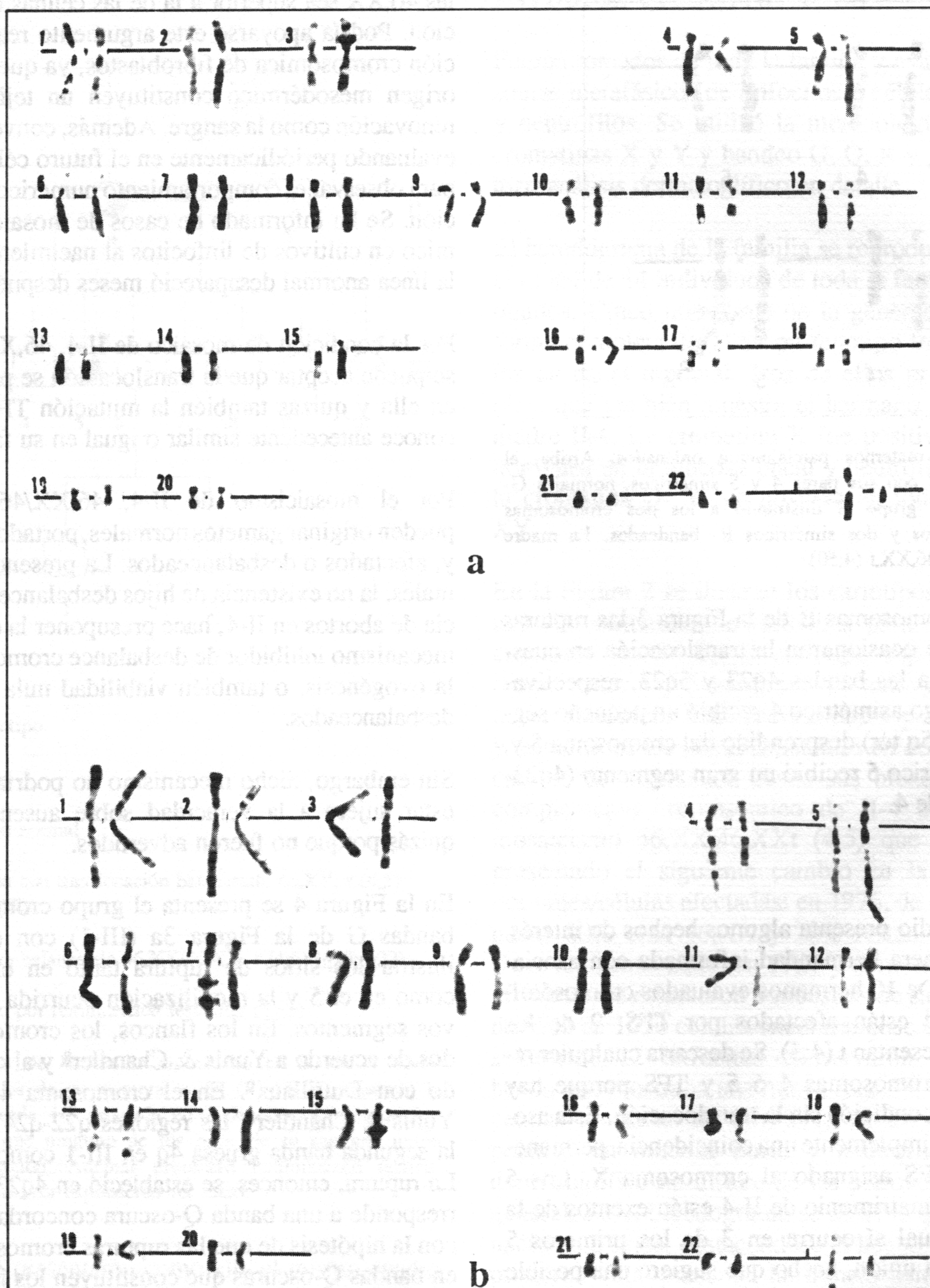


Figura 3. Cariotipos del probando III-1. a) Cariotipo con bandas G indicando los dos cromosomas simétricos y los dos anormales del grupo B que constituyen la translocación balanceada. b) La misma situación con bandas R. a y b corresponden a los cromosomas de las Figuras 4 y 5 respectivamente que explican los sitios de ruptura y el mecanismo de la translocación. Por estos dos cariotipos se precisó el tipo de translocación como 46,XY t (4;5) (q23; q31). Morfología del cromosoma Y también por bandas Q.

5q31 clara unida al segmento 4q23 - 4qter. Por la descripción anterior, la designación detallada de la translocación entre los heterólogos 4 y 5 del propositus III-1 es de 46,XY, t (4;5) (4pter → 4q23 :: 5q32 → 5 qter; 5pter → 5q32 :: 4q32 → 4 qter). De igual manera, en la Figura 5 se presenta el grupo cromosómico B con bandas R de la

Figura 3b (III-1) para ilustrar los cromosomas 4 y 5 normales simétricos y asimétricos comparados con el diagrama de bandas de Camargo y Cervenka¹¹, confirmándose la identificación asignada para los sitios de ruptura descritos con bandas G. La ocurrencia de translocaciones recíprocas que comprometen cromosomas 4 y 5 entre sí y de éstos

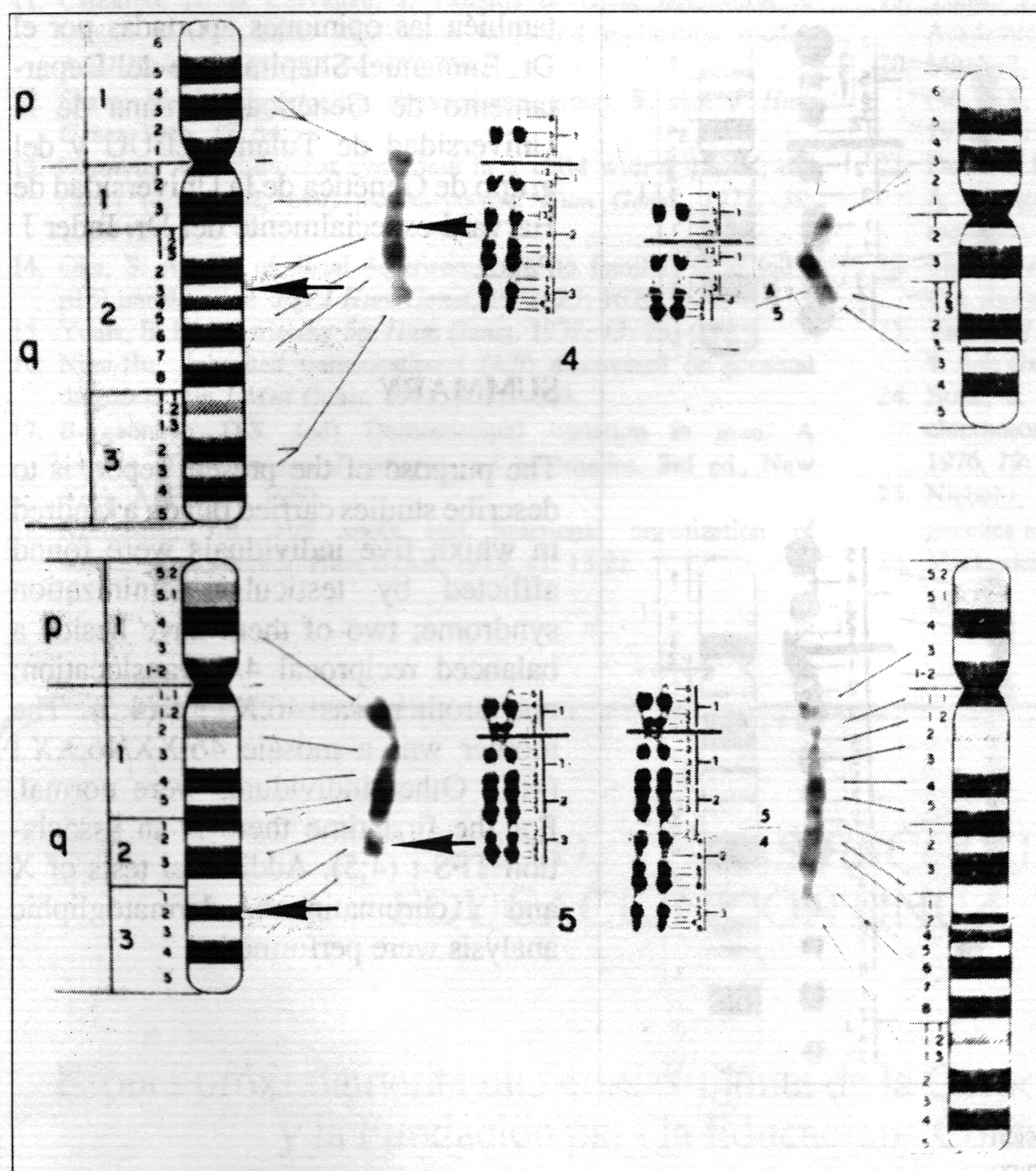


Figura 4. Ilustración que explica la translocación recíproca balanceada. Corresponde al grupo cromosómico B de la Figura 3a. Las flechas señalan los sitios de ruptura 4q23 y 5q32 respectivamente. Los cromosomas 4 y 5 normales aparecen a la izquierda y los translocados a la derecha con las señales respectivas 4/5 y 5/4. Los cromosomas se confrontan con el patrón de Yunis¹⁵ en los flancos y Dutrillaux⁹ al centro.

con otros cromosomas, son relativamente pocas. Se observa, por ejemplo, que el rearrreglo t(4;5) es infrecuente y muy pocos han sido informados¹²⁻¹⁶. Se ha visto también rearrreglos de los brazos largos de los cromosomas 4 y 5 con otros cromosomas¹⁷, observándose que cada una de las bandas del 4 ha sido objeto de rupturas unas con mayor frecuencia que otras, advirtiéndose que de 53 puntos de ruptura en 5q sólo una de ellas afectó a 4q23. En cuanto al cromosoma 5, por su parte, aunque han ocurrido 6 rupturas entre 5q31 y 5q33, ninguna ha afectado directamente a 5q32.

Las bandas Q-oscursas de cromosomas humanos tienen mayor densidad de genes que las bandas Q-brillantes¹⁸, y

además, la mayor frecuencia de rupturas ocurre en regiones Q-oscursas o muy cercanas a ellas. Una ilustración de este hecho lo constituye la incidencia relativamente alta de condiciones desbalanceadas de los segmentos Q-brillantes de los cromosomas 4 y 5 comparados con los cromosomas 3 y 6 de tamaño parecido.

Pocos síndromes por duplicación o deficiencia han sido asignados a 4q¹⁹⁻²³, en tanto que ninguno ha sido asignado a 5q²⁴⁻²⁶. McKusick²⁵ asigna algunos genes en las localizaciones 4q 21q ter y 5q 23 - q33.2, sectores en los cuales se encuentran bandas 4q23 y 5q32 rotas del presente caso; para algunos genes se señala el respectivo desorden:

Localización	Símbolo	Status	Título	Desorden
4q21-q23	GNPTA	P	N-acetyl-alfa glucosaminil-fosfotransferasa	Mucopolipidosis II, III
4q21-q24	ADHC ₁	P	Alcohol deshidrogenasa, clase I, grupo	Intolerancia al alcohol por ausencia de ADH ₂
4q21-q24	FDH	C	Formaldehído dehidrogenasa	(-)
4q21-q25	ADHX, ADH ₅	P	Alcohol deshidrogenasa, clase III	(-)
4q21-q31	LPC ₂ A	P	Lipocortin IIa	(-)
4q21-qter	AGA	P	Aspártico glucosamidasa	Aspartil glucosaminuria
4q23-q27	RGS	P	Síndr. de Reiger	Síndr. de Reiger
5q23-q23	GMSCF, CSF 2	C	Factor estimulante colonias de granulocitos-macrófagos	(-)
5q23.3-q32	IL5	P	Interleukin 5	(-)
5q21-q32	ADRBR, AAR ₂	P	Receptor B-2 adrenérgico	(-)
5q31-q32	PDGFR	P	Receptor para el factor del crecimiento plaqueta derivado	(-)
5q31-q33	EMTB, RPS14	C	Resistencia a la emetina (proteína ribosomal (S14))	(-)
5q31.3-q33.2	ECGF	C	Factor de crecimiento de células endoteliales	(-)

Asignación cromosómica: P (provisional), C (confirmada), (-) Ningún desorden

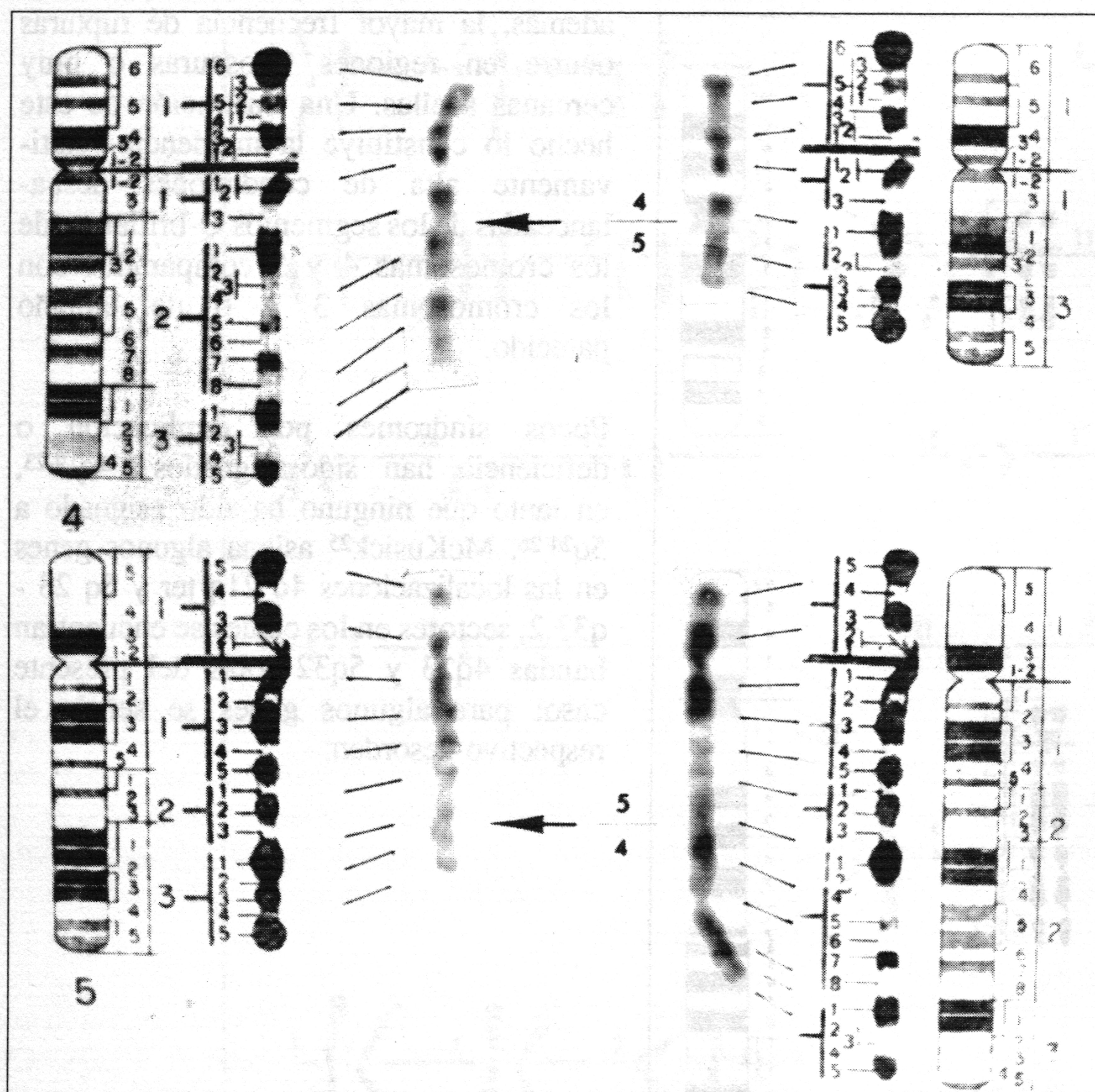


Figura 5. Ilustración que explica la translocación recíproca balanceada R bandeada. Se utiliza el grupo cromosómico B de la Figura 3b. Las flechas indican los puntos de ruptura en 4q23 y 5q32 respectivamente. Los cromosomas normales a la izquierda y translocados 4/5 y 5/4 se confrontan con el patrón de bandas R de Camargo y Cervenka¹¹.

Se puede notar que a las bandas 4q23 y 5q32 no se les ha asignado directamente gene específico ni tampoco un desorden respectivo, solamente se les considera como parte de sectores como 4q21-4q24 ó 5q23-5q32. En las evaluaciones realizadas en los afectados del presente estudio no se indicó acerca de algún estigma adjudicable a mutación de alguno de los genes mencionados, lo cual sugiere que en los afectados por la translocación no solamente ésta es balanceada sino que las rupturas no comprometieron la estructura de genes en 4q23 y 5q32.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen con gratitud la magnífica colaboración prestada por los doctores Alejandro Giraldo y Cecilia Crane del grupo de Genética del Instituto Nacional de Salud y demás miembros del mismo grupo. Agradecemos

también las opiniones aportadas por el Dr. Enmanuel Shapira, Jefe del Departamento de Genética Humana de la Universidad de Tulane, EEUU y del grupo de Genética de la Universidad de Harvard especialmente del Dr. Inder J. Paika.

SUMMARY

The purpose of the present report is to describe studies carried out on a kindred in which five individuals were found afflicted by testicular feminization syndrome; two of them have beside a balanced reciprocal 4/5 translocation; one brother was 46,XY, t (4;5). The mother was a mosaic 46,XX/46,XX,t (4;5). Other individuals were normal. For the first time there is an association TFS-t (4;5). Additional tests of X and Y chromatin and dermatoglyphic analysis were performed.

REFERENCIAS

1. Simpson, J.L. Abnormal sexual differentiation in humans. *Ann Genet*, 1982, 16: 193-224.
2. Weisberg, M.G., Malkasian, J.D. & Pratt, J.H. Testicular feminization syndrome. A review and report of 6 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1970, 107: 1181-1187.
3. Griffin, J.E. & Wilson, J.D. The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med*, 1980, 302: 198-209.
4. Glenn, J.E. Testicular feminization syndrome. *Urology*, 1976, 7: 569-577.
5. Thompson, J.S. & Thompson, M.W. (eds). *Genetics in medicine*. 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1986.
6. Migeon, B.R., Brown, T.R., Axelman, J. & Migeon, C.J. Studies of the locus for androgen receptor: localization on the human X and evidence for homology with the Tfm locus in the mouse. *Proc Nat Acad Sci*, 1981, 78: 6339-6343.
7. Paris Conference (1971). *Standardization in human cytogenetics birth defects, VIII*, 1972.
8. Yunis, J.J. & Chandler, M.E. *Progress in clinical pathology*. M. Stefanini & A. Hossaini (eds), Gune & Stratton, New York.
9. Dutrillaux, B. The normal human karyotype G and R bands. *Birth Defects*, 1978,
10. Therman, E (ed) *Human chromosomes. Structure, behavior, effects*. New York, Springer-Verlag, 1980.

11. Camargo, N. & Cervenka, J. Patterns of DNA replication of human chromosomes. Replication map and replication model. *Am J Hum Genet*, 1982, 34: 757-780.
12. Shaw, M.W. Abnormality chromosome group B. *Am J Hum Genet*, 1965, 17: 54.
13. Dermott, A. Cri-du-chat syndrome in a child with a 46,XX, der (5), t (4;5) (q32; p14) pat karyotype. *Hum Genet*, 1977, 39: 109-112.
14. Oka, S. A case of distal 4q trisomy due to familial (4;5) (q31; p15) translocation. *Jap J Hum Genet*, 1972, 23: 167-172.
15. Yunis, E. Partial trisomy 5p. *Hum Genet*, 1978, 43: 231-237.
16. Nien-Hu. Inherited translocation t (4;5) discovered on prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*, 1981, 8: 299-303.
17. Borgaonkar, D.S. (ed) Dhromosomal variation in man. A catalog of chromosomal variants and anomalies. 3rd ed., New York, A. R. Liss, 1980.
18. Kornberg, J.R. Hot spots and functional organization of human chromosomes. *Hum Genet*, 1978, 43: 13-22.
19. Yunis, J.J. (ed) New chromosomal syndromes. New York, Academic Press, 1977.
20. Mitchell, S.G. Deletion from the long arm of chromosome 4 (46, XX, 4 q-) associated with congenital anomalies. *Hereditas*, 1972, 26: 83-85.
21. Davis, J.M. Brief clinical report: the del (4) (q31) syndrome. A recognizable disorder with atypical Robin malformation sequence. *Am J Med Genet*, 1981, 9: 113-117.
22. Lipson, A. Partial deletion of the long arm of chromosome 4: a clinical syndrome. *Hereditas*, 1981, 84: 135-137.
23. Yu, C.W. Terminal deletion of the long arm of chromosome 4. *Ann Genet*, 1981, 24: 158-161.
24. Boue, J. Identification par les bandes Q et G des anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés. *Ann Genet*, 1976, 19: 233-239.
25. Niebuhr, E. The cri du chat syndrome. Epidemiology, cytogenetics and clinical features. *Hum Genet*, 1978, 44: 227-275.
26. Mackusick, V.A. The human gene map. *Newsletter*, october 1, 1987.

1989. TEMAS ESCOGIDOS DE EDUCACION CONTINUA EN SALUD

Espere próximamente una obra conjunta de la Corporación Editora Médica del Valle
y la Fundación para la Educación Continua, CONTINUAR.

Temas

- ° Semiología dermatológica
- ° Evaluación, diagnóstico y tratamiento de la cefalea
- ° Cuidado inicial del paciente traumatizado
- ° Técnicas de sutura y manejo de heridas
- ° Tratamiento del infarto de miocardio
- ° Utilización clínica de los antimicrobianos
- ° Infecciones bacterianas pulmonares
- ° Antibióticos en pediatría
- ° Infección respiratoria recurrente
- ° Enfoque terapéutico del niño con neumonía aguda
- ° Artrosis
- ° Dolor lumbar
- ° Regulación de la fertilidad
- ° Diagnóstico y tratamiento de la vaginitis

UNIVERSIDAD DEL VALLE
DPTO. DE BIBLIOTECAS
BIBLIOTECA MÉDICA