

INVERSIONES CROMOSÓMICAS POCO FRECUENTES ASOCIADAS A FENOTIPOS NORMALES Y PATOLÓGICOS

Martínez-Taibo CC^{1,2}, NN Tolaba¹, S Dávila¹, OA Laudicina³, MP Vilte¹, SG de la Fuente¹. ¹Programa de Genética Médica, Hospital Dr. Arturo Oñativia, Salta. ²Laboratorio de Genética, SARESA Centro de Salud Reproductiva Salta, Salta. ³Lexel SRL, División In Vitro, Buenos Aires. e-mail: cmartineztaibo@yahoo.com.ar

Las inversiones son reordenamientos intracromosómicos originados por dos rupturas en un cromosoma seguidas de la re inserción del fragmento rotado en 180°. La incidencia es 0,09 a 0,49/1,000. Es un rearrreglo estructural aparentemente equilibrado, por lo que la mayoría dan fenotipos normales y una minoría patológicos (por interrupción de genes o variación en la actividad de éstos por efectos de cambio en la posición). Presentamos tres casos donde: a) por Bando G se detecta una inversión balanceada, b) por FISH con sonda de pintado cromosómico total (*Live*) se confirma que el material de cada cromosoma invertido corresponde únicamente al mismo. Caso 1: Inversión Paracéntrica Familiar del cromosoma 13 asociada a RM y Dismorfia. El exhaustivo análisis del árbol genealógico y el estudio cromosómico al mayor número posible de individuos permitió confirmar la asociación inversión/fenotipo patológico en este grupo familiar. 13 de 17 miembros son portadores. 46, XX, inv (13) (q31q32).ish inv (13) (q31q32) (wcp13+). Caso 2: Inversión Paracéntrica del cromosoma 6 de Novo en recién nacido con RMG Y RCIV. En este caso no es posible adjudicar el fenotipo afectado a la inversión. 46, XY, add (6) (q21). ish inv (6) (q21q27) (wcp6+). Caso 3: Inversión Pericéntrica del cromosoma 12 en Ovodonante. Dicha inversión origina un fenotipo normal, ya que es una paciente sin malformaciones y con CI normal. 46, XY, inv (12) (p12q14). ish inv (12) (p12q14) (wcp12+). Se ejemplifican los tres posibles fenotipos de una inversión: patológico, dudoso y normal. Es el primer reporte de una inversión (13) que confiere fenotipo patológico.

TRISOMÍA 18 CON ANENCEFALIA EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Marsa S¹, MC Della Vedova³, M Olivera², S Siewert². ¹GENES. ²Universidad Nacional de San Luis (UNSL). ³SIGNA. e-mail: smarsa@gmail.com

La anencefalia es una malformación del sistema nervioso central, con incidencia de 1/1000 nacidos vivos. Generalmente son malformaciones aisladas y muestran herencia multifactorial, existiendo un pequeño porcentaje que forma parte de un síndrome cromosómico, como trisomía 13, 18 y 20, deleción 13q, 21q al 24q, monosomía X y duplicación 21q. El caso que estudiamos era una paciente de 33 años de edad, cursaba un embarazo de 15 semanas de gestación. Durante los controles ecográficos se encuentra una Anencefalia, a raíz de este hallazgo se realiza cariotipo al feto a partir de líquido amniótico utilizando cultivo de células con Amnio Max Medium y da como resultado 47, XY, +18. En la misma muestra de líquido amniótico se dosa alfa-feto proteínas: 704800,0 UI/ml, resultado confirmado por dilución (mediana por semana: 15 semana: 15900,0 UI/ml). Llama la atención la presencia concomitante de ambas patologías, por lo que se realizó una búsqueda bibliográfica y encontramos que la incidencia de anencefalia causada por trisomía 18 es de 0,66-5,56%, con una incidencia similar (2%). En un estudio realizado entre 1963 y 1986, en una población de 85 pacientes con trisomía 18, se observó 7% de incidencia de defectos del cierre del tubo neural. Se concluye que ante un hallazgo de anencefalia por ecografía está indicada la realización del cariotipo fetal debido a la asociación descripta. El cariotipo aportará mayor información para la realización de un correcto asesoramiento genético.

REPLICACIÓN ASINCRÓNICA DEL GEN TP53 EN MIELOMA MÚLTIPLE. ASOCIACIÓN CON TAMAÑO TUMORAL Y DAÑO RENAL

Stella F^{1,2}, E Pedrazzini^{1,3}, E Baialardo⁴, A Rodríguez⁵, M González⁵, I Slavutsky¹. ¹Lab. Genética de Neoplasias Linfoides, Inst. Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina. ²Fac. Cs. Exactas, Químicas y Naturales, Universidad de Morón. ³Escuela Ciencias Agrarias, Naturales y Ambientales, UNNOBA. ⁴Centro de Estudios Genéticos, Buenos Aires. ⁵Departamento de Onco-Hematología, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina.

e-mail: estelapq@yahoo.com.ar

El desarrollo neoplásico puede estar acompañado por cambios en el orden temporal de replicación génica, originando asincronía de replicación (AR). En este trabajo se evaluó la AR del gen *TP53* mediante FISH en médula ósea de 21 casos con mieloma múltiple (MM) (12 mujeres, edad media 65,4 años) y 4 con gammapatía monoclonal de significado incierto MGUS (3 mujeres, edad media 73,7 años). Se efectuó cultivo directo y de 72 hs sin estimular; se empleó técnica de bandeado G y FISH con sonda específica. Todos los casos mostraron cariotipo normal. En MM, los pacientes con delección de *TP53* mostraron un mayor porcentaje de células con AR ($32,1 \pm 1,1$) respecto de aquellos sin delección ($23,2 \pm 1,5$) ($p=0,0012$) y de los casos con MGUS ($21,1 \pm 2,8$) ($p=0,005$); no se observaron diferencias entre los MGUS y los MM con un patrón normal de señales para *TP53* ($p=0,73$). Tomando como punto de corte para células asincrónicas la media de los MGUS +3ES (29,5%), los pacientes con MM fueron clasificados como positivos (8 casos) y negativos (13 casos) para AR. La comparación con parámetros clínicos mostró menor edad, estadios Durie y Salmon (DS) avanzados, mayores valores de calcemia, β_2 microglobulina ($p=0,024$), porcentaje de infiltración en médula ósea ($p=0,013$) y menores niveles de hemoglobina en los casos positivos respecto de los negativos. Asimismo, los casos asincrónicos presentaron mayor porcentaje de estadios DSB ($p=0,04$), creatinina ($p=0,008$) y una tendencia a mayor falla renal ($p=0,067$). Estos resultados reflejan una asociación de la delección de *TP53* con la AR del gen en las células disómicas y se vincula con un mayor tamaño tumoral y daño renal.

INMUNODEFICIENCIA, INESTABILIDAD CENTROMÉRICA Y ANOMALÍAS FACIALES (ICF): UN CASO CON MACROSOMÍA

Baialardo E¹, A Moresco¹, L Sposito², M Oleastro², M Gallego¹, MG Obregon¹. ¹Servicio de Genética. ²Servicio de Inmunología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan SAMIC, Buenos Aires, Argentina. e-mail: baiaed@yahoo.com.ar

El ICF es una enfermedad rara, autosómica recesiva, que se caracteriza por compromiso de la inmunidad mediada por anticuerpos (hipogamaglobulinemia con linfocitos B circulantes en número normal o disminuidos), dismorfias, retraso madurativo y del crecimiento. Su rasgo distintivo es la presencia de rearrreglos cromosómicos característicos en el análisis citogenético, relacionado con un defecto en la metilación genómica que afecta a las regiones heterocromáticas pericentroméricas de los cromosomas 1, 9 y 16. La mayoría de los pacientes descriptos presentan mutaciones en el gen *DNMT3B* y menos frecuente en *ZBTB24*. Presentamos una niña de 4 años, cuarta hija de una pareja no consanguínea, que a los 5 meses desarrolla una meningoencefalitis por *Pseudomonas aeruginosa*. Se constató antecedente de retraso madurativo, macrosomía, dismorfias, panhipogamaglobulinemia, con valores normales de linfocitos B circulantes. El estudio cromosómico con bandeado G en linfocitos de sangre periférica evidenció en 120 de las 200 metafases estudiadas, deleciones en el cromosoma 1 involucrando la región pericentromérica, figuras multirradiales, descondensaciones de los bloques heterocromáticos de los cromosomas 1 y 16 en su gran mayoría y del cromosoma 9 ocasionalmente. En la literatura se describen aproximadamente 50 pacientes con esta enfermedad, casi todos con retraso de crecimiento pondoestatural y evolución heterogénea. Destacamos en nuestro paciente el hallazgo inusual de macrosomía ampliando así la variabilidad fenotípica de esta rara entidad.

TRISOMÍA PARCIAL 16Q22 EN RECIÉN NACIDA CON DISMORFIAS Y ANOMALÍAS GENITALES

Casali B¹, R Armando², A Boywitt¹, P García Estranga³, MC Fernández², R De Bellis¹, MF Villegas², C Arberas², G del Rey¹. ¹Laboratorio de Citogenética. Centro de Investigaciones Endocrinológicas-CEDIE "Dr. César Bergadá"- CONICET-FEI. División de Endocrinología Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". ²Sección de Genética, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". ³Laboratorio de Citogenética, Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández".
e-mail: bcasali@cedie.org.ar

La trisomía parcial 16q es una anomalía poco frecuente asociada a un amplio espectro de características clínicas: bajo peso, dishabilidad intelectual, dismorfias faciales, defectos cardíacos, anomalías genitourinarias y sobrevivida postnatal limitada. La monosomía parcial 11q denominada Sd. de Jacobsen, es un síndrome de genes contiguos que se presenta con una frecuencia de 1/100.000 nacidos. Clínicamente se caracteriza por: Sd. Paris-Trousseau, dismorfias faciales, cardiopatía congénita y baja talla. El objetivo es describir los hallazgos clínicos de una niña RN con trisomía parcial 16q22 y monosomía 11q25 por t (11; 16) (q25; q22) paterna. Padres de origen chino no consanguíneos. Embarazo controlado. Ecografía 3er trimestre: RCIU, riñones pequeños, genitales ambiguos, oligoamnios. RNT (37s), PAEG (2.400g), ARM de inmediato. Hemorragia intraventricular grado I, retinopatía del prematuro moderada. Ductus, FOP, HPP. Frente amplia, bombé, cara chata, hendiduras palpebrales cortas, orejas bajas con hélix plegado y antihélix prominente. Cariotipo: 46, XX, der (11) t (11; 16) (q25; q22) pat. Concluimos que la paciente presenta fenotipo clínico compatible con la trisomía 16q22 coincidiendo con el mapeo fenotípico descripto: anomalías renales con trisomía 16q22 y anomalías vertebrales y genitales con 16q24. Es el primer caso descripto de t (11; 16) (q25; q22) de origen paterno. Dada la presencia de hemorragias y plaquetopenia sugerimos que por un efecto posicional se afectaría el gen FLI1 localizado en 11q24.3.

HALLAZGO DE UNA TRANSLOCACIÓN T (Y; 1) (Q12; Q12)

Brizuela Sánchez MB¹, A Rolón^{1,2}, J Doldan², S Bageston², A Laudicina³, H Bernard⁴. ¹Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH)- convenio UNaM-IPSM. ²Laboratorio de Genética. Centro de Estudios Bioquímicos de Alta Complejidad (CEBAC). ³LEXEL-In Vitro experience (LiVe). ⁴Hospital Escuela de Agudos "Dr. Ramon Madariaga".
e-mail: belen_brizuela15@hotmail.com

La translocación (Y; 1) (q12; q12) es una alteración cromosómica rara observada en enfermedades hematológicas. La mayor parte del brazo q del cromosoma Y se transloca al brazo q de un cromosoma 1 adicional, resultando una trisomía parcial de la región 1q21-qter. Reportada solamente en 10 casos hasta la fecha, 8 de síndrome mielodisplásico, 1 de policitemia vera y 1 de mielofibrosis, sugiriendo su origen en una célula madre pluripotente o una célula progenitora mieloide. Reportamos aquí un nuevo caso, detectado en un paciente con un desorden mieloproliferativo crónico (CMPD). Se realizaron cultivos de médula ósea (MO), directo y de 24 horas, incubados con colcemid, procesados según protocolos descriptos por Czepulkowski con modificaciones. Se analizaron metafases con Bando GTG, BSG y FISH. Se realizó el conteo y análisis de los cromosomas, de al menos 20 metafases, estableciendo el cariotipo del paciente según normas del *International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature*. Resultados: Hombre de 70 años derivado por trombocitosis. Nivel de hemoglobina (Hb): 7,6; Hematocrito (Hto): 28%; GB: 20.520mm; Plaquetas: 2.499.000mm; neutrófilos cayado: 61. Con hepatoesplenomegalia. El análisis citogenético de la MO detectó un clon anormal en todas las metafases analizadas, el cual fue interpretado como 46, X, der (Y) t (Y; 1) (q12; q12). Describimos un caso con t (Y; 1) (q12; q12) como única anomalía cromosómica. Nuestros resultados y los casos reportados en la literatura, sugieren que es una anomalía no aleatoria rara, asociada a SMD y CMPD.

TRANSLOCACIÓN 3; 3 (Q21; Q26) EN LEUCEMIA AGUDA. REPORTE DE UN CASO

Fernández S¹, S Rodríguez¹, E Torres¹. ¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Asunción-Paraguay.

e-mail: silvifernandezm@hotmail.com

Las anomalías cromosómicas que involucran al brazo largo del cromosoma 3 en las regiones q21 y q26, tienen una frecuencia de 1 a 2,5% de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), en todos los subtipos clasificados por la Franco-Anglo-Estadounidense (FAB), menos en Leucemia Promielocítica Aguda (LPA-M3); también se han reportado en casos de Síndromes mielodisplásicos (SMD), en crisis blásticas y en Leucemias Mieloides Crónicas (LMC). Por técnicas de citogenética convencional se pueden detectar la traslocación (3; 3) e inversión del cromosoma 3 (inv3). Los genes implicados son el gen de la Ribophorin1 (RPN1) localizado en la banda 3q21 y el gen del sitio de integración del virus ecotrópico1 (EV11), localizado en la banda 3q26.2. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 25 años de edad, proveniente del Hospital de Clínicas de Asunción-Paraguay, con diagnóstico presuntivo clínico de Leucemia Aguda. Para el estudio citogenético se cultivaron células de médula ósea en cultivos especiales, para la obtención del cariotipo se analizaron 20 metafases. El cariotipo reveló el siguiente resultado: 47, XY, t (3; 3) (q21; q26), + mar [14]/46, XY [6]; resultó en un cariotipo complejo. Considerando que este tipo de Leucemia es muy poco frecuente y se ha informado que es de mal pronóstico y con mínima respuesta a quimioterapia, es importante realizar un diagnóstico rápido y preciso, para que el paciente reciba el tratamiento adecuado. Mediante las técnicas de citogenética, observando anomalías cromosómicas, es posible identificar el tipo de Leucemia que presenta el paciente.

HALLAZGO CITOGÉNÉTICO Y MOLECULAR EN PACIENTE AZOOSPÉRMIICO

Poli MN¹, E Gil¹, L López Miranda¹, L Francesena¹, G Zanier¹, J Zanier.
¹Asociación de Genética Humana (AGHU), Mar del Plata.

e-mail: bio@aghu.org

La infertilidad es uno de los trastornos de salud que afecta entre el 10% al 15% de las parejas en edad reproductiva y un 15% de los varones lo son por causa genética. El paciente de 40 años concurre a la consulta por infertilidad, presentando azoospermia severa y varicocele. Se realizó cariotipo y FISH con sonda centromérica para los cromosomas X (DXZ1) e Y (DYZ3). Se estudiaron las microdeleciones del cromosoma Y mediante PCR multiplex usando 17 STSs, SRY y ZFX/ZFY como control y AZFa-dist1 y AZFaprox2. Se obtuvieron los siguientes resultados: cariotipo: mos45,X[10]/46, XYqh-[90]. FISH: nuc.ish cenX(DXZ1x1)[32]/cenX(DXZ1x1);cenY(DYZ3x2)[28]/cenX(DXZ1x1);cenY(DYZ3x1)[140]. Microdelección en las regiones AZFb, AZFc y AZFd, algunas de ellas discontinuas, con ausencia de sY121, sY127, sY130, sY134, sY145, sY152, sY157, sY254, sY277, sY283, sY1191 y sY1291. El trastorno genético responsable de la infertilidad toma relevancia en el asesoramiento genético de los varones. El estudio de las microdeleciones AZF no solo es importante como explicación de la anomalía del espermograma sino también como un marcador predictor de recuperación de espermatozoides intratesticulares en pacientes azoospermicos no obstructivos. Resaltamos la importancia de complementación de técnicas en la comprensión de la infertilidad y su posible tratamiento. En este estudio el paciente accedió a la biopsia testicular con el propósito de recuperar espermatozoides y efectuar un procedimiento de ICSI (Inyección intracitoplasmática de esperma).

PREVALENCIA DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN PACIENTES REMITIDOS AL LABORATORIO DE GENÉTICA DEL IICS/UNA

Torres E¹, G Meza¹, S Rodríguez¹, N Monjagata¹, S Fernández¹, R Samaniego¹, S Estigarribia¹. ¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud –UNA– Paraguay.

e-mail: elodialvarenga@gmail.com

El propósito del trabajo fue analizar los resultados citogenéticos y relacionar con el diagnóstico clínico de referencia, a través de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de corte transversal. El análisis citogenético se realizó en linfocitos de sangre periférica y para correlacionar con el diagnóstico clínico, se clasificó en cuatro grupos etarios, neonatos, pediátricos, adolescentes y adultos. De los 1805 pacientes estudiados, se obtuvieron 474 con anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, lo que estima una prevalencia de 26%. El 18,3% de los individuos correspondieron a pacientes con Fenotipo/Cariotipo Down; en los neonatos se observaron 0,4% con trisomía 13 y 1,1% con trisomía 18; el Fenotipo/Cariotipo Turner, se observó en el 2,2% de los grupos pediátricos, adolescente y adultos; y el Fenotipo/Cariotipo Klinefelter en los grupos adolescentes y adultos, con una frecuencia de 0,6%. Mosaicismos y anomalías estructurales como deleciones, translocaciones, inversiones, isocromosomas y X frágil, se observaron en pacientes con retardo mental y dismorfias, con una frecuencia de 2,7% y en adultos con una frecuencia de 0,9%, en quienes se destacaron casos de hijos con malformaciones congénitas, hijos portadores de anomalías cromosómicas y/o antecedentes de 2-3 abortos. La frecuencia de variantes cromosómicas fue de 1,1%, como la inversión del cromosoma 9, variaciones en la heterocromatina y en el satélite. La prevalencia obtenida enfatiza la necesidad de realizar el estudio citogenético en pacientes con sospecha de ser portadores de anomalías cromosómicas.

SÍNDROME DE DELECCIÓN 3P: CORRELACIÓN CLÍNICA Y CITOGÉNÉTICA EN 5 PACIENTES

Boywitt A¹, MC Fernández², B Casali¹, R Armando², F Villegas², R De Bellis¹, R Coco³, ME Ducatelli³, C Arberas², G del Rey¹. ¹Laboratorio de Citogenética, División Endocrinología, CEDIE-CONICET-FEI. ²Servicio de Genética Médica. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", GCBA. ³FECUNDITAS, CABA.
e-mail: boywitta77@yahoo.com.ar

La deleción 3p es un síndrome de genes contiguos cuyo fenotipo y espectro clínico depende del tamaño y localización del segmento comprometido. Reportado en 1978, desde entonces varios casos han sido notificados. Reportamos 5 pacientes, sus hallazgos clínicos y citogenéticos y la edad a la que fueron evaluados. 1= de 9m a 11a, por dismorfias 46, XY, del (3) (p26), 2= de 6m a 2a, por retraso madurativo y microcefalia 46, XX, del (3) (p25.2), 3= de 13m a 4a, por dismorfias 46, XX, del (3) (p25.2), 4= de 2m a 2a, por cardiopatía congénita 46, XX. arr 3p26.1p25.3(7,783,110-9,867,283)x1. 5= de 3m a 14m, por dismorfias 46, XX, del (3) (p25.2). Todos comparten las siguientes dismorfias: ptosis, hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, filtrum largo, micrognatia y baja implantación de orejas. 3/5 fueron pretérmino, 2/5 RCIU, 4/5 reflujo gastroesofágico, 1/5 cardiopatía congénita, 1/5 polidactilia, 2/5 EEG patológico, 2/5 convulsiones febriles, 2/5 disgenesia cuerpo calloso, 3/5 retraso neuromadurativo (2 no evaluables por su edad). La deleción 3p determina características fenotípicas definidas encuadrable en los síndromes de blefarofimosis, ptosis y epicantus inversus (BEPS) con discapacidad intelectual. Generalmente son deleciones terminales "de novo" citogenéticamente visibles aunque deleciones intersticiales pequeñas también expresan el fenotipo, como el caso 4, definiéndose como región crítica 3p25.3. Se evaluó patrón malformativo y evolución clínica en cinco pacientes. Consideramos importante reconocer esta entidad que permite diferenciarla de otras condiciones con diferente patrón de transmisión genética.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y CITOGÉNÉTICA DE UN PACIENTE CON TRISOMÍA PARCIAL 21Q

Lastra A¹, S Carbognani², L Furforo³, L Vago², L Espeche³, S Rozental³.

¹Laboratorio Centro de Especiales Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR), Dirección de Bioquímica, Secretaría de Salud Pública-Municipalidad de Rosario, Santa Fe, Argentina. ²Servicio Genética Clínica-CEMAR, Secretaría de Salud Pública-Municipalidad de Rosario Santa Fe, Argentina. ³Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo Castilla", ANLIS, Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, Argentina. e-mail: agulastra@hotmail.com

Las duplicaciones invertidas de segmentos cromosómicos son anomalías estructurales poco frecuentes que se originan por intercambios en U o por recombinación no homóloga en la gametogénesis. La caracterización de las mismas es compleja y requiere la combinación adecuada de técnicas citogenéticas y moleculares. En el presente trabajo comunicamos el caso de un paciente de 3 años con retraso del lenguaje y estigmas de síndrome de Down. En el estudio citogenético del niño (GTW con nivel de resolución 550 bandas) se detectó material adicional en el brazo largo de un cromosoma 21 y los cariotipos parentales fueron normales. Mediante la técnica de cariotipado espectral (SKY-FISH) se determinó que el material adicional pertenecía al cromosoma 21. La técnica de MLPA en una muestra de ADN del paciente confirmó que la región subtelomérica 21q estaba conservada. Se definió la anomalía como una duplicación invertida del segmento 21q22.1-q22.2. CARIOTIPO: 46, XY, dup (21) (q22.1q22.2).ish dup (21) (WCP21+), rsa (P036) x2, rsa (P070) x2. Este caso aporta una evidencia más para correlación genotipo-fenotipo de la duplicación de la región 21q22.1-q22.2 y para la definición de la región crítica para SD. Por otra parte la aplicación de técnicas como array-CGH nos permitiría definir con mayor precisión los puntos de ruptura en el cromosoma 21.