

REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Síndrome de Down hereditario poco común debido a la translocación robertsoniana 15/21: asesoramiento genético y reproductivo^a

L.M. Azevedo Moreira*, L. Damasceno Espirito Santo y A. Fernandes Lacerda Carvalho

Laboratorio de Genética Humana y Mutagénesis, Instituto de Biología, Universidad Federal de Bahía, Salvador, Bahía, Brasil

Recibido el 26 de noviembre de 2012; aceptado el 2 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Aborto;
Reordenamiento cromosómico;
Reproducción;
Fertilidad

KEYWORDS

Down's syndrome;
Abortion;
Chromosomal rearrangement;
Reproduction;
Fertility

Resumen

Los portadores de un reordenamiento que afecta al cromosoma 21 tienen un riesgo potencial de concepciones genéticamente desequilibradas que pueden dar origen a niños con síndrome de Down (SD). Los riesgos reproductivos de las parejas portadoras de una translocación robertsoniana equilibrada dependen de los cromosomas reordenados y del sexo del portador. Este artículo tiene como objetivo analizar la tendencia de segregación y reproductiva de una rara translocación 15/21 en cinco generaciones de una familia. Se consideraron los avances actuales en tecnología reproductiva como una posibilidad para evitar la aneuploidía fetal. Dado el riesgo genético, el diagnóstico de preimplantación aparece también como una alternativa para evitar la posibilidad de un aborto posterior no deseado y para obtener una descendencia saludable.

Down syndrome due to rare inherited 15/21 Robertsonian translocation: genetics and reproductive counseling

Abstract

The carriers of a rearrangement involving with chromosome 21 have a potential risk of genetically unbalanced conceptions, which may result in liveborn children with Down syndrome. Reproductive risks for couples carriers of a balanced Robertsonian translocation depends on the rearranged chromosomes and the sex of the carrier. This article aims to analyze the segregation and reproductive trend of a rare 15/21 translocation in five generations of a family. It was considered the current advances in reproductive technology as a possibility to prevent fetal aneuploidia. Given the genetic risk, the preimplantation diagnosis appears also as an alternative to avoid the option of an unwanted later abortion and to obtain a healthy progeny.

^aEsta investigación no se ha presentado en ninguna conferencia o revista, y tampoco ha recibido premios ni apoyo financiero.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lazevedo@ufba.br (L.M. Azevedo).

Introducción

La translocación robertsoniana equilibrada (rob) es una anomalía cromosómica estructural frecuente, con una prevalencia de 1 de cada 1000 individuos sanos, a menudo derivados para asesoramiento reproductivo¹. Las formas más frecuentes de esta translocación afectan a los cromosomas 13 y 14 o 14 y 21². Bandyopadhyay et al.³ clasificaron las translocaciones robertsonianas en dos grupos, según su frecuencia de aparición: frecuentes, rob (13q14q) y rob (14q21q), y formas raras, rob (15q21q). Los portadores de un reordenamiento equilibrado que afecta al cromosoma 21 tienen un riesgo potencial de concepciones genéticamente desequilibradas que pueden dar origen a niños con SD.

No se han llevado a cabo con frecuencia estudios sobre el origen parental, la segregación y el resultado de la descendencia para translocaciones robertsonianas poco comunes. Presentamos aquí una familia con segregación de una rob (15q21q) en cinco generaciones, por la elevada incidencia de casos de SD, con el fin de obtener asesoramiento genético y reproductivo. Se consideraron las posibilidades de diagnóstico prenatal y avances en el diagnóstico genético preimplantacional para predecir las probabilidades de tener un niño sano nacido vivo.

Pacientes y métodos

Se estudió a la familia a partir de la probanda con diagnóstico clínico de SD, atendida en el Programa de Genética Comunitaria (Genética y Sociedad) de la Universidad Federal de Bahía. Se anotó información sobre los antecedentes familiares, la genealogía, la edad de los padres, el orden de nacimiento y los resultados de SD. Se llevaron a cabo estudios citogenéticos de la probanda y de los miembros de su familia en cultivos de linfocitos sanguíneos mediante el método estándar y se identificó el cromosoma por bandas GTG⁴. Se analizaron al menos 15 células de cada sujeto y se prepararon cinco cariotipos con microfotografías tomadas en un microscopio Zeiss Axiophot. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes del estudio después de haberles explicado minuciosamente las características del procedimiento. La participación en el estudio era volunta-

ria y conforme a los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964.

Resultados

La genealogía se presenta en la figura 1. La probanda era una mujer de 50 años con diagnóstico clínico de SD que presentaba signos como microcefalia, occipucio plano, hendiduras palpebrales inclinadas hacia arriba, pliegues palpebronasales bilaterales, puente nasal plano, orejas pequeñas, tendencia a protrusión de la lengua y baja estatura.

En la genealogía se muestran en total 45 sujetos descendientes de la primera pareja conocida, excluidos los cónyuges. De éstos, 6 (13%) mostraron la translocación desequilibrada y SD, 3 fueron diagnosticados por exploración clínica y otros 3, por análisis citogenéticos; 39 (87%) no mostraron signos de SD. Entre los parientes estudiados citogenéticamente o considerados portadores obligados por haber afectado a la descendencia, hubo 9 casos de translocaciones equilibradas, 6 (67%) mujeres y 3 (33%) hombres, debido a segregación alterna, el comportamiento meiótico más frecuente en la translocación robertsoniana. De los 30 sujetos restantes, en 3 se confirmó la presencia de cariotipo normal y los otros no se examinaron por fallecimiento (*n* = 3) u otros motivos (*n* = 24).

La edad de los padres en el momento de la concepción de niños con SD era inferior a los 30 años en las tres últimas generaciones, excepto en el caso del niño nacido del segundo matrimonio de un hombre portador de la translocación equilibrada (IV-10). No se pudo determinar el origen parental del paciente más viejo emparentado con SD. En los otros casos de 6 pacientes con SD y translocaciones, 4 (67%) se originaron por la madre y 1 por el padre. La tasa de abortos fue baja, incluso en parejas de portadores de translocación equilibrada.

En ninguno de los miembros de la familia que nos ocupa se llevó a cabo un diagnóstico cromosómico prenatal ni tuvieron acceso a nuevas tecnologías reproductivas, a pesar de que había madres jóvenes con descendencia con SD. Después del estudio, estos sujetos conocieron los avances e información de la posibilidad de consecuencias para la salud.

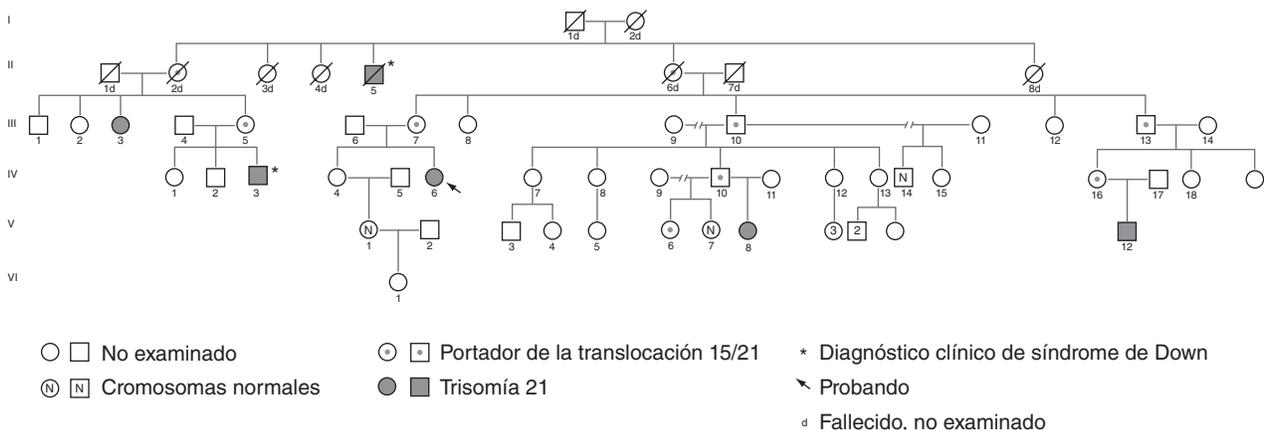


Figura 1 Genealogía de la familia.

Discusión

Según Scriven et al.⁵, las parejas con translocación necesitan concepción asistida por la subfertilidad. Keymolen et al.¹, al considerar todos los embarazos de portadores con translocación equilibrada, observaron que el 52,7% de las portadoras mujeres y el 61,8% de los hombres tuvieron nacimientos de niños sanos. La frecuencia de cariotipo normal y equilibrado confirma el estudio previo de segregación cromosómica en esperma⁶, revelando segregación alterna, con el resultado de gametos con material genético equilibrado como modo más frecuente de segregación en este reordenamiento cromosómico. Además, se produce un exceso de cariotipos equilibrados frente a cariotipos normales^{1,7}.

Jyothy et al.⁸ informan de que niños con SD y translocación a menudo nacen de madres con menos de 25 años y afirman que esto puede explicarse por la alta frecuencia de primigrávidas entre estas mujeres y por el hecho de que, por motivos desconocidos, la incidencia de aborto es bajo en mujeres que conciben por primera vez. En la información de la familia que nos ocupa no se menciona el aborto, confirma la tendencia reproductiva documentada o puede reflejar una subestimación por la ausencia de registros genéticos previos.

Las parejas con un portador de translocación a menudo se someten al diagnóstico prenatal aun con el temor de la opción de interrumpir el embarazo cuando el niño tiene trisomía por translocación. En estos casos, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) puede ser una prueba valiosa para prevenir la incidencia de una concepción desequilibrada. Los embriones alternos (normal/equilibrado) son los principales tipos de productos de concepción y, con DGP, pueden seleccionarse para transferirse al útero⁹. El donante de gametos en procedimientos de fecundación *in vitro* (FIV) ofrece una alternativa adicional para reducir el riesgo de aneuploidía fetal.

Conn et al.¹⁰ observaron que las parejas que sufren interrupciones de embarazo repetidas se decantan por el diagnóstico genético antes del implante para evitar abortos posteriores. En algunos centros de investigación avanzada se han efectuado con éxito DGP para translocaciones robertsonianas, ya sea por biopsia de cuerpo polar¹¹ o blastómero en el día 3, después de la fecundación^{12,13}. No obstante, estos métodos nuevos aún no son procedimientos habituales.

A pesar de estos avances, Keymolen et al.¹ observaron que la probabilidad de nacimiento de un niño vivo sano de embarazos de parejas con un portador de translocación robertsoniana es de un 50%-70%, por concepción espontánea o por tecnologías de reproducción asistida, con o sin DGP. Muchas parejas no utilizan estas tecnologías, ya sea por desconocimiento, por motivos económicos o incluso por motivos éticos y morales.

Bernicot et al.¹⁴, en el estudio de dos portadores de translocaciones robertsonianas poco comunes, rob (13;21) y rob (15;22), y la combinación de análisis de segregación meiótica en esperma y DGP, notificaron, respectivamente, un 86,3% y un 87,5% de gametos con complemento cromosómico normal o equilibrado. Los autores también observaron una elevada tasa de embriones caóticos o mosaico, pero ambos estudiaron casos de embarazos y resultados normales, lo que demuestra los beneficios de los avances del DGP.

A causa del riesgo genético para portadores de translocaciones robertsonianas, existe una necesidad real de nuevos estudios sobre segregación cromosómica, sobre todo porque estos reordenamientos se están convirtiendo en indicativos importantes para diagnósticos genéticos preimplantacionales. También recomendamos realizar estudios adicionales para asentar el éxito de los avances de la reproducción asistida entre portadores de translocaciones robertsonianas poco comunes.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Keymolen K, Berkel KV, Vorsselmans A, Staessen C, Liebaers I. Pregnancy outcome in carriers of Robertsonian translocations. *Am J Hum Genet Part A*. 2011;155:2381-5.
2. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counselling. 3.^a ed. New York: Oxford University Press; 2004.
3. Bandyopadhyay R, Heller A, Knox-DuBois C, McCaskill C, Berend SA, Page SL, et al. Parental origin and timing of de novo Robertsonian translocation formation. *Am J Hum Genet*. 2002; 71:1456-62.
4. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. ISCN 2009 an international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger; 2009.
5. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations-reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2001;16:2267-73.
6. Ogur G, Van Assche E, Vegetti W, Tournaye H, Bonduelle M, Van Steirteghem A, et al. Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers. *Mol Hum Reprod*. 2006;12:209-15.
7. Boué A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn*. 1984;4:45-67.
8. Jyothy A, Mallikarjuna R, Kumar K, Babu Rao V, Uma Devi B, Reddy PP. Translocation Down syndrome. *Indian J Med Sci*. 2002;56:225-9.
9. Huang J, Lian Y, Qiao J, Chen Y, Ren X, Liu P. Characteristics of embryo development in Robertsonian translocation' preimplantation genetic diagnosis cycles. *Prenat Diagn*. 2009;29:1167-70.
10. Conn CM, Cozzi J, Harper JC, Winston RML, Delhanty JDA. Preimplantation genetic diagnosis for couples at high risk of Down syndrome pregnancy owing to parental translocation or mosaicism. *J Med Genet*. 1999;36:45-50.
11. Munné S, Fung J, Cassel MJ, Márquez C, Weier HUG. Preimplantation genetic analysis of translocations: case-specific probes for interphase cell analysis. *Hum Genet*. 1998;102:663-74.
12. Escudero T, Lee M, Carrel D, Blanco J, Munne A. Analysis of chromosome abnormalities in sperm and embryos from two 45, XY,t(13;14)(q10;q10) carriers. *Prenat Diagn*. 2000;20:599-602.
13. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fertil Steril*. 2000;73:1209-18.
14. Bernicot I, Schneider A, Mace A, Hamamah S, Hedon B, Pelletier F, et al. Analysis using fish of sperm and embryos from two carriers of rare (13;21) and rob(15;22) robertsonian translocation undergoing PGD. *Eur J Med Genet*. 2012;55:245-51.