

Inversión pericéntrica del cromosoma 9 en una niña con talla baja: dilemas diagnósticos

A. Fierro Urturi¹, M. Mata Jorge², M. Sanz Fernández¹

¹Centro de Salud Pisuerga. La Flecha (Valladolid). ²Centro de Salud Rural I. Valladolid

Resumen

Las inversiones son una de las anomalías cromosómicas más comunes. Se producen cuando ocurren dos roturas en un cromosoma; el segmento así originado se invierte y se vuelve a reinsertar sobre el mismo cromosoma.

Generalmente, una inversión no provoca un fenotipo anormal en el portador, pero sí puede hacerlo en su descendencia, por lo que a veces se halla asociada a casos de retraso mental, malformaciones congénitas o fallos reproductivos.

Es importante determinar si la inversión es de origen familiar, en la que normalmente no hay riesgos para el individuo, o si es una mutación *de novo*, en la que el riesgo es algo mayor debido posiblemente a la interrupción de una secuencia clave del gen.

La inversión pericéntrica del cromosoma 9 es una de las variaciones cromosómicas estructurales más comunes, y se ha observado tanto en la población general como en pacientes con distintos fenotipos anormales y enfermedades.

Presentamos el caso de una niña evaluada por presentar un hipocrecimiento de inicio al tercer mes de vida, en la que se detecta en el estudio citogenético una inversión del cromosoma 9 de origen paterno, y cuyo hermano mayor presenta el mismo reordenamiento cromosómico. En este caso no hay evidencia de que la talla baja tenga relación con la inversión cromosómica.

Se destaca la importancia de realizar estudios cromosómicos familiares para identificar a los portadores, ofrecer consejo genético y emplear las inversiones como marcador familiar.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Inversión pericéntrica, cromosoma 9

Introducción

Las inversiones (inv) son reordenamientos estructurales intra-cromosómicos. Su incidencia en la población general es de 1/1.000 individuos¹. Se producen cuando en un cromosoma ocurren dos roturas; el segmento así originado se invierte, gira

Abstract

Title: Pericentric inversion of chromosome 9 in a child with short stature: diagnostic dilemmas

Inversions are one of the most common chromosomal anomalies. They are produced when two ruptures occur in the same chromosome. The originated segment inverts and reinserts again on the same chromosome.

Usually, an inversion does not provoke an abnormal phenotype in the carrier but it may do in his descendants being associated to mental retard, congenital malformations or reproductive failures.

It is important to determine if the inversion is family originated, with normally no risk to the individual or a mutation of *de novo* in which the risk is greater possibly due to the interruption of a key sequence of the gene.

Pericentric inversion of chromosome 9 is one of the most common structural chromosomal variations and it's been found in general population and in patients with various abnormal phenotypes and diseases.

We present the case of a child studied for growth retard started during the third month of life; the cytogenetic study detects a paternal origin chromosome 9 inversion and her brother has the same chromosome rearrangement. In this case there is no evidence that short stature has a relationship with chromosomal inversion.

This work emphasizes the importance of performing family chromosomal studies to identify carriers, offer genetic counseling and the use of inversions as family markers.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Pericentric inversion, chromosome 9

180° y se vuelve a reinsertar sobre el mismo cromosoma. Si la inversión incluye el centrómero, se denomina pericéntrica (figura 1), y paracéntrica si no lo hace (figura 2).

La reordenación del material genético no influye, por lo general, en la función de los genes; la rotura y reunión de la mayoría de los sitios no perturba el genoma; por tanto, el fenotipo de los

Cromosomas normales	Inversión (en el cromosoma de la derecha)	Anomalías cromosómicas causadas por sobrecruzamiento de la inversión pericéntrica	
Normal	Fenotipo normal en la mayoría de los casos	Monosomía Trisomía	Monosomía Trisomía

Figura 1. Inversión pericéntrica (pericentromérica). Se denomina así cuando el fragmento invertido incluye el centrómero. Se muestran en la figura sus consecuencias meióticas. (Imagen tomada del Tokio Medical University Genetics Study Group, Hironao Numabe, MD.)

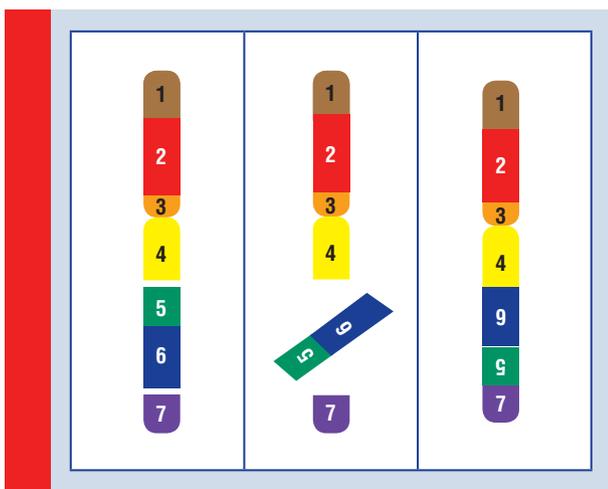


Figura 2. Inversión paracéntrica (paracentromérica). Recibe este nombre cuando la inversión no implica al centrómero. (Imagen tomada del Tokio Medical University Genetics Study Group, Hironao Numabe, MD.)

portadores es normal y la anomalía se considera un reordenamiento equilibrado. Su significado médico se relaciona con la descendencia: un portador de cualquier tipo de inversión corre el riesgo de producir gametos anormales debido a una recombinación anormal o la inactivación de genes por el reordenamiento. Una vez fertilizados, estos gametos darán origen a individuos malformados, con o sin retraso mental, o a pérdidas reproductivas². La patogenicidad o no de una inversión se halla en relación directa con el tamaño del segmento invertido. Cuando éste abarca menos de un tercio de la longitud total del cromosoma, no se producen recombinaciones anormales durante la meiosis, pero sí suelen ocurrir cuando el tamaño sobrepasa un tercio de la longitud; cuanto mayor es el tamaño, mayor es el número de quiasmas y de entrecruzamiento (*crossing over*)³⁻⁶.

Según Gardner y Sultherland⁷, el riesgo de tener progenie no equilibrada en portadores de una inversión es del 1-10%.

Hay numerosas inversiones en la población general, denominadas variantes normales, incluida la *inv(9)* y la *inv(2)*. Éstas no suelen estar relacionadas con un incremento del riesgo de defectos en el nacimiento y/o dificultades en el desarrollo. La inversión más común que se observa en los cromosomas humanos es una pequeña inversión pericéntrica del cromosoma 9, que está presente en el 1-3% de la población general^{6,8-10}. Se hereda de forma mendeliana, o puede ocurrir *de novo*.

Presentamos el caso de una inversión pericéntrica del cromosoma 9 en dos generaciones consecutivas.

Caso clínico

Se presenta el caso de una niña de 12 meses de edad, evaluada por presentar un hipoprecimiento de inicio al tercer mes de vida (figura 3).

Antecedentes personales

Embarazo controlado y parto eutócico a las 41 semanas de gestación, con un peso de 3.250 g (P 25-50), una talla de 51 cm (P 50-75), una circunferencia cefálica de 34 cm (P 25) y un test de Apgar de 7/8. Segunda hija de madre y padre de 26 y 27 años de edad, respectivamente, sanos y sin antecedentes de consanguinidad ni de ingestión de tóxicos y medicamentos.

En la anamnesis sobre los antecedentes familiares no se refieren antecedentes de abortos, malformaciones congénitas ni retraso mental.

Evolución

Presenta un deterioro del desarrollo ponderoestatural desde el tercer mes de vida, situándose su curva en peso y talla al año

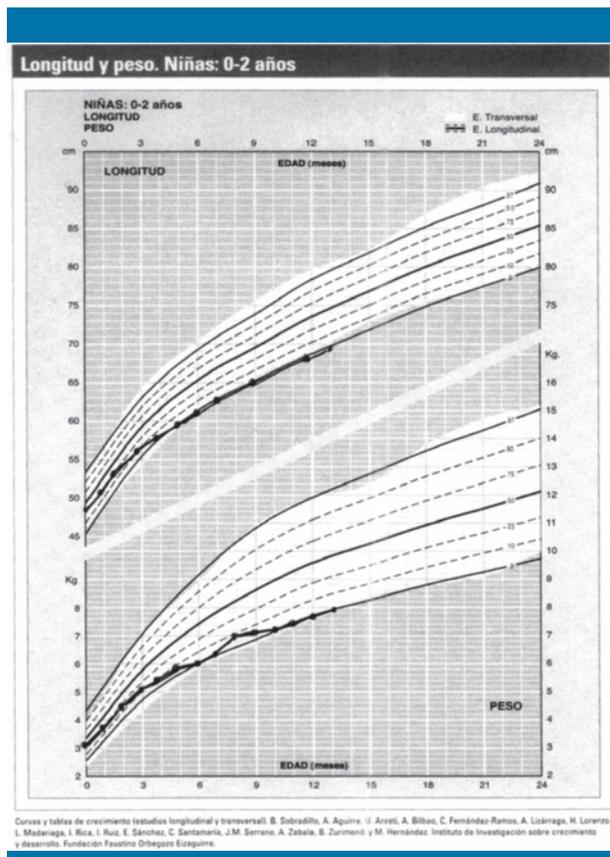


Figura 3. Gráfica de desarrollo ponderoestatural

de edad en el percentil 3, con conservación del perímetro cefálico en el percentil 50. El resto de la exploración física es normal, sin presentar rasgos dismórficos. No se asocian otros síntomas clínicos.

La talla diana familiar (padre 160 cm; madre 158 cm) es de $152,5 \pm 9$ cm.

Exploraciones complementarias

Se inicia un estudio analítico, en el que se observa ferropenia sin anemia, por lo que se pauta tratamiento con ferrotterapia. El resto de la bioquímica es normal, incluyendo el estudio de enfermedad celiaca y hormonas tiroideas. El estudio citogenético realizado en el cariotipo en sangre periférica muestra que todas las 20 metafases analizadas tienen 46 cromosomas, con fórmula sexual XX, observándose una inversión en un cromosoma 9. Al comprobarlo por bandas G, se determina un cariotipo 46,XX,inv(9)(p12q21).

El padre y un hermano mayor presentan el mismo reordenamiento cromosómico, 46,XY,inv(9)(p12q21), mientras la madre presenta un cariotipo normal (46,XX) (figura 4).

Tras persistir la línea de crecimiento en el percentil 3, se deriva a la paciente para realizar una valoración y un control

clínico al servicio de endocrinología pediátrica. Es diagnosticada de talla baja familiar, sin relación con la inversión del cromosoma 9 detectada en el estudio citogenético.

Discusión

La inversión del cromosoma 9 es una de las variaciones estructurales equilibradas más comunes, y se ha encontrado tanto en poblaciones normales como en pacientes con distintos fenotipos anormales y enfermedades. La incidencia de la inv(9) difiere entre los distintos grupos étnicos, y se ha estimado en un 1-3% de la población general. En el estudio de Hsu et al.¹¹ sobre la incidencia en los cuatro grupos étnicos principales, la incidencia de inv(9) fue mayor en la población negra (3,57%), ligeramente por encima del promedio en los hispanos (2,42%), y relativamente baja en los blancos (0,73%) y asiáticos (0,26%).

Se han descrito diversos tipos de inversiones pericéntricas del cromosoma 9: inv(9)(p11q13), inv(9)(p11q12), inv(9)(p11q21), inv(9)(p12q13), inv(9)(p13q13) e inv(9)(p13q21). Las variantes más frecuentes son la inversión pericéntrica de la región heterocromática 9(qh), inv(9)(p11q13) e inv(9)(p12q13)⁶.

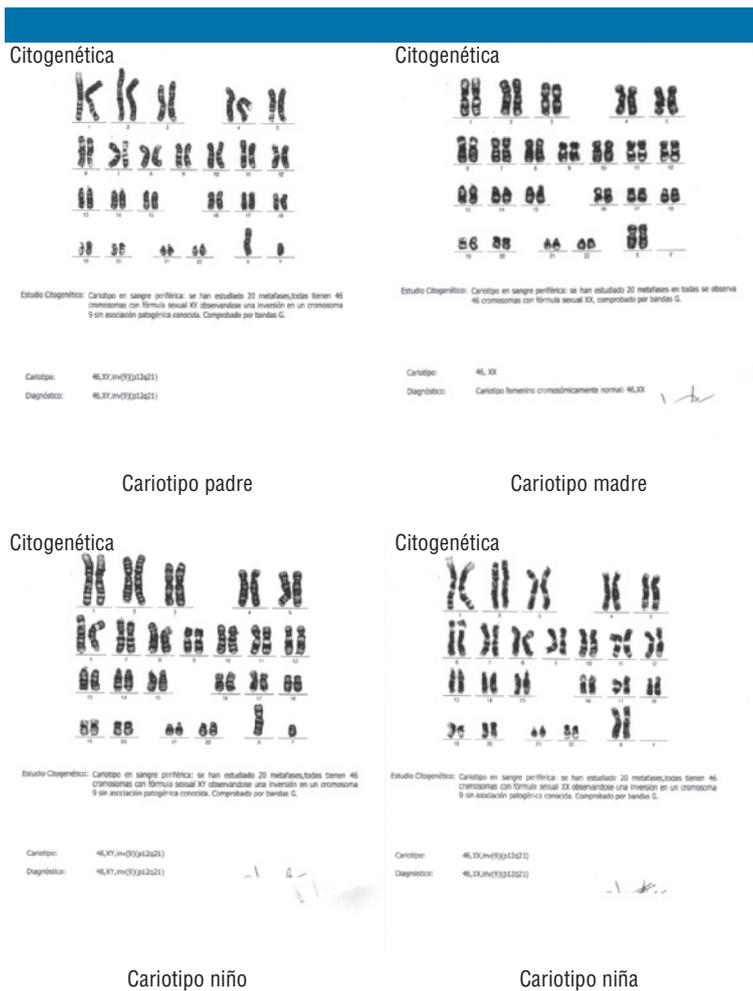
Según el estudio de Starke et al.¹², se demuestra que las inversiones constitucionales que afectan a la región pericentromérica del cromosoma 9 llevan puntos de interrupción localizados preferentemente en 9p12 o 9q13-21.1 y, con menos frecuencia, en 9q12.

Las inversiones, en general, aparecen con más frecuencia como alteraciones cromosómicas familiares heredadas, en las que normalmente no hay riesgo de lesiones para el individuo. Hay un riesgo algo mayor si es una mutación *de novo*, debido posiblemente a la interrupción de una secuencia clave de un gen. Aunque el portador de una inversión puede ser completamente normal, tiene un riesgo ligeramente mayor de producir un embrión con un desequilibrio cromosómico. Esto se debe a que un cromosoma invertido tiene dificultad de emparejarse con su homólogo normal durante la meiosis, lo que puede producir gametos que contengan derivados cromosómicos desequilibrados si ocurre un entrecruzamiento desigual.

A pesar de ser clasificados como un reordenamiento cromosómico de menor importancia, que no se correlaciona con fenotipos anormales, muchos estudios han planteado puntos de vista contradictorios sobre la asociación de esta inversión con abortos recurrentes, subfertilidad, anomalías clínicas y alteraciones cromosómicas^{13,14}.

Entre las anomalías asociadas a la inversión del cromosoma 9 se incluyen las siguientes: rasgos dismórficos (estatura corta, puente nasal deprimido, implantación baja de orejas, hendidura palpebral antimongoloide, hipertelorismo), microcefalia, sordera, displasia ectodérmica (ausencia de glándulas sudoríparas, hipotricosis, hipodondia), abortos de repetición, infertilidad (ausencia de ovarios, hipoplasia uterina, oligozoosper-

Figura 4. Estudio citogenético



mia), retraso mental y del desarrollo, trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, autismo), cataratas congénitas, ceguera, anomalías cardíacas congénitas, anomalías urogenitales e hidronefrosis¹³⁻¹⁶. Por otra parte, también se ha descrito una alta prevalencia de alteraciones cromosómicas, como la trisomía 21. Además, se ha encontrado un aumento de la incidencia de leucemia y cáncer de ovario.

En la revisión realizada por Vargas de los Monteros et al.¹⁷ se encontró una diferencia significativa (test de Fisher) en la frecuencia de talla baja. En dicho estudio también se detectó un mayor porcentaje de varones afectados de inversión pericéntrica del cromosoma 9. Las inversiones de origen familiar se heredaron del padre en su mayoría.

En este caso clínico, el estudio se realizó a causa del hipocrecimiento de la paciente, sin que presentara malformaciones congénitas ni rasgos dismórficos asociados, como sí documentan diversos autores^{13,14,16,17}. En este caso, los niños heredaron

la inversión del padre. Tampoco referían antecedentes familiares de abortos, infertilidad, retraso mental o malformaciones congénitas.

En la actualidad, no se ha podido relacionar ningún signo clínico específico ni anomalía congénita con los portadores de esta variante cromosómica. Por tanto, no es posible, hoy en día, diagnosticar estas variantes del cromosoma 9 mediante el examen clínico del paciente.

Varios estudios¹⁷⁻¹⁹ demuestran una segregación preferencial del cromosoma 9 invertido en la descendencia de los portadores, por lo que podría considerarse la utilización de las inversiones pericéntricas de este cromosoma en los estudios familiares; por tanto, debido a la baja incidencia de estas inversiones pericéntricas en la población general, podríamos emplear el estudio de éstas para la determinación de la paternidad.

En esta revisión, ante el hallazgo en un individuo de una inversión pericéntrica del cromosoma 9, reseñamos la importan-

cia de realizar un análisis del árbol genealógico y el estudio cromosómico al mayor número posible de individuos, con el fin de detectar una asociación entre la inversión y los antecedentes, ya sea de abortos o niños con retraso mental, con o sin malformaciones, para proporcionar el asesoramiento genético, como variante o anomalía cromosómica según el comportamiento de la inversión en ese grupo familiar.

Conclusiones

Cuando una persona tiene una inversión, hay un incremento del riesgo para la descendencia de tener una incorrecta cantidad de material genético. Esto puede conducir a tener niños con defectos de nacimiento y/o un desarrollo anómalo o un mayor porcentaje de abortos. El posible resultado de un embarazo para un individuo con una inversión es bastante complicado, y depende de lo grande que sea ésta, de dónde esté localizada y de qué tipo se trata, paracéntrica o pericéntrica.

El examen clínico no es concluyente para el diagnóstico.

Por su baja incidencia, la inversión del cromosoma 9 puede considerarse como un marcador familiar y utilizarse en pruebas de paternidad.

Dado el riesgo de anomalías cromosómicas para la descendencia, debe ofrecerse un estudio cromosómico a todos los familiares directos, con el fin de identificar a los portadores de la inversión, y así proporcionarles consejo genético y, eventualmente, un diagnóstico prenatal en caso de gestación. ■

Bibliografía

1. Dinulos MB. HuBio 554 medical genetics. Clinical cytogenetics (III). Washington: Fall, 1997.
2. Thompson M. Genética en medicina, 4.^a ed. Barcelona: Masson, 1996; 199.
3. Lindberg L, Pelto K, Borgström GH. Familial pericentric inversion (3)(p12q24). Hum Genet. 1992; 89: 433-436.
4. Morel F, Laudier B, Guerif D, et al. Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in situ hybridization. Hum Reprod. 2007; 22: 136-141.
5. Martínez M, Farini V, Perandones C, Muhlmann M. Riesgo reproductivo en portadores de inversiones pericéntricas: relevancia de la evaluación y asesoramiento genético preconcepcional y prenatal. Bioanálisis. 2007; 18: 21-24.
6. Kaiser P. The cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements. En: Alan R, ed. Pericentric inversions: their problems and clinical significance. Nueva York: Liss Inc., 1988; 163-247.
7. Gardner RJM, Sultherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxf Monogr Med Genet. 1996; 29: 139-152.
8. Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH, Ng I. Pericentric inversion 9-incidence and clinical significance. Ann Acad Med Singapore. 1995; 24: 302-304.
9. Ko TM, Hsieh FJ, Chang LS, Pan MF, Lee TY. Pericentric inversions of chromosome 9 in Taiwanese fetuses. J Formos Med Assoc. 1992; 91: 473-474.
10. Humphray SJ, Oliver K, Hunt AR, Plumb RW, Loveland JE, Howe KL. DNA sequence and analysis of human chromosome 9. Nature. 2004; 429: 369-374.
11. Hsu LY, Benn PA, Tannenbaum HL, Perlis TE, Carlson AD. Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16, and Y in 4 major ethnic groups: a large prenatal study. Am J Med Genet. 1987; 26: 95-101.
12. Starke H, Seidel J, Henn W, Reichardt S, Volleth M, Stumm M, et al. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements. Eur J Hum Genet. 2002; 10: 790-800.
13. Akbas E, Senli H, Hallioglu O, Batmaz S, Eras Erdogan N. Association of pericentric inversion of chromosome 9 (inv(9)[p11q13]) and genetic diseases: case report. Lab Med. 2010; 41: 96-98.
14. Babu R, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Inversión pericéntrica del cromosoma 9 (inv(9)(p12q13): Su asociación con enfermedades genéticas. Indian J Hum Genet. 2006; 12: 129-132.
15. Anton E, Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. Cytogenet Genome Res. 2005; 111: 297-304.
16. Yong Jeong S, Young Kim B, Yu Jae E. De novo pericentric inversion of chromosome 9 in congenital anomaly. Yonsei Med J. 2010; 51: 775-778.
17. Vargas de los Monteros MT, Fernández-Novoa García MC, Salas Herrero E, San Martín Díez MV, Novales Huertas MA. Inversión pericéntrica del cromosoma 9. Resumen de nuestros resultados. An Esp Pediatr. 1990; 33: 442-449.
18. Martin MJ, Abrisqueta JA. Unusual pericentric inversion, inv(9)(p13q11) in a phenotypically normal family. Human Genet. 1983; 64: 100.
19. Priest J, Lavett DK, Harion JP. Analysis of crossing-over in a family with translocation 9;10 involving a chromosome 9 with a pericentric inversion. Human Genet. 1985; 71: 177-180.