INVERSIÓN PERICÉNTICA DEL CROMOSOMA 9, ASOCIADA AL SÍNDROME FRASER

Elayne Esther Santana Hernández, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0295-1390

RESUMEN

Introducción: La inversión pericéntrica del cromosoma 9, es uno de los rearreqlos estructurales que se producen con mayor frecuencia sin que los portadores presenten ninguna alteración. Aunque varios estudios han informado asociación con infertilidad, abortos espontáneos recurrentes, azoospermia y anomalías congénitas y en raras ocasiones con un fenotipo anormal. Por lo infrecuente la asociación de esta aerración cromosómica a un síndrome polimarformativo se presenta esta familia.
Presentación de la familia: Se obtiene hallazgo cromosómico en un estudio prenatal citogenético de una gestante con edad materna avanzada, donde el cariotipo del feto resultó en 18 metafases: 46, XY,inv(9)(p11q21), donde al estudiar la pareja el esposo resultó ser portador de esta misma inversión.
A partir de este resultado se realizó estudio cromosómico a los miembros de la familia paterna y se identificaron seis portadores de inversión pericéntrica del cromosoma 9, uno de ellos son historia de infertilidad, un matrimonio consanguíneo entre dos primos hermanos, ambos con este rearreglo que tienen un descendiente con esta misma aberración cromosómica y Síndrome Fraser.
Conclusiones: Aunque la inversión pericéntrica del cromosoma 9 se ha considerado una variante heterocromática su valor biológico y clínico sique resultando controvertido; estudios como este demuestra que hay que prestarle mayor importancia en el asesoramiento genético a las parejas con infertilidad y aquellos en los que se encuentre este hallazgo, porque se pueden asociar a defectos congénitos como el Síndrome Fraser.

Palabras clave: inversión pericéntrica del cromosoma 9; fallas reproductivas y rearreglo cromosómicos; síndrome Fraser.

INTRODUCCIÓN

Las inversiones son rearreqlos estructurales originados por la rotación de un segmento cromosómico; si el segmento contiene el centrómero, la inversión se denomina pericéntrica, si no lo contiene paracéntrica.[1,2]
Las inversiones son defectos estructurales intracromosómicos aparentemente equilibrados que se producen por la ruptura y posterior reparación del cromosoma afectado. Si durante el proceso de ruptura y separación no se pierde material genético el rearreqlo cromosómico se considera balanceado y no se hallarán

alteraciones fenotípicas en el individuo atribuibles al mismo. Las aberraciones cromosómicas estructurales son de gran importancia por el riesgo que presentan los portadores, de ser infértiles o tener descendencia con reordenamientos desbalanceados.[3,4]

La inversión más reportada es pericéntrica del cromosoma 9, por su relativa frecuencia en las diferencias regiones, sin presentar alteraciones los portadores, lo que ha llegado a ser evaluada como una variante normal o polimórfica, pues su frecuencia es de 1 a 1,5 % en la población. [2,5]

Sin embargo existen varios estudios que documentan fallas reproductivas con infertilidad, se ha informado que tiene asociación defectos congénitos como el Síndrome Fraser. [4, 5]

La primera descripción clínica de este síndrome la realizó Zehender en 1872. En 1962 Fraser describió una combinación de defectos en el mismo niño consistentes en criptoftalmos, alteraciones del conducto lagrimal, hipertelorismo, malformaciones de oído y pabellón auricular, sindactília, anomalías renales y genitales, y se observó su repetición en hermanos. [6]

La expresividad del síndrome es tan variada, que se elaboraron algunos criterios para poder llegar a diagnosticar el síndrome. Los criterios diagnósticos incluyen cuatro rasgos considerados como mayores (criptoftamos, sindactília, anomalías de genitales y así como hermanos con el síndrome) y ocho rasgos considerados menores (anomalías de la nariz, oídos y laringe, fisuras orales, defectos esqueléticos, hernia umbilical, agenesia renal y retraso mental). Según estos autores, se puede diagnosticar el síndrome de Fraser siempre que existan, por lo menos, dos de los defectos considerados como criterios mayores y, al menos, uno de los menores, o bien uno mayor y cuatro menores. [7,8]

Se ha observado que la frecuencia de padres consanguíneos es muy alta (hasta del 15% de los casos), considerando el síndrome como autosómico recesivo. [5]

Se presenta está familia con varios afectados con un rearreglo estructural frecuente, en el que un matrimonio con este rearreglo, tienen una descendiente afectada con un síndrome malformativo como el Fraser.

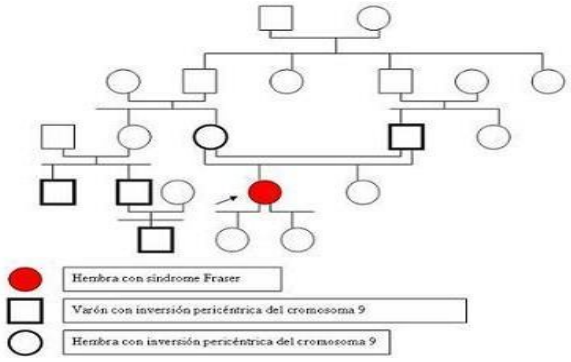
PRESENTACIÓN DE LA FAMILIA

Se presenta una familia que el primera generación un matrimonio tiene cuatro descendientes, donde en la tercera generación se produce un matrimonio entre primos hermanos y nace una afectada con un síndrome malformativo el Síndrome Fraser, como se muestra el árbol genealógico en la figura 1.

Esta familia se comienza a estudiarse a partir el hallazgo cromosómico en un estudio prenatal citogenético de una gestante con edad materna avanzada, donde el cariotipo del feto resultó en 18 metafases: 46,XY, inv(9)(p11q21); sin alteraciones en la ecocardiografías prenatales, incluyendo macizo y perfil normal. Se les brinda estudio cromosómico a la pareja donde la gestante resulta con cariotipo normal y el esposo; mostró el mismo rearreglo cromosómico que su hijo. Con estos resultados se le ofrece asesoramiento genético a la pareja y ellos deciden continuar el embarazo, después de la explicación ofrecida de esta aberración cromosómica balanceada frecuente.

Se les explica la importancia de realizarle estudio cromosómico a la familia del esposo, los que asisten a una tercera consulta y después de firmar consentimiento informado diez de ellos aceden a que se les tome muestra para el estudio de sus cromosomas.
Resultando que cinco miembros son portadores de este rearreglo donde están incluidos los padres del Síndrome Fraser, que son primos hermanos. Los cuales quedaron en asistir a otra consulta donde se les darán los resultados.

Figura 1. Árbol genealógico de la familia.



DISCUSIÓN

La inversión pericéntrica de la región de heterocromatina del cromosoma 9 (inv9), que incluye inv9 (p11q13) o inv9 (p12q13), es la inversión pericéntrica más común que oscila entre 1% a 3,57% en la población general. Esta se puede encontrar en análisis citogenéticos de rutina y sigue un patrón de transmisión de autosómico recesivo con baja tasa de mutación entre generaciones [5, 8, 9]. En este estudio realizado a esta familia se obtuvieron varios portadores con este rearreglo donde se produce un matrimonio consanguíneo ambos con esta alteración cromosómica que tiene un descendiente con este Síndrome malformativo que es el Síndrome Fraser, lo cual coincide con lo descrito por otros autores que se ha observado en patrimonios emparentados con una posible transmisión autosómica recesiva.

Aunque la inv9 solía considerarse una variante normal sin efecto fenotípico clínico; sin embargo algunos estudios que utilizan citogenética clásica han demostrado recientemente que esta inversión podría estar asociada con infertilidad, abortos recurrentes y fallas reproductivas; así como otras investigaciones la han asociado con azoospermia, anomalías congénitas retraso del crecimiento y en raras ocasiones con un fenotipo anormal, como lo describe el síndrome Fraser [6, 9, 10]. Estas características se han manifestados en los portadores de esta familia con este hallazgo cromosómico, por lo que se debe tener en cuenta para brindar asesoramiento genético.
En este síndrome malformativo que se caracteriza por criptoftalmos acompañado de otras malformaciones; que por su patrón de herencia se produce como consecuencia en la mayoría de los reportes por matrimonios consanguíneos que incrementa la probabilidad de su ocurrencia y que se presenta más

frecuentemente en fetos femeninos [3,5,8]; coincide con lo acontecido en esta familia.
Se ha informado una incidencia general de 0,043/10 000 nacidos vivos y en nacidos muertos 1,1/10 000. En la mayoría de loa casos se ha valorado la consanguinidad de los progenitores apareciendo en el (15-24) para el 8% [8,10, 11]. No es una cifra despreciable por lo que debe tener en cuenta cuando se brinda asesoramiento genético a parejas con esta condición, aún más cuando tiene una alteración cromosómica balanceada, en la se le deben explicar todas las posibilidades y trazar estrategias de seguimiento diferenciados para todos los posibles embarazos.

Aunque la inversión pericéntrica del cromosoma 9 se ha considerado una variante heterocromática su valor biológico y clínico sique resultando controvertido; estudios como este demuestra que hay que prestarle mayor importancia en el asesoramiento genético a las parejas con infertilidad y aquellos en los que se encuentre este hallazgo, porque se pueden asociar a defectos congénitos como el Síndrome Fraser.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004: pp.86-89.
2. Emery and Rimon's. Principles and Practice of Medical Genetics. 4a edition. Churchill Livingstone; 2002.
3. Quiñones O L, Quintana J, Méndez L A, Barrios A, Suárez U, García M, del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. Rev Cubana Genet Comunit. 2010; [citado 4 de Mar 2022] 4(3):36-42. Disponible en:
4. Soriano M, Méndez L A, Morales E, Carrillo D, Bernal C. Inversión paracéntrica del brazo largo del cromosoma 9. Reporte de un caso. Rev Cubana Genet Comunit. 2008; [citado 3 de Ene 2022] 2(1). Disponible en:
5. Stipoljev F, Vičić A, Matijević R. Prenatal diagnosis of pericentric inversion homozygosity for chromosome 9. J Obstet Gynaecol. 2014 Feb; [citado 7 de Mar 2022] 34(2):189-90. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456446.
6. Mozdarani H, Meybodi AM, Karimi H. Impact of pericentric inversion of Chromosome 9 [inv (9) (p11q12)] on infertility. Indian J Hum Genet. 2007 Jan; [citado 14 de Ene 2022] 13(1):26-9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21957338.
7. Muthuvel A, Ravindran M, Chander A, Subbian C. Pericentric inversion of chromosome 9 causing infertility and subsequent successful in vitro fertilization. Niger Med J. 2016 Mar-Apr;5[citado 4 de Mar 2022] 7(2):142-4. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27226692.
8. Schauer GM[1], Dunn LK, Godmilow L, Eagle RC Jr, Knisely AS. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome at 18.5 weeks gestation, with autopsy findings

at 19 weeks. Am J Med Genet. 1990 Dec; [citado 4 de Mar 2022] 37(4):583-91. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fraser+syndrome+and++inversion+chromosome+9.

9. De Bernardo G, Giordano M, Di Toro A, Sordino D, De Brasi D. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome: a matter of life or death?. Ital J Pediatr. 2015 Nov 9; [citado 7 de Mar 2022] 41:86. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552811.
10. Saleem AA, Siddiqui SN. J Coll Physicians Surg Pak. Fraser Syndrome.2015 Oct; [citado 7 de Mar 2022] 25 Suppl 2:S124-6. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26522198
11. Xie X, Li F, Tan W, Tang J. Analysis of the clinical features of pericentric inversion of chromosome 9. J Int Med Res. 2020 Sep; [citado 7 de Mar 2022] 48(9):300060520957820. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513406/