

Aberraciones cromosómicas en un hospital pediátrico de tercer nivel. Anillos de los cromosomas 13 y 18

*Aberrações cromossômicas em um hospital pediátrico de cuidados terciários.
Anéis cromossomos 13 e 18*

Juan Manuel Aparicio Rodríguez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

jmapar@telmexmail.com

RESUMEN

La alteración autosómica debido a la formación de un anillo, es una aberración rara de cualquier cromosoma 13 y 18 que está relacionada con las malformaciones fenotípicas, problemas neurológicos y anormalidades genitales.

Se presenta el caso clínico de polimalformado con cráneo treboliforme, dismorfias con convulsiones tempranas y malformaciones genitales con micropene. Entre las alteraciones cromosómicas, el anillo de herencia autosómica del cromosoma 13 y 18 no son frecuentes, las alteraciones fenotípicas en este estudio son en relación a las malformaciones craneofaciales, genitales y neurológicas.

Palabras clave. cromosoma 13 cromosoma 18, cromosoma del anillo, cariotipo, mosaicismo, malformaciones.

Resumo

Autosomal alteração devido à formação de um anel, é uma aberração rara de qualquer cromossoma 13 e 18 está relacionada com alterações fenotípicas, anormalidades neurológicas e genitais.

Um caso de malformações múltiplas com crânio treboliforme, dismorfias com crises precoces e malformações genitais com micropênis é apresentado. Entre as anormalidades cromossômicas, autossômica cromossomo anel 13 e 18 são raras, as alterações

fenotípicas neste estudo estão relacionadas às malformações craniofaciais, genital e neurológica.

Palavras chave. cromossoma 13, cromossoma 18, anel cromossoma, cariótipo, mosaicism, malformações.

Fecha recepción: Agosto 2012

Fecha aceptación: Octubre 2012

Introdução

Considerando-se que as mutações ou aberrações cromossômicas são consideradas alterações na estrutura ou no número de cromossomas. Eles consideraram principalmente devido a erro inato espermatogênese (meiose) ou durante as primeiras divisões celulares do zigoto. Todas essas mudanças podem ser observadas durante o ciclo celular metaphase onde DNA perde são vistos pelos processos de reparação do ADN deficiência ou ausência, entre outros. 4617 estudos cromossômicos foram realizadas no Hospital El Niño Para Poblano (Hospital Infantil), no México (1992-2011) foram de 34,6% (1596 pacientes) apresentaram diferentes alterações cromossômicas e apenas dois pacientes apresentaram anel de aberrações cromossômicas.

Estas alterações são classificadas como alterações estruturais cromossômicas. Ambos os pacientes pediátricos com estas doenças genéticas são descritos neste estudo para analisar o seu tratamento clínico, médico ou cirúrgico de acordo com as alterações fenotípicas.

Os cromossomas contienen proteínas, que servem para empacotar o ADN e controlar as suas funções Thanbichler et al., 2005; Sandman et al., 1998; Sandman e Reeve, 2000; Pereira et al., 1997. Os cromossomas são diferentes dependendo de uma variedade de organismos. A molécula de ADN pode ser circular ou linear e pode ser composta de 100.000 a 10,000,000,000 Paux et al., 2008 nucleótidos em uma cadeia longa. Normalmente, as células eucarióticas (células com núcleos) têm grandes cromossomas

lineares e células procariotas (células sem núcleo definido) Thanbichler e Shapiro, 2006; Nakabachi et al., 2006; Pradella et al., 2002, têm cromossomas circulares menores. Além disso, as células podem conter mais do que um tipo de cromossoma.

Quanto ao número de alterações cromossômicas pares 13 e 18, monossomias, tetrasomias, deleções, translocações e treinamento nas perdas materiais anel de cromossomos e variáveis características fenotípicas, como 1, 2, 3, 4 têm sido descritos como malformações retardo, hipotonia e mental craniofacial e varia dependendo do grau (R Vivarelli et al., 1992, McGinniss MJ et al, 1993, M et al.1996 Khalifa).

Dentro monosomy do cromossomo 18, há duas variantes: 18p Monossomia e 18q; Enquanto 70 pacientes com desordem 18p cromossômico foi observada em ambos os monossomias, há atraso mental, anormalidades paredes arredondadas esqueléticos e conjuntivos. Embora 50 pacientes relataram com monosomy 18q, há anormalidades craniofaciais, como microcefalia e inferior, e vertebrais.

Altered Anel cromossoma 18 (R18) Figura 4, no entanto, é uma doença rara genética e a condição é menos grave do que a apresentada monossomia 18, embora algumas alterações clínicas em ambas as síndromes. Tem sido observado hipotonia (90%), microcefalia (75-90%), epicanto apresentar mais de dois terços e hypertelorism, distúrbios oculares, tais como o estrabismo (50%), ptose, nistagmo, aniridia parcial e microftalmia; malformações dos estruturas da orelha, orelhas de implantação baixa, baixa comissura bucal, microglossia e micrognatia. Além disso, perturbações neurocomportamentais tais como o autismo (JP Fryns e Kleczkowska, 1992), epilepsia e artrogripose múltipla congénita (E Sheridan et ai, 1994). Algumas outras manifestações clínicas que têm surgido são: anormalidades esqueléticas dos membros inferiores e superiores (UM Andersen, 1992), quinto dedo clinodactyly e sobreposição de dedos. Eles foram observadas anomalias da genitália. A redução de desordens clínicas pode ser o resultado de uma anormalidade cromossômica no mosaico paciente como no presente estudo. Outros achados associados que foram documentados são doenças renais e cardiovasculares, corpo hemiatrophy com hiperpigmentação da pele e Hipomelanose em pacientes com r18

mosaico (Bocian E. et al., 1993); deficiência da hormona do crescimento (Meloni A. et al., 1994) por uma disfunção neurosecretora (Aritaki S. et al., 1996, Eiben B, et al., 1992) e hipotiroidismo e hipoparatiroidismo. Mais de 70 casos têm afetado r18 descritos na literatura, Fukushima em 1984 observou-se uma associação entre o anel e tiroidite auto-imune. Houve defeitos da linha média que variam de um paladar fechamento incompleto para holoprosencephaly grave (E Sheridan et ai, 1994). O legado do cromossomo anel 18 é rara, com formações específicas anel cromossômica do Novo Mercado, o mais freqüente. Alguns autores citam que o cancelamento ocorre em 18p 11 e 18q23.

Relativa ao cromossoma 13, as Figuras 1, 2, têm sido publicados mais de 60 casos, que não possuem o braço longo do cromossoma D e cromossoma deste grupo foi substituído por um anel. Embora estes casos pode representar heterogeneidade, não há evidências que sugerem que o cromossomo afetado é o número 13. A sobrevivência média é variável para os casos de 39 meses e 89 meses 13q 13r casos.

A perda do braço longo de um cromossoma no grupo D, foi descrito, inicialmente, num paciente com falência de crescimento que apresentava de idade pré-natal. Subsequentemente, eles descritos mais de 50 casos e perda do cromossoma parcial tem sido considerada como o número 13. O fenótipo varia, mas o padrão de malformações permite a suspeita dessa desordem. Tem havido um fenótipo, onde falta parte do braço curto e parte do braço longo do cromossoma 13. As seguintes características foram observadas em pacientes 13q-; Central pescoço, curto e redundante (TC Hsu 1979), sistema nervoso todos os pacientes tiveram retardo mental e somática, muitos têm sido hipotônica (Huret 2000), microcefalia (com tendência a hidrocefalia, trigonocephaly, Aprosencephaly, arrinencefalia (LM Kelman, 2004) e holoprosencephaly (Huret et al 2000). agenesia do corpo caloso (Guala A et al., 1997) e alopecia. Embora o grau de deterioração mental tem sido variável, a maioria dos pacientes tem atraso mental severo. Outros defeitos quanto microftalmia, coloboma da íris, displasia do nervo óptico e hipertelorismo, epicanto, ptose e telecanto aparente. ponte nasal proeminente. fenda palatina, micrognatia, palato alto tem sido relatada em vários casos de síndromes 13q.

Discutimos as mudanças fenotípicas associados a diferentes graus de remoção e hipoplasia do polegar estavam em falta em 70% dos casos com 13q-sobre e menos de 30% dos casos também foi notada 13r, quinto dedo clinodactyly, talipes, vincos Simian, synostosis dos quarto e quinto metacarpos e equinovarus. Alterações de pigmentação. Anomalias cardiovasculares congênicas (defeitos do septo ventricular ou malformação da aorta) foram descritas cerca de 50% de ambos os grupos.

Dentro anormalidades músculo-esqueléticas eles relataram luxação do quadril bilateral, hérnia inguinal e coxa valga. Anomalias geniturinárias são representados por hipospádia, criptorquidia, escroto hypoplastic fenda ou pênis, pequeno rim pélvico (Sparkes 1967) e atresia anal; anomalias renais e rabdomiossarcoma pélvica (CG Mata et al., 1994). Retinoblastoma unilateral ou bilateral tem sido documentada em mais da metade dos casos 13q - foi mais pronunciada (Taylor et al 1970.) Assim como em vários pacientes com anel cromossomo 13 (Grace et al, 1971)..

Resultados de compactação de duplicatas durante mitose e meiose na estrutura clássica de quatro braços chamados cromossomas. Recombinação cromossômica desempenha um papel vital na evolução e da diversidade genética, Hinnebusch e Tilly, de 1993. Se estas estruturas começar através de processos conhecidos como mutação e instabilidade cromossômica, a célula pode morrer, ou pode evitar a apoptose vantagem para a iniciação do câncer.

Materiais e métodos

Os estudos do cromossoma (cariótipo) que realiza para todos os pacientes neste estudo, utilizando bandas GTG. 4617 karyotypes foram realizados no Hospital para Crianças Poblano, México, em 19 anos de tempo (1992-2011) Figuras 5.6. No entanto, apenas 1.596 pacientes (34,6%) apresentaram alterações cromossômicas, incluindo os estudos de população pediátrica foram analisados com várias doenças genéticas. Para pacientes r18 cariótipo foi realizada, 80 metafases foram analisados por meio de duas linhas celulares, dos quais 12 metafases mostravam normais fórmula XY 46 e 68 restante metáfase cromossoma anel 18 cromossoma fórmula 46, XY / 46, XY, r (18) Figura 4.

Para paciente r13 Figura 1, o cariótipo, a 100 metáfases foram analisadas com duas linhas celulares, dos quais 20 metáfases mostraram uma fórmula regular homem de 46 XY e 80 metáfases restantes cromossomo 18 com anel cromossoma fórmula 46, XY / 46, XY, R (18). O cariótipo da mãe, em 100 metáfases, também localizada duas linhas celulares, dos quais 90 metáfases mostraram uma fórmula normal, fêmea 46, XX e 10 restantes 18 metaphase anel cromossomo 46 cromossomo fórmula XX / 46, XX, r (18). No entanto, o pai entrou com entre 100 metafases fórmula cromossomo normal, 46 XY.

Diferentes estudos foram realizados para pacientes ambos R18 e R13; determinações hormonais (17-OH-progesterona, dehidroepiandros-cações e cortisol sérico) e ultrasonografia pélvica. Além disso, a pedido de Urologia bexiga ecocardiograma e pélvis por causa da associação destas anomalias cromossômicas com insuficiência renal foi realizada.

DISCUSSÃO

As aberrações cromossômicas são alterações na estrutura normal de cromossomas de uma célula e são uma das principais causas de doenças genéticas em seres humanos conhecidos como doenças genéticas que podem ter ou não um padrão de hereditariedade, r13 e R18 são raros e síndromes clinicamente Eles têm padrões semelhantes. A maioria destes pacientes foram registrados distúrbios cranianos e retardo mental ou treboliforme crânio microcefalia como neste estudo. Em aproximadamente 50% dos pacientes com esta anomalia Cromosomic, uma história de dados de baixo peso ao nascer não é observado neste trabalho. No entanto alterações faciais são representados por hypertelorism, implantação baixa das orelhas epicânticas e em alguns casos tem sido observado.

O mecanismo molecular da carcinogênese, no estômago está directamente relacionado com uma perda de genética, juntamente com heterozigosidade prejudicada no cromossoma 18 (Tahara, et al., 1993) e distúrbios mielóides em pacientes com malformações estruturais formações e anel cromossoma 7 18. Es concebível que existe uma relação causal significativa entre o desequilíbrio genético ea possibilidade de

desenvolver este tipo de tumor. A perda do braço longo do cromossomo 13 q-14 foi a banda região específica, implicado como uma causa, neste caso particular para retinoblastoma. Os estudos do cromossoma seria útil em pacientes com retinoblastoma com retardamento mental e do crescimento, bem como outras anomalias acima referidas. Cerca de 70 pacientes afetados com r18 e r13, como neste estudo (Figuras) estão conectados com manifestações clínicas semelhantes anormalidades esqueléticas nas extremidades inferiores (Andersen, 1992), distúrbios neurológicos, como o autismo (Frynsjp e Kleczkowska a., 1992), epilepsia, artrogripose múltipla congênita e distúrbios neurológicos, hemiatrophy corpo com hiperpigmentação da pele e Hipomelanose (Bocian E., et al 1993). em pacientes com r18 mosaico, deficiência de hormônio de crescimento origem hipotalâmica não foi confirmada neste estudo (Meloni A., et al., 1994) por uma disfunção neurosecretora (Aritaki S. et al., 1996). A diminuição em genitais anormais de um quinto dos pacientes foram relatados. A diferença neste estudo pode ser devida ao resultado de uma anormalidade cromossômica em 13 ou 18 de mosaicismo.

Corpo Hemiatrofia com hipomelanose hiperpigmentação da pele (Bocian e. Et al., 1993) em pacientes com r18 mosaico, devido à deficiência de hormônio do hipotálamo (Meloni A. et al., 1994) por uma disfunção neurosecretora (Aritaki S . et ai., 1996, Eiben B, et al., 1992). Como hipotireoidismo e hipoparatiroidismo, r18 mais de setenta casos descritos afetados por Fukushima em 1984. Há também uma associação entre o anel e tireoide auto-imune, fenda palatina (Gorlinr. J., 1971).

Alteração no anel tanto cromossomos 13 e 18 registradas em mães com portadores saudáveis mosaicism 46XX / 46XX r (18) e crianças de r (13) com múltiplas anormalidades fenotípicas como neste estudo (dados), quando comparado com as mães relataram uma linha única célula (Frynsjp, et al., 1992). Os defeitos da linha média foram observados a partir de um fecho incompleto do paladar para holoprosencephaly grave (E Sheridan et ai, 1994).

Uma investigação do defeito gene no cromossomo 13 e 18 foi realizado utilizando marcadores específicos em estudos comparativos. No que respeita ao aconselhamento genético no diagnóstico pré-natal possível a detecção precoce de ambas as r13 ou r18.

Estudos de amniocentese já descrita no primeiro trimestre da gravidez (Beiben et al, 1992), malformações posteriormente confirmado no estudo de autópsia de feto (El fj. et al., 1996).

Ele relatou trissomias lesão, duplicação ou anéis 13 e 18, relacionadas com retardo mental, hipotonia e malformações craniofaciais que varia de acordo com o grau de supressão ou tipo de trissomia (Vivarelli, R. et al., 1992, MJ et al, 1993 Mcginniskhalifa, M et al., 1996).

Este artigo relata o caso de dois pacientes do sexo masculino 13 18, respectivamente síndrome anel, tratado em um hospital pediátrico, que apresenta algumas alterações clínicas típicas deste distúrbio cromossômico, como mencionado acima; É interessante comparar ambos 13 e 18 de anel com trissomia 13 e 18, como ambas as aberrações cromossômicas têm condições clínicas específicas.

Ambas as trissomias, e Edwards e Patau síndromes são raramente encontrados entre os pacientes pediátricos. Ambos compartilham sintomas e síndromes similares compartilhar algumas manifestações clínicas, como r13 e aberrações cromossômicas r18. A Figura 16, B e C mostram uma paciente com trissomia 13 ou síndrome de Patau hypoplastic, enfrentar lábio bilateral labiopalatina e dismorfismo craniofacial, ausente ou malformado, especialmente nariz, dobrar os dedos de ambas as mãos. Trissomia 13 é o menos comum do trisomiasautosomal após a síndrome de Down (trissomia 21) e síndrome de Edwards (trissomia 18). A cópia extra do cromossomo 13 síndrome de Patau provoca defeitos neurológicos e cardíacos graves que tornam a sobrevivência difícil para os recém-nascidos. Em conexão com síndrome de Edwards hirsutismo num paciente do sexo masculino, microcefalia, synophrys, hipoplasia do maxilar também flectir os dedos de ambas as mãos, o que cariótipo reveladas trissomia 18, Figura 21, B, C e D. Foi observada Como alterações anel mencionados neste estudo de ambos os cromossomos 13 e 18 aberrações anel; A Figura 15, B e C mostra uma paciente com fissura de lábio e palato bilateral e dismorfismo craniofacial hipertelorismo caracterizada por deformidade progressiva do hemivertebra espinha malformação e anel cromossomo 13 (Aparicio et al., 2000) e são diferentes características clínicas de um paciente do sexo masculino com anel

cromossoma 18 aberração hipertelorismo geral hipoplasia e hipotonia, genitália ambígua e pequenas mãos com flexão especial dedo Figura 22B e C. Aparicio et al., 1998.

Algumas mutações são neutras e têm pouco ou nenhum efeito. No entanto, outras aberrações cromossômicas, mudar a vida do paciente e tem um grande papel na evolução. Portanto, as organizações e instituições internacionais, como o Instituto Vega apresenta dados para anotação manual dos genoma humano. A entrada mostrado nesta versão da Vega é um datafreeze tomada de 2008-2011 e estruturas de genes, apresentados na Tabela 2.

Um número anormal de cromossomos ou conjuntos de cromossomos, a aneuploidia, pode ser fatal ou levar a distúrbios genéticos Huret et al .. 2000. algumas anomalias cromossômicas neste estudo pode ser visto na Tabela 1 e Figuras 5 e 6 . o aconselhamento genético foi oferecido à transportadora neste estudo, levando esses rearranjos cromossômicos. O ganho ou a perda do ADN nos cromossomas pode levar a uma variedade de distúrbios genéticos como encontrado neste estudo. É importante precoce e preciso diagnóstico destas aberrações cromossômicas, para um tratamento precoce, melhor aconselhamento genético e uma melhor qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

- Fryns J.P., & Kleczkowska A. (1992). Autism And Ring Chromosome 18 Mosaicism (Letter). *Clin Genet*, 42-55.
- Gorlinrj (1971). Facial clefting syndromes. *birth defect*, 7(7), 3-49.
- Hinnebusch J., & Tilly, K., (1993). Linear plasmids and chromosomes in bacteria. *MolMicrobiol*, 10, 917–22.
- Kelman, L.M., & Kelman, Z. (2004). Multiple origins of replication in archaea. *Trends Microbiol*, 12 (9), 399–401.

Paux, E., Sourdille, P., & Salse, J. (2008). A Physical Map of the 1-Gigabase Bread Wheat Chromosome 3B. *Science*, 322, 101–104.

Sandman, K., & Reeve, J.N. (2000). Structure and functional relationships of archaeal and eukaryal histones and nucleosomes. *Arch. Microbiol*, 173, 165–9.

Thanbichler, M., & Shapiro, L (2006). Chromosome organization and segregation in bacteria. *J. Struct. Biol*, 156, 292–303.

Vivarelli, Paolieri, M., ANICHINI, C., Scarinci, R., Berardi, R., Rosaia, L., & Pucci, L. (1992). Correlations Between Karyotype And Phenotype In Structural And Numerical Abnormalities Of Chromosome 18. *Boll Socitalbiolsper*, 68, 263-9.

Woods, C., Bankier, A., Sheffield, L., Slaney, Smith, K., Voullaire, L., & Wellwsley, D. (1994). Asimmetry And Skynpigmentary Anomalies In Chromosome Mosaicism. *J Med Genet*, 31, 694-701.

FIGURE LEYENDS

Figure 1 A. Female patient with bilateral cleft lip and palate and cranio-facial dimorphism and hypertelorism B. characterized by progressive deformity of spine with hemivertebrae. C. karyotype revealed a 13 chromosome ring malformation.

Figure 2 A.Female patient with Patau syndrome with hypoplastic face, bilateral cleft lip and palate and cranio-facial dimorphism, absent or malformed nose B. especial flexion of the fingers on both hands C. karyotype revealed a 13 chromosome trisomy.

Figure 3 A. Male patient with hirsutism, microcephaly, sinofris and general hypoplasia B. hypoplasia of the jaw C. especial flexion of the fingers on both hands D. Karyotype

reveals an 18 trisomy.

Figure 4 A. Male patient with general hypoplasia and hipotonía, ambiguos genital and hypertelorism B. Small hands with especial flexion of the fingers C. karyotype reveal an 18 ring chromosome aberration.

Figure 5. 4617 karyotypes were performed from 1992 to 2011, where 1596 patients (34.6%) showed chromosomal alterations.

Figure 6. Chromosomal alterations in 19 years, shows 1596 patients (34.6%) with different aberrations. From these, 1553 (33.6%) were trisomy.

TABLES

Table 1. Different chromosomal alteration in 19 years at the Hospital Para el Nino Poblano, Mexico.

Table 2. Sequencing (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/>) of the human genome has provided a great deal of information about each of the chromosomes. This table is compiling statistics for the chromosomes, based on the Sanger Institute's human genome information in the Vertebrate Genome Annotation (VEGA) database. Vega.sanger.ad.uk, 2008-2011



A

B



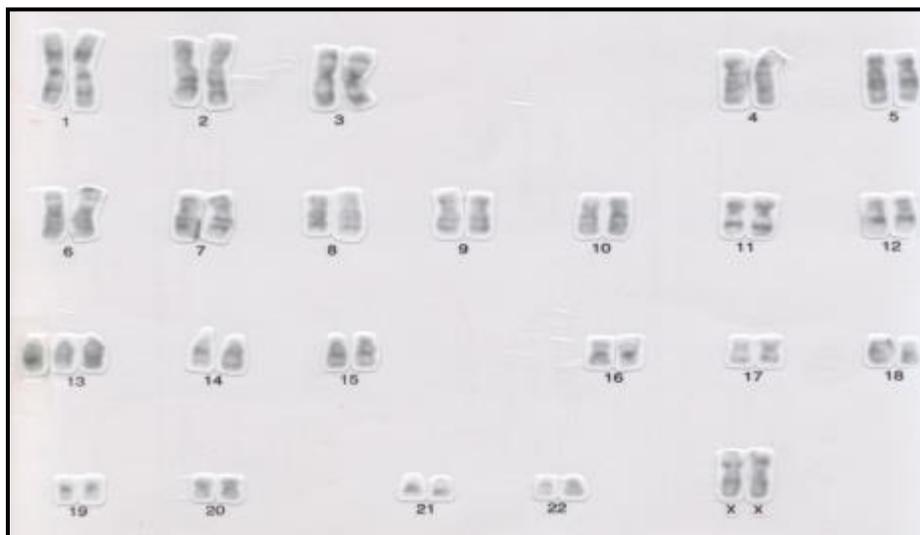
C

Figura 1



A

B



C

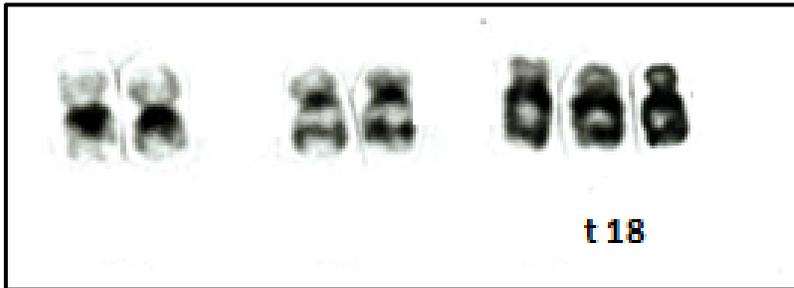
Figura 2



A

B

C



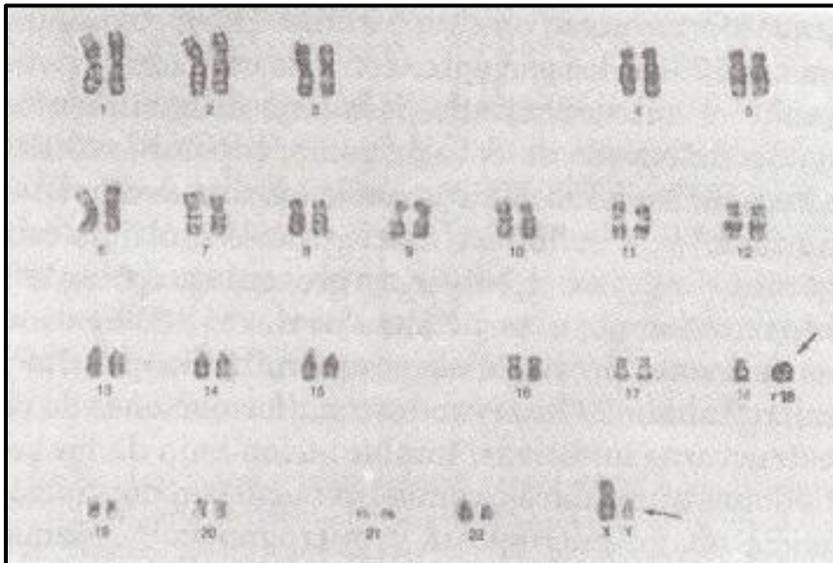
D

Figura 3



A

B



C

Figure 4

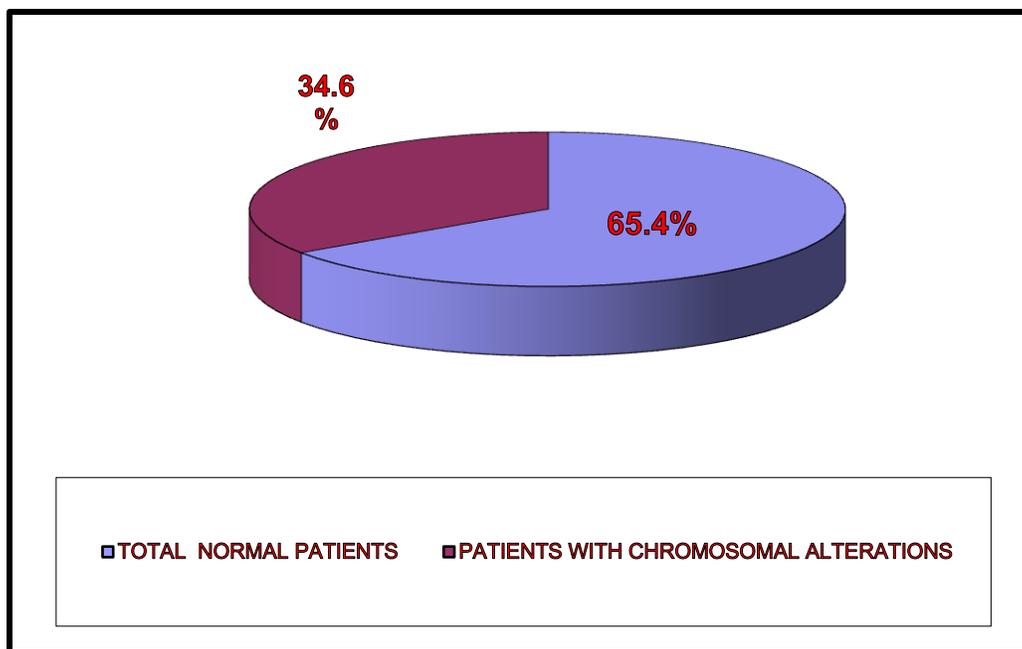


Figura 5.

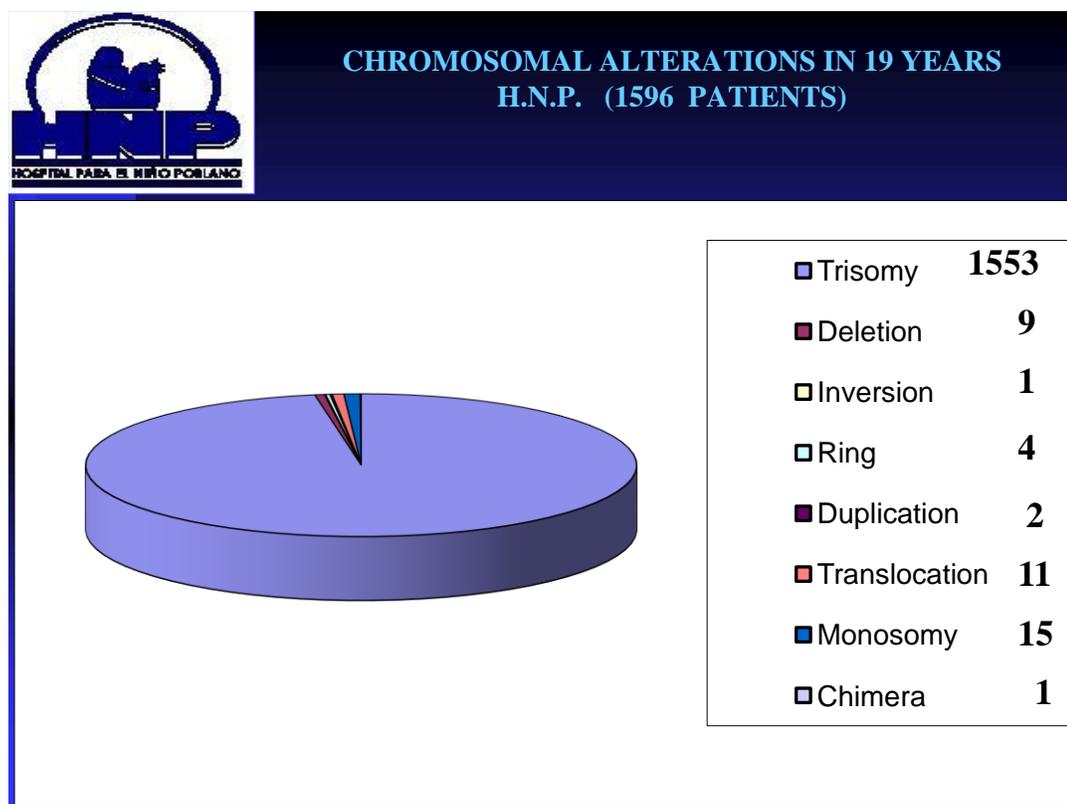


Figura 6.

TABLE 1

Chromosomalaberration(%)patients		
1. Trisomy	1553	
2. Deletions(chromosomes 4,6,9)	6	
Otherdeletions		3
3. Invertion	1	
4. Ring	4	
5. Duplication	2	
6. Translocation	11	
7. Monosomy	15	
8. Chimera	1	
Chromosomalaberrations(34.6%) 1596		
Total Trisomies33.6%) 1553		
A-Trisomy 21		(32.8%)1511
1. T 21		1127
2. T21;14		260
3. T21;21		43
4. Mosaicism	81	
B-Varioustrisomies:		(0.90%)42
Differentchromosomalaberrations:		(0.93%) 43
Total (karyotype studies in 19 years)(100%) 4617		
Total normal karyotypes(65.4%) 3021		
Total chromosomalaberrations(34.6%)1596		

Table 2.

Chromosome	Genes	Total bases	Sequenced bases
1	4,220	247,199,719	224,999,719
2	1,491	242,751,149	237,712,649
3	1,550	199,446,827	194,704,827
4	446	191,263,063	187,297,063
5	609	180,837,866	177,702,766
6	2,281	170,896,993	167,273,993
7	2,135	158,821,424	154,952,424
8	1,106	146,274,826	142,612,826
9	1,920	140,442,298	120,312,298
10	1,793	135,374,737	131,624,737
11	379	134,452,384	131,130,853
12	1,430	132,289,534	130,303,534
13	924	114,127,980	95,559,980
14	1,347	106,360,585	88,290,585
15	921	100,338,915	81,341,915
16	909	88,822,254	78,884,754
17	1,672	78,654,742	77,800,220
18	519	76,117,153	74,656,155
19	1,555	63,806,651	55,785,651
20	1,008	62,435,965	59,505,254

21	578	46,944,323	34,171,998
22	1,092	49,528,953	34,893,953
X (sex chromosome)	1,846	154,913,754	151,058,754
Y (sex chromosome)	454	57,741,652	25,121,652
Total		32,185 3,079,843,747	2,857,698,560