

sSMC(22) *de novo* EN DPN ASOCIADO AL SÍNDROME DE MICRODUPLICACIÓN 22q11.2

I. Huerta ^{a,b}, M. Télez ^{a,b}, L. Iglesias ^a, M^a.E. Querejeta ^c, B. Nieva ^c, J. Navajas ^c, M. Barasoain ^b, M^a. I. Arrieta ^b, M^a. L. Onaindia ^d, B. Barreña^d,
M. García^d, J. Muga ^e, M. Longa ^{a,e}

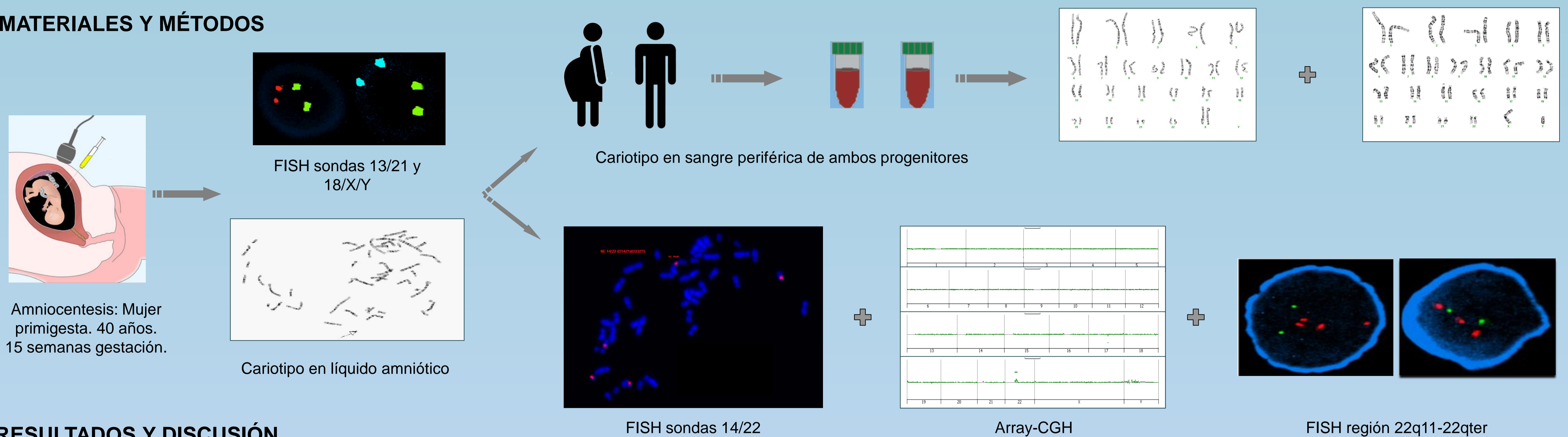
^a Genetic, Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, Bizkaia ^b Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, Bizkaia ^c Policlínica Gipuzkoa, Donostia, Gipuzkoa ^d Osakidetza, Hospital de Basurto, Bilbao, Bizkaia. ^e Laboratorios Medikosta, Erandio, Bizkaia
*Contacto: iratxe.huerta@medikosta.com



INTRODUCCIÓN

Los cromosomas marcadores extra (sSMC) se encuentran en el 0,077% de los casos diagnosticados prenatalmente. El 86% de ellos derivan de cromosomas acrocéntricos y el riesgo de generar un fenotipo anormal se sitúa en el 7% cuando su origen son los cromosomas 13, 14, 21 ó 22 [1]. En el presente trabajo, presentamos un sSMC *de novo* satelitado derivado del cromosoma 22 asociado con el Síndrome de microduplicación 22q11.2 (dup22q11.2) (OMIM 608363). Este Síndrome, descrito recientemente, se caracteriza por un espectro fenotípico extremadamente variable que va desde manifestaciones clínicas múltiples como retraso mental o hipotonía a leves problemas de aprendizaje, con algunos individuos portadores normales. La región duplicada suele ser de 3 Mb aunque se mueve en el rango de 1,5 a 6 Mb. Se cree que esta variabilidad clínica no está relacionado con el tamaño de la microduplicación sino con factores epigenéticos [2,3].

MATERIALES Y MÉTODOS



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis citogenético mediante bandas GTG identificó un sSMC en todas las metafases del cultivo de amniocitos (47,XX,+mar). El cariotipo de ambos progenitores es normal, por lo que se deduce es originado *de novo*. La técnica FISH permitió concluir que derivaba del cromosoma 14 o 22 y parecía estar compuesto sólo de heterocromatina, aunque este hecho no pudo confirmarse mediante bandeado CBG. Por ello, para comprobar la composición del cromosoma marcador, se procedió a realizar un array-CGH, el cual demostró que el cromosoma marcador contenía una región de un tamaño de 5.2 MB e incluía las bandas 22q11.21-q11.23, implicadas en el Síndrome de duplicación 22q11. El FISH con sondas específicas para la región 22q11.2 confirmó que en la muestra analizada esa región estaba triplicada e incluso a veces, sugería la posibilidad de que se tratase de una tetrasomía 22q11(nuc ish 22q11.2 (DGCR2 x 3)).

Muchas de las microduplicaciones 22q11.2 son heredadas de padres asintomáticos o límites por lo que se procedió a realizar un aCGH a los progenitores, aunque el resultado reveló que no era éste el caso: se trataba por tanto de una microduplicación *de novo* [3,4].

La región 22q11 presenta regiones de repeticiones de bajo número de copias que durante la meiosis, predisponen a un error de apareamiento entre los cromosomas y por consiguiente a un *crossing-over* desigual, lo que puede llevar a una delección o a una duplicación, como en el caso presentado [2,5].

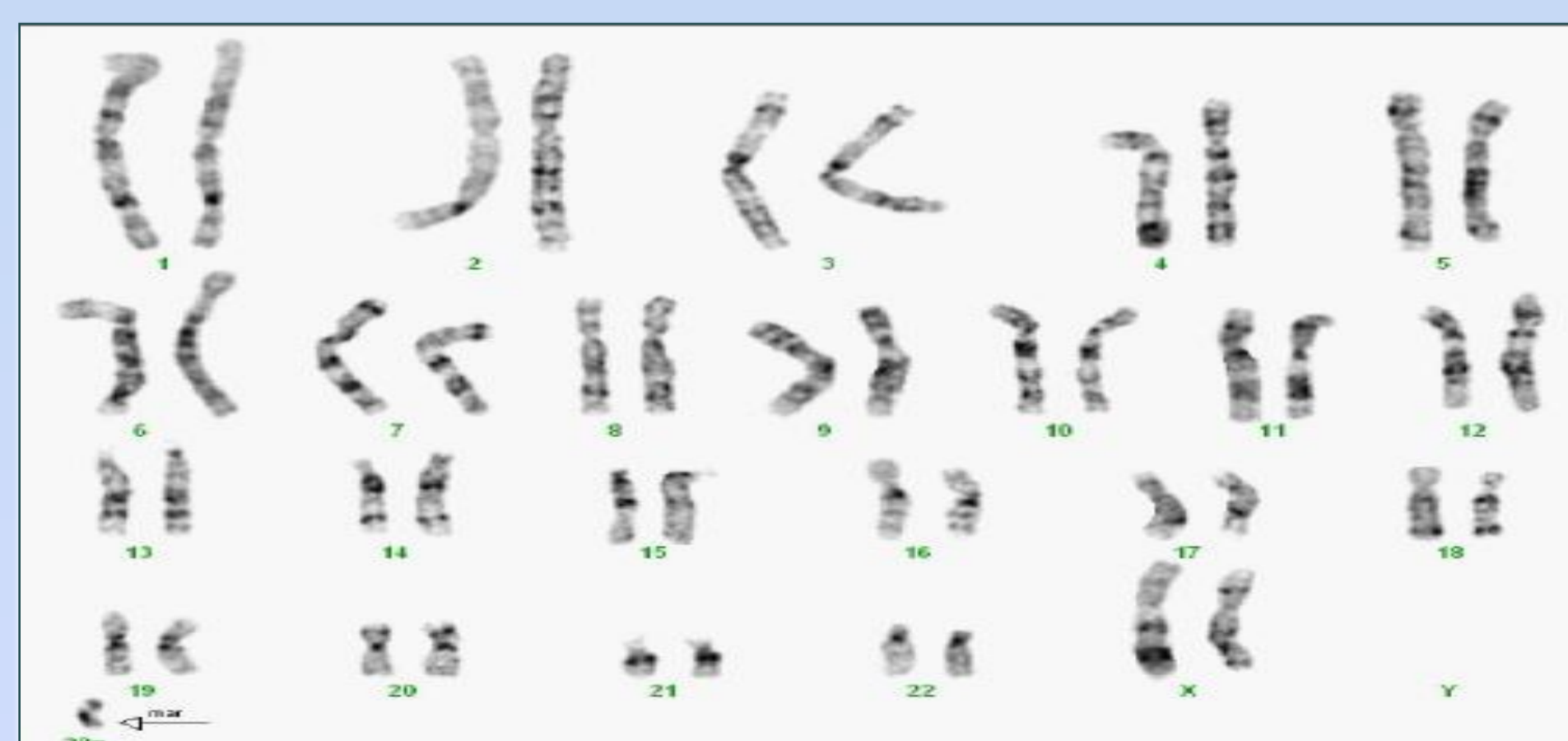


Fig 1. Cariotipo con bandas GTG en líquido amniótico con resultado 47,XX,+mar

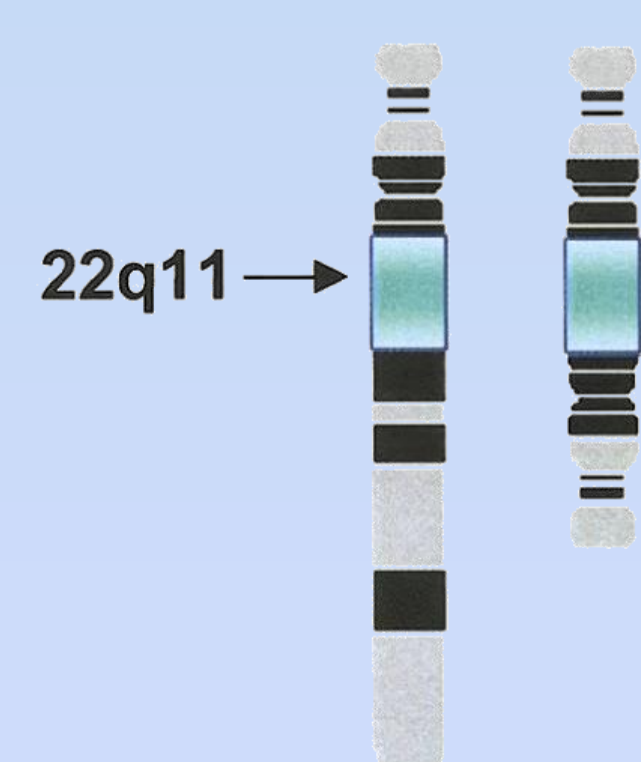


Fig 2. Ideograma del cromosoma 22 humano y del posible cromosoma marcador bisatelitado.

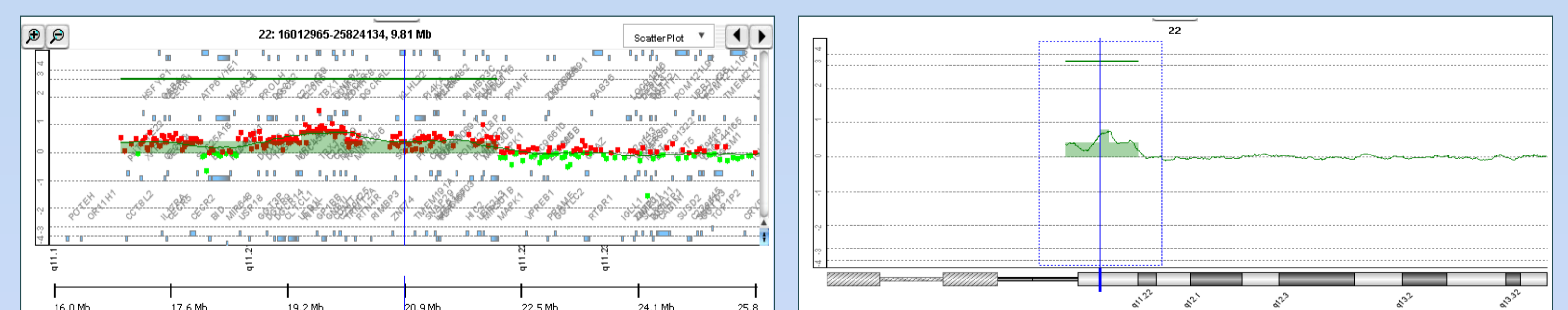


Fig 3. Array-CGH con resultado arr chr, 22q11.21-22q11.23(170007540-22210530)x3

Como conclusión, por una parte, nuestro resultado apoya la importancia de combinar los métodos de citogenética clásica con estudios moleculares para la identificación del origen de los sSMC debido a que éstos pueden contener secuencias de eucromatina y suponer un alto riesgo de conllevar asociadas anomalías fenotípicas. Por otra parte, este hallazgo apoya la hipótesis de que la región 22q11.2 es altamente dinámica y particularmente susceptible a reorganizaciones cromosómicas y formación de sSMC.

REFERENCIAS

- [1] Liehr *et al.* Small supernumerary marker chromosomes (sSMCs) in humans, *Cytogenet Genome Res.* 2004, 107: 55-67.
- [2] Wentzel *et al.* Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet* 2008, 51: 501-510.
- [3] Ou *et al.* Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. *Gened Med* 2008, 10: 267-277.
- [4] Pornoi. Microduplication 22q11.2: A new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet* 2009, 52: 88-93.
- [5] Heather *et al.* Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet* 2002, 70: 1077-1088.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Vicerratorado de investigación de la Universidad del País Vasco (GIU 10/05 y UFI 11/32).