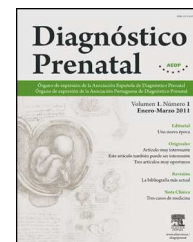


Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Original

Reestructuraciones compatibles con un fenotipo normal detectadas en diagnóstico prenatal

Elisabet Lloveras^{a,*} y Alberto Plaja^{a,b}

^a Departamento de Genética, LABCO S. A., Barcelona, España

^b Unidad de Arrays, Medicina Molecular, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de mayo de 2013

Aceptado el 5 de junio de 2013

Palabras clave:

Heteromorfismos

Marcadores cromosómicos

Pequeños cromosomas marcadores

R E S U M E N

Introducción: Se conocen numerosas reestructuraciones cromosómicas compatibles con un fenotipo normal, principalmente algunos cromosomas marcadores sin contenido genéticamente relevante y heteromorfismos cromosómicos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 20.098 casos prenatales.

Resultados: Se han detectado 24/17.784 casos (0,13%) de pequeños cromosomas marcadores (SMC) en líquido amniótico, 8/2.223 (0,36%) en vellosidad corial y 31/20.007 (0,15%) reestructuraciones estructurales clasificadas como heteromorfismos.

Conclusiones: Se proponen guías de actuación basándose en nuestra experiencia y la bibliografía existente.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Chromosome reorganizations compatible with a normal phenotype detected during a prenatal diagnosis

A B S T R A C T

Introduction: Many chromosome reorganizations compatible with a normal phenotype are known, mainly some marker chromosomes with no genetically relevant content or chromosomal heteromorphisms.

Material and methods: Retrospective study of 20,098 prenatal cases.

Results: We detected 24/17,784 cases (0.13%) of small marker chromosomes (SMCs) in amniotic fluid, 8/2223 (0.36%) in chorionic villus, and 31/20,007 (0.15%) structural reorganizations classified as heteromorphisms.

Conclusions: Clinical practice guidelines are proposed based on our experience and the literature.

© 2013 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Keywords:

Heteromorphisms

Chromosomal markers

Small marker chromosomes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eliloveras@yahoo.es (E. Lloveras).

Introducción

La citogenética agrupa una serie de técnicas que permiten identificar grandes mutaciones visibles al microscopio óptico como variaciones en el número, morfología o patrón de bandas de los cromosomas. Pronto se hizo evidente que las reestructuraciones cromosómicas no siempre se acompañan de efectos patogénicos sobre el fenotipo o reproductivos¹. Así, se han descrito numerosos individuos sanos con pequeños cromosomas accesorios² y variaciones de tamaño, morfología o patrón de bandas³.

Los pequeños cromosomas marcadores (small supernumerary marker chromosomes [SMC]) se definen como cromosomas que no pueden ser identificados con las técnicas de citogenética convencional y tienen un tamaño igual o inferior al cromosoma 20⁴. Se observan en un 0,75% de los diagnósticos prenatales² y se acompañan, en un contexto prenatal, de un riesgo global de anomalías fenotípicas del 26%⁵.

Las variaciones de tamaño, morfología o patrón de bandas que no se acompañan de efectos clínicamente relevantes se denominan «heteromorfismos»³. El uso del término «polimorfismo» se ha abandonado debido a que se refiere a características presentes en más del 1% de la población general⁶ y los heteromorfismos a menudo se presentan con frecuencias más bajas, o incluso están restringidos a una única familia.

La correcta caracterización de los SMC y los heteromorfismos es indispensable para determinar el riesgo real en cada caso y se basa en un conjunto de herramientas de citogenética clásica y molecular en constante evolución.

El objetivo de este trabajo es describir los principales tipos de reestructuraciones cromosómicas compatibles con un fenotipo normal y proponer unas guías básicas de actuación para su correcta caracterización en unos márgenes de tiempo y coste razonables, basándose en la bibliografía existente y el estudio retrospectivo de nuestra casuística.

Pacientes y resultados

Se ha realizado el estudio retrospectivo de 20.098 muestras prenatales (17.784 líquidos amnióticos y 2.314 biopsias coriales) recibidos en nuestro laboratorio desde el año 2007 hasta la actualidad.

En 57/17.784 muestras de líquido amniótico (0,32%) y 168/2.314 de biopsia corial (7,26%) no fue posible realizar el estudio. Mientras que las causas del fallo de crecimiento en líquido amniótico son variadas, la causa mayoritaria en biopsia corial es la ausencia de material fetal (40 biopsias), las infecciones de cultivo frecuentemente candidas asociadas a la extracción de muestra por vía vaginal (21 biopsias) y la cantidad menor de 3 mg de material fetal (30 biopsias). Excluyendo los 3 motivos de anulación, muy dependientes de las condiciones de la muestra recibida, no se pudo obtener resultado citogenético en 77/2.146 (3,3%) de las muestras. En 120 fue posible un resultado parcial mediante QF-PCR.

Se han detectado 914/17.784 alteraciones (5,13%) en líquido amniótico y 361/2.223 (16,24%) en biopsia corial.

En 24/17.784 casos (0,13%) de líquido amniótico y 8/2.223 (0,36%) de vellosidad corial la alteración era un SMC. En algunos casos no se pudo completar la caracterización (presumiblemente continuada por otros laboratorios) pero, en al menos 8 casos, se demostró compatibilidad con un fenotipo normal (3 SMC familiares y 5 derivados del cromosoma 15 sin zona crítica PW/AG y estudio de disomía uniparental negativo).

En la [tabla 1](#) se detalla el seguimiento e interpretación de 28 marcadores. No se incluyen 2 marcadores detectados en VC no confirmados en LA y que, por tanto, se interpretaron como anomalías confinadas a placenta.

Finalmente, se han hallado 31/20.007 (0,15%) reestructuraciones estructurales clasificadas como heteromorfismos: 25 inversiones consideradas inocuas y 6 cromosomas Y sate-litados ([tabla 2](#)). Debido a lo subjetivo de su detección, no se han incluido en este estudio retrospectivo las variaciones de tamaño y posición de la heterocromatina pericentromérica, los brazos pequeños ni la zona satelitar de los cromosomas acrocéntricos.

En todos los casos analizados se demostró una herencia familiar, con la única excepción de una inversión del cromosoma 2. En ninguno de los casos tenemos constancia de la presencia de anomalías fetales atribuibles a los heteromorfismos.

Discusión y comentarios

La correcta asignación de un carácter patogénico o de variante de la normalidad a un SMC o una reestructuración cromosómica es indispensable para realizar un correcto asesoramiento genético y poder plantear técnicas de diagnóstico prenatal o preimplantacional con garantías de éxito.

La caracterización de las reorganizaciones cromosómicas se ha basado tradicionalmente en el uso de las técnicas de bandeado cromosómico G, C y NOR, con unos resultados frecuentemente ambiguos. Más recientemente, la incorporación de técnicas moleculares como FISH permitió la completa caracterización de algunos cromosomas marcadores y, desde hace muy pocos años, la generalización de los array CGH en la práctica clínica ha permitido identificar el origen y contenido génico en la mayoría de los casos⁷⁻⁹.

La presencia de un cromosoma marcador puede provocar anomalías fetales o ser compatible con la normalidad, en función de su procedencia y contenido génico. Por tanto, no es aconsejable el uso de cifras de riesgo globales, con frecuencia muy diferentes al riesgo real. El primer paso a seguir siempre es el estudio del cariotipo de los progenitores, incluso en los mosaicos, ya que se ha descrito la herencia a través de varias generaciones de SMC en mosaico portadores de un neocentrómero¹⁰. En caso de que exista un familiar sano portador del SMC sin evidencias de mosaico, se puede utilizar como prueba de compatibilidad con un fenotipo normal. En caso contrario, se deberá proceder a una caracterización más completa. Mediante citogenética clásica podemos diferenciar 4 tipos de marcadores: isocromosomas, marcadores bisatelitados, marcadores monosatelitados y otros marcadores menos característicos como los marcadores tipo «dot» o puntiformes ([fig. 1](#)).

Tabla 1 – Casos de nuestra casuística en los que se ha hallado un marcador

Numero de caso/año	Cariotipo	Bandas C/NOR/FISH/otros	Interpretación final
1/2008	47,XX,+i(12p)		Síndrome de Pallister Killian
2/2008	47,XY,+i(12p)		Síndrome de Pallister Killian
3/2008	48,XX,+21,+mar[23]/47,XX,+21[22]		Trisomía 21 con marcador «de novo» no caracterizado
4/2008	47,XY,+mar	C+	Marcador puntiforme sin eucromatina visible
5/2008	47,XX,+mar	C+, NORs+	Marcador familiar bisatelitado
6/2008	47,XY,+dot[15]/46,XY[5]	C-	Marcador «de novo»
7/2009	47,XY,+mar[7]/46,XY[44]	C-	Anillo con eucromatina
8/2009	47,XY,+mar	FISH cen15+PW/AG-/UPD-	Invdup(15) «de novo» compatible con la normalidad
9/2009	47,XY,+mar[8]/46,XY[12]	C+	Anillo «de novo»
10/2009	47,XY,+mar[38]/46,XY[19]	C-	Anillo «de novo» con eucromatina
11/2009	46,X,r(?) [11]/45,X[9]	QF-PCR: SRY-	Monosomía X con anillo
12/2010	i(12p)		Síndrome de Pallister Killian
13/2010	47,XY,+mar[7]/46,XY[13]	C-	Anillo «de novo» con eucromatina
14/2010	47,XX,+mar	FISH cen14/22+	Marcador «de novo» derivado de cromosoma 14 o 22 con eucromatina
15/2010	47,XY,+mar «de novo»	C-	Marcador «de novo» con eucromatina
16/2011	47,XX,+mar	C-, Array- (dirigido a zona centromérica, telómeros y síndromes de microdelección)	Marcador on eucromatina (¿neocentrómero?)
17/2011	47,XX,+i(12p)		Síndrome de Pallister Killian
18/2011	47,XX,+mar		Marcador bisatelitado familiar
19/2011	47,XX,+mar[23]/46,XX[52]	C-	Anillo «de novo» con eucromatina
20/2012	47,XY,+mar	FISH cen15+PW/AG-/UPD-	Invdup(15) compatible con la normalidad
21/2012	47,XY,+mar	FISH cen15+PW/AG-/UPD-	Invdup(15) compatible con la normalidad
22/2012	47,XX,+mar[11]/46,XX[9]	FISH cen12 y 12p++ Array: tetra12p	Síndrome de Pallister Killian
23/2012	47,XY +mar	FISH cen13/21+	Marcador familiar compatible con la normalidad derivado de cromosoma 13/21
24/2012	VC:+10/+mar/normal LA: +mar	Array: dup10p11.21	Marcador con material eucromático 10p11.21.
25/2012	47,XY,+mar	FISH cen15+PW/AG-/UPD-	Invdup(15) compatible con la normalidad
26/2012	47,XX,+mar[32]/XX[3]	QF-PCR: SRY+	Marcador derivado del cromosoma Y
27/2013	47,XY,+mar[6]/46,XY[25]	C-	Marcador con eucromatina
28/2013	47,XY,+mar		Marcador bisatelitado familiar

Isocromosomas

Si la sospecha es firme, es recomendable intentar la confirmación con sondas FISH dirigidas, debido a su precio menor al de un array CGH y su gran sensibilidad en la detección de mosaicos. Son bien conocidos los isocromosomas 5p, 8p, 9p, 12p, 18p, Xq, Yq e Yp, que se acompañan de un fenotipo bien definido¹¹⁻¹⁸.

Si la identidad del isocromosoma no es clara, la técnica de array CGH puede ser de suma utilidad, siempre que el marcador no esté en un mosaico inferior al 50%.

Tabla 2 – Número de casos de nuestra casuística en los que se ha hallado un heteromorfismo

Inversión	Número de casos diagnosticados en líquido amniótico	Número de casos diagnosticados en vellosidades corial
inv(2)(p11.2q13)	9	3
inv(5)(p15.1q13.1)	1	
inv(10)(p11.2q21.2)	1	
inv(12)(p11.2q13)	2	
inv(Y)(p11q11)	8	1
Total	21	4

Marcadores bisatelitados «de novo»

Si un progenitor normal es portador del marcador en forma completa (sin evidencias de mosaico) no es necesario mejorar su caracterización, ya que se ha demostrado su compatibilidad con un fenotipo normal y no son necesarios estudios de disomía uniparental, ni siquiera si procede de un cromosoma 15 o 14¹⁹.

En caso contrario, debido a que frecuentemente estos marcadores provienen del cromosoma 15, debería realizarse en primer lugar un estudio de hibridación «in situ» centromérica del cromosoma 15 y de la región 15q12.

- Si la prueba de FISH para el cromosoma 15 demuestra la implicación del cromosoma 15 y la presencia de señal 15q12 (zona Prader Willi/Angelman), son de esperar anomalías fetales, principalmente retraso mental.
- Si la prueba de FISH para el cromosoma 15 demuestra la implicación del cromosoma 15 y la ausencia de señal 15q12 se recomienda descartar una disomía uniparental:
 - Si el resultado de la disomía uniparental es normal, el marcador es compatible con un fenotipo normal
 - Si existe un problema de disomía uniparental, el feto presentará un síndrome de Prader Willi o Angelman.

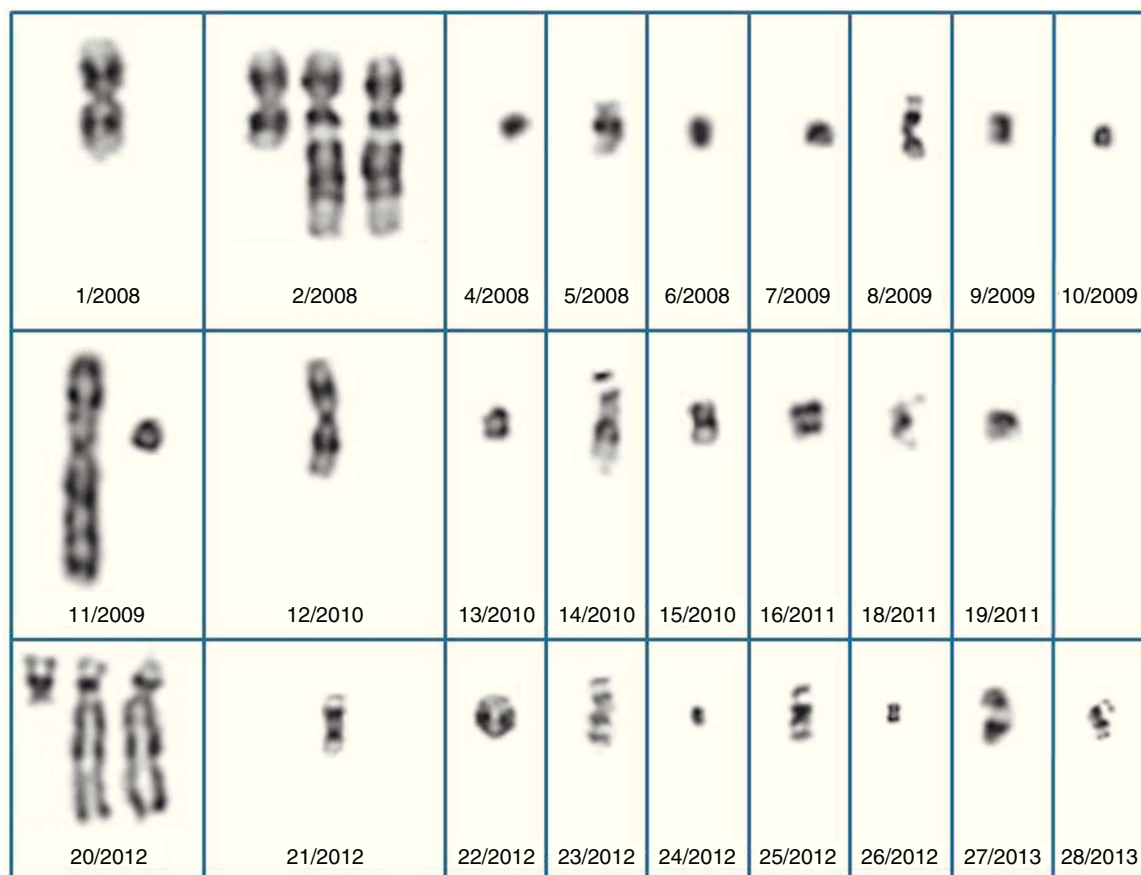


Figura 1 – Imágenes de los marcadores detectados a nivel prenatal.

- Si la prueba de FISH demuestra que el marcador no deriva del cromosoma 15, se debería realizar un estudio de array CGH.

Si el array CGH no detecta anomalías, se debe asumir que se trata de un marcador sin contenido genéticamente relevante y, por tanto, compatible con un fenotipo normal. De todas maneras, debería realizarse una FISH para centrómero de cromosomas 14/22 y, en caso de ser positivo, realizar un estudio de disomía uniparental del cromosoma 14.

En nuestra experiencia, 8 de los 32 SMC detectados han sido bisatelitados (casos 5, 8, 18, 21, 22, 24, 26 y 29). Otros 4/5 SMC caracterizados con FISH resultaron proceder del cromosoma 15 y uno (caso 24) marcó con la sonda 13/21. Cabe destacar que el estudio de disomía uniparental en uno de los casos caracterizados por FISH como invdup(15) compatible con un fenotipo normal demostró la presencia de 2 cromosomas 15 procedentes del mismo progenitor compatible con un síndrome de Prader Willi.

Marcadores monosatelitados «de novo»

Un marcador monosatelitado puede proceder de la parte proximal de un cromosoma acrocéntrico (caso 14) o ser un marcador complejo con material procedente de varios cromosomas²⁰. Si un progenitor normal es portador del marcador en forma completa (sin evidencias de mosaicismo) no es

necesario mejorar su caracterización, ya que se ha demostrado su compatibilidad con un fenotipo normal. En caso contrario, debería realizarse una caracterización mediante array CGH para tratar de definir el riesgo de afectación fetal.

Marcadores no satelitados «de novo»

Cuando la presencia de un marcador no satelitado «de novo» se acompaña de la falta de un cromosoma sexual, la identidad más probable es la de un cromosoma X o Y. Por tanto, es recomendable realizar una hibridación «in situ» con sonda centromérica X/Y. Un marcador derivado del cromosoma Y en un paciente de fenotipo femenino se acompaña de un riesgo de gonadoblastoma y, si es muy pequeño y derivado del cromosoma X, se acompaña de un riesgo de un fenotipo Turner más severo, con retraso mental²¹.

En el resto de las situaciones se recomienda caracterizar el cromosoma accesorio mediante array CGH (fig. 2). En nuestra serie hemos logrado caracterizar un marcador formado por material procedente de la banda 10p11.21. Si el resultado es normal y se observa un retraso de crecimiento intrauterino es recomendable descartar una disomía uniparental del cromosoma 7. Si la técnica de FISH demuestra que el marcador procede de los cromosomas 15 o 14/22 es recomendable descartar una disomía uniparental¹⁹. Una vez caracterizado el marcador, realizar un correcto pronóstico puede no ser una tarea fácil. En estos casos, es muy importante tener en

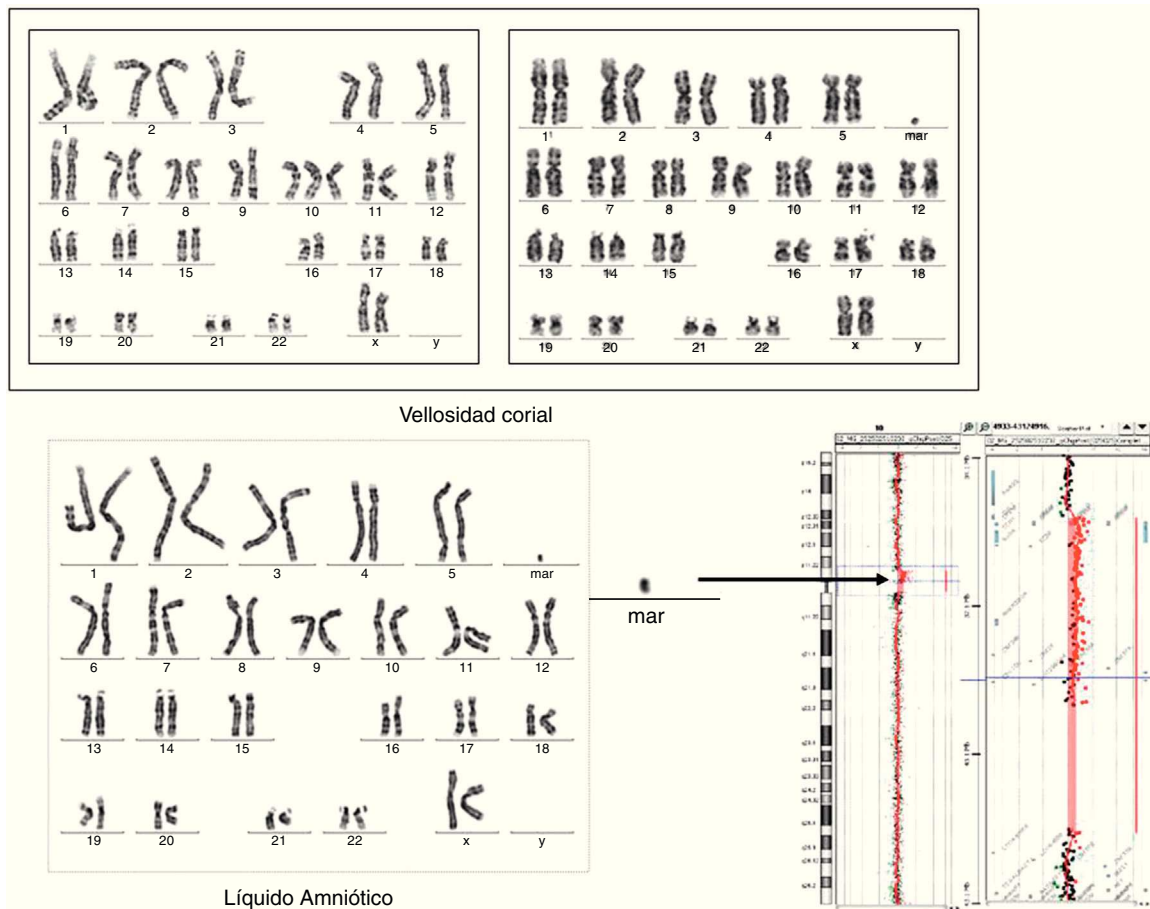


Figura 2 – Caracterización de un cromosoma marcador no bisatelitado mediante técnicas de array CGH (caso 25).

cuenta la literatura, sobre todo la web creada por Thomas Liehr (<http://www.fish.uniklinikum-jena.de/SSMCI>), pero existen muchos casos de marcadores con presentación en mosaico y, por tanto, su aparente compatibilidad con un fenotipo normal puede no ser real en todos los casos. En este sentido, es recomendable definir el riesgo basándonos en los casos en que el marcador ha sido hallado de forma completa.

En caso de que el marcador esté en un mosaico de menos del 50% o que el marcador no esté en una región pericentromérica (probable neocentrómero) es posible que el array CGH no tenga suficiente sensibilidad. En estos casos, el aspecto citogenético con bandas G puede ser el único indicador disponible, aunque sea poco fiable. Una tinción positiva con bandas C para todo el cromosoma reduciría en riesgo de afectación fenotípica, mientras que la presencia de una zona blanca, indicativa de material eucromático, sería de muy mal pronóstico.

Marcadores tipo «dot» «de novo»

En este grupo englobamos aquellos marcadores de tamaño similar a los satélites de los cromosomas acrocéntricos. Suelen presentar un color oscurecido por bandas G y las bandas C están al límite de poder aclarar la presencia de contenido génico. En caso de presentarse en un mosaico elevado o total, se recomienda realizar una técnica de array CGH. En otro caso,

debe asumirse un riesgo de anomalías fenotípicas igual o inferior al 5%²².

Heteromorfismos

Debido a lo ambiguo de los criterios de identificación, ausencia de relevancia clínica y riesgo de interpretación errónea por personas sin suficiente formación citogenética, la European Cytogeneticists Association (ECA) recomienda no incluirlos en los informes citogenéticos^{23,24}. Este ejercicio de pragmatismo es de fácil aplicación en heteromorfismos bien descritos, como la inversión heterocromática del cromosoma 9, pero puede ser complicado de aplicar en características infrecuentes para las que pueden existir discrepancias de interpretación entre los diferentes laboratorios y puede existir cierto riesgo de confusión con variantes patogénicas morfológicamente similares. En estos casos, es recomendable explicar su probable carácter de variante de la normalidad e indicar de forma clara el protocolo a seguir (por ejemplo, tratar de confirmar la compatibilidad con un fenotipo normal mediante el estudio de los progenitores).

Variaciones en la intensidad de tinción

La técnica de bandas Q revela con frecuencia variaciones de tinción en los cromosomas 3, 4, 13, 14, 15, 21 y 22 en sujetos

normales^{25,26}. Este tipo de variación es poco o nada visible con otras técnicas de bandas, y la sustitución de las bandas Q por las G en la rutina diagnóstica ha significado su olvido casi total.

Variaciones de tamaño en la heterocromatina

La heterocromatina es un tipo particular de cromatina altamente repetitiva y densamente empaquetada²⁷ en la cual son muy frecuentes las variaciones de tamaño, especialmente en los cromosomas 1, 9, 16 e Y. Con toda probabilidad, la heterocromatina pericentromérica de cualquier cromosoma puede sufrir variaciones normales de tamaño, pero han sido poco descritas en la literatura debido a su ausencia de asociación con efectos fenotípicos y a lo subjetivo de su identificación. Este tipo de variación podría ser más frecuente en los cromosomas 4²⁸, 17 (observación personal), 18²⁹, 19³⁰ y 20³¹.

En caso de duda, la técnica de bandas C es de utilidad para confirmar la implicación de la heterocromatina en la variación de tamaño y para minimizar el riesgo de confusión con una variante patogénica. Más recientemente, la técnica de array CGH permite descartar con total seguridad la presencia de duplicaciones de material eucromático.

Variaciones en los brazos pequeños de los cromosomas acrocéntricos

Las variaciones de tamaño en las bandas p11, p12 y p13 de los cromosomas acrocéntricos son extremadamente frecuentes, siendo generalmente consecuencia de diferencias en el número de repeticiones de las secuencias de ADN satélite tipo I, II, III y IV, genes ribosómicos y secuencias beta satélite³².

Sin embargo, se han descrito incrementos en el tamaño de estas bandas como consecuencia de translocaciones crípticas y, por tanto, con efectos patogénicos^{33,34}. La diferenciación de un incremento de tamaño patológico de una variante de la normalidad por métodos de citogenética clásica es claramente una de las limitaciones de la técnica, siendo un tema muy espinoso y de interpretación muy subjetiva. La técnica de bandas nucleolus organizing region (NOR) no es útil, ya que la translocación críptica puede ser distal a la de las estructuras NOR y, como norma general, deben preocupar los grandes aumentos de color blanco (color de la eucromatina) aunque no es infrecuente la presencia de una fina banda blanca en satélites «normales» de gran tamaño y color negro. En caso de duda, es conveniente el estudio de los progenitores, analizando con especial atención los telómeros de otros cromosomas, y valorar la utilidad de técnicas como el FISH o MLPA subteloméricas o el array CGH.

Presencia de estructuras nucleolus organizing region en cromosomas no acrocéntricos

Este tipo de variación se origina como consecuencia de una translocación entre un cromosoma acrocéntrico y otro cromosoma. Las duplicaciones y deleciones de los brazos pequeños, estructuras NOR y regiones satelitares de los cromosomas acrocéntricos son compatibles con un fenotipo normal, como demuestra la existencia de portadores sanos de translocaciones robertsonianas (deleción) y SMC bisatelitados (triplicación). Por tanto, el tema se reduce a si la translocación

afecta a material genéticamente relevante del cromosoma no acrocéntrico.

Una heteromorfismo muy frecuente son los cromosomas Y con satélites en el extremo de la zona heterocromática del brazo largo o Yqs. Las 2 regiones implicadas carecen de contenido génico relevante y, por tanto, es imposible que se produzca ningún efecto fenotípico. Su frecuencia es especialmente elevada en algunas poblaciones.

Si se observa la presencia de satélites en la zona distal de otros cromosomas, es conveniente realizar un estudio de array CGH si el paciente presenta anomalías fenotípicas (y por tanto se sospecha un desequilibrio cromosómico) o un estudio de FISH subtelomérico para el cromosoma implicado si el fenotipo del portador es normal y, por tanto, se sospecha que es una anomalía equilibrada. Se conocen casos en los que la translocación es tan distal que no implica cambio de material relevante y se hereda como una variante de la normalidad^{35,36}, y casos en los que implica material relevante y, por tanto, presentan los riesgos reproductivos. La presencia de estructuras NOR intersticiales³⁷ debe sospecharse siempre cuando se observa la presencia de un espacio vacío (gap) en todas las metafases (los sitios frágiles se presentan solo en parte de las metafases), siendo muy útil la técnica de bandas NOR como confirmación. En estos casos es recomendable la técnica de array CGH si el paciente presenta algún tipo de fenotipo, a fin de detectar pérdidas o ganancias de material, y podría ser recomendable un pintado cromosómico para descartar la presencia de material del cromosoma reorganizado en otro cromosoma. Debido a la baja resolución del pintado cromosómico, un resultado negativo rebaja, pero no excluye totalmente el riesgo de una anomalía equilibrada que determinaría un riesgo de descendencia cromosómicamente desequilibrada.

Variantes eucromáticas

Las anomalías eucromáticas mas frecuentes han sido descritas por Barber³⁸ e incluyen las variantes 8p23.1v, 9p12v, 9q12v/9qh, 15q11.2v y 16p11.2v y la variante pseudodicéntrica de 16p11.2-q11.2 con eucromatina de 16p11.2-p11.1³⁹. En todos los casos, el estudio de array CGH puede ser definitivo

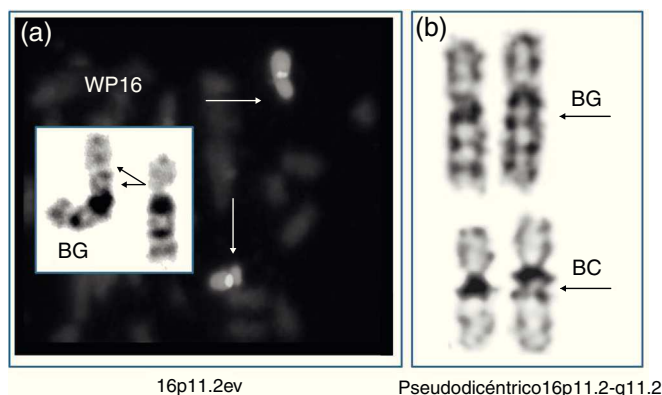


Figura 3 – Variantes eucromáticas detectadas posnatalmente. a) Bandas G (BG) y pintado cromosómico (WP16) de un 16p11.2 ev. b) Bandas G (BG) y C (BC) de un pseudodicéntrico 16p11.2-q11.2.

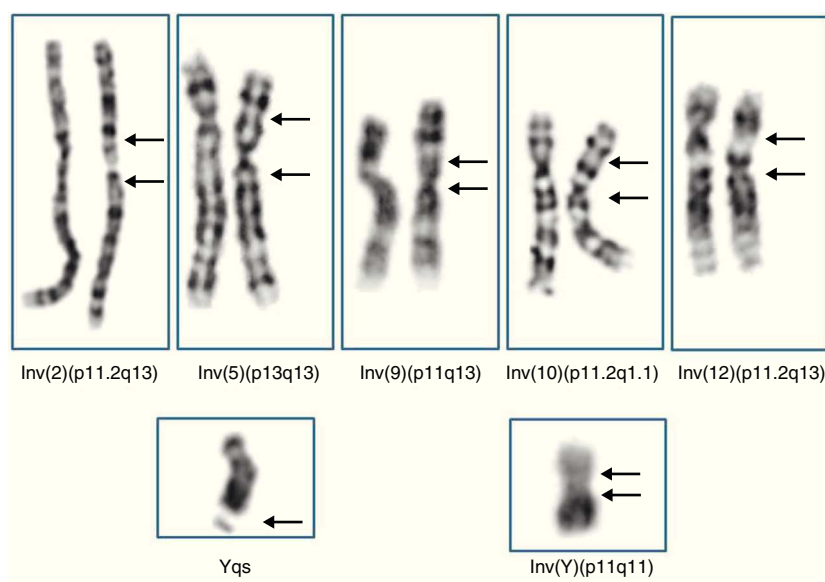


Figura 4 – Heteromorfismos detectados prenatalmente (bandas G).

para confirmar el carácter normal o patogénico de la variante. No hemos detectado ninguna de estas variantes en estudios prenatales. Con fines didácticos, la [figura 3](#) muestra 2 ejemplos detectados de forma posnatal.

Inversiones

Generalmente las inversiones pericéntricas se acompañan de un riesgo de descendencia cromosómicamente desequilibrada como consecuencia de la formación de recombinantes durante la meiosis y de anomalías fenotípicas si son «de novo», como consecuencia de disrupciones génicas o duplicaciones/deleciones crípticas⁴⁰.

Sin embargo, se conocen excepciones como la inversión pericéntrica de la región heterocromática del cromosoma 9 [inv(9)(p11q13) e inv(9)(p12q13)] presente en el 3,57% de la población⁴¹ y que no se acompaña de riesgos reproductivos⁴². Una situación similar se observa con la inversión del cromosoma 2 [inv(2)(p11.2q13)]⁴³.

El mecanismo molecular que origina las inversiones de los cromosomas 2 y 9 implica duplicaciones segmentales^{44,45}. Por tanto, se pueden producir con alguna frecuencia «de novo», especialmente la inversión del cromosoma 2 (1/91)⁴³, pero los puntos de rotura no se distribuyen al azar. Por tanto, no es de esperar un incremento de riesgo de anomalía si la inversión es «de novo» y no es previsible que el estudio de los progenitores aporte información útil. En cambio, conduce a una inevitable angustia en los casos «de novo».

No se recomienda incluir las inversiones del cromosoma 9 en los informes citogenéticos^{23,24}, pero en el caso de la inversión 2 falta una directiva específica, por lo que se pueden producir discrepancias entre laboratorios. Por tanto, a fin de evitar confusiones, es recomendable informar la inv(2)(p11.2q13), detallando claramente que se trata de una variante de la normalidad sin efectos clínicamente relevantes.

Finalmente, no se ha demostrado la aparición recurrente en el resto de las inversiones heteromórficas inv(10)(p11.2q21.1), inv(5)(p13q13) e inv(12)(p11.2q13). En estos casos es recomendable el estudio de los progenitores a fin de permitir dar una garantía adicional de falta de efectos fenotípicos ([fig. 4](#)).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chicago Conference. Standardization in human cytogenetics. Birth defects: original article series, vol. 2. New York: The National Foundation; 1966.

2. Liehr T, Weise A. Frequency of small supernumerary marker chromosomes in prenatal, newborn, developmentally retarded and infertility diagnostics. *Inter J Mol Med*. 2007;19:719-31.
3. Wyandt HE, Tonk VS. Atlas of human chromosome heteromorphisms. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers; 2004.
4. Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res*. 2004;107:55-97.
5. Graf MD, Christ L, Mascarello JT, Mowrey P, Pettenati M, Stetten G, et al., Redefining the risks of prenatally ascertained supernumerary marker chromosomes: A collaborative study. *J Med Genet*. 2006;43:660-4.
6. Ford EB. Polymorphism and taxonomy. En: Huxley J, editor. *The new systematics*. Oxford: Clarendon Press; 1940. p. 549-73.
7. Bartsch O, Loitzsch A, Kozłowski P, Mazauric ML, Hickmann G. Forty-two supernumerary marker chromosomes (SMCs) in 43,273 prenatal samples: Chromosomal distribution, clinical findings, and UPD studies. *Eu J Hum Genet*. 2005;13:1192-204.
8. Huang B, Solomon S, Thangavelu M, Peters K, Bhatt S. Supernumerary marker chromosomes detected in 100,000 prenatal diagnoses: Molecular cytogenetic studies and clinical significance. *Prenat Diagn*. 2006;26:1142-50.
9. Gruchy N, Lebrun M, Herlicoviez M, Alliet J, Gourdiér D, Kottler ML, et al. Supernumerary marker chromosomes management in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*. 2008;146:2770-6.
10. Qin N, Bartley J, Wang JC, Warburton PE. A neocentromere derived from a supernumerary marker deleted from the long arm of chromosome 6. *Cytogenet Genome Res*. 2007;119:154-7.
11. Brock JA, Dyack S, Ludman M, Dumas N, Gaudet M, Morash B. Mosaic tetrasomy 5p resulting from an isochromosome 5p marker chromosome: Case report and review of literature. *Am J Med Genet*. 2012;158A:406-11.
12. Winters J, Markello T, Nance W, Jackson-Cook C. Mosaic «tetrasomy» 8p: Case report and review of the literature. *Clin Genet*. 1995;48:195-8.
13. Lloveras E, Pérez C, Solé F, Zamora L, Lladonosa A, Espinet B, et al. Two cases of tetrasomy 9p syndrome with tissue limited mosaicism. *Am J Med Genet*. 2004;124:402-6.
14. Lloveras E, Canellas A, Cirigliano V, Català V, Cerdan C, Plaja A. Supernumerary ring chromosome: An etiology for Pallister-Killian syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1159/000347049>.
15. Plaiasu V, Ochiana D, Motei G, Georgescu A. A rare chromosomal disorder - isochromosome 18p syndrome. *Maedica (Buchar)*. 2011;6:132-6.
16. Wang BB, Yu LC, Peng W, Falk RE, Williams 3rd J. Prenatal identification of i(Yp) by molecular cytogenetic analysis. *Prenat Diagn*. 1995;15:1115-9.
17. Lønberg NC, Erlendsson J, Nielsen J, Saldaña-García P, Philip J. Isochromosome Yq in a woman with atypical Turner's syndrome. *Hum Genet*. 1977;38:49-55.
18. Lin YH, Chuang L, Lin YM, Lin YH, Teng YN, Kuo PL. Isochromosome of Yp in a man with Sertoli-cell-only syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83:764-6.
19. Dawson AJ, Chernos J, McGowan-Jordan J, Lavoie J, Shetty S, Steinraths M, et al., Canadian College of Medical Geneticists committees. CCMG guidelines: Prenatal and postnatal diagnostic testing for uniparental disomy. *Clin Genet*. 2011;79:118-24.
20. Plaja A, Lloveras E, Martínez-Bouzas C, Barreña B, del Campo M, Fernández-Rodríguez A, et al. Trisomy 18p caused by a supernumerary marker with a chromosome 13/21 centromere: A possible recurrent chromosome aberration. *Am J Med Genet*. 2013 (aceptado para publicación).
21. Liehr T, Mrasek K, Hinreiner S, Reich D, Ewers E, Bartels I, et al. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X,+mar karyotype - 17 new cases and a review of the literature. *Sex Dev*. 2007;1:353-62.
22. Cotter PD, Drexler K, Corley AM, Covert SM, Moland JS, Govberg JJ, et al. Prenatal diagnosis of minute supernumerary marker chromosomes. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;60:27-38.
23. Hastings R, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U, ECA PWG Co-ordinators. Cytogenetic guidelines and quality assurance: A common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:525-7.
24. Hastings R, Howell R, Dagna F, Kristoffersson U, Cavani S. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. *E C A newsletter*. 2012;29:7-25.
25. McKenzie WH, Lubs HA. Human Q and C chromosomal variations: Distribution and incidence. *Cytogenet Cell Genet*. 1975;14:97-115.
26. Lin CC, Gideon MM, Griffith P, Smink WK, Newton DR, Wilkie L, et al. Chromosome analysis on 930 consecutive newborn children using quinacrine fluorescent banding technique. *Hum Genet*. 1976;31:315-28.
27. Grewal SI, Jia S. Heterochromatin revisited. *Nat Rev Genet*. 2007;8:35-46.
28. Zaslav AL, Pierno G, Fougner A, Jacob J, Shikora G, Kazi R, et al. Prenatal diagnosis of a rare inherited heterochromatin variant chromosome 4. *Am J Med Genet*. 2004;126:420-2.
29. Tabet AC, Dupont JM, Lebbar A, Couturier- Turpin MH, Feldmann G, Rabineau D. Heteromorphism 18ph+: With or without reproductive consequences? *Ann Genet*. 2001;44:139-42.
30. Verma RS, Luke S. Heteromorphisms of pericentromeric heterochromatin of chromosome 19. *Genet Anal Tech Appl*. 1991;8:179-80.
31. Fryns JP, Kleczkowska A, Smeets E, van den Berghe H. A new centromeric heteromorphism in the short arm of chromosome 20. *J Med Genet*. 1988;25:636-7.
32. Kowalczyk M, Srebnik M, Tomaszewska A. Chromosome abnormalities without phenotypic consequences. *J Appl Genet*. 2007;48:157-66.
33. Benzacken B, Monier-Gavelle F, Siffroi JP, Agbo P, Chalvon A, Wolf JP. Acrocentric chromosome polymorphisms: Beware of cryptic translocations. *Prenat Diagn*. 2001;21:96-8.
34. Strake H, Mrasek K, Liehr T. Three cases with enlarged acrocentric p-arms and two cases with cryptic partial trisomies. *Histochem Cytochem*. 2005;53:359-60.
35. Miller I, Songster G, Fontana S, Hsieh CL. Satellited 4q identified in amniotic fluid cells. *Am J Med Genet*. 1995;55:237-9.
36. Willatt L, Green AJ, Trump D. Satellites on the terminal short arm of chromosome 12 (12ps), inherited through several generations in three families: A new variant without phenotypic effect. *J Med Genet*. 2001;38:723-7.
37. Lloveras E, Zamora L, Pérez C, Fuster C, Andreu S, Plaja A. Ectopic nucleolus organizer regions in a patient with premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2006;86:1001, e15-e16.
38. Barber JCK. Directly transmitted unbalanced chromosome abnormalities and euchromatic variants. *Med Genet*. 2005;42:609-29.
39. Barber JC, Brasch-Andersen C, Maloney VK, Huang S, Bateman MS, Graakjaer J, et al. A novel pseudo-dicentric variant of 16p11.2-q11.2 contains euchromatin from 16p11.2-p11.1 and resembles pathogenic duplications of proximal 16q. *Cytogenet Genome Res*. 2013;139:59-64.

-
40. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: Clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet.* 1991;49:99S–1013S.
 41. 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.
 42. Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH, Ng I. Pericentric inversion 9–incidence and clinical significance. *Ann Acad Med Singapore.* 1995;24:302–4.
 43. Hysert M, Bruyère H, Côté GB, Dawson AJ, Dolling JA, Fetni R, et al. Prenatal cytogenetic assessment and inv(2)(p11.2q13). *Prenat Diagn.* 2006;26:810–3.
 44. Ramesh KH, Verma RS. Breakpoints in alpha, beta, and satellite III DNA sequences of chromosome 9 result in a variety of pericentric inversions. *J Med Genet.* 1996;33:395–8.
 45. Fickelscher I, Liehr T, Watts K, Bryant V, Barber JC, Heidemann S, et al. The variant inv(2)(p11.2q13) is a genuinely recurrent rearrangement but displays some breakpoint heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2007;81: 847–56.