

Inversiones cromosómicas (anomalías estructurales poco frecuentes) asociadas a fenotipo normal, dudoso y patológico

Carolina Martínez Taibo^{1,2}, Norma Noemí Tolaba², Erica Salim³, Jacqueline Marinaro⁴, Osvaldo Alejandro Laudicina⁵, Pía Huidobro⁶

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2018
Vol. 104 - N° 10
478-488

1 Lic. en Genética; Mg. en Oncología Molecular. Laboratorio de Citogenética Clásica y Molecular. Hospital Público de Autogestión "Dr. Arturo Oñativía". Provincia de Salta. Argentina

2 Lic. en Genética. Laboratorio de Biología Molecular. Hospital Público de Autogestión "Dr. Arturo Oñativía". Provincia de Salta. Argentina

3 Lic. en Genética. Laboratorio de Citogenética Clásica y Molecular. Hospital Público de Autogestión "Dr. Arturo Oñativía". Provincia de Salta. Argentina

4 Técnica de Laboratorio. Laboratorio de Citogenética Clásica y Molecular. Hospital Público de Autogestión "Dr. Arturo Oñativía". Provincia de Salta. Argentina

5 Lic. en Genética. División In Vitro, Lexcel SRL. Provincia de Buenos Aires.

6 Médica de Familia. Genética. Hospital Público Materno Infantil. Provincia de Salta. Argentina

Contacto:
cmartineztaibo@
yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

Las inversiones son reordenamientos intracromosómicos originados por dos rupturas en un mismo cromosoma seguidas de la re inserción del fragmento rotado en 180°. Dependiendo si involucra o no al centrómero pueden ser pericéntricas o paracéntricas.

La incidencia de las inversiones en la población general no está establecida claramente, pero se plantea un rango de 0.09 a 0.49/1.000 (Stipoljev y col, 2014).

Se trata de un rearrreglo cromosómico estructural aparentemente equilibrado, ya que no presenta pérdida ni ganancia de material genético; por lo que la mayoría de los individuos portadores tiene fenotipo normal y una minoría tiene fenotipo patológico (Gray J y col, 2006; Kuforjii TA y col, 1994). Cuando se detecta una inversión en líquido amniótico, el riesgo de que nazca un individuo con fenotipo afectado es de 6.7% (Balícek P, 2004).

Las inversiones pueden provocar un fenotipo afectado debido a la interrupción de genes o a la variación en la actividad de éstos por efectos de cambio en la posición. El efecto fenotípico de una inversión depende de la longitud del segmento invertido, del número de quiasmas producidos y de los genes presentes en los extremos flanqueantes. Confieren un riesgo elevado de producir cariotipos desbalanceados debido a la formación de cromosomas recombinantes mediante crossing-over dentro del área invertida.

Cabe aclarar, que ante un mismo hallazgo citogenético se reportaron una gran variedad de manifestaciones que

incluyen desde fenotipos con dismorfias y retraso mental hasta otros completamente normales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudios genéticos

Para el análisis cromosómico se realizaron cultivos de linfocitos de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina de acuerdo a la técnica standard (Verman y Babu, 1998). Se implementaron técnicas de citogenética clásica y molecular.

1) Citogenética clásica. Bando G

Se realizó el estudio cromosómico clásico por Bando G con tripsina-Giemsa mediante el análisis de 20 metafases con nivel de resolución de 400 bandas.

2) Citogenética molecular. FISH

Se realizó el estudio cromosómico molecular por técnica de Hibridación *In Situ* Fluorescente (FISH) mediante 4 hibridaciones independientes, empleando 5 sondas distintas: sonda de pintado cromosómico total para cromosoma 13, 6 y 12 (PCT13, PCT6, PCT12), y dos sondas diferentes de enumeración para cromosoma 12 específicas de la región satélite alfa (centromérica) (EN12 que hibrida en 12p11.1-11.2 y cep12 que hibrida en 12p11.1-q11).

RESULTADOS

Caso Clínico 1

INVERSION PARACENTRICA FAMILIAR DEL CROMOSOMA

13 ASOCIADA A RM Y DISMORFIAS.

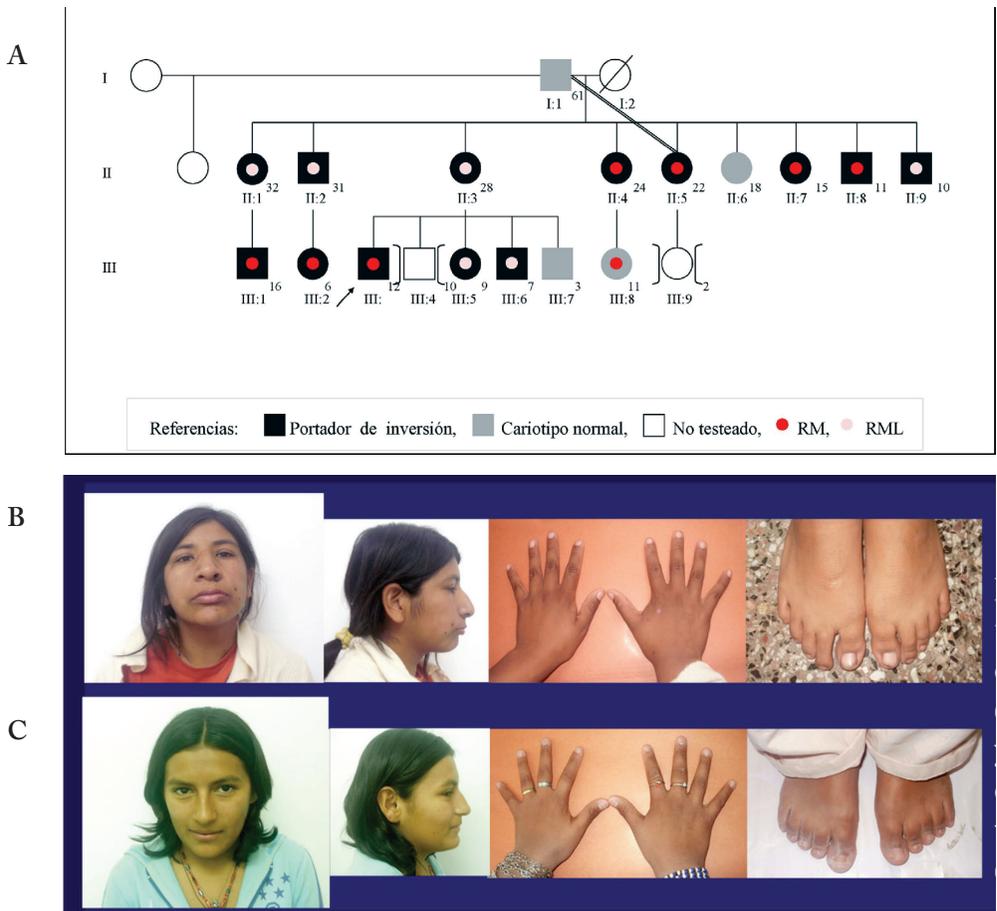
La inversión paracéntrica del cromosoma 13 fue estudiada en tres generaciones de una familia numerosa, cuyos integrantes consultaron por algún grado de retardo mental (RM): retraso mental grave (RMG), retraso mental moderado (RMM), retraso mental leve (RML), trastorno de aprendizaje (TA) y trastorno de lenguaje (TL). Figura 1A.

El estudio se inicia por la consulta de un niño de sexo masculino de 11 años y 5 meses de edad, derivado por presentar

retraso mental. El paciente es producto de la primer gesta de una pareja no consanguínea, con edad materna de 16 años al nacimiento del probando y diagnóstico de retraso mental. Embarazo no controlado, de término. La hermandad se completa con múltiples hermanos con retraso mental de distintos grados. Por vía materna presenta tíos con retraso mental y primos, hijos de los mismos con igual clínica.

El estudio cromosómico por Bando G detectó un cariotipo portador de una inversión paracéntrica en el brazo largo

Figura 1. Genealogía y Fenotipo Caso Clínico 1: Familia con inv(13)(q22q34). A) Genealogía. Se muestra el exhaustivo análisis del árbol genealógico incluyendo la valoración clínica y el estudio cromosómico al mayor número posible de individuos. Fueron estudiados 17 individuos de los 19 con indicación, 2 niños no pudieron estudiarse (III:4 y III:9). Se infiere que la señora I:2 es portadora obligada de la inversión. B) Fenotipo patológico de la paciente II:4 portadora de la inversión y de retraso mental, donde se observa principalmente braquicefalia, frente vertical, hendiduras palpebrales horizontales, puente nasal elevado, dorso corvo, punta hacia abajo, narinas verticales, columela larga, filtrum largo de bordes poco marcados, comisuras labiales horizontales, labios gruesos, miembros superiores simétricos, primer dedo espatulado en pie. C) Fenotipo normal del la paciente II:6 portadora de cariotipo normal y de coeficiente intelectual normal.



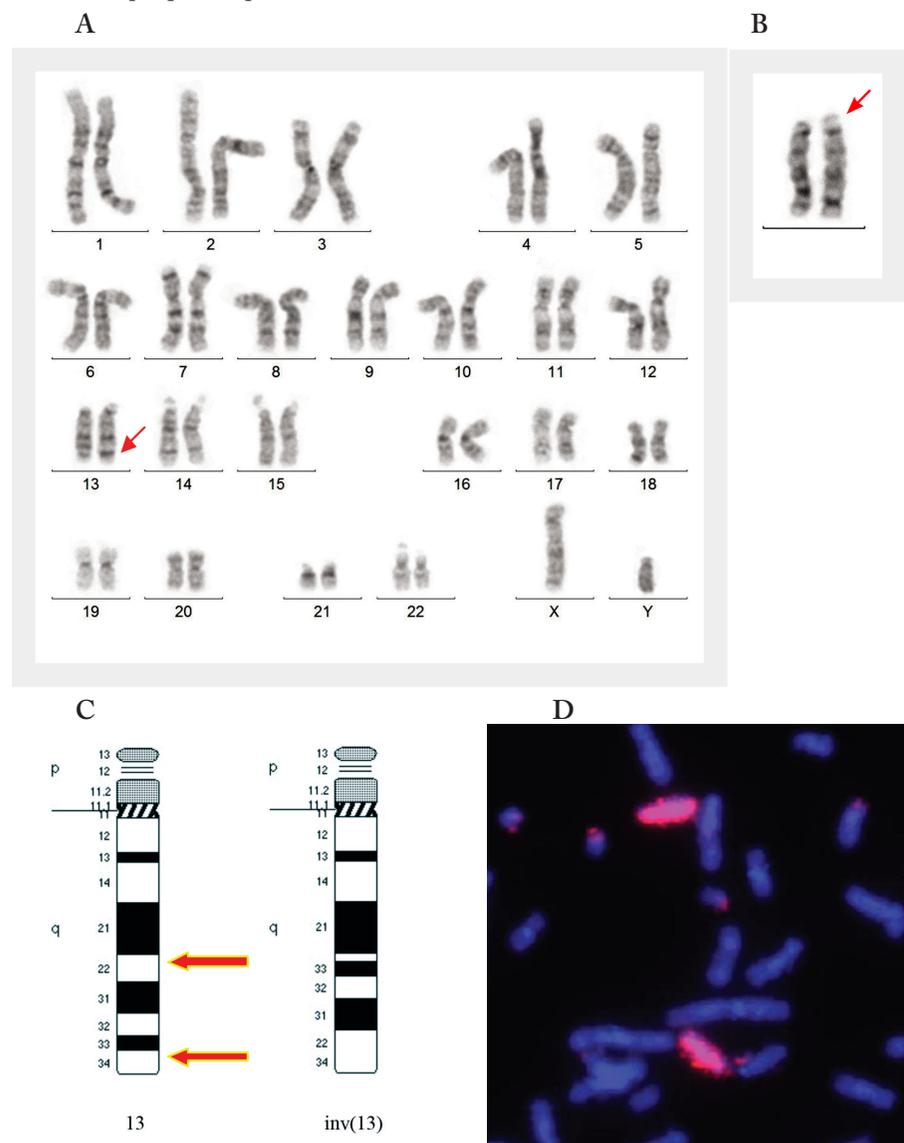
Inversiones cromosómicas (anomalías estructurales poco frecuentes) asociadas a fenotipo normal, dudoso y patológico

del cromosoma 13, con ruptura y reunión en las bandas 13q22 y 13q34. Cariotipo: 46,XY,inv(13)(q22q34). Figura 2ABC.

El resultado del estudio por hibridación in situ fluorescente (FISH) con sonda de pintado cromosómico total del cromosoma 13 (PCT13), confirmó que

el segmento cromosómico involucrado en el rearrreglo corresponde en su totalidad a material del cromosoma 13. Se descartó la posibilidad de una translocación desbalanceada o una inserción que involucre a otro cromosoma diferente al 13. Cariotipo inv(13)(q31q32)inh.ish inv(13)(q31q32)(wcp13+). Figura 2D.

Figura 2. Estudios genéticos de la inv(13)(q22q34). A) Cariograma del propósito. Cariotipo, fórmula resumida: 46,XY,inv(13)(q22q34)mat. Cariotipo, fórmula detallada: 46,XY,inv(13)(pter→q22::q34→q22::q34→qter)mat. B) Cariograma parcial del par cromosómico 13 a resolución de 400 bandas. C) Idiograma parcial exhibiendo en el cromosoma 13 normal (izquierda) los dos puntos de ruptura del fragmento que luego de rotar 180° se reinserta dando origen a la inversión mostrada en el cromosoma afectado (derecha). C) FISH. Se observa que la sonda de pintado cromosómico total del cromosoma 13 (PCT13) hibrida en la totalidad del cromosoma invertido. Debido a que este rearrreglo estructural no cambia la morfología cromosómica es imposible diferenciar el cromosoma afectado. Cariotipo 46,XY,inv(13)(q31q32)inh.ish inv(13)(q31q32)(wcp13+).



Existiendo la posibilidad de que dicha anomalía cromosómica estructural pueda justificar la patología del paciente, se plantea una posible asociación *cariotipo anormal-fenotipo patológico*. Para estudiar esta asociación se decide realizar un exhaustivo análisis del árbol genealógico incluyendo la valoración clínica y el estudio cromosómico al mayor número posible de individuos.

El grupo familiar está constituido por 19 individuos con indicación de estudio, se analizaron 17 miembros de la familia, ya que 2 niños no pudieron analizarse (III:4 y III:9) debido a que fueron entregados en adopción. Resultaron portadores de la anomalía cromosómica 13 individuos, todos ellos afectados cognitivamente: 8 con RM, 2 con RML, 2 con TA y 1 con TL. La paciente III:8 presenta retraso mental a pesar de tener un cariotipo normal, en este caso, el RM sería producto de un cuadro de hipoxia perinatal resultante de un parto de 12 horas de duración, debido a la no colaboración de la madre de 12 años con RM profundo. Se infiere que la señora fallecida I:2 es portadora obligada de la inversión.

En cuanto al examen clínico, los individuos afectados por retraso de las pautas madurativas, presentaron características clínicas de dismorfias facia-

les varias tales como facies triangular, prognatismo o displasia de oreja con hélix en punta. Figura 1BC.

Finalmente, de acuerdo al comportamiento de la anomalía cromosómica estructural en este grupo familiar, se confirma la asociación planteada *cariotipo anormal-fenotipo patológico*, donde la inversión $inv(13)(q22q34)inh$ confiere fenotipo con retraso mental y dismorfias varias.

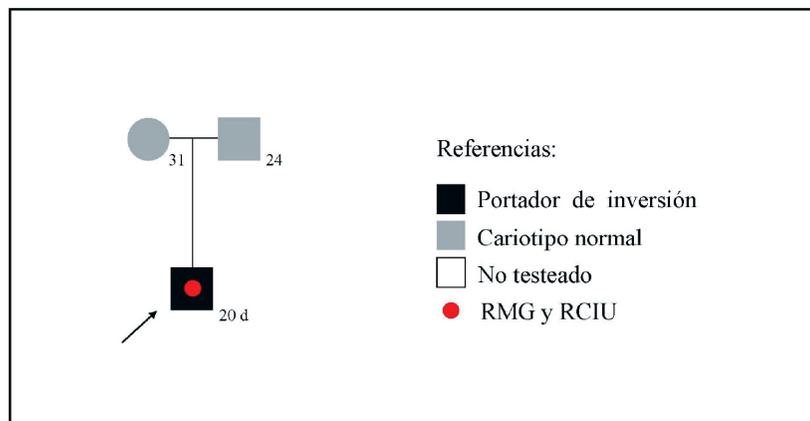
Por lo tanto, en el asesoramiento genético a los familiares portadores de la inversión se les informó un riesgo de nacimiento de hijos con retraso mental y dismorfias de un 50% en cada embarazo, debido a la herencia de la anomalía cromosómica.

Caso Clínico 2

INVERSION PARACENTRICA DEL CROMOSOMA 6 DE NOVO EN RECIEN NACIDO CON RETRASO MADURATIVO GLOBAL Y RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

El niño de sexo masculino de 20 días de vida es derivado por presentar retraso madurativo global y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). El paciente es el producto de la primer gesta de una pareja sana, no consanguínea, con edad materna de 31 años y paterna de 24 años al nacimiento. Figura 3.

Figura 3. Genealogía Caso Clínico 2: Recién nacido con $inv(6)(q21q27)dn$. Debido a que los padres no presentan la anomalía cromosómica, no se amplió el estudio al resto de la familia.

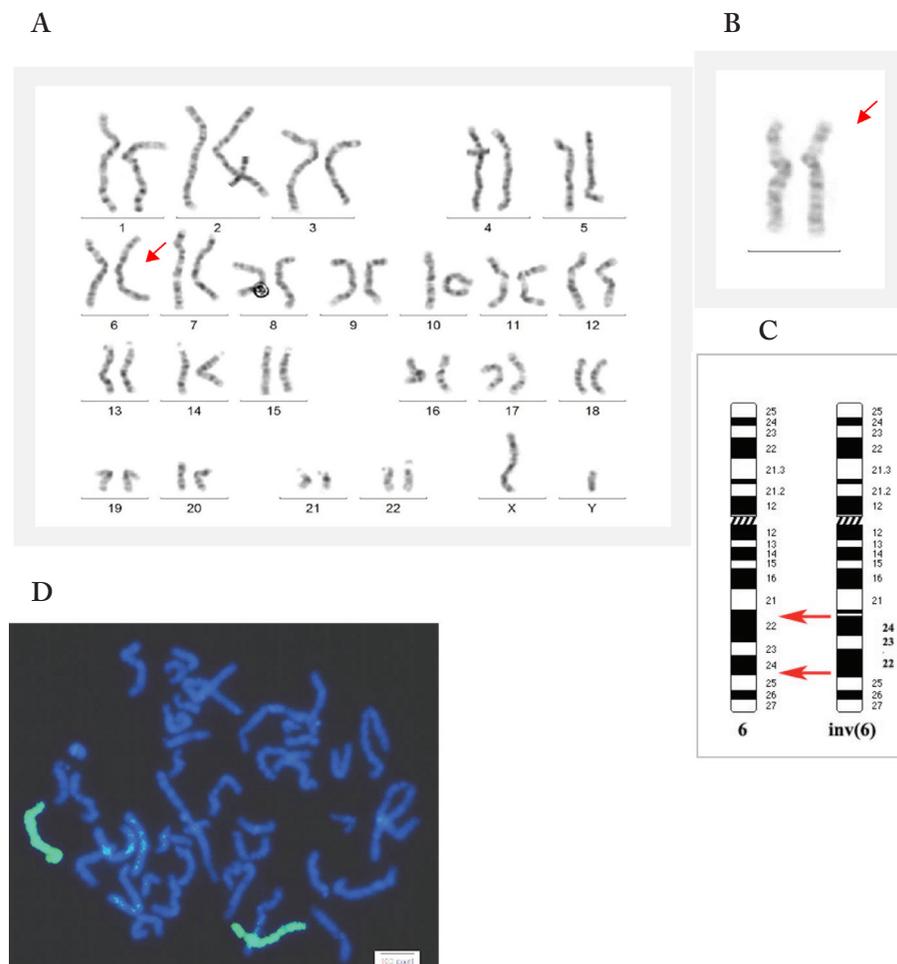


El estudio cromosómico por Bando G detectó un cariotipo anormal, portador de una anomalía estructural planteada inicialmente como material adicional de origen desconocido en el brazo largo del cromosoma 6 en la banda 6q21. Los cariotipos parentales fueron normales, por lo que dicha anomalía se generó *de novo*. Cariotipo 46,XY,add(6)(q21)dn. Figura 4ABC.

El estudio de FISH con sonda de pintado cromosómico total del cromosoma

6 (PCT6), confirmó que el segmento cromosómico involucrado en el rearrreglo corresponde en su totalidad a material del cromosoma 6. Figura 4D. Analizando el resultado del FISH, el tamaño normal del cromosoma 6 involucrado y el patrón de bandas del mismo, se inferió que la anomalía es una inversión paracéntrica en el brazo largo del cromosoma 6, con ruptura y reunión en las bandas 6q21 y 6q27. Cariotipo: 46,XY,add(6)(q21)dn .ish inv(6)(q21q27)(wcp6+).

Figura 4. Estudios genéticos de la inv(6)(q21q27)dn. A) Cariograma del propósito a resolución de 400 bandas. Cariotipo, fórmula resumida: 46,XY,inv(6)(q21q27)dn. Cariotipo, fórmula detallada: 46,XY,inv(6)(pter→q21::q27→q21::q27→qter)dn. B) Cariograma parcial del par cromosómico 6 a resolución de 400 bandas. C) Idiograma parcial exhibiendo en el cromosoma 6 normal (izquierda) los dos puntos de ruptura del fragmento que luego de rotar 180° se reinserta dando origen a la inversión mostrada en el cromosoma afectado (derecha). C) FISH. Se observa que la sonda de pintado cromosómico total del cromosoma 6 (PCT6) hibrida en la totalidad del cromosoma invertido. Debido a que este rearrreglo estructural no cambia la morfología cromosómica es imposible diferenciar el cromosoma afectado. Cariotipo 46,XY,inv(6)(q21)dn.ish inv(6)(q21q27)(wcp6+).





En este caso no es posible adjudicar el fenotipo afectado a la inversión debido a dos motivos. Por un lado, con las técnicas disponibles en el laboratorio no es posible detectar microduplicaciones o microdeleciones que sería las responsables del RMG y RCIU. Y por otro, no contamos con familiares sanos y afectados portadores de la anomalía para hacer una asociación.

Finalmente, en el asesoramiento genético se informa a los padres que prácticamente no tienen riesgo de recurrencia de la misma patología en otros hijos, ya que los padres no portan la anomalía cromosómica. Y además, se informa que deben realizarse otros estudios adicionales para definir si existe pérdida o ganancia de material genético producto de la anomalía cromosómica como microduplicaciones o microdeleciones. Se sugiere un estudio de hibridación genómica comparativa o micro array.

Caso Clínico 3

INVERSION PERICENTRICA DEL CROMOSOMA 12 EN OVODONANTE.

La paciente de sexo femenino de 29 años de edad es derivado por ser candi-

dato a ingresar al programa de ovodonación de una clínica de fertilidad asistida. Posee una hija sana de 12 años de edad y una hermandad de 7 individuos sanos. Figura 5.

El estudio cromosómico por Bando G detectó un cariotipo portador de una inversión pericéntrica del cromosoma 12, con ruptura y reunión en las banda del brazo corto 12p12 y en la banda del brazo largo 12q14. Cariotipo: 46,XX,inv(12)(p12q14). Figura 6ABC.

El resultado del estudio por hibridación in situ fluorescente (FISH) con sonda de pintado cromosómico total del cromosoma 12 (PCT12), confirmó que el segmento cromosómico involucrado en el rearrreglo corresponde en su totalidad a material del cromosoma 12. Se descartó así la posibilidad de una translocación desbalanceada o una inserción que involucre a otro cromosoma. Cariotipo 46,XX,inv(12)(p12q14).ish inv(12)(p12q14)(wcp12+). Figura 6E. La segunda hibridación fue realizada con dos sondas de enumeración para cromosoma 12 específicas de la región satélite alfa (centromérica), la sonda EN12 que hibrida en 12p11.1-11.2 y la sonda cep12 que hibrida en 12p11.1-q11. Figura 6D. Se confirmó la inversión del

Figura 5. Genealogía Caso Clínico 3: Ovodonante con inv(12)(p12q14). No fue posible ampliar el estudio a los familiares del propósito ya que no hubo interés por parte del propósito y/o la familia.

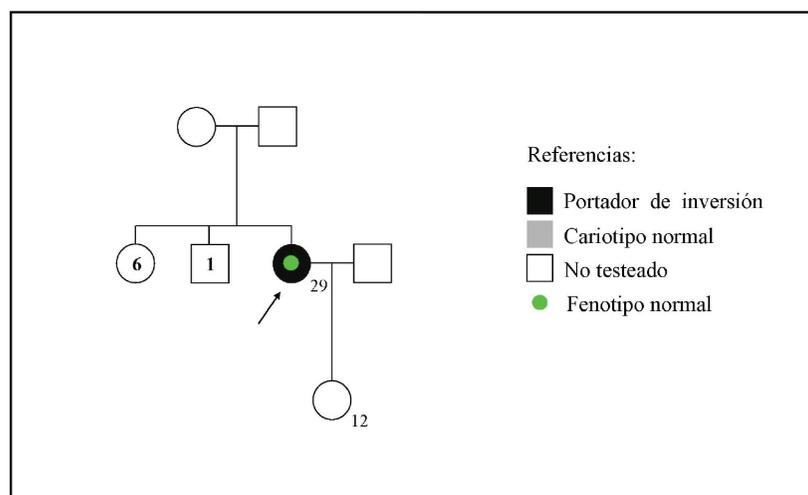
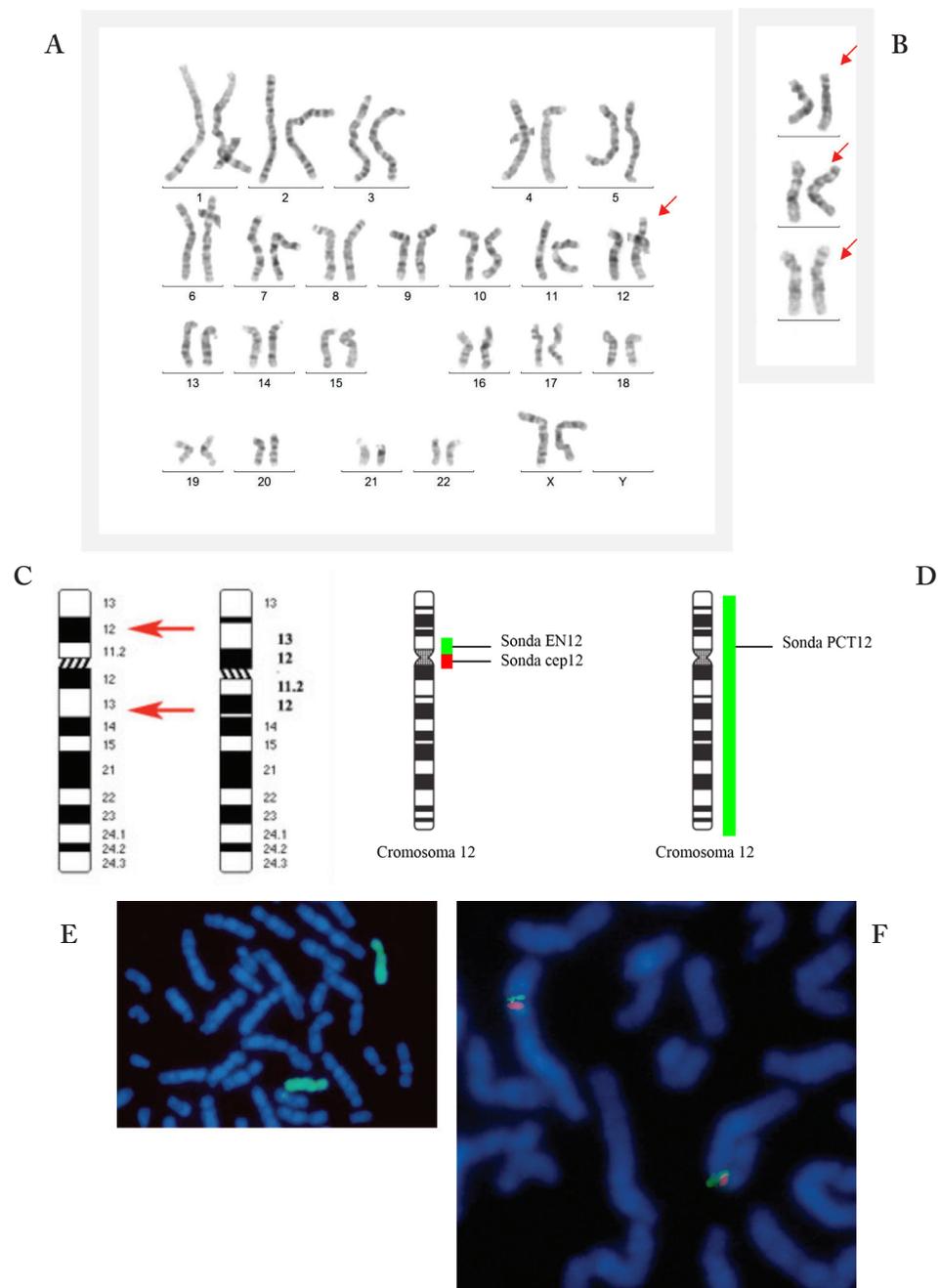


Figura 6. Estudios genéticos de la inv(12)(p12q14). A) Cariograma del propósito a resolución de 400 bandas. Cariotipo, fórmula resumida: 46,XX,inv(12)(p12q14). Cariotipo, fórmula detallada: 46,XX,inv(12)(pter→p12::q14→p12::q14→qter). B) Cariogramas parciales del par cromosómico 12. C) Idiograma parcial exhibiendo en el cromosoma 12 normal (izquierda) los dos puntos de ruptura del fragmento que luego de rotar 180° se reinserta dando origen a la inversión mostrada en el cromosoma afectado (derecha). D) FISH. Idiograma del cromosoma 12 normal indicando las posiciones donde las sondas hibridan. E) FISH. Se observa que la sonda de pintado cromosómico total del cromosoma 12 (PCT12) hibrida en la totalidad del cromosoma invertido. Debido a que la inversión es pericéntrica, la posición del centrómero está cambiada y por lo tanto la morfología cromosómica alterada permite diferenciar el cromosoma afectado (derecha). F) FISH. Se confirma la inversión planteada ya que en el cromosoma 12 normal (izquierda) muestra el patrón de señales esperadas, donde la señal verde que marca en 12p11.1-11.2 (EN12) está más distante del centrómero que la señal roja que marca en 12p11.1-q11 (cep12), mientras que el cromosoma portador de la inversión (derecha) presenta invertido el patrón de señales.





segmento indicado, ya que en el cromosoma 12 normal (izquierda) muestra el patrón de señales esperadas, donde la señal verde que marca en 12p11.1-11.2 está más distante del centrómero que la señal roja que marca en 12p11.1-q11, mientras que el cromosoma portador de la inversión (derecha) presenta invertido el patrón de señales. Figura 6F.

Debido a que la paciente posee coeficiente intelectual normal y no presenta malformaciones se concluye que dicha inversión no genera fenotipo patológico.

DISCUSIÓN

Se presentan 3 casos de inversiones asociadas a los tres fenotipos posibles de una inversión: patológico, dudoso y normal.

El efecto fenotípico de retraso mental y dismorfias varias atribuido a la inv(13)(q22q34) se explicaría debido a la interrupción de genes o a la variación en su actividad por efectos de cambio en la posición, ya que citogenéticamente se trata de una inversión balanceada. De todos modos no se descarta la posibilidad de una microdelección o microduplicación producto del rearrreglo estructural que podría haber generado una pérdida o ganancia de genes. Llama la atención que en la extensa genealogía analizada, no se detectaron cromosomas recombinantes, quizás debido al pequeño tamaño del segmento invertido.

El fenotipo dudoso ejemplificado en el caso de la inversión paracéntrica del cromosoma 6, requiere de estudios de mayor complejidad para poder confirmar o rechazar la asociación inversión-fenotipo patológico. Un estudio de hibridación genómica comparativa o micro array permitiría definir si existe pérdida o ganancia de material genético como microduplicaciones o microdelecciones. Identificando los genes afectados sería posible arribar al diagnóstico del paciente y poder asesorar a los pa-

dres sobre el pronóstico del cuadro clínico del recién nacido.

El fenotipo normal observado en la paciente con inversión pericéntrica del cromosoma 12, con coeficiente intelectual normal y sin malformaciones es el caso más frecuente asociado a inversiones. De todos modos, por presentar una anomalía cromosómica que puede generar cromosomas recombinantes, la paciente no fue seleccionada para ingresar al programa de ovodonación de la clínica consultante. No obstante dicha paciente, sin estudios genéticos previos, había realizado 4 procedimientos de ovodonación en otra clínica de fertilidad.

Teniendo en cuenta que ante un mismo hallazgo citogenético se reportan una gran variedad de manifestaciones que incluyen desde fenotipos con dismorfias y retraso mental hasta otros completamente normales, se realiza una revisión bibliográfica. Se recopilieron numerosos casos publicados de inversiones del cromosoma 13 pericéntricas (Gordon y col, 1993; Habedank, 1982; Brecevic y col, 2000) y paracéntricas (Maltby, 1984), y ninguna se asoció a fenotipo anormal. Sin embargo, este reporte sería la primera descripción de una inversión del cromosoma 13 que confiere fenotipo patológico con retraso mental y dismorfias menores. Respecto a inversiones paracéntricas del cromosoma 6 se reportó el caso de una niña con retraso mental leve y dismorfias menores portadora de una inversión aparentemente balanceada inv(6)(q22qter), que por FISH se demostró delección críptica de la región subtelomérica 6qter (Sanchez y col, 2000), por esta razón, sería necesario un análisis más exhaustivo del paciente presentado. En cuanto a inversiones pericéntricas del cromosoma 12, mientras aquí se presentó un caso con fenotipo normal, en la literatura se reportaron dos casos con fenotipo patológico. Ghorbela y col en 2013 presentaron una inversión con puntos de ruptura muy similares inv(12)(p12q12)



en un paciente con fenotipo patológico de azoospermia idiopática no obstructiva; y Lagier Tourenne y col en 2004 presentaron dos primos con trisomía parcial del brazo largo y monosomía del brazo corto del cromosoma 12 debido a la presencia de recombinantes de una inversión familiar; comparando estos pacientes con 21 casos de cromosomas recombinantes publicados.

Finalmente se resalta con este trabajo la importancia del análisis de la genealogía mediante la valoración clínica y los estudios genéticos para lograr asociar una anomalía genética al fenotipo observado. Destacando la participación de la citogenética molecular para confirmar las sospechas de la citogenética clásica, alcanzar un diagnóstico de certeza y consecuentemente ofrecer un asesoramiento genético más preciso. Recordando que en algunos casos es necesario acceder a estudios de mayor complejidad para asociar el fenotipo al rearrreglo cromosómico.

REFERENCIAS

1. Balíček P. Paracentric inversions of human chromosomes and their risks. *Cas Lek Cesk.* 143(1):35-8, 2004.
2. Bateman BG y col. Pregnancy wastage associated with paracentric inversion of chromosome 13. 1986.
3. Brecevic L y col. Tandem triplication of chromosome 13q14 with inverted interstitial segment in a 4 year old girl. *J Med Genet* 37:964-967, 2000.
4. Ghorbela SB y col. Pericentric inversion of chromosome 12 [inv(12)(p12q12)] associated with idiopathic azoospermia in one infertile Tunisian man. *Biochemical and Biophysical Research Communications* Volume 432(3): 472-474, 2013.
5. Gordon PL y col. Elucidation of the centromere involvement in an inversion (13) by fluorescent in situ hybridization. *J Med Genet.* May; 30(5): 414-416, 1993.
6. Gray J y col. Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. *Diabetes* 55:3366-3371, 2006.
7. Habedank M. Familial pericentric inversion of chromosome 13 resulting in duplication 13q22-qter. *J Med Genet.* June 19(3): 227-229, 1982.
8. Kuforjii TA y col. Paracentric inversion of chromosome 7 (46,XX,inv(7)(q21.2q22)) in a newborn with hypoplastic left heart syndrome. *American Journal of Human Genetics* 55:Suppl.3, 1994.
9. Lagier-Tourenne C y col. Two cousins with partial trisomy 12q and monosomy 12p recombinants of a familial pericentric inversion of the chromosome 12. *Am J Med Genet A.* Feb 15;125A(1):77-85, 2004.
10. Maltby E. Familial pericentric inversion (13) detected by antenatal diagnosis. 1984.
11. Sanchez L y col. Cryptic 6q subtelomeric deletion associated with a paracentric inversion in a mildly retarded child. *Am J Med Genet,* Dec 11;95(4):336-8, 2000.
12. Stipoljev F1 y col. Prenatal diagnosis of pericentric inversion homozygosity for chromosome 9. *J Obstet Gynaecol* Feb;34(2):189-90, 2014.

RESUMEN

Las inversiones son reordenamientos intracromosómicos originados por dos rupturas en un cromosoma seguidas de la re inserción del fragmento rotado en 180°. Dependiendo si involucra o no al centrómero pueden ser pericén-



tricas o paracéntricas. La incidencia es 0.09 a 0.49/1.000. Las inversiones son rearrreglos estructurales aparentemente equilibrados, por lo que la mayoría de los individuos portadores tienen fenotipos normales y una minoría tienen fenotipos patológicos (probablemente por alteración en la secuencia de genes o variación en la función de éstos por efectos de cambio de posición).

Se presentan tres casos de inversiones detectadas por la técnica de Bando G y confirmadas por Hibridación *In Situ* Fluorescente (FISH).

Caso 1: INVERSION PARACÉNTRICA FAMILIAR DEL CROMOSOMA 13 ASOCIADA A RETRASO MENTAL Y DISMORFIAS. El exhaustivo análisis del árbol genealógico y el estudio cromosómico al mayor número posible de individuos permitió confirmar la asociación *inversión/fenotipo patológico* en este grupo familiar. 13 de 17 miembros son portadores de $inv(13)(q31q32)inh.ish\ inv(13)(q31q32)(wcp13+)$.

Caso 2: INVERSION PARACÉNTRICA DEL CROMOSOMA 6 DE NOVO EN RECIÉN NACIDO CON RETRASO MADURATIVO GLOBAL Y RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO. En este caso no es posible adjudicar que, el fenotipo afectado se deba a la inversión. Cariotipo: $46,XY,add(6)(q21)dn.ish\ inv(6)(q21q27)(wcp6+)$.

Caso 3: INVERSION PERICÉNTRICA DEL CROMOSOMA 12 EN OVODONANTE. Dicha inversión no parece tener efecto sobre el fenotipo, ya que es una paciente con coeficiente intelectual normal y no presenta malformaciones congénitas. Cariotipo: $46,XX,inv(12)(p12q14).ish\ inv(12)(p12q14)(wcp12+)$.

Este reporte de casos muestra los tres fenotipos posibles de una inversión: patológico, dudoso y normal. Es el primer reporte de una $inv(13)$ que confiera fenotipo patológico.

Palabras clave: inversiones cromosómicas, Bando G, fenotipo, rearrreglo estructural, hibridación *in situ* fluorescente.

SUMMARY

The inversions are intrachromosomal rearrangements which occur when a single chromosome undergoes two breaks and the region between it's rotates 180 degrees before rejoining. Depending on whether or not it include the centromere, they can be pericentric or paracentric. The incidence is 0.09 to 0.49/1,000. The inversions are apparently balanced structural rearrangements, so the most of the carrier individuals show normal phenotypes and a minority have pathological phenotypes (probably due to variation in their function due to changes in position).

Three cases of inversions detected by the G Banding technique and confirmed by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) are presented.

Case 1: FAMILIAR PARACENTRIC INVERSION OF CHROMOSOME 13 ASSOCIATED WITH MENTAL RETARDATION AND DISMORPHIA. *The exhaustive analysis of the pedigree and the chromosomal study to the greatest possible number of individuals confirmed the inversion/pathological phenotype association in this family group. 13 of 17 members are carriers of $inv(13)(q31q32)inh.ish\ inv(13)(q31q32)(wcp13+)$.*

Case 2: PARACENTRAL INVERSION DE NOVO OF CHROMOSOME 6 IN NEWBORN WITH GLOBAL MATURITY DELAY AND DELAY OF INTRAUTERINE GROWTH. *In this case it is not possible to adjudge that, the affected phenotype is due to the inversion. Karyotype: $46,XY,add(6)(q21)dn.ish\ inv(6)(q21q27)(wcp6+)$.*

Case 3: PERICENTRIC INVERSION OF CHROMOSOME 12 IN OVODONANT. *This inversion does not seem to have an effect on the phenotype, since it*





is a patient with normal IQ and does not present congenital malformations. Karyotype: 46,XX,inv(12)(p12q14).ish inv(12)(p12q14)(wcp12+).

This case report shows the three possible phenotypes of an inversion: pathological,

questionable and normal. It is the first report of an inv(13) that confers pathological phenotype.

Key words: chromosomal inversion, G Banding, phenotype, structural rearrangement, fluorescence in situ hybridization.

