

Centro Provincial de Genética Villa Clara

## Lyonización desfavorable. A propósito de una familia con retinosis pigmentaria

Dr. Rubén Rangel Fleites,<sup>1</sup> Dr. Noel Taboada Lugo,<sup>2</sup> Dr. Carlos Lima León<sup>3</sup> y Téc. Gladys Membrides Pérez<sup>4</sup>

### Resumen

Durante muchos años la expresión de los genes ligados al cromosoma x representó una incógnita para los genetistas. Si bien los varones poseen sólo una copia de cada gen ligado al x, en tanto que las mujeres tienen dos, la cantidad de producto formado por un solo alelo en el varón o por un par de alelos en la mujer era equivalente. Finalmente esto fue explicado con la formulación del principio de inactivación del cromosoma x, que conlleva a tres consecuencias importantes: compensación de dosis, mosaicismo y variabilidad de expresión en heterocigotas. Una heterocigota manifiesta, en la que el alelo deletéreo se localiza en el cromosoma x activo y el alelo normal en el x inactivo, en todas o la mayor parte de las células constituye un ejemplo de lo que se conoce como lyonización desfavorable. Se ha descrito este fenómeno en muchos trastornos ligados al x incluyendo la ceguera al color, la hemofilia A y B, la distrofia muscular de *Duchenne* y varios trastornos oculares ligados al x. Se realizó el estudio clínico genético de una familia con diagnóstico de retinosis pigmentaria típica de herencia recesiva ligada al cromosoma x, en la que se manifiesta el fenómeno de lyonización desfavorable.

*Palabras clave:* mosaicismo; cromosoma x; retinitis pigmentosa / genética.

Durante muchos años la expresión de los genes ligados al cromosoma x representó una incógnita para los genetistas. Si bien los varones poseen sólo una copia de cada gen ligado al x, en tanto que las mujeres tienen dos, la cantidad de producto formado por un solo alelo en el varón o por un par de alelos en la mujer era equivalente.

Estas observaciones fueron finalmente explicadas con la formulación del principio de inactivación del x, conocido también como la hipótesis de *Mary Lyon* debido a que fue originalmente propuesta por ella en 1961. De manera breve, el principio tiene tres puntos:

1. En las células somáticas de las hembras de mamíferos sólo un cromosoma es activo. El otro permanece condensado e inactivo, y aparece en las células en interfase como cromatina sexual.
2. La Inactivación ocurre a principio de la vida embrionaria.
3. En cada una de las células somáticas femeninas, el cromosoma x inactivo puede ser de origen materno o paterno de manera aleatoria pero, una vez realizada, la decisión es permanente.

Ello conlleva a tres consecuencias importantes desde el punto de vista genético y clínico: compensación de dosis, mosaicismo y variabilidad de expresión en heterocigotas. ¿En qué consisten?

1. La inactivación del x proporciona una explicación para la compensación de dosis, ya que el cromosoma x inactivo se condensa por completo y, con pocas excepciones, sus genes no se transcriben.
2. Las mujeres poseen dos poblaciones celulares, en las que uno u otro cromosoma x es el activo. En otras palabras: las mujeres son mosaicos con respecto a los genes ligados al cromosoma x.
3. Debido a que la Inactivación es aleatoria pero se establece en una etapa del desarrollo cuando el embrión tiene sólo alrededor de 16 a 64 células, las mujeres portadoras poseen proporciones variables de células en las cuales un alelo particular es activo, y por tanto, exhiben fenotipos variables.
4. La variación clínica en la expresión de trastornos ligados al x en heterocigotas puede ser extrema, desde individuos enteramente normales a individuos con manifestaciones completas del defecto.

Una heterocigota manifiesta, en la que el alelo mutado se localiza en el cromosoma x activo y el alelo normal en el x inactivo, en todas o la mayor parte de las células constituye un ejemplo de lo que se conoce como lyonización desfavorable o inactivación desfavorable o desafortunada del cromosoma x.<sup>1,2</sup> Se ha descrito este fenómeno en muchos trastornos ligados al x incluyendo la ceguera al color, la hemofilia A y B, la distrofia muscular de *Duchenne* y varios trastornos oculares ligados al x como la retinosis pigmentaria (RP) y otras distrofias retinianas hereditarias.<sup>3-6</sup>

La RP pertenece al grupo de las retinopatías pigmentarias, las que representan un grupo de enfermedades genéticas, caracterizadas por la pérdida progresiva de los fotorreceptores y del funcionamiento del epitelio pigmentario de la retina, asociada a depósitos de pigmentos visibles en el fondo de ojo.<sup>6-9</sup>

## Presentación de la familia

En la mayoría de los estudios realizados, los distintos autores coinciden en que la RP con herencia recesiva ligada al cromosoma x es por lo general la más incapacitante y de progresión más rápida entre todas las formas no sindrómicas de RP,<sup>10-11</sup> lo que se pudo constatar al realizar el estudio de esta familia, con sólo una paciente femenina afectada, ésta con un debut muy tardío y evolución más benigna que el resto de los familiares afectados, todos varones, éstos con una edad de comienzo precoz y una evolución muy desfavorable, a lo que se añade la no-evidencia de la transmisión del gen de manera directa de padre a hijo varón, tal como se aprecia en la caracterización clínica de los casos y en la genealogía que aparece en la figura 1.

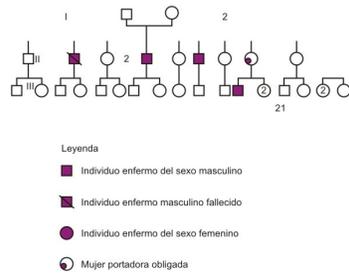


Fig. 1. Árbol genealógico.

### Caracterización clínica de los casos afectados: caso II-2

Edad de fallecimiento: 72 años.

Edad de debut: infancia.

AV: nula AO desde los 50 años.

Caso II - 4

Edad de debut: infancia temprana.

Edad: 82 años.

AV: nula AO desde los 38 años.

Caso II - 6

Edad: 78 años.

AV: nula AO desde los 45 años.

Caso III - 21

Edad: 25 años.

Edad de debut: 8 años.

ERG - plano.

AV: OD: 0.1 OI: 0.1C.V: (fig. 2).

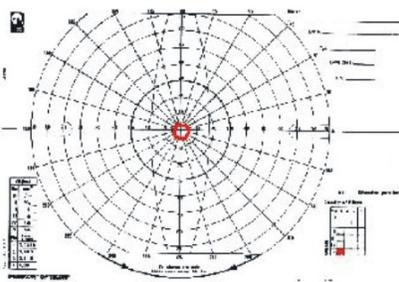


Fig. 2. Caso III-21.

Caso III - 29

Edad: 28 años

Edad de debut: 7 años.

ERG - plano.

AV: OD: nula y OI: 0.1

CV: (fig. 3).

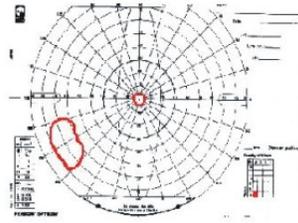


Fig. 3. Caso III-29.

Caso II - 10 (propósito)

Edad: 68 años.

Edad de debut: 56 años.

ERG - plano.

AV: OD: 0.5 y OI: c. dedos (miopía elevada) ambliope.

CV: (fig. 4).

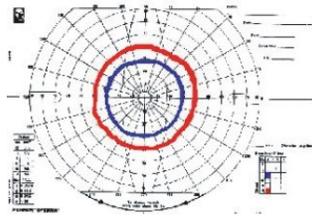


Fig. 4. Caso II-10.

## Comentario

Se asume que la familia motivo del presente trabajo presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma x , donde se pudo justificar la presencia de la enfermedad en el propósito (II-10) por tener inactivo en la mayoría de sus células el cromosoma x con el alelo salvaje, y activo el que posee el alelo mutado, es decir, por presentarse en ella el fenómeno de lyonización desfavorable, lo que puede explicar el debut más tardío y la menor severidad de la enfermedad en la paciente con respecto a los demás miembros de la familia como se evidenció en la caracterización clínica de estos.

Se hace evidente la importancia de realizar estudios de genética molecular, ante las dificultades que pudieran presentarse para un diagnóstico clínico genético correcto en los trastornos con herencia ligada al x con individuos heterocigotos manifiestos y autosómica dominante con penetrancia reducida.

## Summary

**Unfavorable Lyonization. Apropos of a family with retinitis pigmentosa**

During many years the expression of the genes linked to x chromosome has been a mystery for geneticists. Men have only one copy of each gene linked to x chromosome, whereas women have two. The amount of product formed by only one allele in males, or by a couple of alleles in females was equivalent. Finally, this was explained with the formulation of the principle of inactivation of x chromosome that has 3 important consequences: dose compensation, mosaicism and variability of expression in heterocygotes. A manifested heterocygote, in which the deleterious allele is located in the active x chromosome and the normal allele in the inactive x chromosome, in all or most part of the cells, is an example of what is known as unfavorable lyonization. This phenomenon has been described in many disorders linked to x chromosome, including blindness to color, hemophylia A or B, Duchenne's muscular dystrophy and various ocular disorders linked to x chromosome. A clinical genetical study of a family with diagnosis of typical retinitis pigmentosa of recessive heredity linked to x chromosome, where the phenomenon of unfavorable lyonization is present, was conducted.

*Key words:* Mosaicism, x chromosome, retinitis pigmentosa/genetics.

## Referencias bibliográficas

1. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's genética médica. 10 ma edición. España: Marbán Libros; 2001.p. 223-34.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Clinicals cytogenetics disorders of the autosomas and the sex chromosomes. In: Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th ed Philadelphia: WB Saunders 2001.
3. Ayuso C, Baiget M, Palau F, Volpini V. Patología molecular hereditaria. En: Patología Médica vol 2. Barcelona: ESPAXS; 2000. p. 1117-93.
4. Hardcastle AJ. Evidence for a new locus for X-linked retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Cis; 2000;14(8):2080-6.
5. Heckenlively JR, Daiger SP. Hereditary retinal and chroidal degenerations. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Principles and practice of medical genetics vol 3. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 3555-93.
6. Dystrophies hereditaires de la retine. Retinopathie pigmentaire; 2001. URL disponible en: <http://www.snof.org/maladies/pigmentaire.html>
7. Retinitis pigmentosa; 2001. URL disponible en: <http://www.retinosis.org/old/librorp/inicio.htm>
8. Retinitis pigmentosa; 2000. URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/00102.htm>
9. Peláez O, Herrera M, Mendoza MA, Paz G. Una década prodigiosa. Av Med Cuba. 2001;25:28-31.
10. Millan-Salvador JM. La retinosis pigmentaria en la comunidad valenciana: epidemiología y genética; 2000. URL disponible en: <http://www.retinosis.org/articulo.php?sec=medicina&doc=tesis.htm#4>
11. Dyce A, Mapolón Y, Dyce B. Herencia de la retinosis pigmentaria en la provincia Camagüey. Rev Cubana Oftalmol.1999;12(1):58-62.

Recibido: 6 de agosto de 2004. Aprobado: 29 de abril de 2005.

*Dr. Rubén Rangel Fleites.* Centro Provincial de Genética Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

<sup>1</sup> **Especialista de I Grado en Oftalmología. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Vila Clara.**

<sup>2</sup> **Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de I Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética de Villa Clara. Profesor Instructor ISCM de Villa Clara.**

<sup>3</sup> **Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Especialista de I Grado en Oftalmología. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Villa Clara.**

<sup>4</sup> **Técnico en Optometría y óptica. Centro Provincial de Retinosis Pigmentaria de Villa Clara.**