

## Presentación de caso

### Manifestaciones fenotípicas de un caso con sospecha clínica de trisomía parcial del cromosoma 9p

### Phenotypical manifestations of a case with clinical suspicious of partial trisomy of chromosome 9p

Dra. Elayne Esther Santana Hernández<sup>1</sup>, Dr. Víctor Jesús Tamayo Chang<sup>1</sup>, Dra. Gisel Pérez Breff<sup>2</sup>, Dra. Vivian Susana Guerra Batista<sup>2</sup>, Lic. Amarilis López Sánchez<sup>1</sup>.

1. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba.
2. Centro Municipal de Genética Médica. Mayarí. Cuba.

## RESUMEN

**Fundamento:** Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales, esta última puede producirse por duplicación parcial o total de un cromosoma, como se describe en la trisomía parcial 9p. Los afectados por esta cromosopatía, se caracterizan por hipotonía, discapacidad intelectual, retraso sicomotor, malformaciones craneofaciales distintivas, anomalías de manos y pies. **Objetivo:** Ilustrar debido a su rareza un caso de cromosopatía. **Presentación de caso:** Se describen las manifestaciones fenotípicas de un niño de dos años, con diagnóstico clínico, de una trisomía parcial 9p, con un cariotipo no balanceado definido por la siguiente fórmula: 47,XY+(mar). **Conclusiones:** Se concluyen con los estudios realizados que este paciente presenta una trisomía de *novo* en línea pura; aún sin diagnóstico confirmado por estudio molecular por hibridación *in situ* fluorescente (FISH), fue necesario el diagnóstico clínico precoz para intervención temprana y brindar asesoramiento genético a la familia.

**DeCS:** TRISOMÍA; CROMOSOMAS HUMANOS PAR 9; ABERRACIONES CROMOSÓMICAS; TRASTORNOS DE LOS CROMOSOMAS; SÍNDROME DE DOWN.

**Palabras clave:** Trisomía, trisomía cromosoma 9p, aberraciones cromosómicas, síndrome de Rethore, trastornos de los cromosomas; síndrome de Down.

## SUMMARY

**Background:** Chromosome anomalies can be either numeric or structural; this last one can be reproduced by partial or total duplication of a chromosome, as described in the trisomy of chromosome 9p. The ones affected by this chromosopathy are characterized by hypotonia, intellectual incapacity, psychomotor retardation, distinctive craniofacial malformations and foot and hands anomalies. **Objective:** To illustrate, due to it's a case of chromosopathy. **Case presentation:** There are described the phenotypical manifestations of a two-year-old child with clinical diagnosis of partial trisomy 9p with a non balanced karyotype defined by the formula: 47,XY+(mar). **Conclusion:** This patient is suffering from a *novo* trisomy in pure line; having non confirmed diagnosis by molecular study by fluorescent hybridation in situ (FISH), it was necessary the early clinical diagnosis for early intervention and for giving genetic upgrading to the family.

**MeSH:** TRISOMY; CHROMOSOMES HUMAN PAIR 9; CHROMOSOME ABERRATIONS; CHROMOSOME DISORDERS; DOWN SYNDROME.

**Keywords:** Trisomy, Trisomy 9p chromosome, chromosome aberrations, Rethore syndrome, chromosome disorders; Down syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La trisomía 9p fue reportada originalmente en 1970 por Rethore y descrita cinco años más tarde por Centerwaly Beatty de Sana; es considerada una de las trisomías parciales de mayor ocurrencia, donde el segmento trisómico heredado, puede proceder de una translocación recíproca en uno de los progenitores <sup>1-3</sup>; sin embargo la mayoría de los casos reportados se presenta de forma esporádica <sup>3</sup>.

Se refieren características constantes como son la discapacidad intelectual variable, frente amplia de forma triangular, hipertelorismo ocular, puente ancho nasal, hipotonía, acompañadas estas características de retraso sicomotor evidente, en ocasiones alteraciones cerebrales, con microcefalia, comisura bucal hacia abajo y la hipoplasia de la falange distal, hipoplasia ungueal y otras manifestaciones que comprometen esqueleto, corazón, riñón y genitales <sup>2-4</sup>.

Se describe el caso clínico de un transicional que desde la etapa de recién nacido fue sugestivo su aspecto físico, en la etapa de lactante presentó hipotonía, retraso sicomotor y mantenía las mismas dismorfias, faciales y en las extremidades, características fenotípicas que figuraban ser esta cromosopatía, por lo que se indicó análisis cromosómico, con citología convencional a 400 bandas y en 17 metafases realizó el diagnóstico 47,XY+(mar) un cariotipo no balanceado. Se realizó otro estudio a los 14 meses, con alta resolución a 800 bandas en que se ratificó el mismo resultado.

Durante el seguimiento en el transcurso de dos años, se le tomaron fotos para compararlas en el tiempo y con otros casos, logrando delinear bien el fenotipo se llegó al diagnóstico clínico de una trisomía parcial en el brazo corto del cromosoma 9p. El interés en este artículo radica en la importancia del método clínico por técnica comparativa o de patrón para orientar el diagnóstico clínico, ya que en todos los laboratorios no se cuenta con técnica citogenética de marcaje de cromosomas mediante la cual estos son hibridados con sondas que emiten fluorescencia, hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Siendo necesario llegar al diagnóstico clínico para el asesoramiento genético de estas familias y su tratamiento precoz.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Se presenta un transicional de dos años de edad, que desde recién nacido a los nueve días, fue remitido de su área de salud de la neonatología de su municipio por las dismorfias craneofaciales y en las extremidades como fueron: cabeza en dolicocefalia, fontanela posterior amplia y anterior que llega hasta la metópica, con sutura sagital muy prominente, cara pequeña hendiduras palpebrales hacia abajo, epicanto interno, hipertelorismo, puente nasal ancho, *filtrum* largo, cuello largo, arañadactilia de manos y pies (este último con pliegues gruesos y profundos en la planta).

Antecedente prenatal: ninguno.

Antecedentes natales: parto distócico inducido a las 41 semanas de gestación. El peso al nacer fue de 4700 g, talla de 52 cm y circunferencia cefálica de 32 cm, presenta hipocalcemia, succión débil, poliglobulia, por lo que permanece en la incubadora por dos días.

Al examen físico se observó las dismorfias cráneo-faciales y en extremidades, acompañado de hipotonía severa, se indicó estudio cromosómico convencional cariotipo en sangre periférica, impresiona por el aspecto del fenotipo una alteración cromosómica, se indicó seguimiento cada tres meses para evaluar el desarrollo sicomotor.

Valoración del desarrollo sicomotor cada tres meses:

- Con tres meses mantiene hipotonía, e iguales dismorfias craneofaciales en manos y pies.

- Con seis meses no gira sobre el abdomen si trata de incorporarse, no se sostiene sentado ni con apoyo, evidente el retraso en el desarrollo sicomotor y con el diagnóstico de un cariotipo no balanceado 47,XY+(mar) se indica fisioterapia y rehabilitación.
- Con nueve meses gira sobre el abdomen.
- Con un año logra mantenerse sentado con apoyo.
- Con 16 meses se mantiene parado con apoyo y dice monosílabos.
- Con dos años da pasos con apoyo, balbucea mamá y papá. Evaluación ponderal, circunferencia cefálica de 46 cm (-2DS) y talla de 85 cm (10.<sup>mo</sup> percentil).

En el examen físico se describen iguales dismorfias craneofaciales que al nacimiento. Este paciente presenta características bien distinguibles, frente amplia, implantación alta del cabello, prominencia central en forma de triángulo, epicanto interno, hendiduras palpebrales hacia abajo, con nariz ancha y bulbosa, *filtrum* largo, comisura de los labios hacia abajo, con labios gruesos, orejas pequeñas en rotación posterior en copa.



**Figura 1.** Se observan las características faciales.

En las extremidades llama la atención el tamaño de los dedos de manos y pies, las manos siempre en forma de puño con pliegues gruesos al igual que los pies.



**Figura 2.** Aspecto dismórficos en los pliegues de manos y pies.

### Estudios realizados

- Estudio cromosómico cariotipo convencional a 400 bandas, cariotipo en sangre periférica.

Fueron estudiadas microscópicamente un total de 30 células por muestra. En el análisis cromosómico del niño se encontró un número de 47 cromosomas; identificándose con la técnica de bandas G una porción de un cromosoma en exceso, descrito con la fórmula cromosómica cariotipo 47,XY+(mar).

- Se realizó estudio alta resolución a 800 bandas sin lograrse definir a qué cromosoma pertenece el marcador encontrado en todas las metafases.

Los estudios cromosómicos de los progenitores fueron normales.

Cariotipo madre: 46, XX.

Cariotipo padre: 46, XY.

Se utilizó técnica comparativa o de patrón con fotos de este paciente y otros también estudiados con diagnóstico por citogenética molecular, se consultó bibliografía actualizada, se buscaron otros casos publicados y se discutió con otros especialistas en genética clínica, todos coincidieron que por las características fenotípicas este paciente presenta una trisomía parcial 9p.

## DISCUSIÓN

Las características clínicas más comunes de la trisomía parcial 9p en este paciente, incluyendo los parámetros de crecimiento y desarrollo retrasados, la discapacidad intelectual variable, las características faciales típicas, coinciden con las características referidas por otros autores<sup>1-4</sup>.

En la búsqueda de la bibliografía no se encontró explicación definida de por qué la trisomía 9 es la cuarta anomalía más frecuente en recién nacidos después de la trisomía 21, 18 y 13. También la alta frecuencia de trisomía 9 puede ser que se deba a la existencia de puntos de ruptura cromosómicos especialmente frágiles en una o más regiones del brazo corto del cromosoma como se describe en la literatura consultada<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico de este desorden se basa en el estudio cromosómico de células obtenidas a partir de una muestra de sangre periférica mediante técnicas de Giemsa, bandas GTG, e hibridación *in situ* fluorescente (FISH), complementadas por la hibridación genómica comparada (CGH), que permite determinar la región del cromosoma 9 implicada y su tamaño, así como otras técnicas más novedosas como el micro array<sup>5-7</sup>. Para el caso presentado, los estudios de FISH y CGH (no realizados aún) permitirían una caracterización molecular de la anomalía cromosómica observada<sup>7</sup>.

Al examinar el fenotipo de este paciente y el de otros enfermos, de diferentes anomalías citogenéticas del cromosoma 9, se corrobora lo ya mencionado por otros autores, sobre la existencia de una región crítica, 9p22 a p24, para el síndrome 9p<sup>6</sup>.

El pronóstico de los pacientes con trisomía parcial 9p es muy variable; el grado de discapacidad intelectual se describe de moderado a severo<sup>8</sup>. La asociación de cardiopatías, defectos renales, afecciones neurológicas como la aparición de crisis epilépticas pueden influir en la evolución de esta patología<sup>9</sup>.

## CONCLUSIONES

Se concluye con los estudios realizados, que este paciente presenta una trisomía de *novo* en línea pura, aún sin diagnóstico confirmado por estudio molecular por FISH, fue necesario el diagnóstico clínico precoz para intervención temprana y brindar el asesoramiento genético a la familia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abreu LS, Brassesco MS, Moreira ML, Pina-Neto JM. Case report. Familial balanced translocation leading to an offspring with phenotypic manifestations of 9p syndrome. Genet Mol Res [Internet]. 2014 Jun 9 [cited 18 Sep 2014];13(2):4302-10. Available from: <http://www.geneticsmr.com/articles/3244>
2. Stagi S, Lapi E, Seminara S, Guarducci S, Pantaleo M, Giglio S, et al. Long-term auxological and endocrinological evaluation of patients with 9p trisomy: a focus on the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. BMC Endocr Disord [Internet]. 2014

- Jan [cited 18 Sep 2014];14:3. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893409/>
3. Lyons MJ, Fuller JD, Montoya Mdel C, DuPont BR, Holden KR. Unbalanced translocation involving partial trisomy 9p and partial monosomy yq with neurodevelopmental delays. *J Child Neurol* [Internet]. 2013 Apr [cited 15 Sep 2014]; 28(4):524-6. Available from: <http://jcn.sagepub.com/content/28/4/524.long>
  4. Recalcati MP, Bellini M, Norsa L, Ballarati L, Caselli R, Russo S, et al. Complex rearrangement involving 9p deletion and duplication in a syndromic patient: genotype/phenotype correlation and review of the literature. *Gene* [Internet]. 2012 Jul [cited Sep 2014]; 502(1):40-5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037811191200443X>
  5. Bouhjar IB, Hannachi H, Zerelli SM, Labalme A, Gmidène A, Soyah N, et al. Array-CGH study of partial trisomy 9p without mental retardation. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2011 Jul [cited 15 Sep 2014];155A(7):1735-9. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.34044/abstract;jsessionid=4868C47FADB96E3DF05F4809663BD7D0.f04t02>
  6. Kowalczyk M, Tomaszewska A, Podbiół-Palenta A, Constantinou M, Wawrzkiwicz-Witkowska A, et al. Another rare case of a child with de novo terminal 9p deletion and co-existing interstitial 9p duplication: clinical findings and molecular cytogenetic study by array-CGH. *Cytogenet Genome Res.* 2013 [cited 15 Sep 2014];139(1):9-16. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/342165>
  7. Woo KS, Kim KE, Kwon EY, Kim JP, Han JY. A case of partial trisomy 9pter --&gt; q13 due to paternal balanced translocation t (9;21) (q13;q21). *Korean J Lab Med* [Internet]. 2008 Apr [cited 15 Sep 2014]; 28(2):155-9. Available from: <http://www.annlabmed.org/journal/viewJournal.html?year=2008&vol=28&page=155>
  8. Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, Helmy NA, Aglan MS, El Gammal M, et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. *Genet Couns* [Internet]. 2007; [cited 15 Sep 2014];18(1):29-48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515299>
  9. Littooj AS, Hochstenbach R, Sinke RJ, van Tintelen P, Giltay JC. Two cases with partial trisomy 9p: molecular cytogenetic characterization and clinical follow-up. *Am J Med Genet* [Internet]. 2002 Apr 22 [cited 15 Sep 2014]109(2):125-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11977161>

Recibido: 23/09/2014

Aprobado: 28/12/2014