

TRISOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 22, A PROPÓSITO DE UN CASO

CHROMOSOME 22 PARTIAL TRISOMY, A CASE REPORT

CROMOSSOMA DE TRISSOMIA PARCIAL 22, A PROPÓSITO DE UM CASO

GIANNA KEMBERLEE SERRANO CONCHA¹, BEATRIZ URBANA SALAZAR CARVAJAL¹

¹ Hospital del niño "Francisco de Ycaza Bustamante", Guayaquil, Ecuador

Resumen

El cromosoma 22 representa el 1,6-1,8% del total del ADN genómico. La trisomía 22 es una aneuploidía frecuentemente letal y una de las causas más comunes en los abortos espontáneos, su supervivencia es extremadamente limitada. En algunos casos el trastorno afecta únicamente a algunas células, mientras que el resto tiene una dotación cromosómica normal (mosaicismo), en la mayoría de estos pacientes la supervivencia es más elevada y las malformaciones menos graves. La inconsistencia en cuanto al fenotipo en los casos reportados, provoca confusión en cuanto al diagnóstico como una entidad específica, se pueden asociar malformaciones cardíacas, renales, entre otras. Pero la mayoría de las veces presentan características individuales y únicas por lo que es difícil estimar su incidencia dado que frecuentemente se queda sin diagnosticar. El objetivo del presente estudio es evidenciar la influencia fenotípica que nos lleva al diagnóstico diferencial de esta enfermedad con los diferentes síndromes morfo genéticos involucrados en la alteración del cromosoma 22. Se presenta un caso clínico cuya descripción fenotípica esta poco relacionada a la detección genética realizada durante su estudio; cabe referir entonces que con el advenimiento de las técnicas modernas de bandeado cromosómico, ha sido posible determinar citogenéticamente la trisomía 22 en unos casos, pero no en otros con fenotipo similar; destacamos así la importancia de la ecografía en el primer trimestre de la gestación como método complementario para la detección, ya que únicamente el 3% de las parejas tienen factores de riesgo identificables antes del embarazo, y el estudio fundamentado en la edad materna identificaría sólo el 30% de las trisomías autosómicas.

PALABRAS CLAVE: fenotipo, trisomía, aneuploidía, morfogenéticos.

Abstract

Chromosome 22 represents 1,6-1,8% of the total genomic DNA. It's an aneuploidy, frequently lethal and one of the most common cause of spontaneous miscarriages, its survival rates are extremely limited. In some cases this disorder affects only a few cells while the rest have a normal chromosomal display (mosaicism). In the majority of these patients the survival is elevated and the malformation are less severe. The inconsistency of the phenotype in the reported cases causes confusion in the diagnosis. Cardiac, renal and many others are the malformations associated with this disorder, but most of the time it presents with unique characteristics and that makes it difficult to estimate its incidence as it goes undiagnosed. The objective of this paper is to determinate the phenotypic influence that leads us to a differential diagnoses with other morfo-genetic disorders of chromosome 22. A clinical case is presented which phenotypic description is unrelated to the genetic detection performed during the study. Because of this presentation we conclude that with new techniques such as chromosomal banding its possible to determinate cytogenetically 22 trisomies in some cases but not in those with similar phenotype. It is important to remark the need for ultrasounds studies in the first trimester of gestation as a complementary method to the detection because only 3% of the couples have identifiable risk factor before pregnancy and the study based on the maternal age only detects 30% of cases.

KEYWORDS: fenotype, trisomy, aneuploidy, morpo genetic disorders.

Resumo

O cromossoma 22 representa 1,6-1,8% do ADN genético total. A trissomia do 22 é uma aneuploidia frequentemente letal e uma das causas mais comuns nos abortos espontâneos, sua sobrevida é extremamente limitada. Em alguns casos, o distúrbio afeta apenas algumas células, enquanto o restante tem uma dotação cromossômica normal (mosaicismo); na maioria desses pacientes, a sobrevida é maior e as malformações são menos graves. A inconsistência em relação ao fenótipo nos casos relatados, causa confusão quanto ao diagnóstico como entidade específica, pode estar associada a malformações cardíacas, renais, entre outras. Mas na maioria das vezes eles apresentam características individuais e únicas, por isso é difícil estimar sua incidência, uma vez que frequentemente permanece sem diagnóstico. O objetivo do presente estudo é demonstrar a influência fenotípica que nos leva ao diagnóstico diferencial desta doença com as diferentes síndromes morfogênicas envolvidas na alteração do cromossomo 22. Um caso clínico é apresentado cuja descrição fenotípica é pouco relacionada à detecção genética feita durante seu estudo; Vale ressaltar que, com o advento das modernas técnicas de bandeamento cromossômico, foi possível determinar citogeneticamente a trissomia do 22 em alguns casos, mas não em outros com um fenótipo similar; destaca-se a importância da ultrassonografia no primeiro trimestre da gestação como método complementar de detecção, uma vez que apenas 3% dos casais possuem fatores de risco identificáveis antes da gestação, e o estudo baseado na idade materna identificaria apenas o 30% de trissomias autossômicas.

PALAVRAS-CHAVE: fenótipo, trissomia, aneuploidia, morfogenética.

INTRODUCCIÓN

La trisomía 22 es un síndrome poco frecuente, se observa en 1/30.000-1/50.000 nacidos vivos, y se encuentra en el 6% de los especímenes estudiados en los abortos espontáneos.¹⁻³ Los sujetos vivos afectados de esta trisomía presentan retraso mental grave, anomalías cardíacas, renales o genitales. Se puede asegurar que con la publicación de Hsu et al. en 1971 se identificó la trisomía 22 como una entidad clínica gracias al uso del bandeado-cromosómico.^{2,3}

La trisomía 22 está caracterizada por presentar un paciente hipertrófico, con debilidad profunda, dismorfismo cráneo-facial; microcefalia, estrabismo generalmente convergente, nariz en "pico de loro", cejas semicirculares, filtro nasal largo, acompañados de micrognatia y anomalías en las orejas que fácilmente pueden confundirse con el síndrome de Pierre Robin o el síndrome de Franceschetti Klein.¹⁻³

El cráneo generalmente es asimétrico, con un aplastamiento occipital, orejas grandes, con rotación posterior y baja implantación, notándose que en la región pre auricular aparecen en muchas ocasiones papilomas o fístulas.^{3,4} La región del tórax muestra un cuello corto y a nivel abdominal hernias, principalmente inguinales, las manos de estos pacientes generalmente tienen dedos finos y largos con hipersensibilidad.⁴⁻⁶

Los órganos genitales del varón son hipoplásicos, con micropene, y criptorquidia, pero en la mujer son normales. Entre las malformaciones más importantes están las cardíacas como: la estenosis pulmonar, persistencia del canal arterial y la coartación de aorta.

Algunos trabajos publicados han reportado como malformación digestiva el ano imperforado. Existen otras como el coloboma del iris, anomalías de la laringe, arrinencefalia y agenesia renal.^{4,5} El retardo mental en estos pacientes generalmente es extremo y en todos los casos reportados en la literatura presente.⁵⁻⁷

El estudio de esta patología recoge anomalías que en su conjunto afectan a diferentes órganos incluyendo ojos, cráneo, cara, corazón, riñón y genitales. Dichas alteraciones se presentan en muchas ocasiones de manera aislada lo que constituye una guía poco útil para llegar al diagnóstico, siendo indispensable la realización de un cariotipo. En el caso de supervivencia, se ha re-

portado en el mejor de los casos hasta los 12 años. La importancia de reportar este tipo de casos da lugar a evidenciar las características clínicas más comunes que nos puedan sugerir estudios más complejos que proporcionen una extensión del periodo de supervivencia de estos pacientes.^{6,7}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 4 años de edad, producto de la tercera gestación, de madre de 35 años. Nacida por parto eutócico con placenta previa, a las 38 semanas. Con Apgar de 7 al minuto 1 y de 9 a los 5 minutos. Al nacimiento se le realiza anorrectografía sagital posterior. Al momento, peso 8,7 kg. Talla 76 cm. Presentó apéndices preauriculares bilaterales de 2 mm, mismos que a los 6 meses de edad fueron corregidos mediante otoplastia bilateral y cierre de fístula.

Antecedentes patológicos familiares nada que llame la atención. Inmunización completa para la edad. El ingreso actual se dio por presentar un cuadro entérico activo de evolución autolimitada por su origen viral; llama la atención encontrar a la exploración física: cráneo normocefálico, pabellones auriculares displásicos sobre plegamiento del hélix superior (orejas de sátiro), (Figura 1); mucosas semihúmedas, orofaringe hiperémica, tórax y abdomen sin novedad, genitales femeninos, desviación del pulgar y elinodactilia del quinto. dedo (Figura 2), extremidades inferiores inversión de pie izquierdo y planos (Figura 3).



Figura 1. Pabellones auriculares displásicos, cicatriz quirúrgica ap. auricular.



Figura 1. Desviación del pulgar, alteraciones de los miembros, fenotipo genético.



Figura 3. Inversión de pie izquierdo y pie plano.

Se revisó estudios realizados de la paciente entre los que constaba un estudio ecográfico renal que no reporta anomalías y en la valoración por servicio de genética se le solicita cariotipo que reporta trisomía parcial del cromosoma 22 a nivel de 22 q1 (cariotipo 47 XX, + del (22) (q1?1), m (Figura 4).

UNIDAD DE CITOGENÉTICA HUMANA

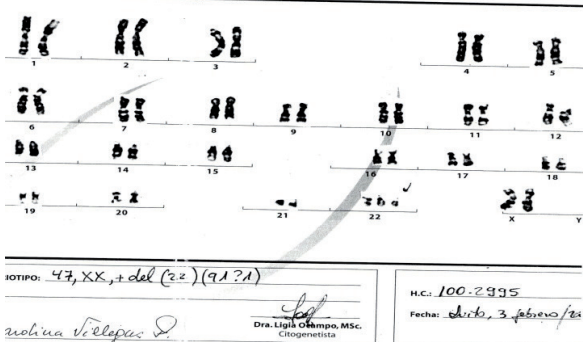


Figura 4. Unidad citogenética humana, se observa tres cromosomas en posición 22 con delección en el brazo largo de uno de los cromosomas 22.

La valoración cardiológica no evidenció cardiopatía estructural y el estudio solicitado de potenciales evocados auditivos por el servicio de otorrinolaringología reporta hipoacusia conductiva bilateral. Se había realizado además valoración oftalmológica que reporta estrabismo concomitante divergente. La evolución neurológica de la paciente hasta el momento actual es adecuada para su edad cronológica. El peso y la talla se encuentran dentro de percentiles normales no habiendo presentado procesos intercurrentes de interés. En resultados finales la paciente no presenta retraso mental, anomalías cardiacas, ni renales.

Es importante destacar que la paciente presentaba un desarrollo neuromadurativo acorde a su edad, y que los rasgos fenotípicos de su patología genética sindrómica no han afectado su evolución intelectual o motora por lo que el pronóstico dentro de su estudio es favorable.

DISCUSIÓN

La diferenciación fenotípica de la trisomía parcial del cromosoma 22 en la paciente ha sido un hallazgo clínico que realmente no cumple todas las características dentro de su entidad nosológica, la variedad a la que se hace frente, ha dado lugar a pensar en diferentes síndromes morfo genéticos; sin embargo gracias al ceriotipo se logró medir el alcance de esta patología y el riesgo morfológico que incluye, evidenciando un pronóstico favorable para esta paciente y que incluso la adecuada terapia de rehabilitación y el oportuno ajuste de sus necesidades, podrán darle una mejor calidad de vida frente a sus déficits.

En este caso cabe destacar que las características prenatales y los factores externos no son influyentes en la variación del material genético que determina su conducta fenotípica, ni sus capacidades intelectuales.^{8,9}

Existen otras entidades malformativas que comparten hallazgos clínicos con la trisomía del cromosoma 22, con las cuales se debe realizar un correcto diagnóstico diferencial presentando hallazgos comunes como el síndrome de Pierre Robins, Townes Brocks, entre otros.^{7,8} Es importante describir que la mayoría de las alteraciones asociadas a los defectos estructurales o numéricos del cromosoma 22 no comparten características fenotípicas, lo que hace imposible encasillar al paciente en un estudio de revisión continua; la semejanza entre ellos son características como:

alteraciones auriculares, retardo mental, frente prominente y micrognatia; estos últimos no asociados al caso.^{9,10}

El problema que tiene esta entidad es la poca documentación citogenética que hay hasta ahora y la trisomía no ha sido bien documentada como un síndrome clínico identificable, ya que otros reportes han sugerido que el síndrome puede solamente existir como una entidad citogenética pero sin características clínicas propias.⁸⁻¹⁰ La confirmación citogenética de un paciente motiva al estudio del comportamiento genético de los progenitores que dan lugar frecuentemente a este tipo de alteraciones.^{9,10}

Este caso destaca la expresión de al menos 4 características que conforman la Trisomía 22, imperforación anal, apéndices pre auriculares, hipoacusia primaria, desviación cubital de pulgar, retardo en el desarrollo psicomotor atribuidos a sordera neurosensorial;^{9,10} además se estableció algunas evidencias de retraso psicomotriz probablemente ligadas a su hipoacusia bilateral, por lo que fue derivada al área de fisioterapia para la rehabilitación motora de sus extremidades inferiores (pie plano – valgo izquierdo).^{11,12} Dadas las características mencionadas, se podría pensar en la presencia de una alteración cromosómica balanceada en los progenitores, misma que hubiera podido ser el desencadenante de la alteración presente en la paciente y que a su vez brinda mejores oportunidades en cuanto al pronóstico mediato de su patología genética.¹³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Townes PL, Brocks ER. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr* 1972; 81:231-326.
2. Aylsworth AS. The Townes-Brocks syndrome: a member of the anushand-ear family of syndromes. *Am J Hum Genet* 1985; 37(Suppl): A43.
3. Cameron TH, Lachiewicz AM, Aylsworth AS. Townes-Brocks syndrome in two mentally retarded youngsters. *Am J Med Genet* 1991; 41:1- 4.
4. De Vries-Van der Weerd, MACS, Willems PJ, Mandema HM, TenKate LP. A new family with the Townes-Brocks syndrome. *Clin Genet* 1998; 95 - 200
5. Barakat AY, Butler MG, Salter JE, Fogo A: Townes-Brocks syndrome: report of three additional patients with previously undescribed renal and cardiac abnormalities. *Dysmorphol Clin Genet* 1988; 2:104- 108.
6. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Orphanet mayo 2002.
7. Johnson JP, Sherman S: Townes-Brocks syndrome: three generations with variable expression. *Proc Greenwood Genet Center* 1989; 8:200.
8. Cameron TH, Lachiewicz AM, Aylsworth AS: Townes-Brocks syndrome in two mentally retarded youngsters. *Am J Med Genet* 1991; 41:1-4
9. Reid IS, Turner G: Familial anal abnormality. *J Pediatr* 1976; 88:992- 994.
10. Walpole IR, Hockey A: Syndrome of imperforate anus, abnormalities of hands and feet, satyr ears, and sensorineural deafness. *J Pediatr* 1982; 100:250-252.
11. Kiefer SM, Robbins L, Barina A, Zhang Z, Rauchman M. SALL1 truncated protein expression in Townes-Brocks syndrome leads to ectopic expression of downstream genes. *Hum Mutat.* 2008 Sep; 29(9):1133-40
12. Liang Y, Shen D, Cai W. Two coding single nucleotide polymorphisms in the SALL1 gene in Townes-Brocks syndrome: a case report and review of the literature. *JPediatr Surg* 2008 Feb; 43 (2): 391 - 3. Review
13. BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de dismorfología y epidemiología. Memoria anual 2007. Serie V, No.6, 2006.
14. Arroyo Carrera I, López Cuesta M.J., García García M.J., Lozano Rodríguez J.A., Carretero Díaz V; Síndrome de Townes-Brocks, *Anales Españoles de Pediatría* 1996; 44:364-366
15. López Moreira OM y col; Síndrome de Townes-Brocks: una nueva mutación detectada en el gen SALL1, *Vox Pediátrica* 2011; XVIII (1):89-92