

## Cromosomopatía 13 en anillo y déficit congénito de factores de coagulación

(An Esp Pediatr 2001; 54: 411-412)

Sr. Director:

En relación con el trabajo "Monosomía r(13): a propósito de una nueva observación" de Cuadrado et al<sup>1</sup> publicado en su número del mes de diciembre de 2000, nos gustaría hacer algunas consideraciones que completan los datos aportados por los autores respecto al diagnóstico y evolución clínica de este paciente y que creemos que son de gran interés.

En la primera revisión obstétrica a la que acudió la madre de este paciente, a las 28 y 3/7 semanas de gestación, ya se detectó en la ecografía la existencia de retraso de crecimiento intrauterino (CIR) grave, comprobándose posteriormente alteraciones ecográficas tanto cerebrales como cardíacas y renales, por lo que se realizó amniocentesis a la semana 31 y 2/7 y cariotipo en líquido amniótico mediante técnica de bandas G, diagnosticándose de cromosomopatía 13 en anillo con la fórmula cariotípica ya descrita:

46, XY,r(13) (p11.2 q32)/45 XY,-13 (fig. 1)

Esto motivó la realización de cariotipo a ambos progenitores, que fueron normales, lo que confirmó por lo tanto, y prenatalmente, que se trataba de una alteración cromosómica de novo. Las malformaciones asociadas hacen que estos fetos sean con frecuencia abortos espontáneos. Los embarazos que llegan a término son controlados ecográficamente y pueden observarse intraútero el retraso del crecimiento y las anomalías cerebrales, hidrocefalia, cardíacas y de extremidades<sup>2</sup> como ocurrió en este caso. La realización de amniocentesis permite el diagnóstico prenatal de la cromosomopatía 13 en anillo (13r).

Durante el seguimiento evolutivo de este paciente con numerosos ingresos hospitalarios debido a su enfermedad se observó en un estudio de coagulación rutinario un alargamiento del tiempo de protrombina con un INR: 2,12; siendo el tiempo de cefalina, 34 seg, tiempo de trombina, 25 seg, y fibrinógeno, 243 mg. Los niveles de factores de vía extrínseca fueron: factor II, 51,9%; factor V, 51,7%; factor VII, 6,7%; factor X, 25%.

Tras la administración de vitamina K no se consiguió la normalización de los tiempos, y sí existía una normalización parcial de estos factores tras la administración de plasma fresco. Sin embargo, tras el consumo de dichos factores, persistía la alteración de coagulación, a pesar del tratamiento con vitamina K oral, diagnosticándose de déficit congénito de factores VII y X de la coagulación asociado a la presencia de un cromosoma 13r.

A pesar de este déficit congénito de factores, en ningún momento esta alteración ha provocado alteraciones hemorrágicas ni ha sido precisa la administración de hemoderivados a este paciente.

El caso descrito presentaba el cariotipo 46,XY,r(13) (p11.2 q32)/45,XY,-13, mostrando una delección de los fragmentos p11.2-ter y q32-ter. En la región cromosómica 13q32.2-q34 se encuentra el gen que codifica la secuencia proteica del factor VII y del X<sup>3</sup> por lo que una alteración a este nivel justifica el hallazgo de valores de factor por debajo del rango normal. Se ha descrito la alteración de la coagulación en pacientes con delección de un fragmento de este cromosoma<sup>4-7</sup>, y en 2 casos asociado a un cromosoma 13 en anillo, presentando un déficit de factor VII y X<sup>8,9</sup> similar al descrito en el paciente, lo que hace este caso de especial interés.

La existencia en este niño de esta alteración hematológica indica que la delección en el brazo largo habría alcanzado a la región 13q34. Estos datos añadidos a los ya referidos<sup>1</sup> y a la bibliografía revisada apoyan la relación de la sintomatología de la cromosomopatía 13 en anillo con la alteración en el brazo largo del cromosoma. La gravedad de este proceso está relacionada principalmente con el lugar en que se produjo la rotura del brazo largo del cromosoma 13, en q32, y de la gran cantidad de material genético perdido, originando las alteraciones clínicas asociadas.

### Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a los Servicios de Ginecología y Obstetricia y Hematología del Hospital San Millán de Logroño por su colaboración en el diagnóstico y seguimiento de este niño.

M.ªY. Ruiz del Prado<sup>a</sup>, J. Alfonso Landa<sup>a</sup>,  
C. Cristóbal Navas<sup>a</sup>, J. Blázquez Regidor<sup>a</sup>,  
J.A. Pérez Marrodán<sup>a</sup> y A. Martín Nuño<sup>b</sup>

Servicios de Pediatría. <sup>a</sup>Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. <sup>b</sup>Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. Logroño.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cuadrado M, Boldova C, Carrasco S, Martínez S, López-Pisón J, Baldellou A et al. Monosomía r(13): a propósito de una nueva observación. An Esp Ped 2000; 53: 592-595.
2. Santolaya J, McCorquodale MM, Torres W, Meyer WJ, Gauthier D, Lemery D. Ultrasonographic prenatal diagnosis of the 13q-syndrome. Fetal Diagn Ther 1993; 8: 261-267.
3. Gilgenkrantz S, Briquel ME, Andre E, Alexandre P, Jalbert P, Le Marec B et al. Structural genes of coagulation factors VII and X located on 13q34. Ann Genet 1986; 29: 32-35.

4. Verma RS, Dosik H, Chowdhry IH, Jhaveri RC. Ring Chromosome 13 in a child with minor dysmorphic features. *Am J Dis Child* 1978; 132: 1018-1021.
5. Kroll AJ, Alexander B, Cochios F, Pechet L. Hereditary deficiencies of clotting factors VII and X associated with cardiod-body tumours. *N Engl J Med* 1964; 270: 6-13.
6. Pfeiffer RA, Ott R, Gilgenkrantz S, Alexandre P. Deficiency coagulation factors VII and X associated with deletion of chromosome 13 (q34). Evidence from two cases with 46 XY, t (13;Y) (q11;q34). *Hum Genet* 1982; 62: 358-360.
7. Girolami A, Sartori MY, Zerbini P. Frequent association of factors VII defects with other clotting disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 13: 829-831.
8. Fukushima Y, Kuroki Y, Lizuka A. Activity and antigen of coagulation factors VII and X, in five patient with abnormal chromosome 13. *Jpn J Hum Genet* 1987; 32: 91-96.
9. Tapia M, Vicente P, Rubio A, Aguilar C, Lucia F, Torres M et al. Déficit congénito de factor VII y X en un paciente portador de un cromosoma 13 en anillo. *Rev Esp Pediatr* 1996; 52: 279-281.

## A vueltas con el oxígeno puro

(An Esp Pediatr 2000; 54: 412-413)

Sr. Director:

Nos dirigimos a usted para agradecer su deferencia en la publicación de nuestra anterior carta<sup>1</sup>, y la gentileza de los Dres. Burón y Paisán<sup>2</sup> de aclarar la postura del Grupo Español de recuperación cardiopulmonar (RCP) con respecto a mantener en la actualidad la recomendación de reanimar a los recién nacidos con oxígeno puro.

Así mismo, nos ha sido grato comprobar cómo el equipo de redacción de la revista que usted tan dignamente dirige ha acertado al encargar al Prof. Vento Torres un estupendo artículo de revisión<sup>3</sup> sobre el tema en cuestión. Sin embargo, abusando quizá de su amabilidad (y tal vez de la amistad que nos une al Dr. Vento) quisiera aprovechar la ocasión para discrepar cortésmente de algunas de las opiniones vertidas en el citado editorial<sup>3</sup>. "La admiración extremada achica la personalidad y ofusca el entendimiento, que llega a tomar las hipótesis por demostraciones, las sombras por claridades."<sup>4</sup>

Cuando se administra oxígeno tras un período significativo de hipoxia, es posible que el tejido sobreviva, pero se produce en él una grave lesión. El término "fenómeno de isquemia-reperusión" o "lesión por hipoxia-reoxigenación" fue acuñado por Saugstad en 1980, para designar a la hipótesis de que eran los radicales libres de oxígeno, formados en exceso durante el período posthipóxico, los responsables de esta lesión histica<sup>5</sup>. Durante la hipoxia/isquemia se produciría un acumulación histica de hipoxantina y se liberaría desde el hígado al torrente circulatorio la enzima xantinaoxidoreductasa, transformándose en los tejidos hipóxicos desde su forma habitual (xantina deshidrogenasa) a la forma de xantinaoxidasa. Durante la reperusión, con la llegada de nuevo del oxígeno a los tejidos, la xantinaoxidasa induciría la formación de radical superóxido y otros radicales libres (al convertir la hipoxantina en ácido úrico). Como protec-

ción contra el exceso de estos radicales, el organismo presenta el complejo sistema de defensa antioxidante: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

Ya hace tiempo que se sabe que los animales recién nacidos a término son mucho más resistentes (supervivencia acumulada al quinto día en un ambiente con fracción inspiratoria de oxígeno [FiO<sub>2</sub>] > 95 % = 100 %) que los adultos de sus mismas especies (supervivencia acumulada al tercer día con FiO<sub>2</sub> > 95 % = 20 %) al ambiente hiperóxico<sup>6-8</sup>, y se piensa que esta relativa capacidad para resistir la hiperoxia se debe a la potestad (que los adultos han perdido pero pueden recobrar si se les estimula con lipopolisacárido de la endotoxina bacteriana<sup>9</sup>) de incrementar la expresión de los genes responsables de la producción de las enzimas antioxidantes<sup>10</sup>. Parece que, durante los primeros días de vida, el oxígeno no es un problema para los recién nacidos a término.

En 1984, el equipo de investigadores de la Universidad de Miami dirigidos por Frank y Sosenko demostraron que en varias especies animales el sistema de defensa antioxidante de los pulmones seguía una maduración durante la vida fetal (presente sólo en el 10-15 % final del tiempo de gestación) con una cronología paralela a la del sistema del surfactante<sup>11,12</sup>. Desde entonces, se elaboró la teoría de que los tejidos de los prematuros, con una defensa antioxidante pobremente desarrollada, podrían ser especialmente susceptibles a la lesión por isquemia-reperusión si era necesario utilizar para ellos oxígeno suplementario<sup>13</sup>. Los hallazgos de que, a diferencia de los animales a término, los prematuros eran incapaces de incrementar la producción de enzimas antioxidantes cuando se les sometía a hiperoxia<sup>14</sup> y de que el sistema antioxidante de los eritrocitos humanos sigue una cronología de desarrollo superponible a la de las otras especies animales<sup>15,16</sup>, parecían corroborar esta hipótesis.

Pero la investigación ha proseguido, y algunas demostraciones posteriores parecen refutarla. En 1994, Lee Frank et al<sup>17</sup> comunicaron (y en el artículo comentan que "muy sorprendidos") que, al contrario de lo predicho por su hipótesis original, las ratas prematuras no son más susceptibles a la hiperoxia que las ratas a término. Dos cohortes de ratas (una de ratas prematuras y otra de ratas a término) se aleatorizaron para permanecer los primeros 15 días tras el nacimiento, la mitad de ellas en un ambiente de hiperoxia (FiO<sub>2</sub> > 95 %) y la otra mitad en aire ambiente. En ambiente hiperóxico, la supervivencia acumulada de ambas cohortes fue idéntica hasta el día 6 posnacimiento, pero desde el día 7 hasta el día 9 la supervivencia de las ratas prematuras fue mejor (p ≤ 0,02) que la de las ratas a término. Más allá del día 10, la supervivencia de ambas cohortes fue similar. Pero, además de la supervivencia global, los hallazgos anatomopatológicos demostraron una mejor tolerancia histica a la hiperoxia en las ratas prematuras que en las de término, y, respecto a sus controles situados en aire ambiente, las ratas prematuras aumentaron de manera significativa la producción de sus enzimas antioxidantes (alcanzando valores similares a los de las ratas a término en hiperoxia). En un reciente artículo también muy interesante, el mismo grupo de investigadores ha comprobado además que, respecto a las ratas prematuras tratadas en aire ambiente, las ratas prematuras tratadas en hiperoxia tienen la misma supervivencia acumulada hasta el día 10 de vida (y que la dexametasona antenatal no mejora estos resultados)<sup>18</sup>. Así pues, los mismos creadores de la teoría de la su-