

Trisomía 18q parcial derivada de translocación recíproca 4;18 materna

J. Sáenz Hurtado^a, E. Galán Gómez^{a,c}, J.M. Carbonell Pérez^a, A. Villa Milla^d, L. Rodríguez Martínez^d, E. Agulla Rodiño^b y J.J. Cardesa García^{b,c}

^aUnidad de Prevención de Minusvalías. Consejería de Sanidad y Consumo. Junta de Extremadura. ^bUnidad de Genética y Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Infanta Cristina. INSALUD. Badajoz. ^cFacultad de Medicina. UEX. Badajoz. ^dECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 61-66)

Se presenta un nuevo caso de trisomía 18q parcial derivada de translocación balanceada 4;18 materna. La niña era portadora de una trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 18, asociada a una monosomía parcial de 4q distal. La niña mostraba un fenotipo con muchas de las principales características de la trisomía 18, entre otros: dismorfia facial, cardiopatía congénita, manos con dedos segundo y quinto situados sobre el tercero y cuarto con contracturas no reducibles y anomalías genitales. Creemos que el fenotipo de la trisomía 18 requiere una amplia región de 18q para su presentación y tiene una expresión más grave cuanto mayor es el fragmento trisómico. El consejo genético en las familias portadoras de translocaciones equilibradas es de gran importancia. Es necesario valorar el riesgo en cada caso particular, e informar sobre las posibilidades de diagnóstico prenatal existentes.

Palabras clave:

Trisomía 18q parcial. Monosomía 4q distal.

PARTIAL TRISOMY 18Q DUE TO MATERNAL RECIPROCAL TRANSLOCATION 4;18

We report a new case of partial trisomy 18q due to a balanced reciprocal translocation 4;18 in the mother. The female infant had a partial trisomy of the long arm of chromosome 18 associated with a partial monosomy of distal 4q. The infant showed many of the main clinical features of trisomy 18, such as dysmorphic face, congenital heart defect, crossing of the second and fifth fingers over the third and fourth with flexion contractures, and abnormal genitalia. We believe that the trisomy 18 phenotype requires a large region of 18q and that the greater the trisomic fragment, the more severe the expression. We stress the importance of genetic counseling to carriers of balanced translocations. The risk for each case should be evaluated and information should be given on the possibility of prenatal diagnosis.

Key words:

Partial trisomy 18q. Partial monosomy 4q.

INTRODUCCIÓN

Se presenta un nuevo paciente con trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 18, asociado a una pequeña monosomía de 4q distal, derivadas de una translocación balanceada 4;18 materna.

En la bibliografía se han publicado varios casos de trisomía 18q parcial derivados de translocaciones diversas (6;18, 8;18, 13;18, 14;18, 18;21). Se han encontrado 4 pacientes¹⁻³ con la misma translocación (4;18), dos de los cuales tienen puntos de rotura muy similares a los de nuestro caso.

Nuestra paciente presentaba muchas de las principales características de la trisomía 18 completa, como la cardiopatía congénita y la dismorfia facial. La cardiopatía de nuestra paciente era algo más compleja que la que presentaban otros casos similares, y la microrretrognatia más marcada con microglosia y glosoptosis.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente mujer, producto del primer embarazo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Durante el embarazo existió amenaza de parto prematuro. El parto fue a término, mediante cesárea por sufrimiento fetal agudo. El test de Apgar fue de 4/7/10, a 1, 5 y 10 min, respectivamente. El peso de nacimiento fue 2.280 g. La paciente fue remitida desde un hospital comarcal, debido a distrés respiratorio y episodios de cianosis, con diagnóstico de síndrome polimalformativo. En la exploración física, la niña presentaba mal estado general y tenía un aspecto dis-

Correspondencia: Dr. E. Galán Gómez.
Hospital Materno-Infantil. Avda. D. Téllez Lafuente, s/n. 06010 Badajoz.
Correo electrónico: egalan@ctv.es

Recibido en julio de 2000.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

mórfico (fig. 1), donde destacaban los siguientes hallazgos: dolicocefalia, hendiduras palpebrales horizontales y cortas, raíz nasal ancha y prominente y nariz pequeña con narinas antevertidas. El filtro era liso. El paladar elevado y estrecho. Presentaba microrretrognatia intensa, microglosia y glosoptosis. Los pabellones auriculares eran displásicos, en el límite de implantación baja. El cuello era corto. En el tórax se apreciaba discreto tiraje y *pectus excavatum*. La auscultación pulmonar puso de manifiesto una ventilación disminuida; la auscultación cardíaca era normal. El abdomen era normal. Los genitales eran ambiguos con clítoris hipertrófico. En las extremidades superiores destacaban las manos con los dedos segundo y quinto situados sobre tercero y cuarto, con contracturas no reducibles, los dedos quintos presentaban clinodactilia marcada, eran hipoplásicos, con defecto de reducción de la tercera falange en la mano izquierda y uñas hipoplásicas. Existía surco palmar transversal en la mano derecha. En las extremidades inferiores, se observaban contracturas discretas en las rodillas y los pies eran normales.

Entre las exploraciones complementarias realizadas, las ecografías cerebral y abdominal fueron normales. El estu-

dio cardiológico demostró comunicaciones interauricular e interventricular y persistencia del *ductus* arterioso. En la radiografía de columna posteroanterior se apreció agenesia de la quinta vértebra sacra y de cadera.

Debido a la obstrucción de la vía respiratoria de la paciente a causa de la glosoptosis, se requirió una glosopexia, con lo que inicialmente mejoró de manera significativa la ventilación, pero de manera transitoria, por lo que posteriormente se realizó una traqueostomía.

La supervivencia de la paciente fue de 2 meses y la muerte se produjo por paro cardiorrespiratorio.

El estudio citogenético se realizó tras el cultivo de leucocitos de sangre periférica. La técnica empleada fue la de bandas GTG de alta resolución, que se obtuvo sometiendo al cultivo a un exceso de timidina⁴. El análisis citogenético de la paciente reveló un cariotipo femenino con un cromosoma 4 anormal, en el que destacaba gran cantidad de material extra en el brazo q, cuyo patrón de bandas coincidía con el brazo largo del cromosoma 18. El estudio cromosómico de ambos progenitores demostró una translocación 4;18 aparentemente balanceada en la madre de la paciente y cariotipo 46,XY normal en el padre. Los cariotipos de la paciente y su madre eran:

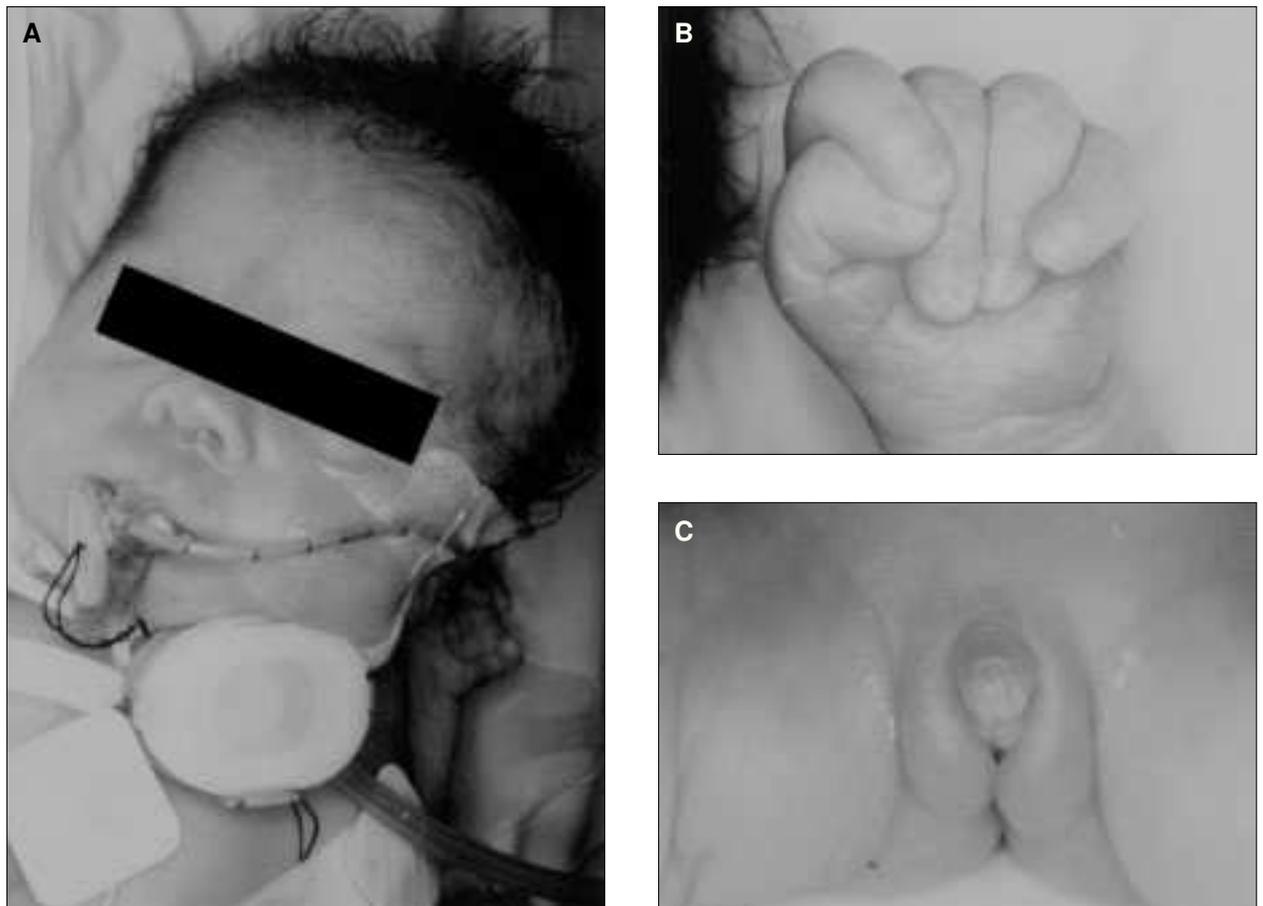


Figura 1. Aspecto del paciente. Facies (A), disposición de dedos de la mano (B) y clítoris hipertrófico (C).

46,XX,der(4)(4pter→4q35::18q12.2→18qter) (paciente) (fig. 2A) y 46,XX,t(4;18)(q35;q12.2) (madre) (fig. 2B).

Posteriormente se realizó hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sonda completa (*painting*) del cromosoma 18 (sonda FPF® 1810, Biovation Ltd.) en la pacien-

te (fig. 3A), demostrándose la trisomía 18q parcial, y con sondas completas de los cromosomas 18 (sonda FPF® 1810, Biovation Ltd.) y 4 (sonda 410, Biovation Ltd.) en la madre de la paciente (fig. 3B y C), lo cual corroboró la translocación. Los cariotipos por lo tanto de la pacien-

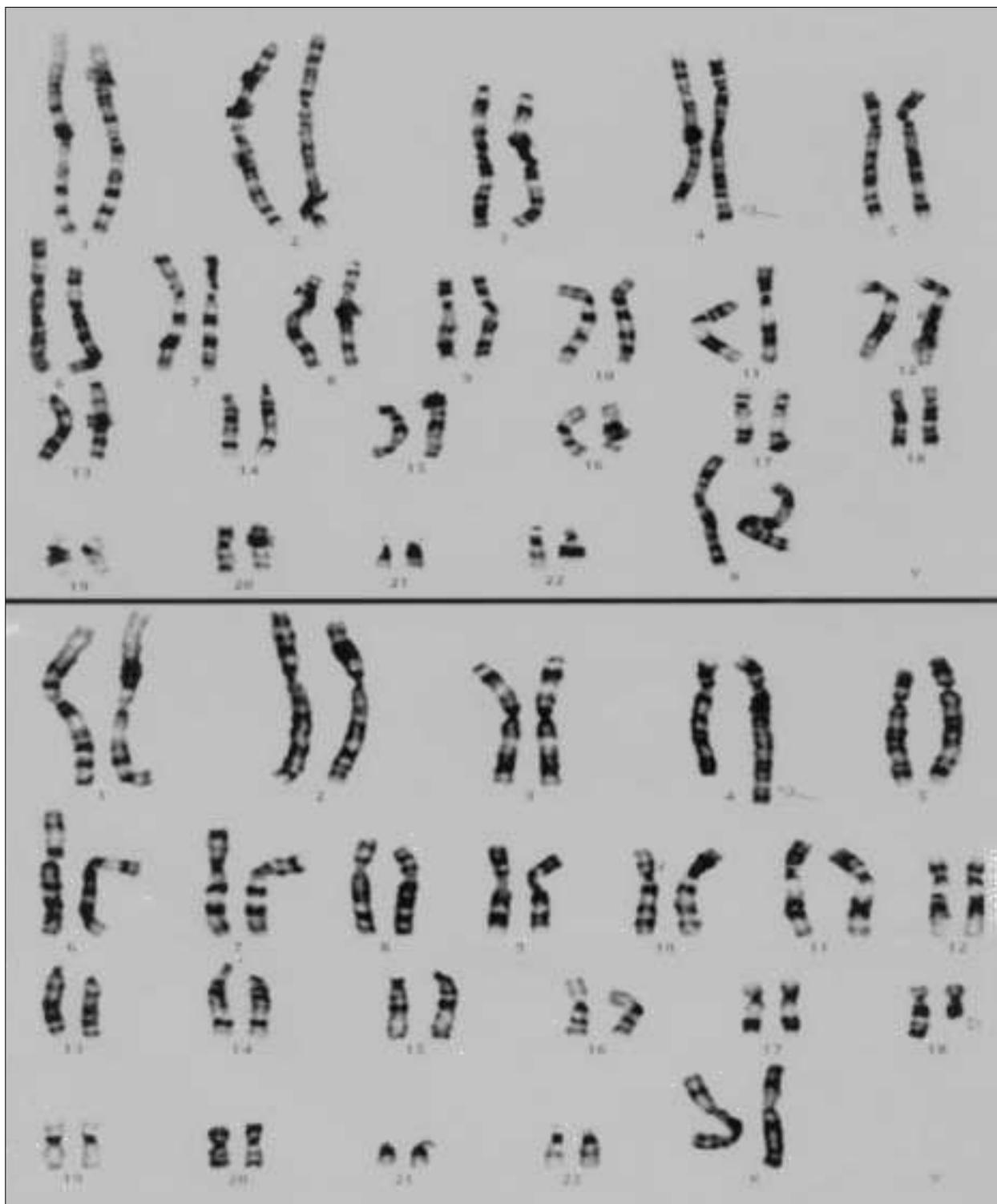


Figura 2 A y B. Cariotipo de la paciente (superior derecha) y de la madre de la paciente (inferior).

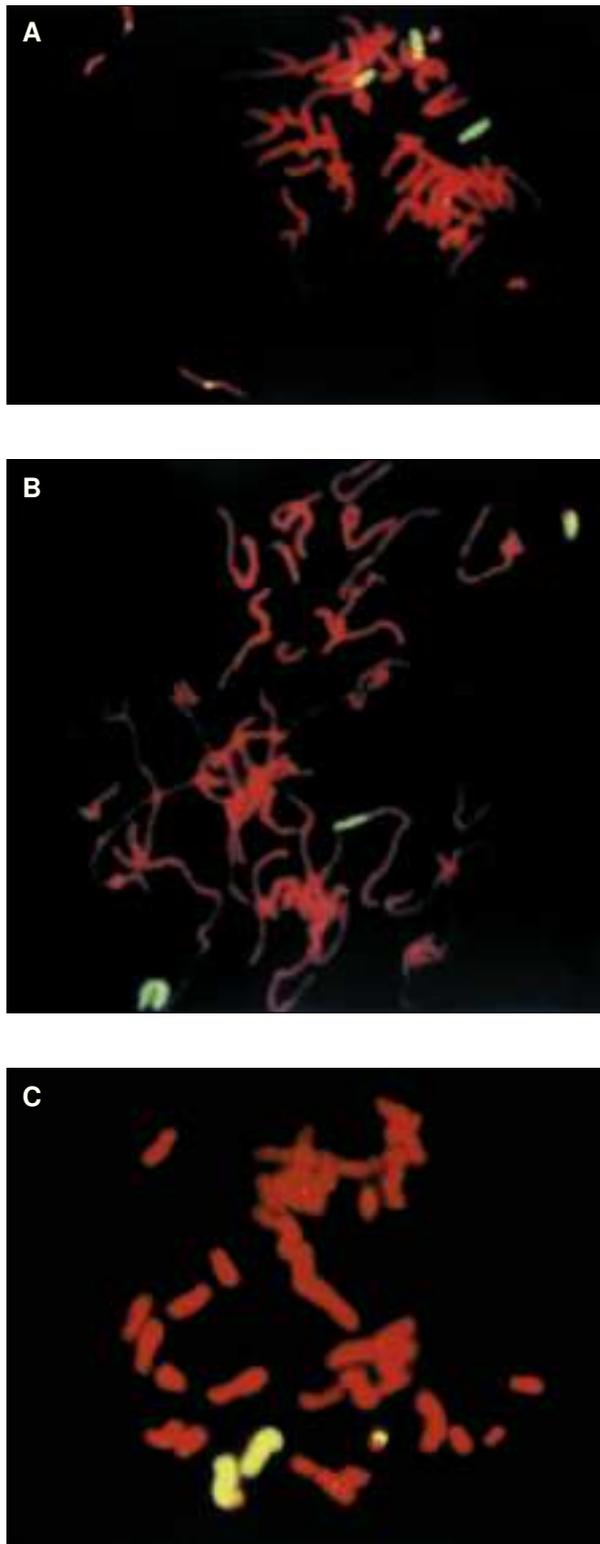


Figura 3 A-C. **A)** Hibridación in situ fluorescente (FISH) de la paciente con sonda total (painting) para el cromosoma 18 (superior); **B)** FISH de la madre de la paciente con sonda total (painting) para el cromosoma 18 (inferior izquierda), y **C)** FISH de la madre de la paciente con sonda total (painting) para el cromosoma 4 (inferior derecha).

te y su madre son los siguientes: 46,XX,der(4)t(4;18)(q35;q12.2) mat, ish (wcp18+) (paciente) y 46,XX,t(4;18)(q35;q12.2) ish (wcp18+; wcp4+) (madre).

La paciente presentaba una trisomía parcial 18q y una monosomía parcial 4q, derivadas de una translocación 4;18 materna.

DISCUSIÓN

Al igual que en otros casos publicados previamente^{1,2}, la paciente presentaba un fenotipo indicativo de trisomía 18, con lo que se demuestra que la trisomía de casi la totalidad del brazo q es suficiente para producir muchas de las anomalías características del síndrome clásico de trisomía 18. Entre ellas, las más constantes son el bajo peso de nacimiento, occipucio prominente, micrognatía, pabellones auriculares poco formados, contracturas en flexión de los dedos de las manos, anomalías genitales y cardiopatía congénita. En la actualidad, la región crítica para este síndrome no se conoce.

En el año 1974, Chudley et al⁵ describieron una familia que presentaba una inserción 11;18(p15;q11q21). En la descendencia aparecieron varios individuos con reordenamientos cromosómicos desequilibrados. Tres de ellos habían heredado el cromosoma der(11) y, por lo tanto, eran portadores de una duplicación del segmento 18q11q12. Uno de los portadores era una niña de 3 años y 9 meses fenotípicamente normal, y los otros dos presentaban retraso moderado, pero el autor no refiere en el artículo que tuviesen ninguna anomalía característica de trisomía 18.

En 1977, Turleau y De Grouchy⁶ sugirieron que las bandas 18q11-q12 podrían ser las responsables de muchos de los signos de la trisomía 18. Dos años después, Fryns et al⁷ publicaron el caso de un paciente con trisomía parcial 18q12 debida a una duplicación intracromosómica que no presentaba ninguna característica de trisomía 18 completa o incompleta. Por este motivo, pensaron que el fenotipo de la trisomía 18 podría deberse exclusivamente a una trisomía parcial de 18q11. Sin embargo, esta región tampoco parece ser crítica para la producción del fenotipo, puesto que, por una parte, los 3 pacientes de Chudley et al⁵ con duplicación (18)(q11q12) no muestran características de trisomía 18 y, además, tanto el paciente aquí descrito como los demás que figuran a continuación no presentan trisomía de esta región (q11), pero sí muestran muchas de las principales características de la trisomía 18. Creemos que este fenotipo requiere una amplia región de 18q para su presentación y tiene una expresión más grave cuanto mayor es el fragmento trisómico.

En algunos casos publicados^{3,8} con trisomía 18q, en la región que incluye q21.1→qter los pacientes no presentan cardiopatía congénita, pero sí otros signos como dismorfia facial, occipucio prominente, contracturas en flexión de los dedos de las manos, calcáneo prominente, etc.

En la tabla 1 se establece la comparación con otros 4 casos de trisomía 18q parcial derivados de translocación recíproca 4;18, dos de los cuales^{1,2} tienen puntos de rotura muy similares a los de nuestra paciente. Los otros 2 pacientes eran hermanos y el autor³ no especifica exactamente los puntos de rotura, aunque la trisomía era de aproximadamente la mitad de 18q distal, y el fenotipo era menos característico de trisomía 18.

Como puede apreciarse en la tabla 1, el cuadro clínico de la paciente no difiere demasiado de los otros casos publicados, aunque presenta una cardiopatía algo más compleja, así como un hipodesarrollo grave del maxilar mandibular, microglosia y glosoptosis. Estos hallazgos pueden estar relacionados tanto con la trisomía parcial 18q como con la pequeña monosomía 4q distal, y han sido descritos por Lin et al⁹ en su artículo sobre deleciones del brazo largo del cromosoma 4, aunque los pacientes referidos con estas anomalías tenían deleciones más amplias con puntos de rotura en q32. Otro paciente descrito en este mismo artículo con deleción 4q34→qter mostraba un fenotipo menos grave, con retraso mental moderado y ligeros rasgos dismórficos.

Los rasgos clínicos descritos en la monosomía 4q distal se han tomado a partir de pacientes con monosomías más proximales con puntos de rotura en q31, q32, q33, q34^{9,10}, siendo los más frecuentes los siguientes: microcefalia, asimetría facial y craneal, hipertelorismo, microrretrognatia, fisura labial y palatina, orejas displásicas y de implanta-

ción baja, quintos dedos de las manos rígidos hipoplásicos y con uñas puntiagudas, cardiopatía congénita, anomalías esqueléticas y retraso psicomotor.

Los pacientes de Steele et al³ tuvieron una supervivencia mayor, posiblemente relacionada con la ausencia de cardiopatía en el paciente n.º 1, que en el momento de ser evaluado contaba 23 meses de edad. El paciente n.º 2, hermano del anterior, falleció súbitamente a los 5 meses. El autor no especifica el tipo de cardiopatía que presentaba, sólo describe un soplo sistólico de intensidad 3/6.

Blattner et al¹¹ publicaron 2 casos de trisomía 18q parcial derivada de una translocación 13;18. El cariotipo fue 46,XX,der(13)t(13;18)(p13;q12)mat. Las pacientes de 21 y 5 años de edad presentaron retraso mental profundo, cardiopatía congénita y rasgos dismórficos. Ambos tuvieron larga supervivencia, a pesar del gran tamaño del fragmento trisómico (18q12→qter). Esto podría deberse a el hecho de no tener asociada una deleción del otro cromosoma implicado, en este caso el cromosoma 13, pues confirmaron con bandas NOR la presencia de los satélites en el cromosoma 13 derivado. No obstante, en la actualidad se considera que la pérdida de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos no está relacionada con ningún tipo de enfermedad.

Es difícil establecer una relación exacta entre cromosopatía y fenotipo, puesto que incluso en pacientes con puntos de rotura idénticos, como ocurre en el caso de los

TABLA 1. Comparación de casos de trisomía 18q parcial debidos a translocación 4;18

Alteración	Matsuoka et al ¹	Darnaude et al ²	Steele et al ³		Nuestro caso	Porcentaje
			Paciente 1	Paciente 2		
Bajo peso de nacimiento	Sí	Sí	Sí	No	Sí	4/5
Dolicocefalia	(?)	Sí	?	?	Sí	2/5
Occipucio prominente	Sí	Sí	Sí	Sí	No	4/5
Microglosia/glosoptosis	No	No	Macroglosia	No	Sí	1/5
Microrretrognatia	Micrognatia	Microrretrognatia ligera	Micrognatia	Micrognatia	Microrretrognatia intensa	5/5
Orejas displásicas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5/5
Cuello corto	Sí	Sí	Cuello alado	?	Sí	3/5
<i>Pectus excavatum</i>	No	No	Sí	Sí	Sí	3/5
Manos trisomía 18	Sí	Sí	Sí	No	Sí	4/5
Calcáneo prominente	Sí	No	Sí	No	No	2/5
Genitales	Normales, de varón	Clitoris hipertrofico	Clitoris hipertrofico	Hipospadias/criptorquidia	Clitoris hipertrofico	5/5
Dermatoglifos	Anormales en 8 dedos	No consta	Anomalías	?	S simiesco (mano derecha)	4/5
Cardiopatía	<i>Ductus</i>	CIV	No	¿Soplo sistólico?	CIA, CIV, <i>ductus</i>	4/5
Esqueléticas	Luxación de caderas (?)	Agnesia 12 costilla izquierda	Luxación de caderas	Luxación de caderas	Agnesia V vértebra sacra y coxis	5/5
Supervivencia	2 meses	> 2 meses	> 23 meses	5 meses	2 meses	
Cariotipo	46,XY,der(4)t(4;18)(q35;q21.1)mat	46,XX,der(4)t(4;18)(q34;q12)mat	46,XX,der(4)t(4;18)pat	46,XY,der(4)t(4;18)pat	46,XX,der(4)t(4;18)(q35;q12.2)mat	

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular.

dos hermanos anteriores, existen diferencias en las manifestaciones clínicas.

La anomalía cromosómica de nuestra paciente fue la consecuencia de una malsegregación adyacente 1 de la translocación balanceada 4;18 materna. En los individuos portadores de translocación balanceada 4;18 se han descrito los dos tipos posibles de malsegregación adyacente 1:

A) Trisomía parcial 18q y monosomía parcial 4q (nuestro caso y los pacientes similares comentados anteriormente).

B) Trisomía parcial 4q y monosomía parcial 18q, de la cual hay varios casos publicados, algunos de ellos con los puntos de rotura bien reseñados. Entre ellos tenemos los casos: 46,XX,der(18),t(4;18)(q27;q23)mat (12); 46,XY,der(18),t(4;18)(q27;q23)mat (12), y 46;XX,der(18),t(4;18)(q27;q21:31)mat (13).

Si se consideran los puntos de rotura de los 3 pacientes citados anteriormente, y los de nuestro paciente, no es extraño que en este último el tipo A de malsegregación haya permitido descendencia anormal viable, ya que este caso es el más equilibrado de los dos. El tipo B en nuestro caso hubiese supuesto una monosomía de más de la mitad 18q, lo cual posiblemente no habría permitido la supervivencia de un feto hasta el término del embarazo. Por el contrario el tipo A de malsegregación adyacente 1 en los pacientes de Stella et al¹² y Van Buggenhout et al¹³ hubiese supuesto una monosomía de casi la mitad de 4q, lo cual hubiese impedido el desarrollo de un cigoto desde sus etapas más tempranas, y explicaría que en estos casos se haya producido el tipo B de malsegregación adyacente 1. Como generalidad, está establecido que cuanto más grande sea el fragmento trisómico o monosómico resultante de una malsegregación, menos viable será el producto de la concepción, teniendo en cuenta si la trisomía o monosomía total de este cromosoma puede ser viable o no (p. ej., la trisomía 18 puede ser viable). Este axioma, asociado a la revisión bibliográfica exhaustiva y de bases de datos citogenéticas, puede originar un consejo genético preconcepcional, en el que se establezcan riesgos de recurrencia aproximados para los distintos ti-

pos de malsegregación. Sólo esto, y la información sobre las técnicas de reproducción asistidas pertinentes, permitirá tomar decisiones reproductivas informadas, en estos casos de translocaciones infrecuentes. Una vez tomadas las decisiones apropiadas, se informará de las posibilidades de diagnóstico prenatal existentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matsuoka R, Matsuyama S, Yamamoto Y, Kuroki Y, Matsui I. Trisomy 18q. A case report and review of karyotype-phenotype correlations. *Hum Genet* 1981; 57: 78-82.
2. Darnaude MT, López Pajares I, Delicado A, García Frías E. Trisomía parcial 18q. *An Esp Pediatr* 1987; 26: 460-462.
3. Steele MW, Pan S, Mickell J, Senders V. Trisomy for the distal half of the long arm of chromosome n.º 18. A report of two affects sibs. *J Pediatr* 1974; 85: 827-829.
4. Brown MG, Jennings H. Peripheral blood cytogenetic methods. En: Barch M, Knutsen T, Spurbeck J, eds. *The ACT Cytogenetics Laboratory Manual*, 3ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.
5. Chudley AE, Bauder F, Ray M, Mc Alpine PJ, Pena SDJ, Hamerton JN. Familial mental retardation in a family with an inherited chromosome rearrangement. *J Med Genet* 1974; 11: 353-362.
6. Turleau C, De Grouchy J. Trisomy 18 qter and trisomy mapping of chromosome 18. *Clin Genet* 1977; 12: 361-371.
7. Fryns JP, Vinken L, Marien J, Van den Berghe H. Partial Trisomy 18q12, due to intrachromosomal duplication, is not associated with typical 18 trisomy phenotype. *Hum Genet* 1979; 46: 341-344.
8. Elbistan M, Kucukoduc S, Kara N. Partial trisomy 18q. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 393-396.
9. Lin AE, Garver KL, Diggans G, Clemens M, Wenger SL, Steele MW et al. Interstitial and terminal deletions of the long arm of chromosome 4: Further delineation of phenotypes. *Am J Med Genet* 1988; 31: 533-548.
10. Sandig KR, Mucke J, Trautmann U. The partial 4q Monosomy. Report of a 5 year old boy with deletion 4q31.3 leads to 4qter. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 254-257.
11. Blattner WA, Kistenmacher ML, Tsai S, Punnett HH, Giblet ER. Clinical manifestations of familial 13;18 translocation. *J Med Genet* 1980; 17: 373-379.
12. Stella M, Bonfante A, Ronconi G, Rossi G. Partial trisomy 4q: two cases with a familial translocation t(4;18)(q27;q23). *Hum Genet* 1979; 47: 245-251.
13. Van Buggenhout G, Moerman PH, Fryns JP. Partial trisomy 4q due to a maternal translocation: t(4;18)(q27;q21.31). *Genet Couns* 1997; 8: 19-24.