

# Duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8

L. Rodríguez Martínez<sup>a</sup>, N. Jiménez Muñoz-Delgado<sup>b</sup>, C. Nieto<sup>c</sup>, A. Martínez Carrascal<sup>d</sup>, F. López Grondona<sup>a</sup> y M.<sup>a</sup>L. Martínez Frías<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. Servicios de <sup>b</sup>Obstetricia y Ginecología y <sup>c</sup>Pediatría. Hospital General de Segovia. <sup>d</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Requena. Valencia. <sup>e</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 458-462)

Se presentan 2 casos con agenesia de cuerpo calloso en los que el estudio citogenético con bandas G de alta resolución reveló una duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8.

La aplicación de técnicas de hibridación *in situ* (FISH) confirmó la alteración cromosómica en ambos casos, siendo el cariotipo definitivo: 46,XY o XX inv dup del (8) (qter-p23.1::p23.1-p11.2).ish (WCP 8 +)(tel 8p-).

## Palabras clave:

*Duplicación invertida. Agenesia de cuerpo calloso. Cromosoma 8. FISH.*

## INVERTED DUPLICATION OF THE SHORT ARM OF CHROMOSOME 8

We report two cases of agenesis of corpus callosum in which high resolution G-band cytogenetic study revealed inverted duplication of the short arm of chromosome 8.

The application of hybridization techniques with fluorescence *in situ* hybridization (FISH) confirmed chromosomal alteration in both cases. The definitive karyotype was 46, XY or XX inv dup del (8) (qter-p23.1::p23.1-p11.2).ish (WCP 8 +) (tel 8p-).

## Key words:

*Inverted duplication. Agenesis of corpus callosum. Chromosome 8. FISH.*

## INTRODUCCIÓN

Se han descrito más de 40 casos de duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8. Como en la mayoría de los síndromes cromosómicos, el fenotipo de los niños descritos con esta anomalía es variable e incluye anomalías faciales, agenesia de cuerpo calloso, hipotonía,

problemas neonatales de alimentación, anomalías renales y cardíacas, múltiples anomalías menores y retraso mental grave, que es una alteración presente en el 100% de los casos<sup>1-19</sup>. Dado que la ecografía se ha convertido en un método cada vez más eficaz de cribado prenatal de anomalías congénitas, ya son dos los casos diagnosticados prenatalmente<sup>19</sup>. Muchos de los pacientes portadores de esta cromosopatía poseen anomalías compatibles con la vida, por lo que llegan a adultos, aunque presentaban un importante retraso mental.

Se presentan 2 casos con duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8, en los que al nacimiento se describía una agenesia de cuerpo calloso, junto con otras malformaciones.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Caso 1

Recién nacido varón, producto del tercer embarazo de unos padres sanos y no consanguíneos, ambos de 32 años. El primer embarazo terminó en un aborto espontáneo y el segundo en una niña sana. La gestación del caso índice fue controlada, detectándose por ecografía una dilatación de ventrículos laterales cerebrales y una posible agenesia de cuerpo calloso, por lo que a las 31 semanas de gestación, se realizó una cordocentesis que reveló un "incremento de material en los brazos cortos de un cromosoma 8". El parto fue espontáneo, a las 37 semanas de gestación, y la presentación fue podálica.

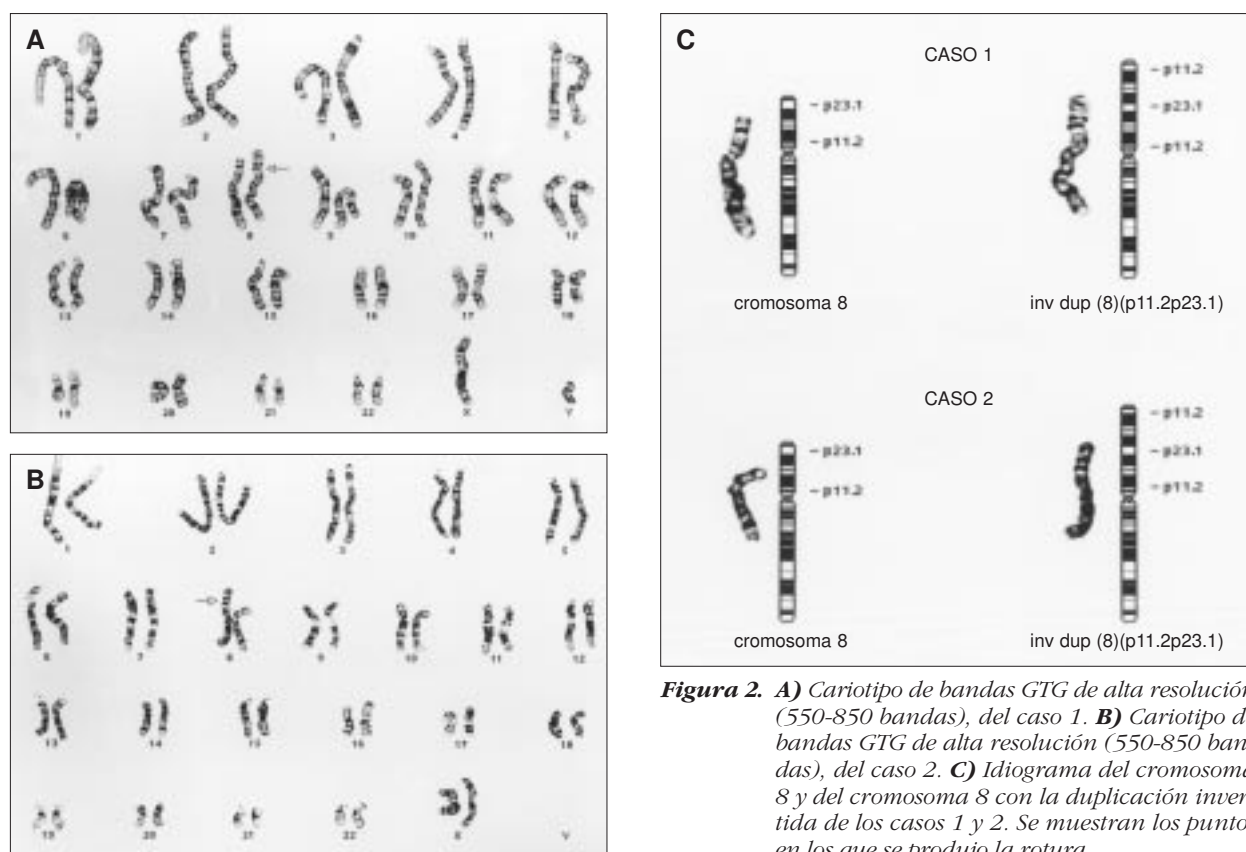
En el momento del nacimiento, el niño pesó 2.335 g (percentil entre 10 y 25), tenía una longitud de 49 cm (percentil 75) y un perímetro cefálico de 31,5 (percentil

**Correspondencia:** Dra. L. Rodríguez Martínez.  
ECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.  
Avda. Complutense, s/n. 28040 Madrid.  
Correo electrónico: luisama@eucmos.sim.ucm.es

Recibido en febrero de 2001.  
Aceptado para su publicación en julio de 2001.



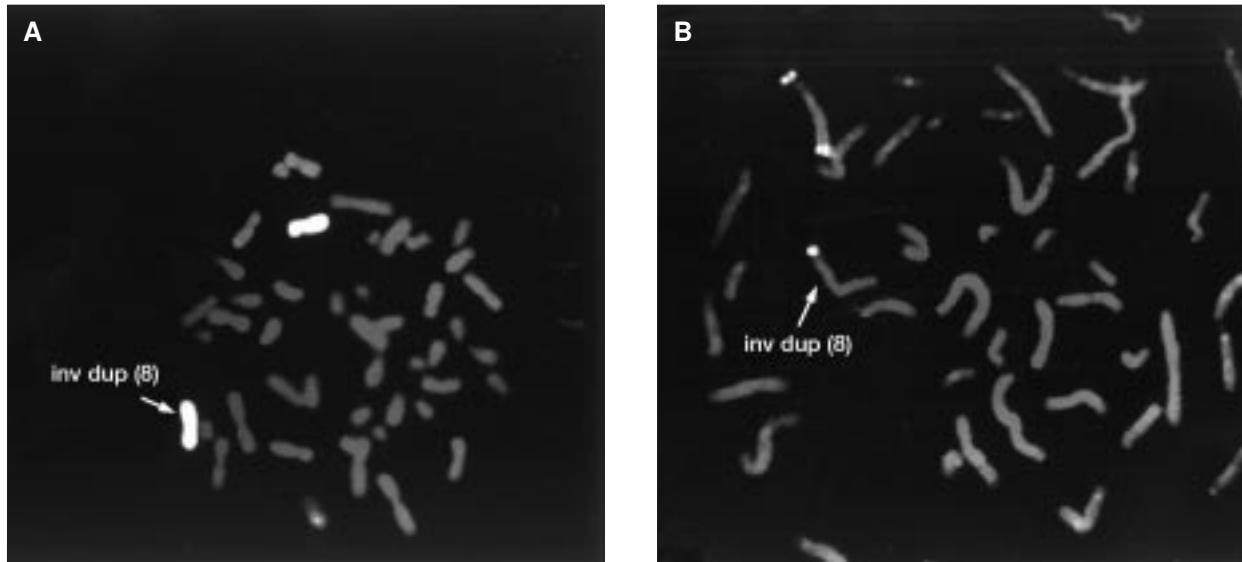
**Figura 1.** Caso 1. **A)** y **B)** al nacimiento. **C)** RM cerebral y TC donde se observa la agenesia de cuerpo calloso.



**Figura 2.** **A)** Cariotipo de bandas GTG de alta resolución (550-850 bandas), del caso 1. **B)** Cariotipo de bandas GTG de alta resolución (550-850 bandas), del caso 2. **C)** Idiograma del cromosoma 8 y del cromosoma 8 con la duplicación invertida de los casos 1 y 2. Se muestran los puntos en los que se produjo la rotura.

entre 10 y 25). En la exploración al nacimiento se observó un fenotipo peculiar, con cabello frontal de implantación baja, pabellones auriculares displásicos y grandes, ojos con oblicuidad antimongoloide, nariz aguileña, boca grande con labio superior prominente en forma de carpa con leve distorsión de la comisura hacia la izquierda, microrretrognatia, con glosoptosis, paladar ojival, hipotonía axial e hiporreflexia (fig. 1A y B). La tomografía computarizada (TC) craneal y la resonancia magnética (RM) cerebral, confirmaron la agenesia de cuerpo calloso diagnosticada prenatalmente (fig. 1C).

Se realizó un nuevo estudio cromosómico al nacimiento en linfocitos de sangre periférica, mediante la técnica de bandas GTG de alta resolución (550-850 bandas). Los resultados confirmaron el diagnóstico prenatal citogenético, pero el patrón de bandas sugería que podría tratarse de una duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8 (fig. 2A-C). Para confirmar el diagnóstico citogenético se realizaron técnicas de hibridación *in situ* (FISH) con la sonda de pintado total del cromosoma 8 (FPF 810, Biovation, Ltd), confirmándose que todo el material procedía de dicho cromosoma (fig. 3A). Además se le aplicaron sondas



**Figura 3.** **A)** Hibridación in situ (FISH) con la sonda de pintado total del cromosoma 8, en caso 1 y 2. **B)** Hibridación in situ (FISH) con la sonda telomérica del cromosoma 8 en caso 1 y 2, en la que el telómero del brazo corto anómalo no se ha marcado.

teloméricas del cromosoma 8 (Cytocell, PCT 008) observándose que dicha sonda no hibridaba con el brazo corto del cromosoma 8 anómalo (fig. 3B). El cariotipo fue 46,XY, inv dup del (8)(qter-p23.1::p23.1-p11.2).ish (WCP 8+)(tel 8p-) *de novo*.

### Caso 2

Recién nacida, fruto del primer embarazo de unos padres sanos y no consanguíneos, ambos de 34 años. El embarazo fue controlado, realizándose una ecografía mensual. La madre fumaba entre 4 y 5 cigarrillos al día durante todo el embarazo.

El parto fue a término con vacuoextracción, pero no se conoce la edad gestacional. En la exploración al nacimiento la niña tenía un peso de 3.020 g y una longitud de 52 cm sin rasgos dismórficos llamativos. A las 3 h de vida sufrió una crisis convulsiva, que se trató con fenobarbital asociado posteriormente con vigabatrina. Una ecografía transfontanelar confirmada por RM cerebral, diagnosticó una agenesia de cuerpo calloso (fig. 4A). En la figura 4B puede observarse a la niña cuando tenía 2 y 9 meses de vida, respectivamente.

En la revisión a los 2 años, se observa gran hipotonía y retraso severo del desarrollo, iniciando sedestación y hablando sólo bisílabos. Al no repetir crisis, se le retira la medicación con fenobarbital y vigabatrina.

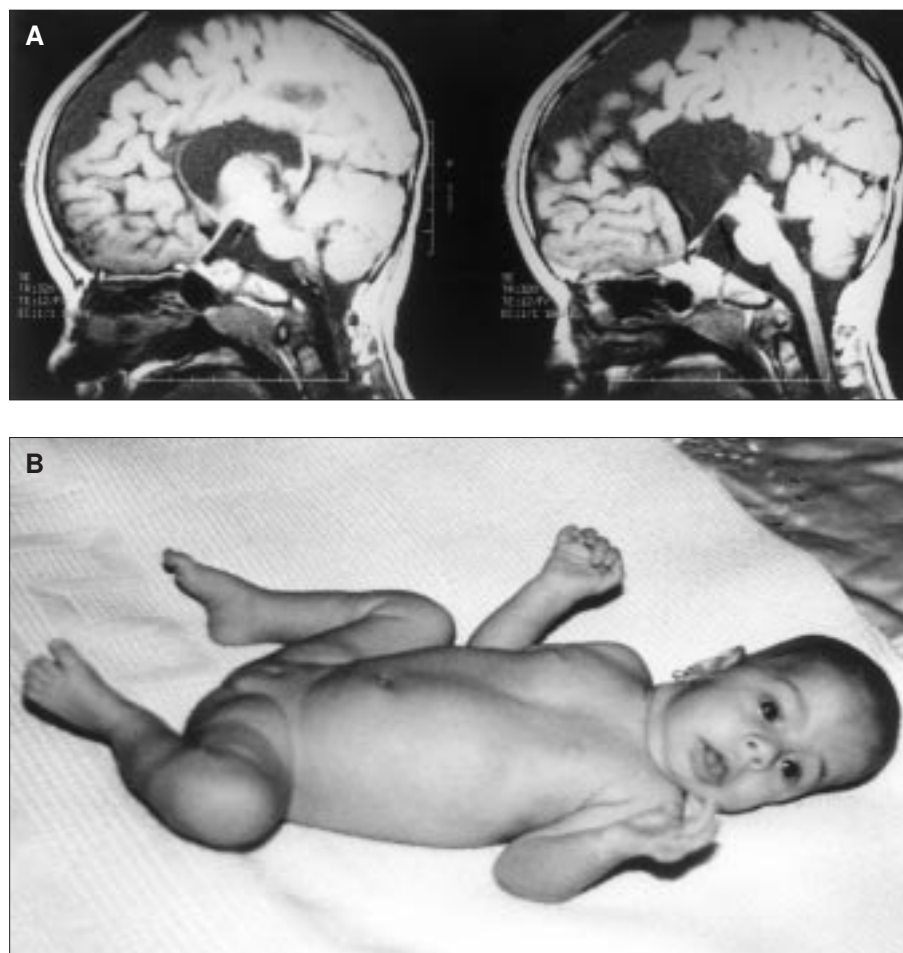
A los 6 años y medio presentaba un peso de 23 kg (percentil 50), una longitud de 130 cm (percentil > 97) y un perímetro cefálico de 54 cm (percentil > 97). Presenta un fenotipo peculiar con orejas dismórficas y paladar muy ojival con hipertrofia gingival y mal implante dental. Presenta una crisis atónica y alteraciones en el

EEG, por lo que se reinició tratamiento con antiepilépticos.

Frente a estos hallazgos, se solicitó estudio cromosómico a nuestro laboratorio, que se realizó en linfocitos de sangre periférica. Mediante la técnica de bandas GTG de alta resolución (550-850 bandas), se detectó un cromosoma 8 anómalo, con un exceso de material en el brazo corto cuyo patrón de bandas indicaba una duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8 (figs. 2B y C). Para confirmar dicho diagnóstico citogenético, se realizaron técnicas de FISH con la sonda de pintado total del cromosoma 8 (FPF 810, Biovation, Ltd.), lo cual confirmó que todo el material procedía de dicho cromosoma y se observó el mismo resultado mostrado en la figura 3A. Además se le aplicaron sondas teloméricas del cromosoma 8 (Cytocell, PCT 008), observándose que dicha región estaba delecionada en el brazo corto del cromosoma 8 anómalo, igual al presentado en la figura 3B. El cariotipo fue 46,XX, inv dup del (8)(qter-p23.1::p23.1-p11.2).ish (WCP 8+)(tel 8p-) *de novo*.

### DISCUSIÓN

La duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8 (inv.dup 8p), se ha encontrado en pacientes jóvenes y adultos, todos ellos con retraso mental grave. Otras manifestaciones clínicas habituales en estos pacientes son anomalías faciales menores, agenesia de cuerpo calloso, hipotonía, problemas neonatales de alimentación, anomalías renales y cardíacas y múltiples anomalías menores<sup>1-19</sup>. En todos los casos de duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8, ésta estuvo asociada a una



**Figura 4.** Caso 2. **A)** RM cerebral, en la que se observa la agenesia de cuerpo calloso. **B)** A los 2 meses de edad.

delección distal del mismo brazo cromosómico<sup>17</sup>, y aún no está claro que el fenotipo sea consecuencia de la trisomía parcial 8p, de la monosomía parcial 8p o de ambas<sup>18</sup>. La agenesia de cuerpo calloso es un hallazgo común en casos con duplicación 8p y en casos con trisomía 8<sup>20,21</sup>. Por otro lado, delecciones de la banda 8p23 podrían interrumpir genes importantes asociados con el correcto desarrollo del corazón<sup>22,23</sup> y provocar anomalías cardíacas. Die-Smulders et al<sup>16</sup> consideran que la duplicación de las bandas 8p21-8p22 podría ser causante de un “síndrome autosómico de duplicación, clínicamente reconocido”, que incluiría anomalías faciales y alteraciones del sistema nervioso central responsables del retraso mental profundo. En concreto, en una revisión de 33 pacientes con esta cromosopatía, encontraron que el 19% de los casos presentaban una cardiopatía, la agenesia de cuerpo calloso estaba presente en el 77% de los casos, mientras que el retraso mental aparecía en el 100% de los casos. Estudios previos de esta anomalía cromosómica sugieren que esta es consecuencia de un error que ocurre en la meiosis materna I, con un apareamiento cromosómico anómalo seguido de reordenamientos en el *crossing over*<sup>17</sup> en madres heterocigotas para una inversión submicroscópi-

ca en el brazo corto del cromosoma 8, que constituye un polimorfismo, presente en el 26% de la población de origen europeo y que produciría una susceptibilidad para alteraciones de la recombinación produciendo la formación de la inv dup (8p)<sup>24</sup>.

En este trabajo se presentan los primeros 2 casos descritos en España, siendo también los primeros diagnosticados en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), posiblemente porque se realiza un cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) a todos los casos de niños malformados y, cuando son necesarias, se aplican técnicas de citogenética molecular. Ambos casos mostraban al nacimiento una agenesia de cuerpo calloso junto con anomalías faciales y en su evolución presentaron retraso mental, pero ninguno presentó anomalías cardíacas.

Cada vez son más los casos descritos con esta cromosopatía, a los que se les aplican técnicas de citogenética molecular, con el fin de especificar las regiones del brazo corto del cromosoma 8 que están duplicadas y/o delecionadas. Futuros estudios moleculares ayudarán a discernir si las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes portadores de esta anomalía cromosómica se

deben a la delección 8p o a la duplicación 8p, o si son consecuencia de ambos hallazgos simultáneamente.

Se desea destacar aquí la relevancia de llevar a cabo un estudio cromosómico de alta resolución en pacientes que presenten defectos de nacimiento congénitos. Además, en aquellos niños en los que se detecte una agenesia de cuerpo calloso, junto con otros rasgos dismórficos y malformaciones mayores, o en los que alcancen la edad adulta con un retraso mental no clasificado, debe descartarse una duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8.

También es importante destacar la relevancia del diagnóstico prenatal, ya que los casos en los que se detecte prenatalmente una agenesia de cuerpo calloso, serían candidatos a un estudio prenatal del cromosoma 8, con técnicas de citogenética y FISH.

### Agradecimientos

Apreciamos el trabajo técnico de Candida Calderón Revelo. Este trabajo ha podido ser realizado gracias al soporte económico del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo de España y a la Fundación Inocente Inocente.

### BIBLIOGRAFÍA

- Weleber RG, Verma RS, Kimberling WJ, Fieger HG, Lubs HA. Duplication-deficient of the short arm of chromosome 8 following artificial insemination. *Ann Genet* 1976; 19: 241-247.
- Taylor KM, Franke U, Brown MG, Goerger DL, Kaufhold M. Inverted tandem ("mirror") duplications in human chromosomes: inv dup 8p, 4p, 22q. *Am J Med Genet* 1977; 1: 2-19.
- Hongell K, Knuutila S, Westermarck Y. Two cases of an abnormal short arm of chromosome 8 (8p+) associated with mental retardation. *Clin Genet* 1978; 13: 237-240.
- Mattei JF, Mattei MG, Ardisson JP, Coignet J, Giraud F. Clinical, enzyme, and cytogenetic investigations in three new cases of trisomy 8p. *Hum Genet* 1980; 53: 315-321.
- Jensen PKA, Junein C, Despoisse S, Berseb A, Thelle T, Friedrich U et al. Inverted tandem duplication of the short arm of chromosome 8: a non-random de novo structural aberration in man: localization of the gene for glutathione reductase in sub-band 8p21.1. *Ann Genet* 1982; 25: 207-211.
- Fryns JP, Kleczkowska A, Dereymaker AM, Hoefnagels M, Hermans G, Mrien J et al. Partial 8p trisomy due to interstitial duplication: karyotype: 46, XX, inv dup(8)(p21.1-p22). *Clin Genet* 1985; 28: 546-549.
- Dill FJ, Schertzer M, Sandercock J, Tischler B, Wood S. Inverted tandem duplication generates a duplication deficiency of chromosome 8p. *Clin Genet* 1987; 32: 109-113.
- Kleczkowska A, Fryns JP, D'Hondt F, Jaeken J, Van Den Berghe H. Partial duplication 8p due to interstitial duplication: inv dup (8)(p21.1-22): further delineation of the phenotype from birth to adulthood. *Ann Genet* 1987; 30: 47-51.
- Nevin NC, Morrison PJ, Jones J, Mac Reid M. Inverted tandem duplication of 8p12-p23.1 in a child with increase activity of glutathione reductase. *J Med Genet* 1990; 27: 135-136.
- Gorinati M, Caufin D, Minelli A, Memo L, Gasparido G, Dodero A. Inv dup (8)(p21.2-22): further case report and a new hypothesis on the origin of the chromosome abnormality. *Clin Genet* 1991; 39: 55-59.
- Henderson KG, Dill FJ, Wood S. Characterization of an inversion duplication of the short arm of chromosome 8 by fluorescent in-situ hybridization. *Am J Med Genet* 1992; 44: 615-619.
- Feldman GL, Weiss L, Phlen MC, Schroer RJ, Van Dyke DL. Inverted duplication of 8p: ten new patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 1993; 47: 482-486.
- Minelli A, Florida G, Rossi E, Clementi M, Tenconi R, Camurri L et al. D8S7 in consistently deleted in inverter duplications of the short arm of chromosome 8 (inv dup 8p). *Hum Genet* 1993; 92: 391-396.
- Mitchell JJ, Vekemans M, Luscombe S, Hayden M, Weber B, Richter A et al. U-type exchange in a paracentric inversion as possible mechanism of origin of an inverted tandem duplication of chromosome 8. *Am J Med Genet* 1994; 49: 384-387.
- Guo WJ, Callif-Daley F, Zapata MC, Miller ME. Clinical and cytogenetic findings in seven cases of inverted duplication of 8p with evidence of a telomeric deletion using fluorescence in situ hybridization. *Am J Med Genet* 1995; 58: 230-236.
- Die-Smulders CE, Engelen JJ, Schrandt-Stumpel CT, Govaerts LC, De Vries B, Vles JS. Inversion duplication of the short arm of chromosome 8: clinical data on seven patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 1995; 59: 369-374.
- Florida G, Piantanida M, Minelli A, Dellavecchia C, Rossi E, Gimelli G et al. The same molecular mechanism at the maternal meiosis I produces mono- and dicentric 8p duplications. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 785-796.
- Yenamandra A. Inverted duplication/deletion of chromosome 8p: mild clinical phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 82: 91-93.
- Macmillin MD, Suri V, Lytle C, Krauss CM. Prenatal diagnosis of inverted duplicated 8p. *Am J Med Genet* 2000; 93: 94-98.
- Digilio MC, Giannotti A, Florida G, Uccellatore F, Mingarelli R, Danesino C et al. Trisomy-8 syndrome owing to isodicentric 8p chromosomes: Regional assignment of a presumptive gene involved in corpus callosum development. *J Med Genet* 1994; 31: 238-241.
- Wu BL, Schneider GH, Sabatino DE, Bozovic LZ, Cao B, Korf BR. Distal 8p deletion (8)(p23.1): An easily missed chromosome abnormality that may be associated with congenital heart defect and mental retardation. *Am J Med Genet* 1996; 62: 77-83.
- Kuo CT, Morrissey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS et al. GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev*, 1997; 11: 1048-1060.
- Marynen P, Devriendt K, Van Dael R, Vermeesch JR, Matthijs G, Brondum-Nielsen K et al. The GATA4 gene is located in the critical deletion region for congenital heart defects on chromosome 8p23.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63: A7.
- Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T et al. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 874-883.