

Alteraciones endocrinas en una niña con trisomía 4p

Sr. Editor:

La trisomía del brazo corto del cromosoma 4 se conoce desde hace 30 años¹ y es una alteración bien definida². Suele deberse a una segregación meiótica de una translocación balanceada parental, o bien, con mucha menor frecuencia, a una duplicación *de novo*. Según la longitud del segmento duplicado se presentan distintas alteraciones fenotípicas, de las cuales se ha descrito un amplio espectro. Ninguna de las manifestaciones clínicas es patognomónica, y es necesario estudio genético para su diagnóstico³.

Se presenta el caso de una niña de 15 años diagnosticada de trisomía 4p (fig. 1). En el estudio de ambos progenitores, se encontró en el padre una translocación balanceada t(4p-; 15q+). La niña no tenía antecedentes familiares de interés, era hija única, la madre no había sufrido abortos y los padres no eran consanguíneos.

En la exploración neonatal el peso era de 3.400 g, talla de 46 cm, perímetro craneal de 31 cm (percentil < 3), y destacaban bordes supraorbitarios y frente prominentes, hipertelorismo, asimetría ocular, cuello corto, orejas retrovertidas, linfedema en miembros inferiores, clinodactilia y pulgares de las manos de implantación proximal.

A los 20 días de edad fue diagnosticada de hipotiroidismo congénito por agenesia tiroidea tras hallazgo en el cribado neonatal de TSH 242 µU/ml y estudio gammagráfico con tecnecio-99. Desde entonces sigue correctamente tratamiento sustitutivo con tiroxina oral.

En su evolución ha presentado retraso psicomotor y talla baja (-2,5 SDS), sin estirón puberal. La edad ósea ha sido siempre concordante con la cronológica y los valores de IGF1, IGFBP3 y hormona de crecimiento (GH) tras estimulación con clonidina son normales.



Figura 1. Parejas de cromosomas 15. En la pareja de la izquierda uno de los cromosomas 15 presenta añadido en su brazo largo un trozo de brazo corto del cromosoma 4.

La adrenarquia apareció a los 11 años. Actualmente, a los 15 años de edad cronológica y ósea, ha sido diagnosticada de hipogonadismo hipogonadotropo idiopático basándose en que no presenta telarquia (fig. 2). Los valores de estradiol plasmático son de 62,3 pmol/l; hormona luteinizante (LH), 2,0 mU/ml; hormona folículoestimulante (FSH), 3,3 mU/ml; prolactina 19 ng/ml, y no hay aumento de las gonadotropinas tras estimulación con GnRH. La ecografía abdominal muestra unos ovarios y útero prepuberales. La resonancia magnética (RM) hipotálamo-hipofisaria es normal. Refiere sentido del olfato normal. Se ha descartado por técnicas de citogenética molecular el síndrome de Prader-Willi, pero no se ha podido realizar estudio de otras zonas del cromosoma 15.

La mayoría de los casos de trisomía 4p se deben a translocaciones balanceadas parentales, y el cromosoma 22 es el receptor más frecuente³. Otros mecanismos productores son la inversión pericéntrica⁴ y la fisión céntrica⁵. La trisomía 4p debida a translocación parental al brazo largo del cromosoma 15, como en nuestro caso, también se ha publicado anteriormente⁶.

En la publicación que realiza la revisión más amplia, con más de 75 casos de trisomía 4p³, las manifestaciones clínicas más frecuentes son retraso psicomotor (100% de los casos), microcefalia (75%), alteraciones faciales (entre 50 y 80% casos: puente nasal deprimido, paladar ojival y orejas de implantación, forma o tamaño anormales), cuello corto (69%), alteraciones oculares (69%), talla baja (65%) y contracturas en flexión (57%).

En esta revisión, las únicas manifestaciones clínicas posiblemente relacionadas con alteraciones endocrinas que se describen son micropene (54% de los casos masculinos), escroto hipoplásico y criptorquidia (36%). No se describe ningún caso de hipogonadismo bien definido, ni ninguna alteración endocrina en mujeres. En un artículo que investiga los principales parámetros endocrinológicos en 2 hermanas afectadas de trisomía 4p no se encuentra ninguna alteración de éstos⁷.



Figura 2. Imagen de la paciente a los 15 años de edad, con ausencia de telarquia.

No se conoce la patogenia de las alteraciones endocrinas presentes en nuestro caso. Los genes que codifican los factores de transcripción tiroideos se localizan en los cromosomas 2, 9 y 14⁸, el gen del GnRH en el brazo corto del cromosoma 8 y el del receptor del GnRH en el brazo largo del cromosoma 4⁹. Sin embargo, en la mayoría de los hipogonadismos diagnosticados en el contexto de síndromes polimalformativos el mecanismo patogénico se desconoce¹⁰. Hasta ahora, la región telomérica del cromosoma 15 no se ha relacionado en la patogenia de estas endocrinopatías.

**E. García Gar cía, B. Chamizo Mor eno,
M.ªM. Sánchez Gutiérr ez y M.ªR. Jiménez Liria**
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

Correspondencia: Dr. E. García García.
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Torrecárdenas.
Paraje de Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería. España.
Correo electrónico: EMIGAGA@santandersupernet.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson MG, Towner JW, Coffin GS, Forsman I. Inherited pericentric inversion of chromosome n.º 4. *Am J Hum Genet* 1970;22:679-90.
2. González CH, Sommer AM, Meisner LF, Elejalde BR, Opitz JM. The trisomy 4p syndrome: Case report and review. *Am J Med Genet* 1977;1:137-56.
3. Patel SV, Dagnew H, Parekh AJ, Koenig E, Conte RA, Macera MJ, et al. Clinical manifestations of trisomy 4p syndrome. *Eur J Pediatr* 1995;154:425-31.
4. Dallapiccola B, Capra L, Preto G, Covie M, Dutrillaux B. Inversion pericentrique du 4: Inv(4)(p13q25) et trisomie du bras court du 4 par aneusomie de recombinaison. *Ann Genet* 1974;17:115-8.
5. Dallapiccola B, Masroiacovo P, Gandini E. Centric fission of chromosome no. 4 in the mother of two patients with trisomy 4p. *Hum Genet* 1976;31:121-5.
6. Saad A, Khelif M, Kharrat H, Bouzakoura C. Trisomie 4p secondaire a une translocation paternelle t(4p-;15q+). *Ann Pédiatr (Paris)* 1991;38:350-4.
7. Giovannelli G, Bernasconi S, Forabosco A. Endocrine aspects of trisomy 4p. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:445-9.
8. Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, editors. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*, 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; p. 647-700.
9. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): Pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998;19: 521-39.
10. Rodríguez Hierro F. Pubertad retrasada e hipogonadismos. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, editors. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*, 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; p. 883-911.

Tratamiento con triclabendazol en la fasciolosis hepática infantil

Sr. Editor:

La infestación por *Fasciola hepatica* tiene una incidencia mayor en poblaciones rurales, con escasas medidas higiénicas y estrecho contacto con animales infestados¹. La mayoría de las infecciones humanas cursan de forma asintomática o con síntomas abdominales inespecíficos y autolimitados². No existe consenso para el tratamiento de la infestación por *F. hepatica*. En los últimos años el triclabendazol se ha utilizado como tratamiento de elección frente a la fasciolosis con resultados prometedores^{3,4}.

Un niño de 9 años fue remitido al Hospital General Yagüe para tratamiento de infestación por *F. hepatica*. El paciente se encontraba clínicamente asintomático y se había realizado estudio para descartar infestación por este parásito, ya que presentaba antecedente de ingesta de berros silvestres y afectación por *F. hepatica* en el medio familiar (padre). La exploración física fue normal. En las exploraciones complementarias destacan en el hemograma unos leucocitos de 5.560/ μ l (19% de eosinófilos), siendo el resto de las series normales. La bioquímica general, perfil hepático, colesterol, triglicéridos, hierro, ferritina y transferrina fueron normales. La serología mostró un título de anticuerpos anti-*F. hepatica* en suero por hemaglutinación pasiva de 1:640. En heces se detectaron huevos de *F. hepatica* en 3 muestras seriadas (fig. 1).

La ecografía abdominal evidenció hepatomegalia mínima, con discreto aumento de la ecogenicidad sin lesiones focales ocupantes de espacio; existía dilatación de la vía biliar intrahepática y de los conductos hepáticos derecho, izquierdo y común. Se observó material ecogénico en el interior de ambos conductos hepáticos y hepático común, que ocupaba toda su luz en algunos puntos y engrosamiento difuso de la pared de la vía biliar intrahepática y colédoco. La vesícula biliar presentó mínimo engrosamiento difuso de su pared con morfología en dientes de sierra. Existían adenopatías en región del cístico, hilio hepático y en tronco celíaco, con diámetro máximo de 1,4 cm. El páncreas, el bazo y ambos riñones no presentaban alteraciones significativas (fig. 2). La tomografía computarizada (TC) abdominal confirmó los hallazgos de la ecografía.



Figura 1. Huevo de *Fasciola hepatica*. Huevo operculado. Examen microscópico tras concentración de heces por sedimentación (m.o. \times 400).