

Trisomía 9p

M. San Román Muñoz^a, J.L. Herranz Fernández^a, A. Tejerina Puente^b,
R. Arteaga Manjón-Cabeza^a y F. López Grondona^c

^aSección de Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.

^bCentro de Atención Primaria de Cazoña. Santander. ^cCentro de Investigación de Anomalías Congénitas. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. España.

La trisomía 9p es una cromosopatía que se define por la duplicación del brazo corto del cromosoma 9. Clínicamente se caracteriza por retraso psicomotor, malformaciones que pueden afectar a distintos órganos y, ocasionalmente, epilepsia. Se trata de la cuarta trisomía autosómica más frecuente, después de las trisomías 21, 13 y 18. Se describen dos nuevos casos de trisomía 9p y se revisan los rasgos clínicos asociados al síndrome, los casos publicados en España, así como la orientación diagnóstica y terapéutica de estos pacientes.

Palabras clave:

Cromosopatía. Síndrome de Retboré. Trisomía 9p.

TRISOMY 9P. REPORT OF TWO NEW CASES

Trisomy 9p is a chromosome abnormality caused by duplication of the short arm of chromosome 9. Clinically it is characterized by psychomotor retardation, malformations that can affect various organs and sometimes epilepsy. Trisomy 9p may be the fourth most common autosomal trisomy, after trisomies 21, 13 and 18. Two new cases of trisomy 9p are described. Previous cases reported in Spain, associated clinical features, and the diagnostic and therapeutic approach to these patients are revised.

Key words:

Chromosome abnormality. Retboré syndrome. Trisomy 9p.

INTRODUCCIÓN

La trisomía 9p o síndrome de Rethoré es la duplicación parcial o completa del brazo corto del cromosoma 9¹. Suele tener su origen en translocaciones balanceadas presentes en uno de los progenitores²⁻⁴. La variabilidad fenotípica es grande, y se han descrito como hallazgos clínicos

más característicos los recogidos en la tabla 1⁵⁻⁸. Representa la cuarta trisomía autosómica por orden de frecuencia⁹; sin embargo, sólo se han podido recuperar 8 casos publicados en la literatura médica española^{5-7,10,11}.

Se describen los casos clínicos de dos lactantes con retraso psicomotor y alteraciones fenotípicas, en los que el análisis cromosómico establece el diagnóstico de trisomía 9p. Su interés radica en la importancia de orientar el diagnóstico para el asesoramiento genético de estas familias y su tratamiento precoz, además de en su rareza.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Niña de 6 meses de edad, sin antecedentes familiares de interés, de un embarazo a término, con retraso del crecimiento intrauterino. En los primeros meses de vida en la exploración destacaba: peso, talla y perímetro cefálico en percentiles 3-10 (P₃-P₁₀), pabellones auriculares de implantación baja y displásicos, pliegue palmar único transversal bilateral, clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, pies y manos toscos, hernia umbilical, fontanela anterior amplia, asimetría craneofacial, boca en "V" invertida, estrabismo convergente e hipertonía muscular generalizada, por lo que se refiere a atención temprana y se inicia el estudio clínico.

El estudio radiológico óseo detecta clinodactilia e hipoplasia de las falanges distales de las manos y de los pies. Las ecografías cerebral y abdominal, las hormonas tiroideas, la bioquímica sanguínea y los estudios neurofisiológico (electromiograma) y cardiológico son normales. En el examen oftalmológico se encuentra una exotropía congénita alternante, para la que se instaura tratamiento es-

Correspondencia: Dr. J.L. Herranz Fernández.

Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Marqués de Valdecilla, s/n. 39011 Santander. España.
Correo electrónico: pedhfj@humv.es

Recibido en marzo de 2004.

Aceptado para su publicación en junio de 2004.

TABLA 1. Hallazgos clínicos en la trisomía 9p (frecuencia de presentación)

	<i>Porcentaje</i>
<i>Anomalías craneofaciales</i>	
Comisura bucal en V invertida	95
Nariz globulosa	95
Orejas displásicas o de implantación baja	70-80
Estrabismo	70-80
<i>Filtrum</i> corto	70-80
Hipertelorismo	70-80
Microcefalia	70-75
Braquicefalia	70-75
Enoftalmos	60-70
Paladar ojival	60-70
Oblicuidad palpebral hacia abajo	60-70
<i>Anomalías esqueléticas</i>	
Talla baja	99
Maduración ósea retrasada	99
Clinodactilia	90
Braquimesodactilia	90
Hipoplasia de falanges	70-75
Hipoplasia ungueal	70-75
Lordosis	60
Escoliosis	60
Cuello corto	60-70
Luxación de cadera	30-40
<i>Cardiopatía congénita</i>	
Comunicación interventricular	25
Anomalía de Ebstein	10-20
Persistencia de ductus arterioso	10-20
<i>Alteraciones del sistema nervioso central</i>	
Retraso mental	60
Agenesia del cuerpo caloso	< 30
Ventriculomegalia	< 30
Hipoplasia cerebelosa	< 30
Quistes de plexos coroideos	< 30
Heterotopia de sustancia gris	< 30
Epilepsia	< 30
<i>Alteración de los dermatoglifos</i>	
Pliegue palmar único transversal	80-95
Pliegue flexor único del quinto dedo	30-50
<i>Otras anomalías</i>	
Malformaciones renales (poco frecuente)	
Hernia umbilical (poco frecuente)	

pecífico. Finalmente, el estudio cromosómico con técnicas de Giemsa convencional y bandas GTG muestra un cariotipo 46,XX,der(13),t(9;13)(p11;q10)(wcp9+,wcp13+). La hibridación *in situ* fluorescente (FISH), con sondas *painting* para los 23 pares cromosómicos, confirma la presencia de un cromosoma 13 con material extra correspondiente a un segmento del brazo corto del cromosoma 9, todo ello compatible con trisomía 9p. El estudio cromosómico de los padres es normal.

La paciente recibió tratamiento rehabilitador y estimulación de todas las conductas, con evolución favorable. En la actualidad su desarrollo psicomotor es normal para la edad (14 meses) y no ha presentado otras manifestaciones del síndrome.



Figura 1. Fenotipo característico de la trisomía 9p en el caso 2.

Caso 2

Niño de 13 meses, embarazo de riesgo: no vigilado, madre ex adicta a drogas por vía parenteral, fumadora, tratada con metadona y consumidora ocasional de cocaína y de alcohol durante la gestación.

En la exploración destacaba peso inferior a P₃, talla y perímetro cefálico en el P₁₀, pabellones auriculares de implantación baja, hipoplasia mandibular, labio superior fino, *filtrum* poco desarrollado, nariz globulosa, hipertelorismo, inclinación palpebral hacia abajo, comisura bucal en "V" invertida, estrabismo convergente (fig. 1), displasia ungueal, metatarso varo bilateral, cuarto dedo del pie derecho supraductus y hernias umbilical e inguinal bilateral. Se realizaron pruebas metabólicas, ecografías cerebral y abdominal, potenciales evocados auditivos y visuales y estudio cardiológico, que fueron normales.

El estudio cromosómico con la técnica de citogenética molecular (Cromoprobe Multiprobe-T System. Cytocell) y el análisis mediante bandas G de alta resolución informó de un cromosoma del par 16 anómalo, que presentaba material cromosómico adicional procedente del cromosoma 9 (fig. 2). El cariotipo se expresa como 46,XY,add(16)(qter).ish der(16) t(9;16)(p21.1;qter)(tel 16p+/tel 16q+/tel 9p+), compatible con trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 9. Por motivos sociales no se pudo realizar el estudio cromosómico a los padres.

El niño recibió rehabilitación desde el nacimiento, y a los 4 meses se inició estimulación complementaria, al detectarse un retraso madurativo en todas las áreas del desarrollo. Actualmente, presenta un retraso psicomotor moderado, sobre todo en las áreas del lenguaje y de la motricidad.

DISCUSIÓN

La trisomía 9p o síndrome de Rethoré es una cromosomopatía que se caracteriza por la duplicación de todo o de algún segmento del brazo corto del cromosoma 9¹².

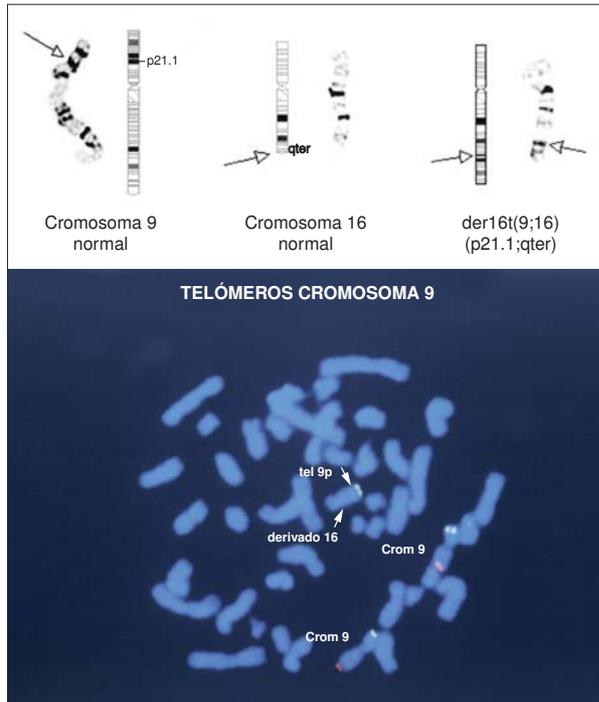


Figura 2. Estudio citogenético: hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y análisis mediante bandas de alta resolución. El cromosoma 16 anómalo presenta material adicional correspondiente al segmento p22.1-p ter del cromosoma 9.

TABLA 2. Casos españoles publicados de trisomía 9p (1979-2003)

Caso n.º	Año	Autores	Características
1	1979	Aller et al ¹⁰	Retraso mental grave y dismorfia facial
2	1981	Martín Sánchez et al ¹¹	
3	1981	Martín Sánchez et al ¹¹	
4	1985	González et al ⁶	
5	1985	Delgado et al ⁶	Retraso mental y fenotipo característico
6	1985	Delgado et al ⁶	Retraso mental y fenotipo característico
7	1993	Solar Boga et al ⁵	Fenotipo característico y cardiopatía congénita
8	2001	Pitarch et al ⁵	Epilepsia focal y fenotipo característico

Suele producirse por una translocación cromosómica balanceada en uno de los progenitores, que suele ser la madre²⁻⁴, aunque, como en el primero de los casos que presentamos, puede aparecer *de novo*⁸.

Desde su descripción en 1970 (por Rethoré et al¹), se han referido cerca de 200 casos. A pesar de ello, en la bibliografía médica española sólo se han encontrado publicados ocho^{5-6,10,11} (tabla 2).

El espectro clínico de la trisomía 9p es muy variable (tabla 1)⁵⁻⁸. Con la tomografía computarizada y la resonancia magnética (RM) se han podido demostrar, además, anomalías del sistema nervioso central, particularmente presentes en los pacientes con epilepsia, y alteraciones de la migración neuronal¹³⁻¹⁷.

Los pacientes pueden presentar mayor o menor número de rasgos típicos y grados muy diferentes de retraso mental. Esta variabilidad clínica, tal y como señaló Wilson en 1985¹⁸, parece estar relacionada con la extensión del material cromosómico duplicado¹⁴. En los casos que se presentan, la correspondencia genotipo-fenotipo se conserva para los rasgos físicos característicos del síndrome; sin embargo, no guarda una relación tan directa con el grado de retraso mental. En el caso 2, la cantidad de material genético duplicado es considerablemente menor que en el primero [dup(9)(pter-p21.1) frente a dup(9)(pter-p11)]; sin embargo, la afectación del desarrollo psicomotor es mucho mayor. Se debe pensar que las complicaciones perinatales del paciente y las características de su entorno social en los primeros meses de vida han sido determinantes en este sentido.

La orientación diagnóstica de estos niños debe ir dirigida, por una parte, a confirmar la existencia de la cromosomopatía. El diagnóstico de trisomía 9p se basa en el estudio cromosómico y citogenético de células obtenidas a partir de una muestra de sangre periférica, generalmente mediante técnicas de Giemsa, bandas GTG, e hibridación *in situ* fluorescente, complementadas por la hibridación genómica comparada, que permite determinar la región del cromosoma 9 implicada y su tamaño^{3,4,14}. Estos estudios deben realizarse en el niño y en los padres, para identificar el origen de la translocación y garantizar así un adecuado consejo genético. Si uno de los progenitores es portador, el riesgo de recurrencia varía del 2 al 15%².

Por otra parte, las exploraciones complementarias básicas recomendables para definir la expresión fenotípica en cada caso concreto son: estudio óseo radiológico (que confirme hipoplasia de falanges¹⁹), electrocardiograma y ecocardiograma¹² (generalmente normales, salvo que haya signos clínicos de cardiopatía al nacimiento), ecografía abdominal, pruebas de neuroimagen y valoración del desarrollo psicomotor por un equipo multidisciplinar en el que intervenga el neuropediatra, el fisioterapeuta y los distintos profesionales del equipo de atención temprana (logopeda, psicopedagogo, etc.).

La prueba de neuroimagen idónea para descartar alteraciones estructurales cerebrales es la RM cerebral¹⁴⁻¹⁷. Otra técnica útil en los primeros meses de vida es la ecografía cerebral, que permite detectar algunas de estas anomalías¹⁹. Dada su accesibilidad y su baja agresividad, debería realizarse en todos estos pacientes cuando son menores de 2 años de edad y no presentan otra sintomatología neurológica distinta del retraso de desarrollo

(como los que exponemos). En los casos en que la ecografía sea anormal o existan otros signos clínicos indicativos de anomalía estructural cerebral (como crisis convulsivas), así como en los mayores de 2 años, debería realizarse RM cerebral.

Con respecto al tratamiento de estos niños, el elemento fundamental es la intervención sobre el retraso psicomotor a través de la rehabilitación y de la estimulación precoz de todas las conductas, que deben iniciarse lo más temprano posible. La implicación de los padres en ellas, tal y como demuestran los casos presentados, resulta determinante para obtener los mejores resultados.

Así mismo, debe tenerse en cuenta el tratamiento específico (ortopédico, oftalmológico, cardiológico, quirúrgico) de las otras anomalías que pueden aparecer. En cuanto al tratamiento de las crisis epilépticas, en estos pacientes sólo se han descrito 3 casos de trisomía 9p asociada con epilepsia^{5,13,17} pero, evidentemente, se aplicará el fármaco más indicado al tipo de epilepsia o de crisis.

El pronóstico de los pacientes con trisomía 9p es muy variable. El grado de retraso psicomotor, la existencia de cardiopatía o la aparición de crisis epilépticas, van a ser los factores más determinantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rethoré MO, Larget-Piet L, Abonyi D, Boeswillwald M, Berger R, Carpentier S, et al. Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9. Individualisation d'une nouvelle entité morbide. *Ann Génét* 1970;13:217-32.
2. Van Ravenswaaij-Arts C, Van der Looij E, Smeets D. Trisomy 9p: a clinical picture and the importance of examining the family. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999;143:682-6.
3. Teebi AS, Gibson L, McGrath J, Meyn MS, Breg WR, Yang-Feng TL. Molecular and cytogenetic characterization of 9p-abnormalities. *Am J Med Genet* 1993;46:288-92.
4. Pater JM, Ippel PF, Van Dam WM, Loneus WH, Engelen JJM. Characterization of partial trisomy 9p due to insertional translocation by chromosomal (micro)FISH. *Clin Genet* 2002;62:482-7.
5. Pitarch I, Barbero P, Morant A, Mulas F, Smeyers P, Téllez de Meneses M. Síndrome de Rethoré (trisomía 9p): tercer caso descrito asociado a epilepsia. *Rev Neurol* 2001;33:262.
6. Delgado A, Molina M, Egues J, Oyarzábal M, Muñoz M. Trisomía 9p. A propósito de dos observaciones. *An Esp Pediatr* 1985;22:48-54.
7. Centerwall WR, Beatty-DeSana JW. The trisomy 9p syndrome. *Pediatrics* 1975;56:748-55.
8. Nichols P. Chromosome 9, trisomy 9p. En: Buyse ML, editor. *Birth defects encyclopedia*. Dover: Blackwell Scientific Publications, 1990; p. 355-6.
9. Centerwall WR, Miller KS, Reeves LM. Familial partial 9p trisomy: Six cases and four carriers in three generations. *J Med Genet* 1976;13:57-61.
10. Aller V, Abrisqueta JA, Martín-Lucas MA, De Torres ML, Mazo J, Pérez-Castillo A. Trisomía 9p "libre" en un niño con retraso mental grave. *An Esp Pediatr* 1979;12:463-8.
11. Martín Sánchez A, Delicado A, Izquierdo M, Oliver A, López Pajares I, Gracia R, et al. Trisomía 9p. Dos nuevos casos. *An Esp Pediatr* 1981;14:344-51.
12. Avellaneda A, Izquierdo M. Trisomía 9p. Instituto de Salud Carlos III. Enfermedades raras. cisat.isciii.es/er/prg/er. Última revisión: enero 2004.
13. Gigli GL, Scalise A, Silvestri G, Diomedi M, Pacidi F, Pomponi MG, et al. Clinical case report: multiple idiosyncratic adverse effects of antiepileptic drugs in trisomy 9p. *Int J Neurosci* 1996;87:181-9.
14. Hannam S, Greenough A, Dawson JM. An unusual presentation of trisomy 9p syndrome with a partial Dandy-Walker malformation. *Eur J Pediatr* 1999;158:1012.
15. Federico A, Tomasetti P, Zollino M, Diomedi M, Dotti MT, De Stefano N, et al. Association of trisomy 9p and band heterotopia. *Neurology* 1999;53:430-2.
16. D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S, Bastos A, Valerio RM, Palmi A, et al. Subcortical band heterotopia in males: Clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain* 2002;125:2507-22.
17. Stern JM. The epilepsy of trisomy 9p. *Neurology* 1996;47:821-4.
18. Wilson GN, Raj A, Baker D. The phenotypic and cytogenetic spectrum of partial trisomy 9. *Am J Med Genet* 1985;20:277-82.
19. Angle B, Yen F, Cole CW. Case of partial trisomy 9p and partial trisomy 14q resulting from a maternal translocation: Overlapping manifestations of characteristic phenotypes. *Am J Med Genet* 1999;55:132-6.