

Francisco Javier Plaza^a
Montserrat Uriel^a
Marina Cañamares^a
Jacky Calleja^a
Dan Diego Álvarez^b
Marta Rodríguez de Alba^b
Carmen Ramos^b

^aServicio Obstetricia y Ginecología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España.

^bServicio de Genética. Fundación Jiménez Díaz-CIBERER. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. J. Plaza Arranz.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid, España.
Correo electrónico: Jplaza@fjd.es

Fecha de recepción: 26/3/2007.

Aceptado para su publicación: 13/9/2007.

Diagnóstico prenatal de trisomía 9 en mosaico en el segundo trimestre de la gestación

Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaicism in the second trimester of pregnancy

RESUMEN

Presentamos un caso de trisomía 9 en mosaico, diagnosticada de forma prenatal en una mujer de 39 años a la que se practicó una amniocentesis por edad materna avanzada.

En el análisis citogenético se observó un rango entre un 15 y un 30% de la línea celular con trisomía 9 en los diferentes tejidos analizados; esta infrecuente alteración cromosómica suele presentar diversas anomalías morfológicas que se traducen en signos ecográficos que, aun no siendo específicos de la afección, pueden ser útiles para llegar a una sospecha prenatal de la trisomía 9.

Describimos nuestros hallazgos citogenéticos y ecográficos, así como las alteraciones encontradas en la autopsia fetal.

PALABRAS CLAVE

Trisomía 9. Malformación congénita. Ecografía fetal. Diagnóstico citogenético.

SUMMARY

We present a case of trisomy 9 in mosaic, diagnosed during prenatal period in a 39 year-old woman, who had amniocentesis for maternal advanced age.

By cytogenetic analysis, we found between 15-30% aneuploidy in different fetal tissues. This chromosomal rare alteration usually presents diverse morphological anomalies that are translated in ultrasound signs that, although not specific of this pathology, can be useful to arrive to a prenatal suspicion of trisomy 9.

We describe our cytogenetic and ultrasound diagnosis, as well as the alterations found in fetal autopsy.

KEY WORDS

Trisomy 9. Congenital malformation. Fetal ultrasound. Cytogenetic analysis.

636 INTRODUCCIÓN

La trisomía 9 es una aneuploidía de muy baja frecuencia y una escasa supervivencia por los múltiples defectos que presenta.

Se trata de un síndrome descrito por primera vez en un recién nacido en 1973, por Haslam et al¹; desde entonces se han publicado diferentes casos, tanto de trisomía 9 completa como en mosaico²⁻⁸; fue descrito de forma prenatal por primera vez en 1984 (Purvis-Smith et al⁹).

La trisomía completa se encuentra con relativa frecuencia en abortos espontáneos y los que llegan a término mueren en el posparto inmediato. Dependiendo del grado del mosaicismo y de las posibles malformaciones observadas, estos individuos pueden morir en las primeras semanas de vida y presentar un retraso en el desarrollo psicomotor.

Las características clínicas son variables, pero fundamentalmente encontramos alteraciones craneofaciales, esqueléticas, renales y cardíacas³. Presentan una facies típica con micrognatia y microcefalia, huesos hipoplásicos y anomalías en manos y pies; la comunicación interventricular (CIV) o comunicación interauricular (CIA) suelen ser frecuentes y provocan por lo general crecimiento intrauterino retardado.

En el período prenatal, habitualmente existe una relación entre cada alteración cromosómica y sus manifestaciones fenotípicas correspondientes, de tal manera que se establecen grupos de alteraciones y conjuntos de signos ecográficos que son de gran ayuda para el diagnóstico ecográfico prenatal⁵.

Gracias a los hallazgos de sospecha ecográficos y la confirmación con el estudio citogenético fetal, podemos obtener información de gran ayuda en el diagnóstico prenatal de esta afección⁸.

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años, primigesta, sin antecedentes familiares ni personales de interés con gestación controlada de curso normal, que acudió a nuestro servicio a la edad gestacional de 15 semanas para realizar amniocentesis, indicada por edad materna avanzada, sin alteraciones en el pliegue nuchal.

En la evaluación ecográfica previa a la realización de la prueba observamos una gestación única, con placenta en la cara anterior, líquido amniótico en

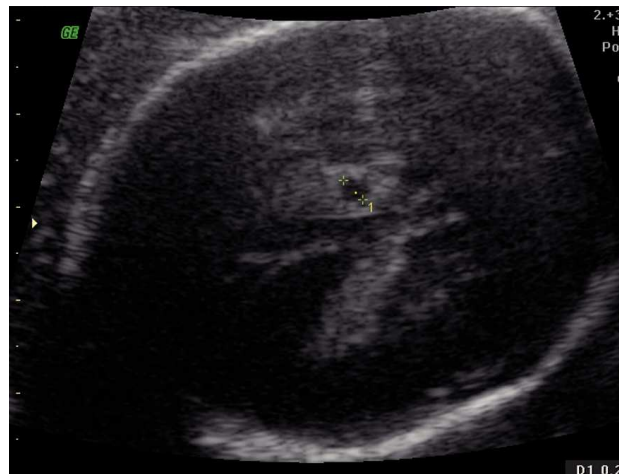


Figura 1. Corte transversal de cabeza fetal con imagen anecoica de 29 mm de aspecto quístico, en el interior del plexo coroideo.

cantidad normal y una biometría acorde con la edad gestacional, sin alteraciones morfológicas objetivables. Se realizó una amniocentesis que transcurre sin incidencias.

En el análisis citogenético del líquido amniótico, se objetivaron dos líneas celulares. Identificadas por técnica de bandas GTC, una de ellas presentaba una fórmula 46,XY [16] y otra presentaba 47,XY+9 [6]. El estudio de FISH realizado con la sonda de Oncor para el cromosoma 9, sobre núcleos interfásicos del cultivo, reveló un 19% de núcleos con tres señales.

En el control ecográfico posterior realizado a las 20 semanas de edad gestacional se describieron como hallazgos morfológicos dolicocefalia discreta, con dimensiones de la fosa posterior del sistema nervioso central en el límite alto de la normalidad, un quiste unilateral pequeño alojado en un plexo coroideo, de aspecto ligeramente hipoplásico (fig. 1), un perfil facial que sugería micrognatia y cámara gástrica de morfología normal, discretamente aumentada de tamaño. El perfil biofísico era anormal, con significativa atonía de extremidades y escasos movimientos tronculares. El resto de la exploración detallada era normal en cuanto al crecimiento, líquido amniótico, placenta y el resto de morfología fetal. El conjunto de hallazgos ecográficos, en el límite de la normalidad y sin llegar a ser diagnósticos para ninguna patología prenatal concreta, podía su-



Figura 2. Corte coronal anterior del perfil fetal en ecografía tridimensional. Se aprecian las anomalías del fenotipo.

gerir la conveniencia de recomendar un estudio citogenético.

Como exploración complementaria de confirmación se realizó también una ecografía tridimensional en tiempo real (de alta resolución, a 16 imágenes por segundo); se describió el fenotipo facial característico propio de la trisomía 9 con micrognatia, implantación baja de pabellones auditivos, frente discretamente prominente y plana; se apreció con claridad la atonía fetal, puesta de manifiesto por la disminución aparente de movimientos oculares, la boca en actitud abierta de manera habitual y disminución significativa de los movimientos fetales, con un comportamiento fetal anómalo. También se visualizó el quiste del plexo coroideo, de tamaño aparentemente mayor al objetivado en la exploración bidimensional, aunque no mensurable mediante la exploración ecográfica tridimensional.

Ante estos hallazgos citogenéticos y ecográficos, se comunicó a los padres el pronóstico de la afección. Se les informó de que la trisomía 9 en mosaico ocasiona un alto riesgo de padecer retraso mental severo, asociado a posibles malformaciones. Con esta información los progenitores optaron por finalizar el embarazo a las 22 semanas de gestación.

En el estudio anatomopatológico los datos de la autopsia revelaron que se trataba de un feto varón, con biometría y peso acorde con la edad gestacional; en el examen externo se apreciaba una implan-

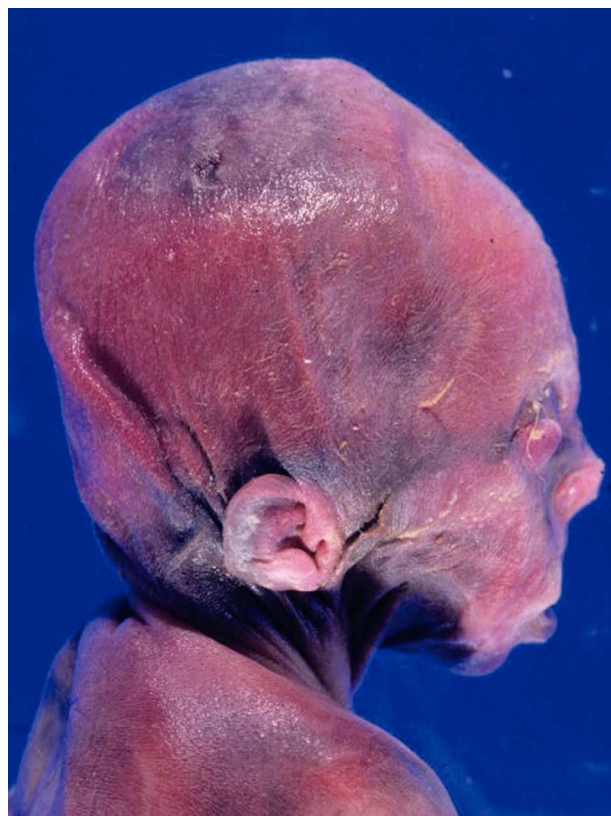


Figura 3. Aspecto macroscópico del perfil fetal.

tación baja de los pabellones auriculares y micrognatia. En el examen por órganos y aparatos no se apreció ninguna malformación; se objetivó una inmadurez generalizada propia de la edad gestacional y cambios hemorrágicos y congestivos atribuibles al proceso del parto. Tampoco se describen anomalías en los anejos ovulares.

En la exploración ecográfica tridimensional (fig. 2) del fenotipo facial y la forma de la cabeza comprobamos la gran similitud con la pieza anatómica fetal (fig. 3), aunque sorprende que en la anatomía patológica sólo se describan como hallazgos anomalías faciales bastante subjetivas, sin otras malformaciones orgánicas asociadas.

Sobre el estudio molecular citogenético post mórtem, dado que el feto fue enviado al laboratorio en formol, no fue posible realizar el cariotipo fetal. Se pasó a realizar un estudio de ADN fetal en muestras de los órganos: piel, hígado, riñón y músculo, con

638 microsatélites del cromosoma 9 (D9S1862, D9S886, D9S1845). Estos microsatélites fueron escogidos por su informatividad en un estudio realizado previamente en ADN de los padres (fig. 4). El análisis de los marcadores empleados reveló que la línea trisómica era de origen materno y que el grado de mosaicismo en los diferentes tejidos analizados era de, aproximadamente, un 15% en todos ellos¹¹.

DISCUSIÓN

Una gran mayoría de las anomalías cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, son letales en el período prenatal. Se calcula que más del 50% de los abortos del primer trimestre son causados por alteraciones cromosómicas¹¹ y sólo un pequeño porcentaje, 1 de cada 700-1.000, llegan vivos al nacimiento y, en menor proporción, a la edad adulta.

La trisomía 9 y la trisomía 9 en mosaico fueron descritas por primera vez en 1973 por varios autores¹ por un defecto de la meiosis de los gametos^{12,13}. La trisomía 9 completa se observa más frecuentemente en abortos del primer trimestre¹⁴, mientras que los individuos nacidos con diferente grado de mosaicismo presentan unas características comunes, asociándose tanto a la alteración como a la tetrasomía 9 con síndromes bien establecidos¹⁵.

El cuadro clínico se caracteriza por facies típica que incluye microcefalia, enoftalmos, hipertelorismo, puente ancho nasal y fisura palpebral entre otros, retardo mental, alteraciones cerebrales principalmente de la línea media, restricción del crecimiento, hipoplasia ungueal, hipotonía y otras manifestaciones que comprometen esqueleto, corazón, riñón y genitales¹⁵⁻¹⁸.

Se ha responsabilizado al segmento terminal del cromosoma 9 del fenotipo de estos individuos¹⁹.

Se ha asociado a la trisomía 9 parcial con estenosis pilórica en un caso de un recién nacido femenino que presentaba una duplicación de cromosoma 9 materno²⁰.

Recientemente, se ha relacionado el síndrome de trisomía 9 con anormalidades funcionales del sistema nervioso central^{15,21-23}, como la epilepsia²⁴, caso descrito en un paciente de 35 años masculino con severo retardo mental, sin diagnóstico de trisomía previa. También se han descrito otras anormalidades como gliosis moderada, anormalidades del hipocampo,

atrofia del cuerpo caloso, ventriculomegalia, hipoplasia del vermis cerebeloso, siringomielia y mielomeningocele²⁵.

En estudio de granulocitos circulantes de pacientes con policitemia vera, con técnica de FISH, se ha detectado trisomía 8, trisomía 9 y trisomía 20²⁶.

La severidad del trastorno está en relación con la proporción de células que presentan la trisomía entre los diferentes tejidos. Así, individuos con una alta proporción de células anormales tienen un riesgo alto de muerte prenatal, retraso mental severo y déficit motor²⁷.

En el caso que presentamos, el estudio del mosaico en los diferentes órganos fue posible gracias a la informatividad de las técnicas moleculares aplicadas al ADN fetal. Excepto en células procedentes del LA (donde fue del 30%), la proporción de la línea trisómica observada en los diferentes tejidos fue baja (no superior a un 15%). Este hallazgo sugiere que una baja presencia de la línea aneuploide no se traduce en alteraciones relevantes en el patrón fetal ecográfico del segundo trimestre y concuerda con que no se describiera en las ecografías previas a las 20 semanas ningún hallazgo significativo, apareciendo en cambio en la semana 20, por lo que parece que la proporción de la línea aneuploide presente en los tejidos fetales puede influir en los signos ecográficos encontrados.

Este caso es un ejemplo más de la dificultad de elaborar un diagnóstico fetal basado en un diagnóstico morfológico ecográfico en el inicio del segundo trimestre y final del primero.

Otro aspecto valorado fue la aportación de la ecografía tridimensional en tiempo real (4D) en el análisis de la disminución de movimientos fetales y atonía generalizada, facilitando la valoración del perfil biofísico fetal. De esta manera, se nos muestra la ecografía tridimensional como un medio potencialmente útil en el diagnóstico prenatal de manera creciente en función de la mejora en la resolución y experiencia en la interpretación de las imágenes por parte de los ecografistas, aunque todavía debe sustentarse el diagnóstico ecográfico sobre la imagen bidimensional¹⁶ en la detección prenatal de anomalías fetales.

La incorporación de las técnicas moleculares citogenéticas ha servido de gran ayuda para profundizar en los diagnósticos y confirmar aneuploidías en tejidos en donde no se puede realizar un cultivo celular debido a su estado de conservación²⁶.

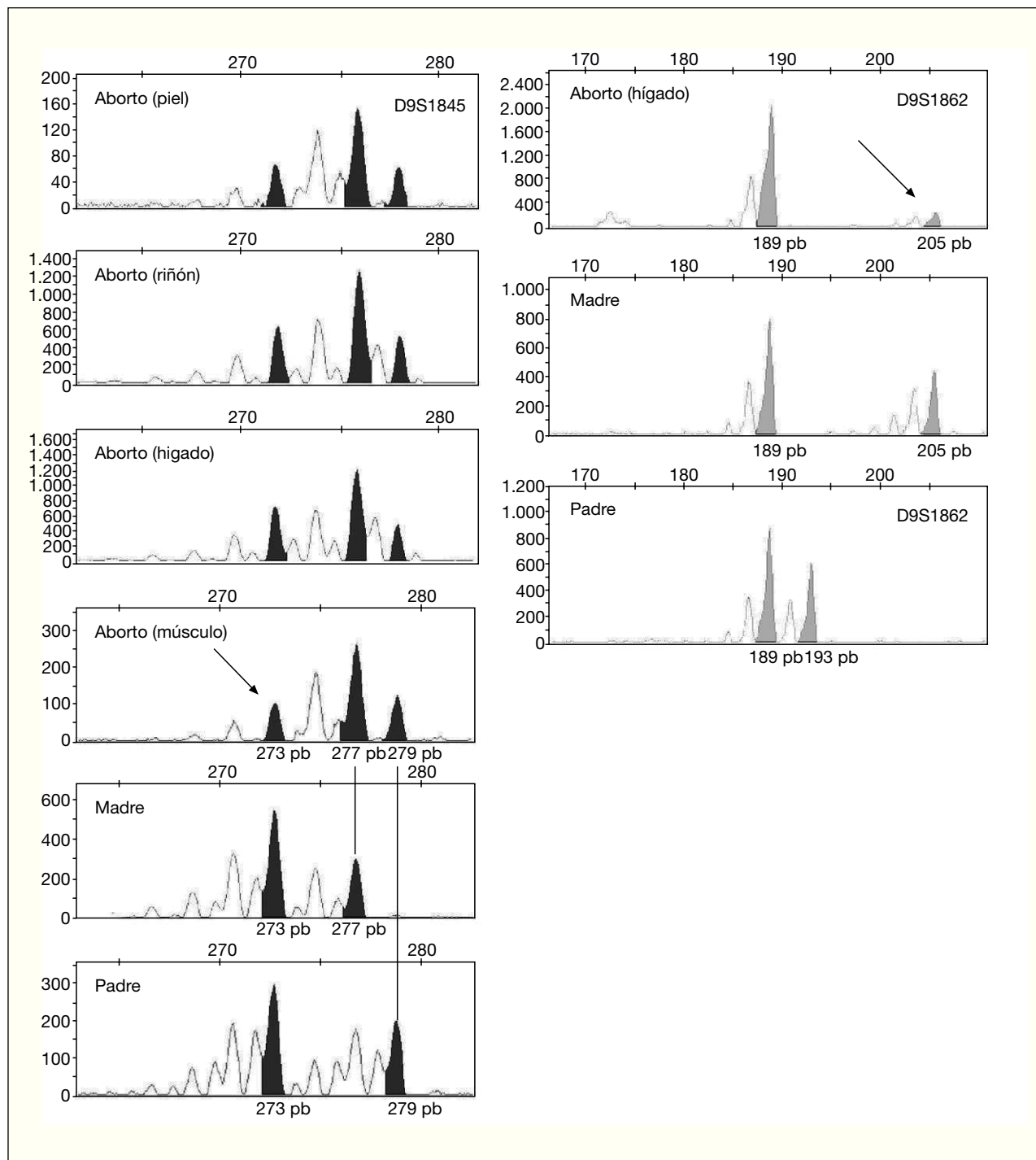


Figura 4. Análisis de marcadores microsatélites (D9S1845 y D9S1862) mediante QF-PCR en muestras de ADN fetal y parentales que confirman la trisomía 9 en mosaico (flechas) en todos los tejidos fetales analizados. El análisis conjunto de ambos marcadores permite inferir el origen materno de la trisomía.

Con este trabajo se ha querido ampliar el patrón del diagnóstico ecográfico en la detección de fetos portadores de una alteración cromosómica poco frecuente, pero cuya gestación puede llegar a término e incluso desarrollarse hasta la vida adulta²⁵.

Una de las conclusiones más importantes en este caso radica en el interés por la realización de la eco-

grafía de alta resolución en la semana 18-22 de la gestación. Un conjunto de datos ecográficos con pequeñas desviaciones en los parámetros y sin llegar a ser diagnósticos para ninguna patología prenatal concreta podrían sugerir la conveniencia de recomendar un estudio citogenético para realizar la búsqueda de aneuploidías¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Haslam RHA, Broske SP, More CM, Thomas GH, Neill CA. Trisomy 9 mosaicism with multiple anomalies. *J Med Genet.* 1973;10:180-4.
- Feingold M, Atkins L. A case of trisomy 9. *J Med Genet.* 1973;10:184-7.
- Sutherland CR, Carter RF, Morris LL. Partial and complete trisomy 9. Delineation of a trisomy 9 syndrome. *Hum Genet.* 1976;32:133-40.
- Schwartz S, Ashai S, Meijboom ES, Schwartz MF, Suns CCJ, Cohen MM. Prenatal detection of trisomy 9 mosaicism. *Prenat Diag.* 1989;9:549-54.
- Touran TH Zadeh, Peters J, Sandlin C. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 9. *Prenat Diag.* 1987;7:67-70.
- Benacerraf BR, Pauker S, Quade BJ, Bieber FR. Prenatal sonography in trisomy 9. *Prenat Diag.* 1992;12:175-81.
- Sherer DM, Wang T, Thompson HO, Peterson JC, Millar ME, Metlay LA, et al. An infant with trisomy 9 mosaicism presenting as complete trisomy 9 by amniocentesis. *Prenat Diag.* 1992;12:32-7.
- Bureau YA, Fraser W, Bouquet B. Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaic presenting as a case of dandy-walker malformation. *Prenat Diag.* 1993;13:79-85.
- Merino A, De Perdigo A, Nombalai F, Yvinec M, Le Roux MG, Bellec V. Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaicism: two new cases. *Prenat Diag.* 1993;13:1001-7.
- Purvis-Smith SG, Saville T, Osborn RSA, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaicism. *Pathology.* 1983;15:109.
- Mann K, Fox SP, Abbs SI, Yau SC, Scriven PN, Docherty Z, et al. Development and implementation of a new rapid aneuploidy diagnostic service within the UK National Health Service and implications for the future of prenatal diagnosis. *Lancet.* 2001;358:1057-61.
- Jorde LB. Clinical cytogenetics: the chromosome basis of human disease. En: JOrde LB, Carey JC, White RL, editors. *Medical genetics*. St. Louis: Mosby; 1995. p. 102.
- Wyandt H. Tandem duplication/deletion in a maternally derived chromosome 9 supernumerary derivative resulting in 9p trisomy and partial 9q tetrasomy. *Am J Med Genet.* 2000;93:305-12.
- Tihy F. Supernumerary chromosome inherited from a maternal balanced translocation leading to pure trisomy 9p. *Am J Med Genet.* 2000;91:383-6.
- Leichtman LG. Nonmosaic tetrasomy 9p in a liveborn infant with multiple congenital anomalies: case report and comparison with trisomy 9p. *Am J Med Genet.* 1996;63:434-7.
- Chitayat D. Prenatal diagnosis and fetopathological findings in five fetuses with trisomy 9. *Am J Med Genet.* 1995;56:247-51.
- Stipoljev T, Kos M, Miskovi B, Matijevic R, Hafner T, Kurtjak A. Antenatal detection of mosaic trisomy 9 by ultrasound: a case report and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;43:65-9.
- Arnold GL, Kirby RS, Stern TP, Sawyer JR. Trisomy 9: review and report of two new cases. *Am J Med Genet.* 1995;56:252-7.
- Saneto RP, Applegate KE, Frankel DG. Atypical manifestations of two cases of trisomy 9 syndrome: rethinking development delay. *Am J Med Genet.* 1998;80:42-5.
- Haddad BR. Molecular cytogenetic characterization of the first familial case of partial 9p duplication. *J Med Genet.* 1996;33:1045-7.
- Heller A. Molecular cytogenetic characterization of partial trisomy 9q in a case with pyloric stenosis and a review. *J Med Genet.* 2000;37:529-32.
- Federico MD. Association of trisomy 9p and band heterotopia. *Neurology.* 1999;53:430-2.
- Saura R. Prenatal diagnosis of trisomy 9. Six cases and review of the literature. *Prenat Diag* 1995;15:609-14.
- Arnold GL. Trisomy 9: review and report of two new cases. *Am J Med Genet.* 1995;56:252-7.
- Scalise A. Trisomy 9p and epilepsy. *Neurology.* 1998;50:313.
- Dobyns WB. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology.* 1996;47:331-9.
- Westwood NB. The incidences of trisomy 8, trisomy 9 and D20S108 deletion in polycythaemia vera: an analysis of blood granulocytes using interphase fluorescence in situ hybridization. *B J Haematology.* 2000;110:839-46.
- Smolnec JS, Davies T, Lunt P, Berry PJ, James D. Complex mosaicism associated with trisomy 9. *Prenat Diagn.* 1993;13:211-3.