



Reporte de caso

Cromosoma 13 en anillo, reporte de caso



Diana Vanessa Suárez Ayala^{a,*}, Gabriel del Castillo^b e Yoisse Velasco^c

^a Residente de Pediatría. Universidad Libre-Seccional Cali. Cali, Colombia

^b Neonatólogo. Hospital Infantil Los Ángeles. Pasto, Colombia

^c Médica. Hospital Infantil Los Ángeles. Pasto, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de enero de 2016

Aceptado el 29 de febrero de 2016

On-line el 1 de abril de 2016

Palabras clave:

Cromosoma 13 en anillo

Genética

Hipertelorismo

R E S U M E N

Antecedentes: El síndrome del cromosoma 13 en anillo corresponde, aproximadamente, a la quinta parte de los síndromes por cromosomas en anillo compatibles con la vida; se estima una incidencia de 1 entre 58.000 nacidos vivos. Esta anomalía cromosómica resulta, en la mayoría de casos, por una ruptura en los brazos terminales del cromosoma 13 y por lo tanto, pérdida de material genético.

Objetivo: Describir un caso del síndrome del cromosoma 13 con diagnóstico neonatal y su correlación fenotipo-genotipo.

Materiales y métodos: Se presenta el caso de una recién nacida con síndrome del cromosoma 13 en anillo y se hace la correlación entre fenotipo y genotipo.

Resultado: Se confirmó el diagnóstico mediante bandeado G. El fenotipo de este caso se correlaciona con pérdida de material genético del área crítica 13q34, que corresponde al grupo I.

Conclusiones: El cromosoma 13 en anillo es una condición rara que se presenta en nuestro medio y que se debe tener en cuenta ante la presencia de un recién nacido con un fenotipo como el descrito.

© 2016 Revista Pediatria EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ring chromosome 13, case report

A B S T R A C T

Background: Ring chromosome 13 syndrome accounts for one-fifth of the ring chromosomes compatible with life. The estimated incidence is 1 in 58.000 live births. In most cases this chromosomal abnormality is a break in the terminal arms of chromosome 13, with the resulting loss of genetic material.

Aim: To describe a case of ring chromosome 13 syndrome diagnosed at birth and its phenotype/genotype correlation.

Keywords:

Ring chromosome 13 syndrome

Genetic

Hypertelorism

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: divane30@gmail.com (D.V. Suárez Ayala).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.02.001>

0120-4912/© 2016 Revista Pediatria EU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Materials and methods: A case report of a newborn with ring chromosome 13 syndrome and a correlation of the phenotype/genotype.

Result: Diagnosis was confirmed by G-banding. In this case the phenotype correlated with loss of genetic material critical area 13q34, corresponding to Group I.

Conclusions: Ring chromosome 13 syndrome is a rare condition in our population, but must be taken into account in the presence of a newborn phenotype as described here.

© 2016 Revista Pediatría EU. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome del cromosoma 13 en anillo corresponde, aproximadamente, al 20% del total de síndromes de cromosomas en anillo compatibles con la vida^{1,2}. Tiene una incidencia de 1 por cada 58.000 nacidos vivos³.

Este es el primer reporte de síndrome del cromosoma 13 en anillo en Colombia, según la bibliografía revisada.

Los cromosomas en anillo resultan de dos rupturas terminales en ambos brazos del cromosoma y posterior fusión o unión de las terminaciones cromosómicas fraccionadas, lo que resulta en pérdida de material genético. Otra teoría es que pueden estar formados por la fusión de secuencias subteloméricas o por la fusión telómero-telómero sin pérdida de material genético, lo que resulta en cromosomas de anillo completo⁴⁻⁶.

Los fenotipos asociados con cromosomas en anillo son muy variables; se producen por las deleciones primarias asociadas con la formación del anillo, pérdida secundaria o ganancia de material, producidas por la inestabilidad de los cromosomas en anillo en general^{4,7}. Por lo tanto, el fenotipo realmente depende del tamaño del cromosoma en anillo, la cantidad de eucromatina perdida durante la formación de anillo, la estabilidad, la presencia de células aneuploides secundarias y la tasa de mosaicos^{4,5}.

Descripción del caso

Se trata de una paciente fruto de la primera gestación, de una madre de 42 años, con embarazo con pobre control prenatal, que cursó con infección urinaria del tercer trimestre; una ecografía en el tercer trimestre mostró restricción del crecimiento intrauterino, sin más anormalidades. El parto ocurrió a las 36 semanas por restricción del crecimiento intrauterino y estado fetal insatisfactorio. El puntaje de Apgar fue de 8-9 al minuto y a los cinco minutos; no requirió reanimación neonatal. El peso al nacer fue de 1.300 g (<p10), la talla, de 43 cm (<p10), y el perímetro cefálico, de 26,5 cm (<p10). Se hospitalizó en la unidad neonatal.

En el examen físico durante esta hospitalización, se encontró: microcefalia, fontanela pequeña de 0,5 x 0,5 cm y suturas encabalgadas; cabello ralo, con áreas de alopecia; pabellones auriculares de implantación baja, rotados y simplificados con hélice aplanada, y apéndice preauricular derecho; cuello corto; puente nasal y glabella prominentes; micrognatia con

paladar ojival, surco nasolabial (*filtrum*) largo y labio superior adelgazado en “arco de Cupido” (*figura 1*); teletelia y tórax corto; extremidades delgadas y pies con talón prominente, y piel con áreas hiperperpigmentadas, en parches; inicialmente, hubo tendencia a la hipertonia con progresión a hipotonía axial.

El ecocardiograma, la ecografía transfontanelar, la de abdomen y la renal, estaban dentro de límites normales, como también, la tamización neonatal de TSH (5 mU/l) y la oftalmoscopia indirecta. Se estudió el cariotipo por sospecha de cromosomopatía. Presentaba un grave trastorno de la succión y la deglución, por lo cual requirió gastrostomía, y se dio de alta con seguimiento ambulatorio.

A los cinco meses fue llevada a consulta por convulsiones mioclónicas y el en el electroencefalograma se observaron descargas paroxísticas, por lo cual se trató con fenobarbital. Hasta ese momento, a los seis meses de edad, en su fenotipo persistían las alteraciones craneofaciales descritas (*figura 2*). Se estudió para cromosomopatía con cariotipo por bandeado G de alta resolución, el cual se reportó como 46 XX, r(13), (p13q34) (*figura 3*).

Para la publicación de este caso, la madre de la paciente firmó un consentimiento informado, que se radicó ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital Infantil Los Ángeles de Pasto.



Figura 1 – Paciente a los 3 días de vida. Micrognatia oreja de implantación baja con hélix aplanado, apéndice preauricular.



Figura 2 - Paciente a los 6 meses de edad. A. frente prominente, micrognatia. B. Hpertelorismo, labio superior adelgazado en "arco de cupido". cejas arqueadas.

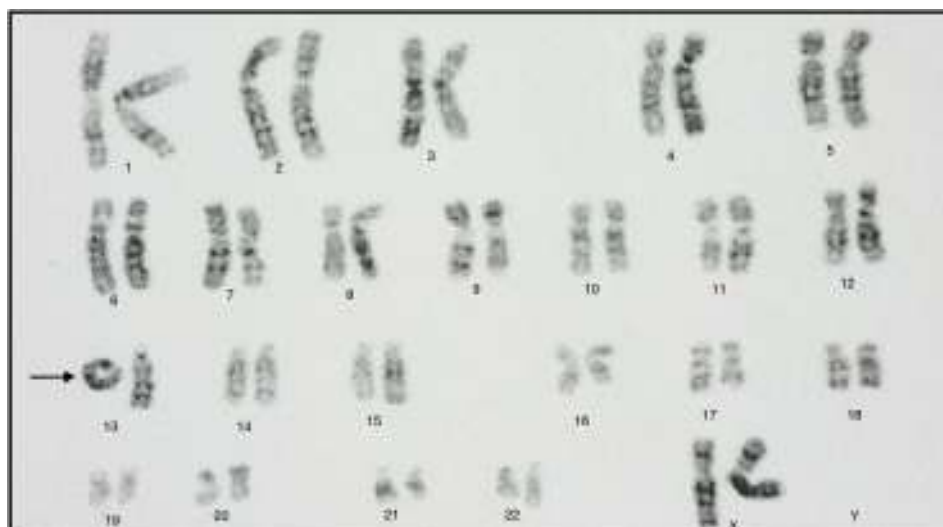


Figura 3 - Cariotipo 46 XX, r(13), (p13q34).

Discusión

El cromosoma en anillo del grupo D fue descrito por primera vez en la literatura médica por Lejene en 1968. El cromosoma 13 en anillo es una entidad genética rara, con una incidencia de 1 por 58.000 nacidos vivos y se han reportado casos en muchos países, pero no encontramos reportes en la literatura colombiana, por lo que creemos que este es el primer caso descrito de esta entidad en nuestro país.

Nieburh y Ottosen (1973), Martin (1982) y Parzchela (1985) fueron los primeros en mencionar el síndrome del cromosoma 13 en anillo como una entidad clínica, basándose en dismorfias craneofaciales, alteraciones esqueléticas y el grado de deterioro cognitivo. En sus estudios, algunos pacientes desarrollaron retinoblastoma.

Estos autores sugirieron clasificarlos en tres posibles grupos clínicos, según los puntos de ruptura que presentaban en el brazo largo del cromosoma: grupo I, con pérdida de

los segmentos 13q34 y posiblemente 13q33, el cual está asociado con retardo mental grave, microcefalia, hipertelorismo verdadero, depresión de la hélice en pabellones auriculares grandes y genitales ambiguos; grupo II, con pérdida del segmento 13q32 y parte del 13q31, está asociado a los hallazgos del grupo I más aplasia o hipoplasia de los pulgares, de los pies y anomalías de los dedos del pie, malformaciones de genitales, malformación ano-rectal y malformación ocular; y grupo III, con ruptura de 13q21, que se caracteriza, además, por acompañarse de retinoblastoma^{2,8,9}.

Según esta clasificación, el presente caso corresponde al grupo I, por la lesión cromosómica de 13q34 y el fenotipo que presenta.

Los cromosomas en anillo pueden variar en estructura y número en cada una de las células somáticas, lo cual resulta en un cariotipo en mosaico^{4,10}. Aunque la mayoría de los casos reportados de mosaicos son mutaciones *de novo*, hay algunos reportes de casos heredados. Se ha descrito un caso de transmisión de madre a hija; el cromosoma en anillo tenía una

Tabla 1 – Fenotipos reportados en la literatura y caso reportado en este artículo

| | Microcefalia | Déficit cognitivo | Retraso del desarrollo psicomotor | Defectos articulares | Pie varo | Braquidactilia | Hipoplasia del pulgar | Trastorno de diferenciación sexual | Baja talla | Defecto del tubo neural | Microftalmia | Anomalías de los dedos | Micrognatia | Incisivos expuestos | Anomalías auriculares | |
|----------------------|--------------|-------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|----------------|-----------------------|------------------------------------|------------|-------------------------|--------------|------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|--|
| Brandt, 1992 | x | x | x | | | | | | x | | | | x | | | |
| Brown, 1993 | x | x | x | | | | | | x | | | | | | | |
| Gentile, 1999 | x | x | x | x | | | x | | x | | | | | | | |
| Bedoyena, 2004 | x | x | x | | x | | | | | | | | | | | |
| Sankar, 2006 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Cepeda, 2006 | x | x | x | x | | | | | | | | | | | | |
| Walczak, 2006 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Walczak, 2009 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Kirchhoff, 2009 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Gorduza, 2010 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Liao, 2011 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Rea, 2012 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Su, 2013 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Özsu, 2014 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Jodeiry, 2014 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |
| Caso reportado, 2016 | x | x | x | | | | | | | | | | | | | |

pequeña delección subtelomérica del 13q, detectable por fluorescencia por hibridación *in situ* (FISH) y la madre tenía retardo mental leve⁶. En el presente caso, no se puede descartar la herencia, pues se desconoce el cariotipo de los padres.

Conlin, en 2010, mencionó que el mosaico anular puede ser transmitido, lo cual implica una inestabilidad cromosómica aún mayor^{6,11}. En el presente caso, en todas las metafases observadas la lesión fue exactamente igual, descartándose el mosaico.

Fenotipo

Se ha reportado que el anillo del cromosoma 13 muestra datos relativamente constantes y asociados principalmente con lesión en el brazo largo. Las dismorfias suelen consistir en anomalías craneofaciales, oculares, agenesia del esternón, cardiopatía, anomalías digestivas, genitourinarias, vertebrales y de extremidades, y retraso mental y del crecimiento intrauterino¹².

La microcefalia es una característica fenotípica constante en los pacientes que presentan deleciones 13q¹³⁻¹⁵ y es común en el síndrome del cromosoma 13 en anillo⁶. En este caso, a los seis meses de edad, el perímetro cefálico era de 35 cm, lo que corresponde a una importante microcefalia. El hipertelorismo es un hallazgo asociado con la alteración craneofacial, que también está presente en esta paciente¹⁶.

Walczak señaló al gen ARHGEF7, ubicado en la región 13q34, como posible causante del déficit cognitivo, aunque esto aún no se ha podido comprobar^{8,13}. Hasta el momento, la paciente tiene un retraso en el desarrollo psicomotor para su edad.

El cromosoma 13 en anillo se ha asociado con casos de autismo, retinoblastoma, alteraciones tiroideas y genitales ambiguos^{8,12,13,17}. Hasta el momento, el caso reportado no presenta lesiones oculares, los valores de TSH y T4 libre son normales, y los genitales externos tienen configuración femenina normal.

La columnela prominente, el filtro corto y la micrognatia se han relacionado más con la delección 13q33; sin embargo, pueden estar presentes en esta paciente por encontrarse cerca de la lesión¹³.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con microdeleciones del cromosoma 13 en su segmento q34, que se han descrito con microcefalia, retardo mental, alteraciones de la coagulación y genitales ambiguos^{1,15}.

Es de suma importancia mencionar que, a pesar de que hay rasgos comunes en el síndrome, que fueron descritos anteriormente, dada su baja incidencia, aún se están describiendo otras alteraciones fenotípicas asociadas y, de allí, la relevancia de reportar este caso, el cual, además de lo descrito en la literatura, muestra características diferentes como piel con áreas hiperperpigmentadas, alopecia y pies con talón prominente.

En la tabla 1 se comparan los fenotipos reportados en otros casos y el presente caso.

Conclusiones

El cromosoma 13 en anillo es una condición rara que se presenta en nuestro medio y que se debe tener en cuenta ante la presencia de un recién nacido con fenotipo como el descrito.

Hay una correlación del fenotipo de este caso con el genotipo, dependiendo del punto crítico de pérdida de material genético: grupo I.

A pesar de no disponer de unidad de genética (como en nuestra institución), es importante hacer todo el esfuerzo para hacer el estudio genético en casos como este, para hacer un diagnóstico adecuado y poder brindar una mejor orientación sobre el cuidado, el seguimiento y brindar consejería genética.

No hay otro reporte de este síndrome en la literatura colombiana revisada, por lo que creemos que este es el primer reporte de síndrome del cromosoma 13 en anillo en nuestro país.

Agradecimientos

Al Hospital Infantil Los Ángeles de Pasto, Colombia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Su PH, Chen CP, Su YN, Chen SJ, Lin LL, Chen JY. Smallest critical region for microcephaly in a patient with mosaic ring chromosome 13. *Genet Mol Res.* 2013;12:1311-7.
2. Jodeiry B, Rahmani S, Javaherizadeh H, Mirnia K. Ring chromosome 13 in an infant girl. *J Nepal Paediatr Soc.* 2014;34:74-6.
3. Martin NJ, Harvey PJ, Pearn JH. The ring chromosome 13 syndrome. *Hum Genet.* 1982;61:18-23.
4. Sodré CP, Guilherme RS, Meloni VF, Brunoni D, Juliano y, Andrade JAD, et al. Ring chromosome instability evaluation in six patients with autosomal rings. *Genet Mol Res.* 2010;9:134-43.
5. Le Caignec C, Boceno M, Jacquemont S, Nguyen The Tich S, Rival JM, David A. Inherited ring chromosome 8 without loss of subtelomeric sequences. *Ann Génétique. Ann Genet.* 2004;47(3):289-96.
6. Bedoyan JK, Flore LA, Alkatib A, Ebrahim SA, Bawle EV. Transmission of ring chromosome 13 from a mother to daughter with both having a 46XX, r(13)(p13q34) karyotype. *Am J Med Genet A.* 2004;129A:316-20.
7. Zollino M, Seminara L, Orteschi D, Gobbi G, Giovannini S, Della Giustina E, et al. The ring 14 syndrome: clinical and molecular definition. *Am J Med Genet A [Internet].* 2009;149A(6):116-24. Jul [cited 2015 Aug 31].
8. Ramón J, García C, Lopez R , La BE De, Cortez F, María R, et al. Diagnóstico Prenatal Ecogr fico y Citogen tico de un feto con anomal a en anillo del cromosoma 13 y demostraci n por Fetoscopia. 13(4):187-93.
9.  zsu E, Mutlu GY, İpekçi B. Case report: Ring chromosome 13 and ambiguous genitalia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):122-4.
10. Speevak MD, Smart C, Unwin L, Bell M, Farrell SA. Molecular characterization of an inherited ring (19) demonstrating ring opening. *Am J Med Genet A.* 2003;121A:141-5.
11. Dunham A, Matthews LH, Burton J, Ashurst JL, Howe KL, Ashcroft KJ, et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 13. *Nature.* 2004;428:522-8.
12. Charalsawadi C, Maisrikhaw W, Praphanphoj V, Wirojanan J, Hansakunachai T, Roongpraiwan R, et al. A case with a ring chromosome 13 in a cohort of 203 children with non-syndromic autism and review of the cytogenetic literature. *Cytogenet Genome Res.* 2014;144:1-8.
13. Rea-González ME, Lantigua-Cruz A, M endez-Rosado LA. Correlaci n cariotipo-fenotipo en un paciente con síndrome cromosoma 13. Convenci n Internacional de Salud Pública. Cuba Salud; 2012.Cuba.
14. B Ballarati L, Rossi E, Bonati MT, Gimelli S, Maraschio P, Finelli P, et al. 13q deletion and central nervous system anomalies: Further insights from karyotype-phenotype analyses of 14 patients. *J Med Genet.* 2007;44:e60.
15. Kirchhoff M, Bisgaard A-M, Stoeva R, Dimitrov B, Gillessen-Kaesbach G, Fryns J-P, et al. Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q deletions: An update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:894-905.
16. Liao C, Fu F, Zhang L. Ring chromosome 13 syndrome characterized by high resolution array based comparative genomic hybridization in patient with 47. XYY syndrome: A case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:99.
17. Sendt W, Rippe V, Flor I, Drieschner N, Bullerdiel J. Monosomy and ring chromosome 13 in a thyroid nodular goiter -do we underestimate its relevance in benign thyroid lesions? *Cancer Genet.* 2012;205:128-30.