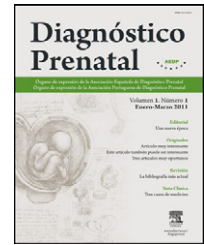




Diagnóstico Prenatal

www.elsevier.es/diagnprenat



Caso clínico

Diagnóstico prenatal de un caso de trisomía 8 mosaico, asociado a la existencia de un quiste unilateral de plexos coroideos

Beatriz Esquivel Vázquez^a, M. Sandra Alfonso Hernández^a, Ana Otero Gómez^a, Matilde Clavijo Rodríguez^b, Candelaria García Castro^c, M. Nélida Rancel Torres^a, Ángeles Pérez Pérez^a y José Luís García Miranda^{a,*}

^a Sección de Citogenética, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, España

^b Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de mayo de 2009

Aceptado el 1 de junio de 2009

Published on line 4 de mayo de 2011

Palabras clave:

Trisomía 8 mosaico

FISH

Diagnóstico prenatal

Quiste unilateral de los plexos coroideos

Hemangioma placentario

R E S U M E N

Presentamos un caso de trisomía del cromosoma 8 mosaico, diagnosticado mediante citogenética con técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) tras amniocentesis a las 18 semanas de la gestación, en una paciente que en el estudio ecográfico mostró imágenes de quiste unilateral de los plexos coroideos, así como un hemangioma placentario.

Se hace una valoración de los hallazgos fenotípicos fetales en el estudio necrópsico, que se comparan con los descritos en diferentes casos de trisomías totales y/o parciales del cromosoma 8, y se valora muy especialmente la relación existente entre la presencia de quistes de los plexos coroideos y la aparición de cromosomopatías.

© 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Prenatal diagnosis of trisomy 8 mosaicism associated with unilateral choroid plexus cyst

A B S T R A C T

We report a case of trisomy 8 mosaicism, diagnosed by FISH (fluorescent in situ hybridization) after 18 week pregnancy amniocentesis, in a patient whose ultrasound scan showed a unilateral choroid plexus cyst and placental haemangioma.

We assessed the foetopathological examination, comparing it with different cases of total and partial trisomies of chromosome 8, paying special attention to the relationship between choroid plexus cyst and chromosomopathies.

© 2009 Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

Keywords:

Trisomy 8 mosaicism

FISH

Prenatal diagnosis

Unilateral choroid plexus cyst

Placental haemangioma

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jolugar43@gmail.com (J.L. García Miranda).

Introducción

La trisomía 8, también conocida como síndrome de Warkany, es una enfermedad que aparece en el 0,8% de los abortos espontáneos y se estima que ocurre en el 0,1% de todos los embarazos clínicamente reconocibles¹.

Los pacientes con trisomía del grupo C se han diagnosticado desde 1963, pero la trisomía 8 mosaico la describieron por primera vez Grouchy et al² en 1971 y el síndrome lo describió Rethore³ en 1977. En recién nacidos vivos, su frecuencia se estima en 1:25.000-50.000 con una predilección 5:1 por el sexo masculino⁴ y asociada casi siempre a un mosaicismo. La línea celular anormal tiende a desaparecer de los linfocitos con la edad, y así, en pacientes adultos la aneuploidía muchas veces sólo se puede demostrar en cultivo de fibroblastos^{5,6}.

Los pacientes con trisomía 8 mosaico se caracterizan por la presencia de una dismorfia facial muy indicativa, así como anomalías osteoarticulares, algunas bastante graves. Pueden mostrar una gran variedad de imágenes fenotípicas, incluido:

- a) Dismorfia craneofacial: macrocefalia con frente alta y prominente, cara alargada, moderado hipertelorismo con presencia ocasional de ptosis y estrabismo. Nariz ancha y achatada. Labio superior grande, pero es el labio inferior el que resulta especialmente significativo por ser grueso y evertido. Retromicrognatia. Orejas de forma anormal con aurícula larga y antihélix prominente.
- b) Cuello, tórax y abdomen: cuello corto y ancho que contrasta con los hombros estrechos y el tronco largo. Suelen existir malformaciones esqueléticas, incluido cifoescoliosis dorso-lumbar, vértebras anormales o supernumerarias, espina bífida, costillas supernumerarias, pecho en embudo y pelvis estrecha o hipoplásica.
- c) Extremidades: con frecuencia hay lesiones osteoarticulares que incluyen braquidactilia o aracnodactilia, clinodactilia, campodactilia y ausencia bilateral de rótula. Las anomalías articulares no son detectables en el momento del nacimiento, pero con la edad aparecen contracturas que provocan deformidades. En niños jóvenes aparece un síntoma bastante característico: surcos palmares y plantares profundos⁷. Las uñas son hipoplásicas y convexas y pueden estar ausentes al nacer.
- d) Genitales: en niños se ha descrito criptorquidia, hipoplasia testicular y pubertad retrasada. Se observan pacientes adultos con fenotipo bastante normal que consultan por esterilidad primaria por oligospermia grave; sin embargo, no hay datos precisos sobre fertilidad en pacientes con trisomía 8⁸.
- e) Malformaciones: las malformaciones internas son raras y sin peligro para la vida del paciente. Se pueden observar malformaciones cardíacas, pero las renales y ureterales son las malformaciones que podrían considerarse más características. Se ha descrito la existencia de agencia del cuerpo calloso^{9,10}.
- f) Retraso mental: no suele ser muy llamativo. El IQ varía entre 12 y 94, con una media entre 45 y 75. De hecho, la mayoría de los casos se diagnostican en adultos sin grandes alteraciones del fenotipo¹¹. Se han descrito casos asociados con autismo^{12,13}.

No se han descrito asociaciones de la trisomía 8 con presencia de quistes del plexo coroideo en el feto, y se han observado asociados a otras aneuploidías cromosómicas, como las trisomías 18 y 21¹⁴⁻²³, por lo que presentamos un caso en el que se llegó al diagnóstico prenatal de trisomía 8 mosaico al efectuar un estudio citogenético tras amniocentesis por presencia de un quiste del plexo coroideo en la semana 18 de la gestación y un hemangioma placentario.

Paciente y métodos

Tercigesta de 36 años de edad, con dos cesáreas anteriores, a la que se detecta un quiste del plexo coroideo unilateral y hemangioma placentario al realizar una ecografía en la semana 18 de la gestación. Debido a la edad de la paciente y a la presencia de la alteración ecográfica, se realiza una amniocentesis para estudio citogenético.

Resultados

Tras el cultivo de las células procedentes de líquido amniótico, se observa la presencia de una trisomía 8 mosaico. Este hallazgo se comprueba en un segundo frasco de cultivo, así como en sangre fetal obtenida por funiculocentesis. La comprobación de la trisomía, así como el porcentaje de células trisómicas, se estudió con la técnica de FISH (hibridación in situ con fluorescencia) utilizando la sonda Vysis Cep 8 AT-rich alpha satellite, que hibrida la región centromérica 8p11.1-q11.1, y se estudian las señales fluorescentes tanto en metafases, como en núcleos interfásicos. Pudimos comprobar tres señales, si bien el porcentaje varió desde un 80% en el primer cultivo, a un 20% en el segundo y un 8% en la sangre fetal. El cariotipo de los padres fue normal.

Después de realizar cariotipo a los padres, no se aprecian alteraciones numéricas.

Por lo tanto, el diagnóstico queda establecido de la manera siguiente: 46, XY / 47, XY + 8. (fig. 1)

Los padres optan por la interrupción del embarazo amparándose en el tercer supuesto legal. Se realiza el estudio necrópsico, tratándose de un feto varón con una somatometría que corresponde a la 21-22 semana de gestación. Se encuentran las malformaciones externas siguientes (fig. 2 A, B, C): tórax largo, cuello corto, orejas grandes y largas de implantación baja, hombros estrechos y colgantes, palmas de las manos con surcos profundos, campodactilia (dedos de la mano derecha flexionados) y clinodactilia (1.º, 2.º y 5.º dedos de la mano derecha montados) y palas ilíacas estrechas. Asimismo, se observan signos morfológicos de anoxia intraútero—congestión visceral generalizada— y signos morfológicos de inmadurez—inmadurez pulmonar grado I, renal grado II y presencia de hematopoyesis extramedular.

Discusión

La trisomía 8, descrita por primera vez por De Grouchy et al² en 1971, se caracteriza por una dismorfia facial muy indicativa, así como por anomalías osteoarticulares, algunas bastante

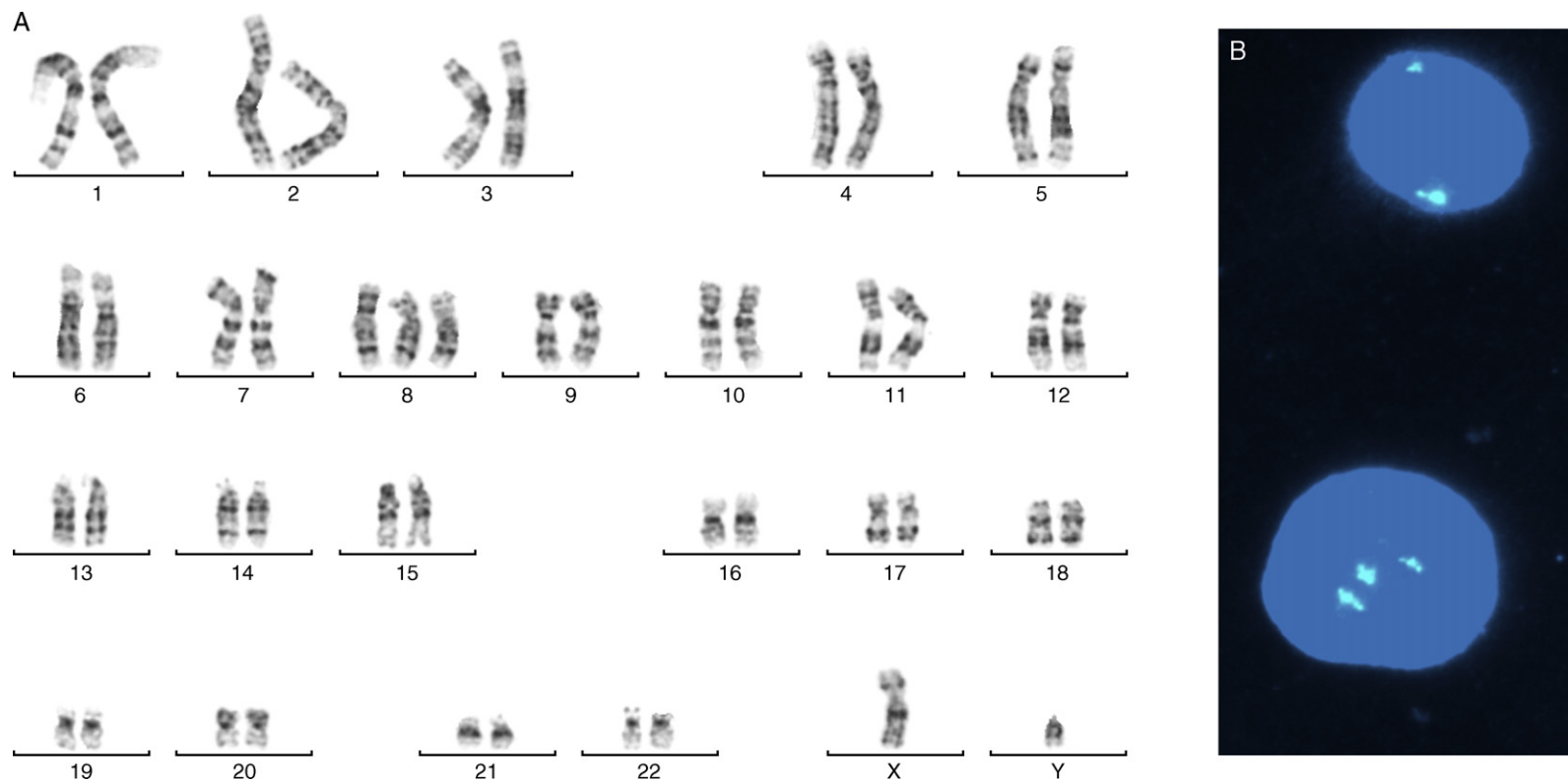


Figura 1 – Cariotipo 47,XY + 8. B. Técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) con presencia de un núcleo con dos y otro con tres señales de hibridación con la sonda Vysis Cep 8 AT-rich alpha satellite que hibrida la región centromérica 8p11.1-q11.1.

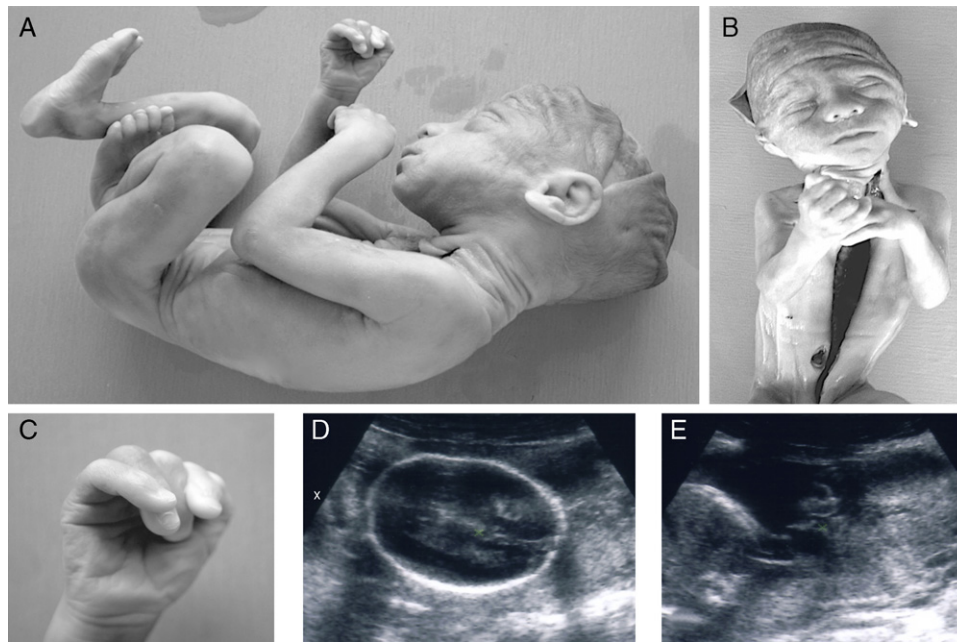


Figura 2 – A y B. Frente prominente. Orejas grandes, largas y de implantación baja. Hipertelorismo. Base de la nariz ancha. Labios gruesos. Micrognatia. Tronco largo y delgado con hombros estrechos. C. Campodactilia y clinodactilia. D. Quiste de plexo coroideo. E. Hemangioma placentario.

graves. En los casos en los que hay un mosaicismo, la línea celular anormal tiende a desaparecer de los linfocitos con la edad, y así, en paciente adultos las aneuploidías, pueden pasar desapercibidas, a no ser que se efectúen cultivos de fibroblastos⁵.

Por otra parte, también hay dificultades para su diagnóstico toda vez que no existe un cuadro clínico definido, y aunque algunos síntomas son bastante constantes (tabla 1), no resultan todavía concluyentes para poder establecer un diagnóstico²⁴⁻³³.

En cuanto a su etiología, Karadima et al³⁴ realizan un estudio molecular de 26 casos, en el que se utilizan 19 marcadores de microsatélites mapeados a lo largo del cromosoma 8, y los resultados de los estudios de no-disyunción muestran que 20 casos fueron probablemente debidos a duplicación mitótica poscigótica. Solo 2 casos se debieron a una no-disyunción meiótica materna, y en 4 casos no fue posible detectar el cromosoma extra debido al bajo nivel de mosaicismo. Estos resultados están en contra de las trisomías autonómicas más comunes, en las que casi siempre se deben a errores de la meiosis materna.

La desigual distribución de las células trisómicas en los diferentes tejidos^{35,36} y la variabilidad de los fenotipos hacen difícil realizar un consejo genético cuando se diagnostica prenatalmente. Cuando se encuentra una trisomía 8 mosaico en amniocitos, se debe hacer una funiculocentesis con el fin de confirmar el diagnóstico. Sin embargo, la sangre de cordón fetal y los amniocitos muestran un número diferente de células con alteraciones cromosómicas³⁷ y el hallazgo de células normales en uno de los cultivos no puede eliminar el diagnóstico de trisomía 8 mosaico, tal como ocurrió en nuestro caso en el que hubo amplias variaciones en los porcentajes de

células trisómicas. Por otra parte, las imágenes clínicas menores no se detectan fácilmente mediante ecografía prenatal³⁸.

En 1998 Morcos et al²³ realizan un estudio en 7.617 pacientes y en 210 casos (2,8%) encontraron quistes de plexos coroideos. En 181 casos (86%) únicamente aparecía esta anomalía ecográfica, mientras que en los 29 restantes (14%) se asociaba con otros hallazgos ecográficos. En 2 pacientes mayores de 35 años se observaron aneuploidías: una de ellas, en las que había únicamente el quiste de plexo coroideo, tenía una trisomía 21 y otra con otros hallazgos adicionales, una trisomía 18. Otros autores han señalado la asociación entre trisomía 18 y quistes de los plexos coroideos^{16-18,20}, si bien el riesgo de aneuploidía, en el caso de haber únicamente un quiste de plexo coroideo, no fue estadísticamente significativo, a diferencia de las aneuploidías asociadas a otras alteraciones ecográficas²¹. Debido a estos datos, el riesgo para un feto con quistes aislados de los plexos coroideos debe interpretarse con cautela, si bien no debe de excluirse un estudio citogenético.

En 1994 Kupferminc et al²², en un estudio retrospectivo en 9.100 mujeres embarazadas de 35 años, encuentran en 102 fetos (1,1%) quistes de los plexos coroideos. En 4 de ellos estaban asociadas otras anomalías, y en 3 de ellos, anomalías cromosómicas: 2 trisomías 18 y 1 translocación desequilibrada t(3;13). En los 98 fetos restantes, los quistes de los plexos coroideos eran hallazgos aislados y en 65 de realizó amniocentesis con presencia de 4 casos con anomalías: 2 trisomías 21, 1 trisomía 18 y 1 translocación desequilibrada t(14;21). A la vista de estos datos, el riesgo de anomalías cromosómicas en casos de quistes de plexos coroideos aislados fue de 1:25, riesgo que excede el de 1:200 de pérdida fetal tras amniocentesis y el 1:126 y 1:260 para aneuploidias y síndrome de Down, respectivamente, en pacientes de 35 años.

Tabla 1 – Comparación de las manifestaciones clínicas en pacientes con trisomía 8 completa y trisomía 8p

Imágenes clínicas	47 + 8 GROUCHI (2)	8p12 LAZJUK (30)	8p11 MATTEI (31)	8p12 JONES (29)	8p12 GEMME (28)	8p12 FRYNS (26)	8p12 RETHORE (33)	8p12 FRYNS (27)	8p11 MEMO (32)	8p11 PEZZOLO (25)	Nuestro caso
Dolicocefalia		+	+	+	+					+	
Macrosomía			+		+					+	
Puente nasal ancho	+	+	+		+		+	+		+	+
Micrognatia			+	+			+			+	+
Hiperelorismo	+				+		+		+	+	+
Orejas implantación baja		+		+	+		+			+	+
Pterigium y/o cuello corto y ancho	+	+						+		+	+
Clinodactilia	+		+	+						+	+
Campodactilia	+	+								+	+
Surcos palmares y plantares profundos	+										+
Labio inferior grueso y evertido	+										+
Hombros estrechos y tronco largo	+										+
Pie equinovaro											
Anomalías en los huesos del esplanocráneo								+		+	
Malformación cardíaca	+			+	+				+	+	
Anomalías aórticas						+	+			+	
Anomalías pulmonares				+		+					
Malformaciones renales y ureterales	+			+							
Agenesia cuerpo calloso			+						+		

Estos hallazgos indican que se debe ofrecer la amniocentesis cuando se observen ecográficamente quistes de los plexos coroideos como lesión aislada y única, si bien también hay que valorar el hecho de que en ocasiones los quistes de los plexos coroideos desaparecen de modo espontáneo a las 28 semanas de la gestación, razón por la cual algunos autores^{14,18,21} sugieren que para la indicación de estudio citogenético el diámetro de los quistes de los plexos coroideos, bien sean unilaterales o bilaterales, sea mayor de 1 cm.

El hallazgo ecográfico de un hemangioma placentario en nuestra paciente no se relaciona con la aparición de cromosomopatías. Hay estudios en los que se asocia la existencia de marcadores ecográficos fetales, con el diámetro y el número de capilares en las vellosidades coriales, y se observa que en la trisomía 18 el diámetro de las vellosidades es más pequeño y el número de capilares se encuentra reducido, mientras que en la trisomía 21 las vellosidades muestran un aumento de células trofoblásticas, así como del número de capilares con presencia de hematíes nucleados³⁹.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los técnicos de laboratorio Fátima Martín Reyes, Soledad Cáceres García y Manuel Jerez Herrera.

BIBLIOGRAFÍA

- James RS, Jacobs PA. Molecular studies of the etiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. *Hum Genet.* 1996;97:283-6.
- De Grouchy J, Turleau C, Leonard C. Etude en fluorescence d'une trisomie C mosaïque probablement 8: 46,XY/47,XY, ¿8? *Ann Génét.* 1971;14:69-72.
- Rethore MO, Aurias A, Couturier J, Dutrillaux B, Prieur M, Lejeune J. Chromosome 8: trisomie complete et trisomies segmentaires. *Ann Génét.* 1977;20:5-11.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Chromosomal syndromes: common and/or well-know syndromes in syndromes of the head and neck.* 3 ed Oxford: Oxford University Press New York; 1990. p. 49-50.
- Jordan MA, Marques I, Rosendorff J, De Ravel TJ. Trisomy 8 mosaicism: a further five cases illustrating marked clinical and cytogenetic variability. *Genet Couns.* 1998;9:139-46.
- Schinz A. *Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man.* New York: Walter de Gruyter Berlin; 1984. p. 325-8.
- Rodewald A, Zankl H, Wischerath H, Borkowsky-Fehr B. Dermaloglyphic patterns in trisomy 8 syndrome. *Clin Genet.* 1977;12:28-38.
- Chandley AC, Hargreave TB, Fletcher JM, Soos M, Axworthy D, Price WH. Trisomy 8. Report of a mosaic human male with near-normal phenotype and normal IQ ascertained through infertility. *Hum Genet.* 1980;55:31-8.
- Penny SM. Agenesis of the corpus callosum: neonatal sonographic detection. *Radiol Technol.* 2006;78:14-8.
- Harkov D, Ivanov S, Popivanova P. Warkany syndrome associated with agenesis of the corpus callosum. *Akush Ginekol (Sofia).* 2007;46:48-50.
- Van Balkom ID, Hagendoorn J, De Pater JM, Hennekam RC. Partial monosomy 8p and trisomy 8p with moderate mental retardation. *Genet Couns.* 1992;3:83-9.

12. Demori E, Devescovi R, Benussi DG, Dolce S, Carrozzi M, Villa N, et al. Supernumerary ring chromosome 8: clinical and molecular cytogenetic characterization in a case report. *Am J Med Genet A*. 2004;130:288-94.
13. Papanikolaou K, Paliokosta E, Gyftodimou J, Kolaitis G, Vgenopoulou S, Sarri C, et al. A case of partial trisomy of chromosome 8p associated with autism. *J Autism Dev Disord*. 2006;36:705-9.
14. Liang MY, Wang HB, Huang X, Wei YQ. Prenatal diagnosis and treatment of fetal choroid plexus cysts. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007;42:582-5.
15. Bottalico JN, Chen X, Tartaglia M, Rosario B, Yarabothu D, Nelson L. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:161-8.
16. Grijseels EW, Cihen-Overbeek TE, Van Scheltema PN, Groenenberg IA, Schoonderwaldt EM, Steegers EA, et al. Sonomarkers: subtle ultrasound findings in the 20-week ultrasound examination, which have a low association with some chromosomal and non-chromosomal abnormalities in the fetus. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:2225-31.
17. Goetzinger KR, Stamilio DM, Dicke JM, Macones GA, Odibo AO. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:285.e1-6.
18. Beke A, Barakonyi E, Belics Z, Joo JG, Csaba A, Papp C, et al. Risk of chromosome abnormalities in the presence of bilateral or unilateral choroid plexus cyst. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23:185-91.
19. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides KH. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:132-5.
20. Bethune M. Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cyst: a review including Australian Association of Obstetrical and Gynaecological Ultrasonologists consensus statement. *Australas Radiol*. 2007;51:324-9.
21. Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK. Association of fetal choroid plexus cyst with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13:280-4.
22. Kupferminc MJ, Tamura RK, Sabbagha RE, Parilla BV, Cohen LS, Pergament E. Isolated choroid plexus cyst(s): an indication for amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1068-71.
23. Morcos CL, Platt LD, Carlson DE, Gregority KD, Greene NH, Korst LM. The isolated choroid plexus cyst. *Obstet Gynecol*. 1998;93:232-6.
24. Wisniewska M, Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet*. 2002;43:115-8.
25. Pezzolo AS, Bicocchi MP, Zampatti C, Cuoco C, Gimelli G. Prenatal diagnosis of a partial 8p trisomy. *Prenat Diagn*. 1990;10:533-8.
26. Fryns JP, Petit P, Moerman F, Cassiman JJ, Van Den Berghe H. 8p trisomy in a malformed fetus. *Ann Genet*. 1982;25:162-3.
27. Fryns JP, Kleczkowska A, Dereymaker AM, Hoefnagels M, Heremans G, Marien J, et al. Partial 8p trisomy due to interstitial duplication; karyotype: 46, XX, inv dup(8)(p21-p22). *Clin Genet*. 1985;28:546-9.
28. Gemme G, Bonioli E, Lagoriop V, Bellini C, Caledoni S, Vienello MFG. Un nuovo caso di trisomia 8p parziale. *Minerva Pediatr*. 1981;33:1211-4.
29. Jones LA, Dengler DR, Taysi K, Shackerford FGFD, Hartmann A. Partial trisomy of the short arm of chromosome 8 resulting from balanced maternal translocation. *J Med Genet*. 1980;17:232-5.
30. Lazjuk GI, Lurie IW, Usova YI, Gurevich DB, NMedzved MK. Trisomy 8p due to the 3:1 segregation of the balanced translocation t(8;15)mat. *Hum Genet*. 1979;46:335-9.
31. 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;53:315-21.
32. Memo L, Lenzini E, Baccicchetti C. Trisomy 8p by malsegregation of a t(5;8) (p15;p11) mat in a case of XY pure gonadal dysgenesis. *Ann Genet*. 1988;31:181-5.
33. Rethore MO, Conturier J, Villain E, Hanbourg M, Lejeune J. Maladie du cri du chat et trisomie 8p par translocation paternelle t(5; 8)(p1409;p12). *Ann Genet*. 1984;27:118-21.
34. Karadima G, Bugge M, Nicolaidis P, Vassilopoulos D, Avramopoulos D, Grigoriadou L, et al. Origin of non-disjunction in trisomy 8 and trisomy 8 mosaicism. *Eur J Hum Genet*. 1998;6:432-8.
35. Jay A, Kilby MD, Roberts E, Brackley K, Platt C, McHugo J, et al. Prenatal diagnosis of mosaicism for partial trisomy 8: a case report including fetal pathology. *Prenat Diagn*. 1999;19:976-9.
36. Klein J, Graham Jr JM, Platt LD, Schreck R. Trisomy 8 mosaicism in chorionic villus sampling: case report and counselling issues. *Prenat Diagn*. 1994;14:451-4.
37. De Pater JM, Chring-Blom GH, Nieste-Otter MA, Van Nesselrooij B, Kapitein B, Christianes GC, et al. Trisomy 8 in chorionic villi-unpredictable results in follow-up. *Prenat Diagn*. 2000;20:435-7.
38. Miller R, Stephan MJ, Hume RF, Walker WD, Nelly P. Extreme elevation of maternal serum alpha-fetoprotein associated with mosaic trisomy 8 in a liveborn. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16:120-2.
39. Roberts L, Sebire NJ, Fowler D, Nicolaides KH. Histomorphological features of chorionic villi at 10-14 weeks of gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancies. *Placenta*. 2000;21:678-83.