

Duplicación parcial *de novo* del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter)

J.M. Carbonell Pérez^a, E. Galán Gómez^{a,b,c}, J. Sáenz Hurtado^a, L. Rodríguez Martínez^d, J.J. Cardesa García^{b,c} y M.L. Martínez Frías^d

^aUnidad de Genética. Unidad de Prevención de Minusvalías. Servicio Extremeño de Salud. Junta de Extremadura. Badajoz. ^bDepartamento de Pediatría. Hospital Infanta Cristina. Servicio Extremeño de Salud. Badajoz. ^cFacultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz. ^dCIAC, Instituto de Salud Carlos III. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Presentamos un caso de duplicación parcial *de novo* del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter). La paciente presentaba rasgos dismórficos (facies plana, hendiduras palpebrales cortas y de disposición horizontal, raíz nasal deprimida y ancha, nariz ancha con alas nasales hipoplásicas, filtro corto y liso, paladar elevado, anomalías de pabellones auriculares), exceso de panículo adiposo en el cuello, acortamiento proximal de extremidades, contracturas en flexión, dedos largos con ensanchamiento distal, pie equinovaro bilateral, arteria umbilical única, hipoplasia del pulmón y de las arterias pulmonares, comunicación interauricular y conducto arterioso persistente. La paciente falleció a las 23 h de vida debido a una dificultad respiratoria progresiva.

El estudio cromosómico con bandas GTG de alta resolución mostró un cariotipo 46,XX,1p+, que fue interpretado como una duplicación parcial de la región distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter). Los estudios de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con pintado cromosómico probaron que la región extra pertenecía al cromosoma 5. Nuestro caso es el primero en el que se observa una duplicación parcial *de novo* de este segmento cromosómico.

Palabras clave:

5q31→qter. Duplicación parcial 5q. Cromosoma 5.

DE NOVO PARTIAL DUPLICATION OF THE DISTAL SEGMENT OF THE LONG ARM OF CHROMOSOME 5 (q31→qter). REPORT OF A NEW CASE

We report a case of *de novo* partial duplication of the distal segment of the long arm of chromosome 5 (q31→qter). The patient showed dysmorphic features (flat face, short

and horizontal palpebral fissures, depressed and broad nasal bridge, wide nose with hypoplastic alae nasae, short and flat philtrum, high arched palate, micrognathia, anomalies of the ears), redundant adipose panniculus of the neck, proximal shortening of the limbs, flexion contractures, long and distally widened fingers, bilateral clubfoot, single umbilical artery, hypoplasia of lung and pulmonary arteries, atrial septal defect and patent ductus arteriosus. She died 23 hours after birth from respiratory failure.

Chromosome analysis with high resolution GTG bands showed 46,XX,1p+, which was interpreted as a partial duplication of the distal long arm of chromosome 5 (q31→qter). Fluorescence *in situ* hybridization analyses with whole chromosome painting technique for chromosome 5 proved that this extra region belonged to chromosome 5. Our case is the first to have a *de novo* partial duplication of this chromosome segment.

Key words:

5q31→qter. Partial duplication 5q. Chromosome 5.

INTRODUCCIÓN

Desde 1973, cuando Ferguson-Smith et al¹ publicaron el primer caso estudiado con técnicas de bandeado cromosómico y que presentaba una duplicación del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter), se han publicado 10 casos¹⁻⁸ con duplicación del mismo segmento cromosómico. En todos ellos, el origen de la anomalía cromosómica se debía a un cromosoma derivado procedente de una translocación recíproca en uno de los progenitores. En todos los pacientes se podían observar algunas manifestaciones clínicas comunes.

Correspondencia: Dr. E. Galán Gómez.

Unidad de Genética. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Avda. Damián Téllez Lafuente, s/n. 06010 Badajoz. España.
Correo electrónico: egalan@ctv.es

Recibido en abril de 2003.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2003.

También se han publicado otros 10 pacientes en los que el segmento duplicado es muy similar y siempre incluyendo la banda 5q33. En este segundo grupo, el origen de la anomalía cromosómica era de origen paterno en 6 casos⁹⁻¹³, mientras que en 4 pacientes¹⁴⁻¹⁷ el reordenamiento cromosómico fue *de novo*.

Los datos clínicos obtenidos de estos 2 grupos de pacientes son muy similares y sugieren que la duplicación parcial de 5q(31, 32 o 33)→qter está asociada generalmente a retraso de crecimiento y psicomotor, microcefalia, rasgos dismórficos, cardiopatía congénita y disminución en la expectativa de vida.

Se presenta un nuevo paciente afectado de una duplicación parcial *de novo* del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (5q31→qter). Es probable que en nuestro caso exista además una delección terminal crítica en 1q36, pero esto no pudo demostrarse. Pensamos que el caso descrito por nosotros es el primero en el que se observa dicha duplicación parcial *de novo*.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido de sexo femenino, producto de primer embarazo, hija de padres jóvenes (34 y 36 años, edad materna y paterna, respectivamente) y no consanguíneos. El embarazo fue bien tolerado. Ausencia de agentes teratógenos conocidos. A las 14 semanas de gestación se practicó amniocentesis debido a que la madre presentaba cifras elevadas de α -fetoproteína en suero. El cariotipo obtenido fue 46,XX,1p+. Se produjo rotura prematura de la bolsa amniótica 7 días antes del parto. Éste fue espontáneo, a las 31 semanas, mediante vacuoextracción. El test de Apgar fue 1 y 4 (al minuto y a los 5 minutos, respectivamente).

Al nacimiento la paciente presentó hipotonía, cianosis generalizada y bradicardia por lo que precisó reanimación, intubación orotraqueal y posterior conexión a ventilación mecánica. El peso fue de 1.770 g (P₇₅), la longitud de 45 cm (> P₉₇) y el perímetro cefálico, 29,5 cm (P₆₀).

En la exploración al nacimiento (fig. 1) destacaba una intensa cianosis con los siguientes hallazgos clínicos: normocefalia, facies plana, hendiduras palpebrales cortas y de disposición horizontal, raíz nasal deprimida y ancha, nariz ancha con alas nasales hipoplásicas, filtro corto y liso, paladar elevado, discreta micrognatia, pabellones auriculares pequeños, displásicos y de implantación baja y exceso de panículo adiposo en el cuello. El tórax era corto y presentaba *pectus carinatum*. La paciente mostraba dificultad respiratoria importante y la auscultación reveló hipoventilación generalizada y soplo protomesosistólico 1/6 en borde esternal izquierdo. El abdomen era aparentemente normal y el cordón umbilical tenía una arteria única. En las extremidades se apreciaba un discreto acortamiento proximal, con contracturas en flexión en las grandes articulaciones, manos con escasos pliegues, dedos largos con ensanchamiento distal y pie equinvaro bilateral.

La paciente falleció a las 23 h de vida debido a una dificultad respiratoria progresiva.

Los parámetros bioquímicos demostraron una acidosis respiratoria grave. Se obtuvo un hemocultivo positivo para un estreptococo no beta-hemolítico. La serología TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes) fue negativa. La radiología de tórax mostró cardiomegalia y la presencia de 11 costillas en ambos lados. La necropsia demostró hipoplasia del pulmón y de las arterias pulmonares, comunicación interauricular debido a fosa oval permeable y conducto arterioso persistente.

Se realizó estudio citogenético en sangre periférica, fibroblastos y cartílago. En los dos últimos tejidos no se obtuvo crecimiento. El estudio del cariotipo de sangre periférica con bandas GTG de alta resolución se realizó mediante un procedimiento modificado de Ikeuchi¹⁸. Todas las metafases mostraron un cariotipo femenino con un cromosoma 1 que presentaba un material extra en el extremo terminal del brazo corto: 46,XX,1p+. El patrón de bandas G de este segmento cromosómico extra era semejante a la región terminal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter) (fig. 2). Mediante hibridación *in situ*, usando la sonda de pintado del cromosoma 5 (ONP 5209-COAT-



Figura 1. Rasgos faciales de la paciente.

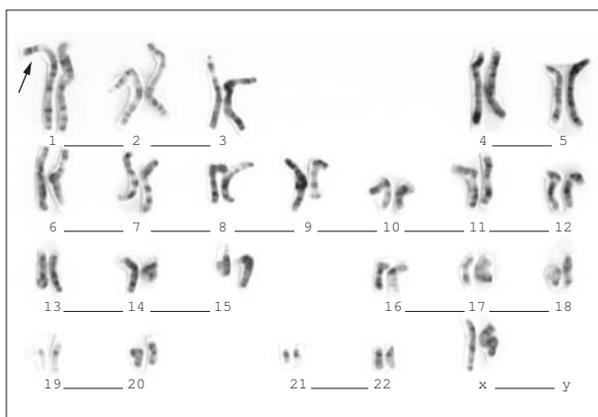


Figura 2. Cariotipo de la paciente con bandas GTG de alta resolución.

TABLA 1. Hallazgos clínicos en 11 casos con trisomía 5q31→qter

Características clínicas	Ferguson-Smith et al (1973)	Osztovcics y Kiss (1975)		Watanabe et al (1977)	Jones et al (1979)
		Caso 1	Caso 2		
Edad en examen clínico	4 años	8 meses	15 días	Nacimiento	2 días
Sexo (V/M)	V	M	M	M	M
Peso al nacimiento (g)		2.650	2.700	2.740	2.190
Perímetro cefálico al nacimiento (cm)				31,5	30
Retraso del desarrollo	+	+	+	+	+
Retraso psicomotor/mental	+	+	+	+	+
Microcefalia	+	+	+	+	+
Hendiduras palpebrales cortas					+
Hendiduras palpebrales antimongoloides	+				
Estrabismo		+	+		+
Epicanto			+	+	
Hipertelorismo	+	+			
Puente nasal ancho/prominente					+
Pabellones auriculares bajos/displásicos	+	+	+	+	+
Filtro corto/hipoplásico					+
Microstomía					
Comisuras bucales hacia abajo					+
Labio superior largo/fino		+			+
Paladar elevado					
Micrognatia				+	+
Cardiopatía congénita			+	+	+
Defecto del septo auricular/ventricular		(+ / +)	(+ / +)	(+ / +)	(+ /)
Poli/clino/braquidactilia	(/ + / +)	(/ / +)	(+ / /)		
Otros hallazgos asociados	Manchas de Brushfield en el iris Criptorquidia y pene pequeño Marcha atáxica de cadera	Cara redonda y plana Microglosia Limitación en movimientos			Braquicefalia Cuello corto Pulgar trifalángico Arteria umbilical única Hernia periumbilical
Anomalías citogenéticas asociadas	Monosomía	Monosomía	Monosomía	Monosomía	Monosomía
2p23→pter	2p23→pter	2p23→pter	13q33→qter	9p24→pter	11q25→qter

SOME 5 de ONCOR®), se demostró que dicho material extra pertenecía al cromosoma 5 (fig. 3A). Por lo tanto, la cromosomopatía se interpretó como una trisomía parcial de la parte distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter). No fue citogenéticamente visible la existencia de una deleción en la región terminal del brazo corto del cromosoma 1 anormal. Con el estudio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con una sonda de pintado para el cromosoma 1 (fig. 3B), no se pudo demostrar que un fragmento de este cromosoma se hubiera insertado en otro.

El cariotipo de los padres fue normal.

DISCUSIÓN

La trisomía parcial del cromosoma (5) (q31→qter) es un síndrome muy poco frecuente. Hasta el momento se han

publicado 10 casos¹⁻⁸ y en todos ellos el origen de la trisomía 5q se debía a una translocación recíproca en uno de los progenitores. En la tabla 1 se encuentran resumidos los hallazgos clínicos más importantes de estos pacientes. La mayoría de ellos nacieron a término (6 de los 8 casos en los que se refiere esta información) y en todos se observó retraso del crecimiento, microcefalia y pabellones auriculares displásicos o de implantación baja. Otros rasgos dismórficos asociados con este síndrome fueron micrognatia, epicanto, estrabismo, hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, labio superior largo y fino, boca en forma de carpa, raíz nasal prominente, braquidactilia y clinodactilia. En 6 de los 10 casos descritos se observó una cardiopatía congénita que implicaba siempre un defecto en el septo auricular y/o ventricular.

Rodewal et al (1980)		Surana et al (1982)	Lazjuk et al (1985)	Elias-Jones et al (1988)	Nuestro caso	Ratio
Caso 1	Caso 2					
3 años	6 meses	22 meses	Nacimiento	20 meses	Nacimiento	1 V/10 M
M	M	M	M	M	M	
1.700	2.700	2.800	2.545	2.200	1.770	
32	32	32	30	32		
+	+	+	+	+	+	11/11
+	+	+	No valorable	+	No valorable	9/9
+	+	+	+	+		10/11
				+	+	3/11
+		+		+		4/11
+						4/11
	+	+		+		5/11
+		+	+			5/11
+					+	3/11
+	+	+	+	+	+	11/11
+	+	+			+	5/11
+	+	+				3/11
+				+		4/11
		+		+		2/11
		+	+		+	3/11
+	+		+		+	6/11
+			+	+	+	7/11
			(+ /)	(+ /)	(+ /)	(7/3)/7
(+ / /)	(/ + / +)	(/ + /)	(/ + /)			(2/4/3)/11
Cara triangular	Braquicefalia	Plagiocefalia	Trigonocefalia	Hernia umbilical	Cara plana	
Cuello corto	Hendiduras	Hidronefrosis	Cuello corto	Eccema	Tórax en quilla	
Ojos protruyentes	mongoloides	bilateral	Anomalías cerebrales	Miembros inferiores espásticos	Arteria umbilical única	
Filtro corto	Eccema	Cutis marmorata	Hernia umbilical		Articulaciones en flexión	
Microglosia	Onfalocele		Utero bifido		Dedos con ensanchamiento distal	
Hipoplasia del esmalte			Hipoplasia pulmonar		Hipoplasia del pulmón y de la arteria pulmonar	
Monosomía 11q25→qter	Monosomía 22q13→qter	Monosomía 10q26→qter	Monosomía 14pter→q11	Trisomía 1p36→pter	¿Monosomía?	

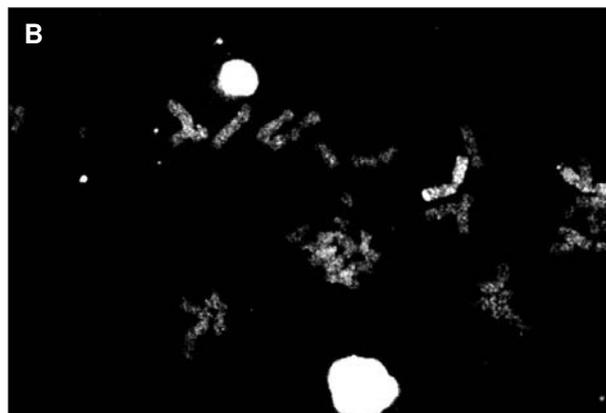
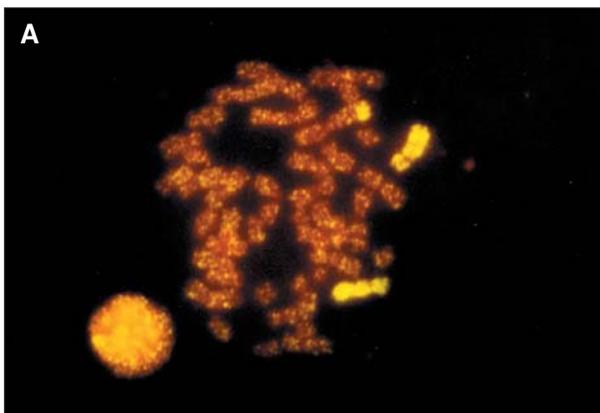


Figura 3. Estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) de la paciente. **A)** Pintado del cromosoma 5. **B)** Pintado del cromosoma 1.

Existen otros 10 casos en la literatura médica en los que se describe una duplicación 5q muy similar: 5q32→qter¹², 5q33→qter^{9-11,13,16}, 5q32→q35.3¹⁴, 5q33.3→q35.3¹⁵ y 5q31.3→q33.3¹⁷. En estos pacientes se observaron características clínicas similares independientemente de la región terminal 5q duplicada. Rodewald et al⁵ y Fryns et al¹⁴ han sugerido que todas las trisomías que incluyan 5q31 a q33→qter debieran ser consideradas como un mismo síndrome. Por ello, se piensa que la trisomía de la banda 5q33 es esencial en la expresión fenotípica de este síndrome.

Los cariotipos de los padres de nuestra paciente fueron normales. Este caso sería el primero publicado con trisomía 5q31→qter *de novo*. Nuestro caso es de sexo femenino, al igual que la mayoría de los casos conocidos con esta anomalía cromosómica (M/V en proporción de 9:1). En ninguno de los casos la edad materna se encontraba elevada.

La variabilidad clínica de los pacientes con segmentos duplicados idénticos se podría explicar parcialmente por la presencia de segmentos monosómicos de diferentes cromosomas, ya que en la mayoría de los casos la cromosomopatía tiene su origen en translocaciones balanceadas recíprocas de los progenitores. En nuestro caso, no pudo descartarse la existencia de una mínima deleción terminal en el brazo corto del cromosoma 1 anormal (p36→pter), aunque a nivel citogenético no pareció observarse. Nuestro paciente presentó dedos con ensanchamiento distal e hipoplasia de las arterias pulmonares, que no se han descrito en pacientes con trisomía 5q. Sin embargo, estos hallazgos sí se han referido en pacientes con una deleción mínima distal del brazo corto del cromosoma 1 (1p36)^{19,20}. Por ello, no puede descartarse que nuestro paciente presentara una microdeleción 1p distal. No fue posible realizar un estudio con sondas subtelo méricas específicas para el cromosoma 1, que podría haber sido de utilidad para descartar esta posibilidad. El resto de los rasgos clínicos de nuestro paciente coincide con los descritos para la trisomía 5q31→qter.

El estudio de más casos similares al descrito por nosotros, es necesario para el establecimiento de las manifestaciones clínicas características asociadas con la trisomía de esta región cromosómica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ferguson-Smith MA, Newman BF, Ellis PM, Thomson DMG. Assignment by deletion of human red cell acid phosphatase gene locus to the short arm of chromosome 2. *Nature New Biol* 1973;243:271-3.
- Osztovcics M, Kiss P. Familial translocation, t(2;5)(p23;q31). *Clin Genet* 1975;8:112-6.
- Watanabe G, Kiyoi Y, Takeyama I, Kawana S, Yamamoto M. Inherited chromosomal translocation in two families (t[4q-;13q+] and t[5q-;13q+]). *Tohoku J Exp Med* 1977;121:179-84.
- Jones LA, Jordan DK, Taysi K, Strauss AW, Toth JK. Partial duplication of the long arm of chromosome 5: A case due to balanced paternal translocation and review of the literature. *Hum Genet* 1979;51:37-42.
- Rodewald A, Zankl M, Gley E-O, Zang KD. Partial trisomie 5q: Three different phenotypes depending on different duplication segments. *Hum Genet* 1980;55:191-8.
- Surana RB, Tiwary CM, Landes RD. Duplication of 5q31→qter. *Pediatr Res* 1982;16:196.
- Lazjuk GI, Lurie IW, Kirillova IA, Zaletajev DV, Gurevich DB, Shved IA, et al. Partial trisomy 5q and partial monosomy 5q within the same family. *Clin Genet* 1985;28:122-9.
- Elias-Jones AC, Habibi P, Larcher VF, Spencer T, Butler IJ. The trisomy (5)(q31→qter) Syndrome: Study of a family with a t(5;14) translocation. *Arch Dis Child* 1988;63:427-31.
- Bartsch-Sandhoff M, Liersch R. Partial duplication 5q syndrome: Phenotypic similarity in two sisters with identical karyotype (Partial duplication 5q33→5qter and partial deficiency 8p23→pter). *Ann Génét* 1977;20:281-4.
- Zabel B, Baumann W, Gehler J, Conrad G. Partial trisomy for short and long arm of chromosome no. 5. *J Med Genet* 1978;15:143-7.
- Passarge E, Bartsch-Sandhoff M, Rehder H. Fetal manifestation of a chromosomal disorder: partial duplication of the long arm of chromosome 5 (5q33→qter). *Teratology* 1982;25:221-5.
- Schimmenti LA, Higgins RR, Mendelsohn NJ, Casey TM, Steinberger J, Mammel MC, et al. Monosomy 9p24→pter and Trisomy 5q31→qter: Case report and review of two cases. *Am J Med Genet* 1995;57:52-6.
- Paoloni-Giacobino A, Bottani A, Dahoun SP. Pure partial trisomy 5q3→5q35 resulting from the adjacent-1 segregation of a paternal (5;14)(q33;p12) translocation. *Ann Genet* 1999;42:166-9.
- Fryns JP, Kleczkowska A, Borghgraef M, Raveschot J, Van Den Berghe H. Distinct dysmorphic syndrome in a child with inverted distal 5q duplication. *Ann Génét* 1987;30:186-8.
- Witters I, Van Buggenhout G, Moerman P, Fryns JP. Prenatal diagnosis of *de novo* distal 5q duplication associated with hygroma colli, fetal oedema and complex cardiopathy. *Prenat Diagn* 1998;18:1304-7.
- Abuelo DN, Ahsanuddin AN, Mark HFL. Distal 5q trisomy resulting from an X;5 translocation detected by chromosome painting. *Am J Med Genet* 2000;94:392-9.
- Sánchez-García JF, Die-Smulders CEM, Weber JW, Jetten AGP, Loneus WH, Hamers AJH, et al. *De novo* duplication (5)(q31.3q33.3): Report of a patient and characterization of the duplicated region using microdissection and FISH. *Am J Med Genet* 2001;100:56-61.
- Ikeuchi T. Inhibitory effect of ethidium bromide on mitotic chromosome condensation and its application to high-resolution chromosome banding. *Cytogenet Cell Genet* 1979;38:56-61.
- Yunis E, Quintero L, Leibovici M. Monosomy 1pter. *Hum Genet* 1981;56:279-82.
- Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, et al. Chromosome 1p36 deletions: The clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61:642-50.