

Mosaicismo de trisomía 9: caso de larga supervivencia

J. Sánchez Zahonero, M. Andrés Celma y M.^ªJ. López García

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. España.

Introducción

La trisomía 9 es una aneuploidía infrecuente y, por tanto, difícil de sospechar.

Objetivo

Comunicar un nuevo caso de mosaicismo de trisomía 9, de larga supervivencia, para contribuir al mejor conocimiento de sus características clínicas y pronóstico.

Caso clínico

Primera hija de padres sanos. Retraso de crecimiento intrauterino asimétrico y oligohidramnios. Nace a las 34 semanas con 1.478 g de peso, depresión respiratoria y fenotipo anómalo: dolicocefalia; hipotelorismo, microftalmía, hendiduras palpebrales pequeñas; nariz de base ancha y punta en bulbo; micrognatia; orejas de implantación baja, y anomalías en las manos y los pies. Ausencia de malformaciones en los órganos internos. Cariotipo: normal (46,XX). A los 17 meses, ante el retraso psicomotor evidente y las alteraciones descritas se realiza un segundo cariotipo convencional insistiendo en el análisis de un mayor número de células. Se halla un mosaicismo de trisomía 9 (46,XX/47,XX, + 9). Como dato fenotípico curioso, a los 24 meses aparece un incisivo único superior medial, no descrito antes en otros casos de trisomía 9. Actualmente, tiene 4 años, un retraso mental profundo y ninguna otra complicación.

Comentarios

Destaca la mayor dificultad diagnóstica de los mosaicismos; por lo que se debe insistir en el análisis de un número suficiente de células al estudiar el cariotipo. Además, es importante su diagnóstico en sujetos con anomalías fenotípicas, para dar información correcta a los padres en orden a su pronóstico y a la futura descendencia.

Palabras clave:

Mosaicismo trisomía 9. Aneuploidía. Cromosopatía.

MOSAIC TRISOMY 9: REPORT OF A NEW CASE WITH A LONG-TERM SURVIVAL

Introduction

Trisomy 9 is an uncommon chromosome abnormality that may be seen in a mosaic or non-mosaic state.

Objective

To better define the phenotype and prognosis of this disorder we report a new case of mosaic trisomy 9 with a long-term survival.

Clinical report

We present the case of a female patient, born from the first pregnancy of a healthy couple. Fetal ultrasounds disclosed intrauterine growth retardation and oligohydramnios. Cesarean section was performed in the 34th week. Birth weight was 1,478 g. Neonatal examination showed: dolichocephaly; hypotelorism, microphthalmia, short palpebral fissures; broad-based nose with bulbous tip; micrognathia; low-set malformed ears; abnormal hands and feet; no other malformations. The initial karyotype determination was normal (46,XX). At 17 months of age, a second karyotype was requested because the patient developed severe psychomotor retardation. Chromosome analysis showed mosaic trisomy 9 (46,XX/47,XX, + 9). Six months later, a single upper central incisor was noted. To our knowledge, this feature has not been reported previously in the trisomy 9. The patient is now 4 years old. She shows severe psychomotor retardation, but no other complications.

Comments

It is important to be aware of the possibility that mosaicism may exist in a patient with normal blood karyotype and abnormal phenotype. We conclude that a great number of cells is needed in order to obtain a correct karyotype diagnosis.

Correspondencia: Dra. J. Sánchez Zahonero.
Blas Vila, 51, pta 12. 46980 Paterna. Valencia. España.
Correo electrónico: jusanza@alumni.uv.es

Recibido en junio de 2006.
Aceptado para su publicación en marzo de 2007.

Correct diagnosis is essential to define the prognosis and provide accurate genetic counselling.

Key words:

Mosaic trisomy 9. Aneuploidy. Chromosome abnormality.

INTRODUCCIÓN

La trisomía 9 es una aneuploidía muy infrecuente, lo que da lugar a que sea poco conocida y, por tanto, difícil de sospechar.

El diagnóstico de los mosaicismos es más complicado, ya que si no se tiene la prudencia de analizar un número suficiente de células, el resultado del cariotipo puede darse como normal. Esto implicaría la imposibilidad de satisfacer la gran necesidad que tienen los padres de saber qué enfermedad padece su hijo, su evolución en el tiempo y si aparecerá en futuros descendientes.

Por eso es importante comunicar un nuevo caso de mosaicismo de trisomía 9, de difícil diagnóstico y larga supervivencia, y así contribuir al mejor conocimiento de sus características clínicas y pronóstico a largo plazo.

CASO CLÍNICO

Primera hija de unos padres sanos, de 28 años, no consanguíneos y sin antecedentes de abortos espontáneos. En la semana 34 de gestación se detecta un retraso de crecimiento intrauterino asimétrico y oligohidramnios (las ecografías previas habían sido informadas como normales), por lo que se practica cesárea programada. Nace una niña prematura (con 34 semanas y 2 días), de bajo peso (1.478 g), con depresión respiratoria y que requiere ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Llama la atención un fenotipo anómalo: Dolicocefalia, dehiscencia de sutura sagital. Hipotelorismo, microftalmia y hendiduras palpebrales pequeñas. La nariz tiene la base ancha, la punta en bulbo y el tamaño es grande en relación con otras estructuras faciales. Presenta leve retrog-



Figura 1. Rasgos faciales de la trisomía 9.

natia y micrognatia. La encía superior es prominente, y el paladar, ojival. Las orejas son de implantación baja, con escaso desarrollo de la mitad superior del hélix. Tiene anomalías en las manos y los pies (dedos largos y delgados, con hiperlaxitud articular) (fig. 1).

Exploraciones complementarias

La radiografía simple de tórax muestra una costilla cervical bilateralmente. La ecografía transfontanelar, la resonancia magnética (RM) cerebral y la ecografía abdominal son normales. La ecocardiografía muestra comunicación interauricular de pequeño tamaño, y el cariotipo (a partir de linfocitos de una muestra de sangre) es 46,XX.

Evolución inicial

Durante su ingreso en la UCIN sufre una sepsis por *Streptococcus agalactiae* (recuperación completa) y una estenosis hipertrófica de píloro. Recibe el alta hospitalaria a los 4 meses.

Evolución tras el alta

Su seguimiento se lleva a cabo fundamentalmente en Neuropediatría, donde es controlada cada 6 meses. A la edad de 17 meses, ante la existencia de un retraso mental marcado junto con los rasgos fenotípicos descritos, se solicita un segundo cariotipo convencional, pero se especifica la necesidad de analizar un mayor número de células. En esta ocasión, se encuentra un mosaicismo de trisomía 9 (46,XX/47,XX, +13).

Cuando tiene 20 meses se pone de manifiesto un marcado estrabismo divergente. El servicio de oftalmología cataloga el conjunto de anomalías oculares que presenta como síndrome de Peters. A la misma edad, se detecta una hipoacusia neurosensorial.

En cardiología infantil recibe el alta a los 2 años, puesto que la comunicación interauricular no tiene repercusión hemodinámica.

A los 24 meses se produce la erupción de un incisivo único medial en la encía superior (fig. 2). Es estudiada desde el punto de vista endocrinológico. Todos los análisis hormonales son normales.



Figura 2. Incisivo único superior medial.

Actualmente, la niña tiene 4 años (fig. 3). Su peso y talla se encuentran en el percentil 10. Presenta un retraso mental grave, anda con ayuda y no emite ninguna palabra, pero tiene lenguaje gestual. Acude a un colegio de integración. Además de por su problema neurológico, también requiere seguimiento médico por reflujo gastroesofágico, síndrome de apneas obstructivas del sueño y cifoescoliosis.

DISCUSIÓN

Existen pocos casos de trisomía 9 recogidos en la bibliografía consultada, y son algo más numerosos los mosaicismos. La mayoría se diagnostican al estudiar el cariotipo en fetos procedentes de abortos espontáneos del primer trimestre o en niños polimalformados fallecidos en la etapa neonatal o de lactante. Algunos rasgos fenotípicos son comunes a los del síndrome de Patau y el de Edwards, por lo que suelen sospecharse éstos antes que la trisomía 9.

La verdadera incidencia de las alteraciones cromosómicas en mosaico es difícil de establecer, ya que su detección depende del tipo de cromosopatía, del número de células analizadas y de la distribución de los porcentajes de células con la anomalía en los distintos tejidos. Es más, un mosaico encontrado en un único cultivo puede representar una alteración de ese cultivo y no un verdadero mosaico del individuo¹.

Hasta el año 2003 sólo se habían recogido en torno a 40 casos detectados posnatalmente, entre mosaicos y no mosaicos². Las publicaciones sobre este tema se basan fundamentalmente en su diagnóstico prenatal. Se hace poca referencia a la supervivencia. La muerte de los niños con trisomía 9 pura tiene lugar antes de los 4 meses en el 92% de los casos, mientras que ocurre en el 48% de los mosaicismos³. A pesar de esta mayor esperanza de vida de los mosaicos, se ha visto que el porcentaje de células con la trisomía en linfocitos o fibroblastos cutáneos no predice la mayor o menor gravedad de las alteraciones fenotípicas, ni tampoco la longevidad del sujeto⁴.

Nuestra paciente tiene, actualmente, 4 años y, existen miras hacia una supervivencia prolongada dada la ausencia de malformaciones importantes en órganos internos. Por el momento, las únicas complicaciones relevantes fueron las acaecidas en la etapa neonatal: sepsis por *S. agalactiae* y estenosis hipertrófica de píloro (esta última se ha asociado a los casos de trisomía 9 en mosaico^{5,6}). Como contrapartida presenta un retraso psicomotor evidente.

Se ha responsabilizado al segmento terminal del cromosoma 9 del fenotipo de estos individuos^{6,7}. Los rasgos más comúnmente descritos son: alteraciones oculares (síndrome de Peters^{8,9}: hipotelorismo, microftalmia, fisuras palpebrales pequeñas y estrabismo), nasales, de orejas, manos, pies, sistema nervioso central, cardíacas, ne-



Figura 3. Imagen actual.

frourológicas y retraso mental marcado^{3,4,6,10,11}. Son usuales también, las alteraciones de la línea media³, lo que debe inducir al estudio de defectos hipofisarios. La aparición de un incisivo único en esta niña es un dato curioso que, por el momento, no había sido mencionado en publicaciones anteriores (probablemente por su efímera supervivencia).

Algunas de las características morfológicas de la trisomía 9 pueden detectarse en las ecografías intraútero. En el caso clínico presentado, los únicos datos ultrasonográficos prenatales referidos como anormales en la historia obstétrica son el retraso del crecimiento intrauterino y el oligohidramnios.

En relación con el diagnóstico prenatal, se han recogido datos de: aumento de la translucencia nucal en el primer trimestre, disminución de la longitud femoral (y otros trastornos esqueléticos), malformaciones cardíacas, del sistema nervioso central, genitourinarias, craneofaciales, retraso del crecimiento intrauterino y arteria umbilical única, entre otras. Si se objetivan estos hallazgos, aunque son poco específicos, se ofrece a los padres la posibilidad de llevar a cabo un estudio del cariotipo mediante una muestra corial, amniocitos o sangre fetal obtenida por cordocentesis¹²⁻¹⁹.

Cuando la paciente tiene 17 meses, a pesar de la normalidad del cariotipo inicial, ante sus rasgos fenotípicos e importante retraso psicomotor, se sospecha que pueda tener una anomalía cromosómica no diagnosticada, o una alteración cromosómica submicroscópica²⁰, sólo detectable mediante técnicas de alta resolución. Con estos planteamientos, se solicita un segundo cariotipo convencional en el que se especifica la necesidad de analizar un mayor número de células; se encuentra el mosaicismo de trisomía 9.

Este caso ilustra una vez más la necesidad de analizar un número suficiente de células al estudiar el cariotipo, ya que, de lo contrario, se puede obtener un falso negativo cuando la trisomía se presenta en forma de mosaico. De ahí la importancia de ser perseverante en la búsqueda de la aneuploidía, ante una sospecha fundada de la misma.

El diagnóstico de la alteración cromosómica va a permitir dar una correcta información a los padres en orden a su pronóstico y a la futura descendencia; pues la aneuploidía tiene escaso riesgo de repetirse en las sucesivas gestaciones. Y es que este tipo de cromosomopatías se debe a una anomalía en la meiosis de los gametos. De hecho, nuestra paciente tiene una hermana con cariotipo normal.

La publicación de casos de larga supervivencia ayuda a conocer mejor los problemas que estos sujetos pueden presentar a largo plazo, sobre todo, en relación con las malformaciones en órganos internos asociadas a esta aneuploidía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno M, Fernández FJ, Barreiro E. Repercusión clínica de las anomalías cromosómicas. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:236-41.
2. Disponible en: <http://www.trisomy9.org/>
3. Gérard-Blanluet M, Danan C, Sinico M, Lelong F, Borghi E, Dassieu G, et al. Mosaic trisomy 9 and lobar holoprosencephaly. *Am J Med Genet*. 2002;111:295-300.
4. Arnold GL, Kirby RS, Stern TP, Sawver JR. Trisomy 9: review and report of two new cases. *Am J Med Genet*. 1995;56:252-7.
5. 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.
6. Inostroza A, Navarro H, Paublo M, Muñoz H, Sánchez A, Catalán J, et al. Diagnóstico y manejo perinatal de trisomía 9. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67:216-8.
7. Haddad BR. Molecular cytogenetic characterization of the first familial case of partial 9q duplication. *J Med Genet*. 1996;33:1045-7.
8. Mayer UM. Peters' anomaly and combination with other malformations (series of 16 patients). *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1992;13:131-5.
9. Ginsberg J, Soukup S, Bendon RW. Further observations of ocular pathology in trisomy 9. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1989;26:146-9.
10. Tarani L, Colloridi F, Haguso G, Rizzuti A, Bruni L, Tozzi MC, et al. Trisomy 9 mosaicism syndrome. A case report and review of the literature. *Ann Genet*. 1994;37:14-20.
11. Morava E, Czako M, Aszmann M, Illes T, Kosztolany GY. Tissue specific mosaicism of trisomy 9 in a patient with severe torsion scoliosis. *Genet Couns*. 2002;13:455-7.
12. Kor-Anantakul O, Suwanrath C, Kanngur S, Rujirabanjerd S, Suntharasaj T, Pinjaroen S. Prenatal diagnosis of complete trisomy 9: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2006;23:131-5.
13. Chen CP, Chern SR, Cheng SJ, Chang TY, Yeh LF, Lee CC, et al. Second-trimester diagnosis of complete trisomy 9 associated with abnormal maternal serum screen results, open sacral spina bifida and congenital diaphragmatic hernia, and review of literature. *Prenat Diagn*. 2004;24:455-62.
14. Stipoljev F, Kos M, Miskovi B, Matijevic R, Hafner T, Kurjak A. Antenatal detection of mosaic trisomy 9 by ultrasound: a case report and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14:65-9.
15. Sepúlveda W, Wimalasundera RC, Taylor MJ, Blunt S, Be C, De La Fuente S. Prenatal ultrasound findings in complete trisomy 9. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:479-83.
16. Sandoval R, Sepúlveda W, Gutiérrez J, Be C, Altieri E. Prenatal diagnosis of nonmosaic trisomy 9 in a fetus with severe renal disease. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48:69-72.
17. Pinette MG, Pan Y, Chard R, Pinette SG, Blackstone J. Prenatal diagnosis of nonmosaic trisomy 9 and related ultrasound findings at 11.7 weeks. *J Matern Fetal Med*. 1998;7:48-50.
18. Saura R, Traore W, Taine L, Wen ZQ, Roux D, Maugey-Laulom B, et al. Prenatal diagnosis of trisomy 9. Six cases and review of the literature. *Prenat Diagn*. 1995;15:609-14.
19. McDuffie RS Jr. Complete trisomy 9: case report with ultrasound findings. *Am J Perinatol*. 1994;11:80-4.
20. Slavotinek A, Rosenberg M, Knight S, Gaunt L, Fergusson W, Killoran C, et al. Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomers. *J Med Genet*. 1999;36:405-11.