

Monosomía r(13): a propósito de una nueva observación

M. Cuadrado Martín^a, C. Boldova Aguar^a, S. Carrasco Lorente^a, S. Martínez Laborda^a, J. López-Pisón^b, A. Baldellou Vázquez^c, J.I. Labarta Aizpún^d, A. Marco Tello^a y V. Rebage Moisés^a

^aUnidad Neonatal. ^bSección de Neuropediatría. Unidades de ^cMetabolismo y ^dEndocrinología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

(An Esp Pediatr 2000; 53: 592-595)

Se comunica un nuevo caso de monosomía r(13) en un recién nacido varón con diagnóstico prenatal. Cuarto hijo de padres sanos y con descendencia normal. Presenta una dismorfia y múltiples malformaciones características de la afección. El estudio citogenético mostró un cariotipo 46, XY, r(13) (p11.2-q32)/45, XY, -13. Nuestra observación es bastante similar a otras comunicaciones de la bibliografía y confirma la relación entre los síntomas clínicos y el segmento ausente del cromosoma 13. Se revisan los aspectos clínicos y citogenéticos de la afección.

Palabras clave:

Monosomía 13 parcial r(13). Cariotipo. Malformaciones clínicas.

MONOSOMY r(13). REPORT OF CASE

We report a new case of monosomy r-13 in a male newborn infant with prenatal diagnosis. He was the fourth child of a healthy couple of normal lineage. On physical examination typical dysmorphism and multiple congenital anomalies were found. Chromosome analysis revealed a 46, XY, r(13) (p11.2-q32) /45, XY,-13 karyotype. Our observations are almost identical to those of previously published reports and confirm that the clinical severity of the symptoms depends on the location of the chromosome breakpoint. The clinical and cytogenetics features of this disorder are reviewed.

Key words:

Partial monosomy 13, r(13). Karyotype. Clinical malformations.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad citogenética del cromosoma 13 está representada principalmente por la trisomía 13 descrita por Patau et al en 1960, y el síndrome de la monosomía

13 parcial, r(13) o 13q-. La primera descripción clínica del síndrome r(13) se debe a Lejeune et al en 1968, y la primera observación de una deleción del brazo largo (q) del par 13 a Lele et al en 1963¹. Seguidamente se han comunicado más de una centena de casos de monosomías 13 parciales en la bibliografía, según los cuales Niebuhr et al² identifican cuatro grupos de la afección en función del síndrome clínico:

Grupo 1. Pacientes portadores de un cromosoma 13 en anillo, r(13), con pulgares normales.

Grupo 2. Pacientes portadores de un r(13), o de una deleción en el brazo largo del cromosoma 13, (13q-), con ausencia o hipoplasia de los pulgares.

Grupo 3. Pacientes con retinoblastoma.

Grupo 4. Pacientes con 13q-, con pulgares normales y ausencia de tumores oculares.

Se presenta una nueva observación de monosomía r(13), anomalía rara que forma parte de las deleciones parciales del brazo largo del cromosoma 13 y se revisan los aspectos clínicos y citogenéticos de la afección.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un recién nacido remitido para estudio por dismorfia facial y genitales ambiguos. Era el cuarto hijo de un matrimonio no consanguíneo de 42 y 27 años. Los padres y tres hermanos son fenotípicamente normales y en apariencia sanos. El embarazo estuvo marcado por la detección ecográfica de retraso de crecimiento intrauterino e hidrocefalia. Se realizó amniocentesis que identificó un feto varón con la alteración cromosómica continuando la gestación. Nació de una gestación de 37 semanas tras parto eutócico. No precisó reanimación y el test de Apgar fue al minuto de 7 y a los 5 min de 9.

Correspondencia: Dr. V. Rebage Moisés.
Princesa, 11-13, 3.ºA. 50005 Zaragoza.
Correo electrónico: victorr@inves.es

Recibido en febrero de 2000.

Aceptado para su publicación en octubre de 2000.

En el momento de la exploración pesaba 2.030 g (<P3), longitud 47 cm (P 10-50) y el perímetro craneal de 30 cm (<P3). Llama la atención un importante aspecto dismórfico (fig. 1) con microcefalia, raíz nasal ancha y prominente con perfil característico, hipertelorismo y blefarofimosis, boca pequeña con labios finos y mentón hipoplásico, orejas bajas y grandes con un lóbulo bien desarrollado. El aspecto del tórax es ancho con las mamilas separadas, los dedos largos y estrechos con presencia de pulgares, los pies equinovaros y las caderas laxas. El cuello es algo corto y el abdomen no presenta anomalías visibles, sin palpase visceromegalias. En la auscultación cardíaca se apreciaba un soplo sistólico largo II/VI en mesocardio y foco pulmonar. Los órganos genitales externos y región anal mostraban un escroto separado y alto localizado en la región púbica, con rugosidades y gónadas en su interior de 0,5-0,7 ml a nivel inguinal bajo, micropene hipospádico que nacía por debajo del escroto con orificio uretral en situación perineal. Existía atresia anorrectal baja con fístula perineal por donde salía meconio de forma espontánea (figs. 2A y B).

La exploración neurológica reveló una importante depresión global del sistema nervioso central (SNC), y en la exploración oftalmológica no se aprecian signos de retinoblastoma. Las radiografías de cráneo, manos y pies, no presentaban alteraciones de interés, en las torácicas existía una deformidad campaniforme con costillas largas y finas, y una supernumeraria apical bilateral. La ecografía transfontanelar objetivó una dilatación moderada de los ventrículos laterales y la ecocardiografía una comunica-



Figura 1. Dismorfismo facial al nacimiento.

ción interauricular de 5 mm, una comunicación interventricular (CIV) de 4 mm del septo de entrada y una HP con Pr. AP = Pr. sistémica.

En la cistouretrografía miccional convencional (CUMS) la uretra era de tipo masculino y de desembocadura perineal, la vejiga normal y existía un reflujo vesicoureteral derecho de grado III. El enema de aire a través de la fístula rectal permitía apreciar el recto lleno de aire muy poco separado de la vejiga, lo que no dejaba espacio para posibles estructuras mullerianas.

El estudio bioquímico, función renal, así como las determinaciones endocrinometabólicas resultaron normales, lo cual confirmó un pseudohermafroditismo masculino en relación con su cromosopatía. El estudio genético in-



Figuras 2A y B. Aspecto de los genitales externos.

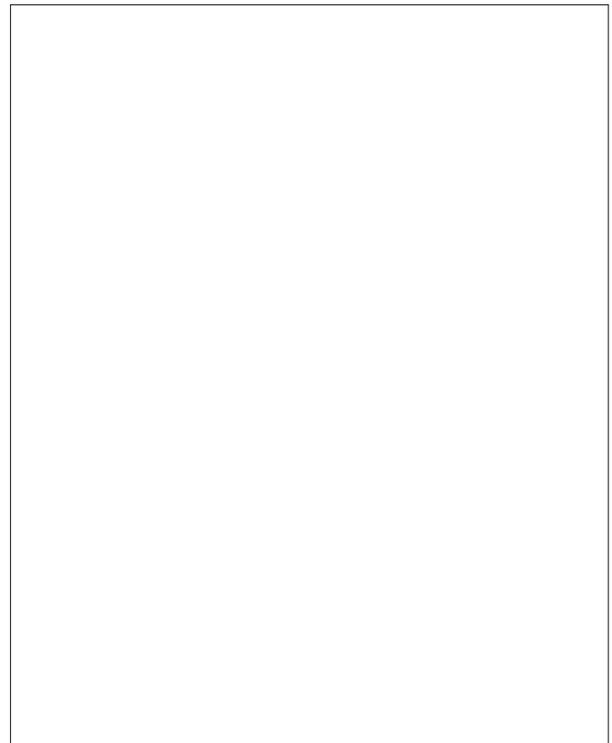




Figura 3. Cariotipo posnatal en sangre periférica. Cromosoma 13 en anillo 46,XY, r(13) (p11.2-q32).

cluyó cariotipo sanguíneo y determinación del gen *SRY* cuya presencia se detectó. La fórmula cromosómica fue 46,XY, r(13) (p11.2-q32) / 45, XY, - 13 (fig. 3).

DISCUSIÓN

Nuestra observación es bastante similar a las comunicadas en la bibliografía^{3,4} y puede encuadrarse en el grupo 1 de la clasificación de Nieburhn, al tratarse de una monosomía 13 en anillo con presencia de pulgares².

Los signos clínicos más indicativos de la monosomía 13 son la microcefalia, que es casi constante y a menudo grave, la ausencia de ensilladura nasal que determina el aspecto de perfil griego, la agenesia de los pulgares y más tardíamente, la aparición de unos incisivos superiores prominentes en forma de dientes de conejo, así como la presencia de retinoblastoma que constituye la anomalía ocular más grave y específica⁵.

Las otras anomalías morfológicas que se han identificado en este síndrome incluyen^{1,3}:

1. Faciales: trigonocefalia que suele acompañar a la microcefalia, así como asimetría facial evidente, frente

prominente, hipertelorismo, pliegues *epicantus*, ptosis palpebral, microftalmía, coloboma iridiano o retiniano, catarata, orejas grandes y de implantación baja, bóveda palatina aplanada y mentón pequeño.

2. Tórax y abdomen: el cuello suele ser corto con un *pterygium colli*, y las anomalías óseas frecuentes, como luxación de caderas, agenesia lumbar y sacra y costillas supernumerarias.

3. Miembros: además de la agenesia o hipoplasia de los pulgares suelen encontrarse, sindactilia, agenesia del primer metacarpiano o fusión entre el cuarto y quinto metacarpiano. En casos excepcionales de r(13) se han descritos pulgares bífidos y dedos supernumerarios.

4. Órganos genitales y periné: suelen ser anormales con posibilidad de hipospadias, epispadias, criptorquidia, de escroto o útero bífido. En una cuarta parte de los casos existe atresia anal y una fístula perineal.

5. Malformaciones del SNC asociadas: se han descrito arrinencefalia, hipoplasia cerebelosa, holoprosencefalia, hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, atrofia periventricular y defectos del tubo neural⁶. Otras anomalías ocasionales: cardiopatías congénitas (CIA, CIV), malforma-

TABLA 1. Deleciones del brazo largo del cromosoma 13 y hallazgos clínicos acompañantes

Alteración cromosómica	Manifestaciones clínicas
Delección intersticial anterior a q32	Retraso mental moderado Retraso del crecimiento Anomalías menores
Delección intersticial q14	Riesgo de retinoblastoma
Delección distal a q32	Retraso mental grave Malformaciones mayores del SNC, ojos, tubo digestivo Ausencia de pulgares
Delección q33-q34	Retraso mental grave Malformaciones menores

ciones renales (agenesia, hipoplasia), hernias, aplasia de la vesícula biliar, enfermedad de Hirschsprung o síndrome De Moebius.

6. Desarrollo y evolución: en la mayoría de los casos el cociente intelectual es inferior a 50, y el pronóstico depende del retraso del crecimiento que es muy importante, así como de la encefalopatía y retinoblastoma que determinan la gravedad de la evolución. La duración de la vida según los datos de la bibliografía es difícil de evaluar, falleciendo 1 de cada 5 niños antes de los 6 meses, edad ya superada por el paciente.

Desde el punto de vista citogenético, los cromosomas en anillo son poco frecuentes dentro de las deleciones cromosómicas en comparación con otros tipos de monosomías parciales. Sin embargo, entre todos los cromosomas en anillo, el más frecuente en la práctica clínica es el que afecta al cromosoma 13, de tal modo que de los cuatro síndromes citogenéticos de monosomía parcial de los brazos largos de este cromosoma sistematizados hasta el momento, los cromosomas en anillo representan el 61% y las deleciones terminales o intersticiales el 28%, correspondiendo el resto a mosaicos o aberraciones complejas⁴⁻⁹. Ambos fenotipos, r(13) o 13q-, son muy parecidos, y las observaciones recientes^{3,5,10} confirman la estrecha relación existente entre los síntomas clínicos y el segmento del cromosoma 13 que falta, lo que resulta de gran ayuda para el genetista (tabla 1).

El análisis molecular de los pacientes afectados de una delección de la banda 13q32, según estudios mediante FISH y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), parecen confirmar la existencia de una región en particular crítica en esta banda, cuya ausencia se relacionaría con

malformaciones graves, incluyendo anomalías cerebrales y digitales, comprendida entre D13S136 y D13S147¹⁰.

Nuestro paciente presentaba en el cariotipo una línea mayoritaria (70%) con un r(13), y una minoritaria (30%) con un solo cromosoma 13. La no detección de células normales hace suponer que la formación del anillo ocurrió durante la gametogénesis y posteriormente se produjo su pérdida mitótica en una línea celular. El estudio de los padres no fue posible, pero es de suponer que no sean portadores debido a la presencia de descendencia normal. Asimismo, la delección de las bandas más distales del brazo largo del cromosoma 13 (q 33-34), es compatible con el fenotipo que presentaba nuestro paciente en particular, con la presencia de pulgares.

BIBLIOGRAFÍA

- Grouchy de J, Turleau C. Atlas des malades chromomiques, 12^a ed. París: Expansion Scientifique Francaise, 1982; 226-247.
- Niebuhr E. Partial Trisomies and deletions of chromosome 13. En: Yunis JJ, ed. New chromosomal syndromes. Nueva York: Academic Press, 1977; 273-295.
- Deletion 13q syndrome. En: Smith's recognizable patterns of Human malformations, 5^a ed. Filadelfia: WB Saunder, 1997; 60-61.
- Duckett DP, Porter HJ, Young ID. Trisomy/partial monosomy 13 mosaicism associated with relatively mild clinical malformation. *Ann Génét* 1992; 35: 113-116.
- Bousfiha A, Had N, Chadli E, Benslimane A. Monosomie 13(q31). A propos d'une nouvelle observation. *Ann Pediatr* 1999; 46: 177-180.
- Chih-Ping Chen, Fen-Fen Liu, Sheau-Wen Jan, Kuo-Gon Wang, Chung-Chi Lan. Prenatal diagnosis of partial monosomy 13q associated with occipital encephalocele in a fetus. *Prenatal Diagnosis* 1996; 16: 664-666.
- Jalai SM, Martin JA, Benjamin TR, Kukulich MK, Townsed-Parcham JK. Unusual mosaic trisomy 13 through 13/13 translocation and monosomy 13 with a small ring. *Ann Génét* 1990; 33: 173-175.
- Oka S, Nakagome Y, Teramura F, Hosono F, Katumata M. Trisomy/partial monosomy mosaicism of no. 13 pair (46, xx, -13, + rob (13q 13) /46, xx, r (13) (p11q 34). *Japan J Human Genet* 1977; 22: 73-78.
- Stetten G, Tuck-Miller CM, Blakemore KJ, Wong C, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE. Evidence for involvement of a Robertsonian translocation 13 chromosome in formation of a ring chromosome 13. *Mol Biol Med* 1990; 7: 479-484.
- Brown S. Preliminary definition of a critical region of chromosome 13 in q32: Report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature. *Am J Med Genet* 1993; 45: 52.
- Brown S, Russo J, Chitayat D, Warburton D. The 13q Syndrome: The Molecular Definition of a Critical Deletion Region in Band 13q32. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 859-866.