

TRISOMÍA PARCIAL 7q Y MONOSOMÍA SUBTELOMÉRICA 20p. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE UN CASO Y REVISIÓN

Laura Rodríguez¹, María Luisa Martínez-Fernández¹, Elena Mansilla¹, Paula Blanco Soto¹, Feliciano Martín Sanz² y María Luisa Martínez-Frías^{1,3}

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

² Servicio de Pediatría, Hospital Santa Cristina, Madrid.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Partial trisomy 7q and subtelomeric monosomy 20p. Clinical presentation of a case and review.

The partial trisomy 7q is characterized by the presence of dysmorphic features, low birth weight, hypotonia, renal and skeletal anomalies, pulmonary hypoplasia and cardiac defects.

The subtelomeric 20p monosomy, is a very rare anomaly which has only being reported in a patient with developmental delay and microcephaly, dysmorphism, and seizures.

We report on a new case with partial trisomy 7q with facial dysmorphism and psychomotor delay, whose high resolution G-band karyotype showed an abnormal chromosome 20. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis showed that in the short arm of the chromosome 20 (20p) there was extra material from chromosome 7 origin. Thus the infant has partial trisomy 7q and a subtelomeric monosomy 20p. Paternal chromosomes were normal. The karyotype was 46,XY,add(20)(p13).ish der(20)t(7;20)(q33;p13)(tel20p)-(WCP20)-(tel 7q+) "de novo".

Introducción

Hasta la fecha se han descrito más de 40 casos con una trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 7 (7q), la mayoría de los cuales poseen además una monosomía parcial de algún otro cromosoma, ya que se han generado como producto de una alteración balanceada de origen parental [Lukusa et al., 1998]. No obstante, entre ellos, se han descrito 18 casos con trisomías 7q puras, en las que no hay ningún otro cromosoma involucrado, como se observa en la Figura 1 [Wahrman y cols., 1978; Yunis y cols., 1980; Novales y cols., 1982; Hoo y cols., 1982; Kardon y cols., 1983; Verp y cols., 1987; Bartsch y cols., 1990; Romain y cols., 1990; Humphreys y cols., 1991; Haslam y cols., 1992; Verma y cols., 1992; Lukusa y cols., 1998; Ndah y cols., 2000; Courtens y cols., 2001; Rodríguez y cols. 2002]. Estos han ayudado a definir las manifestaciones clínicas que se asocian más frecuentemente a la trisomía, que suelen ser bajo peso al nacimiento, hipotonía, rasgos dismórficos que incluyen orejas de baja implantación, cuello corto, hipertelorismo, frente abombada, microretrognatia, cabeza grande, paladar hendido, anomalías esqueléticas y renales, defectos cardíacos e hipoplasia pulmonar junto con retraso del desarrollo.

Por otro lado, de la monosomía de brazo corto del cromosoma 20 (20p) sólo se ha encontrado un trabajo con monosomía subtelomérica 20p, que presentaba retraso men-

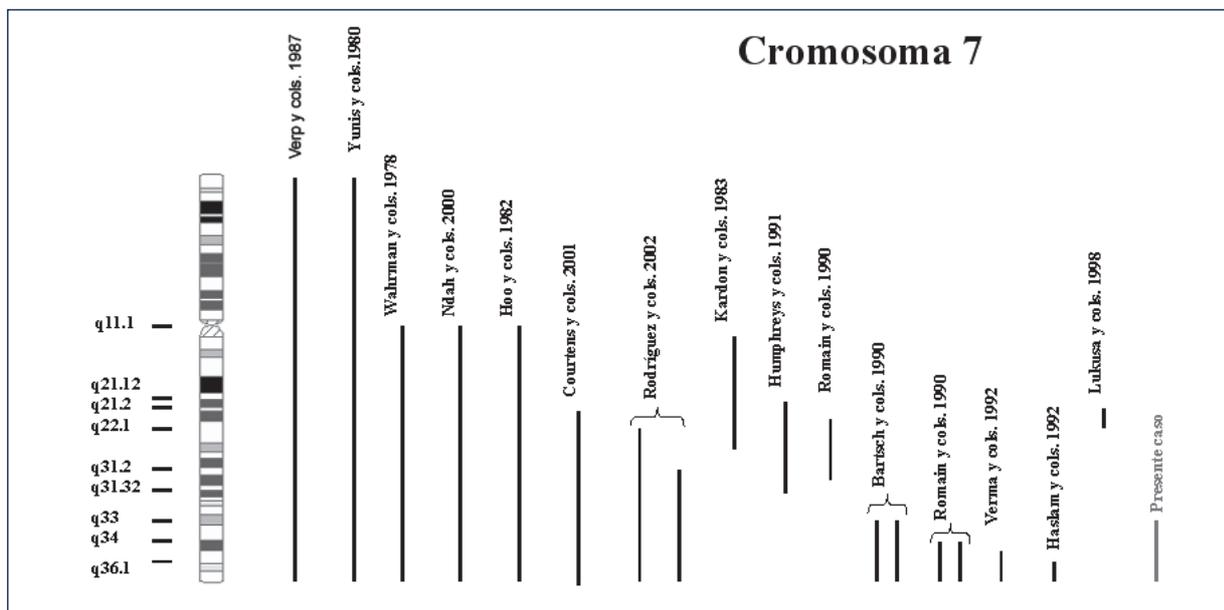
tal con microcefalia, dismorfia facial (cara larga, ojos profundos con fisuras palpebrales hacia arriba y boca pequeña con filtrum corto) y epilepsia, sin otras malformaciones [Baker y cols. 2002].

En este trabajo describimos un nuevo caso con trisomía parcial 7q y monosomía subtelomérica 20p.

Caso clínico

Recién nacido varón, producto del primer embarazo de padres sanos de etnia oriental, no consanguíneos y jóvenes, siendo la edad materna 24 años y la paterna 22 años. La gestación fue normal y controlada. El parto, desencadenado de forma espontánea en la semana 41, fue resuelto por cesárea debido a sufrimiento fetal. Al nacimiento el niño presentó un peso de 2.680g (3<p<25), una talla de 49.5 cm (p50) y un perímetro cefálico de 33.4 cm (25<p<50). En la exploración clínica neonatal se detectó frente abombada, leve retrognatia, epicantus inversus, nariz pequeña, orejas de implantación baja, pies equino-varos bilaterales, leve tendencia a desviación radial de ambas manos y comunicación interventricular (CIV) (Fig. 2 y 3). Ante la presencia de estas anomalías al nacimiento, se solicitó cariotipo de alta resolución. El paciente falleció a la edad de un año por bronconeumonía sin que dispongamos de ningún dato

FIGURA 1



Idiograma del cromosoma 7 con los 18 casos descritos con trisomías 7q puras, ordenados por tamaño del segmento duplicado.

FIGURA 2



Foto clínica del paciente con un mes de vida.

FIGURA 3



Foto clínica del paciente a la edad de 11 meses.

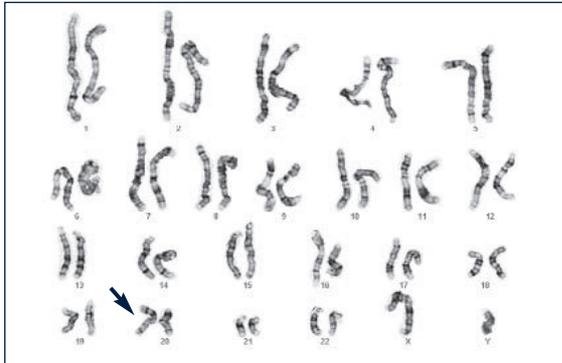
clínico de cual fue su evolución durante ese año, salvo un retraso en la adquisición de habilidades motoras.

Estudio citogenético

Se estudiaron 20 metafases procedentes de linfocitos de sangre periférica del propositus para la realización de un

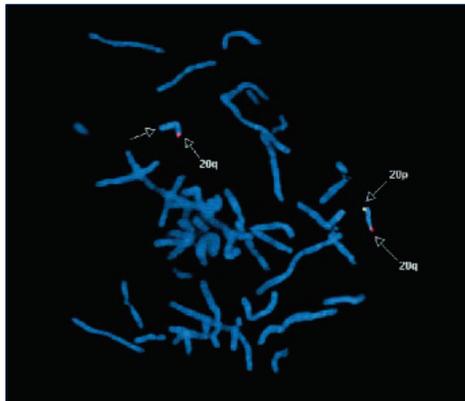
cariotipo con bandas G de alta resolución (550-850 bandas) que reveló la presencia de material extra en el brazo corto de un cromosoma del par 20 (20p) (Fig.4). La aplicación de técnicas de Hibridación in situ con Fluorescencia (FISH) con las sondas específicas de los telómeros del cromosoma 20, mostró ausencia de señal del telómero 20p (Fig.5), lo que puso de manifiesto una delección de dicha región. Además, la aplicación de FISH con la sonda "painting" del 20,

FIGURA 4



Cariotipo de alta resolución del paciente con alteración en un cromosoma del par 20.

FIGURA 5



FISH con las sondas específicas de los telómeros del cromosoma 20 (20p/20q).

reveló que el material extra procedía de otro cromosoma (Fig.6), ya que no se marcaba con dicha sonda.

El patrón de bandas G de alta resolución observado en el material extra sugería que podría tratarse de la región distal del brazo largo del cromosoma 7. Por este motivo, se aplicaron las sondas específicas para los telómeros del cromosoma 7, obteniéndose una señal correspondiente al telómero 7q en el cromosoma 20 alterado (Fig.7). El paciente presentaba por tanto, una trisomía parcial 7q y una monosomía subtelomérica 20p, generado como consecuencia de un derivado de una translocación. Los pa-

dres tenían un cariotipo normal, por lo que la alteración se había producido "de novo". El cariotipo fue por tanto: 46,XY,add(20)(p13).ish der(20)t(7;20)(q33;p13)(tel20p-)(WCP20-)(tel 7q+)"de novo".

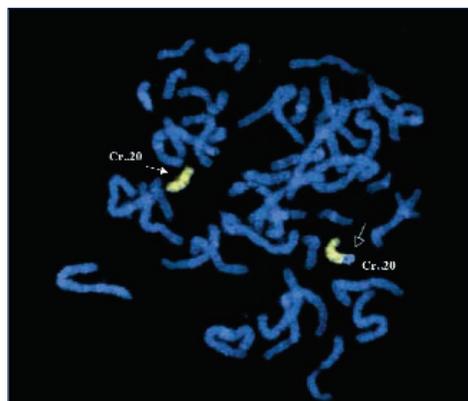
Discusión

Dentro de las anomalías cromosómicas estructurales se encuentran aquellas que involucran a dos cromosomas diferentes, generando un desbalance con pérdida de material de un cromosoma y ganancia de otro. El paciente que se describe tiene una alteración que involucra a dos cromosomas, generando un exceso de material del 7q y un defecto del 20p.

1. Trisomía parcial de la región distal 7q

La mayoría de los pacientes descritos con trisomía 7q, tienen además asociada una delección de otro cromosoma como resultado de una mala segregación de una alteración parental balanceada o de un "crossing over" de un cromosoma 7 invertido. No obstante, se han descrito 18 casos con trisomías 7q puras [Wahrman y cols., 1978; Yunis y cols., 1980; Novales y cols., 1982; Hoo y cols., 1982; Kardon y cols., 1983; Verp y cols., 1987; Bartsch y cols., 1990; Romain y cols., 1990; Humphreys y cols., 1991; Haslam y cols., 1992; Verma y cols., 1992; Lukusa y cols., 1998; Ndah y cols., 2000; Courtens y cols., 2001; Rodríguez y cols., 2002]. En un intento de correlacionar el genotipo con el fenotipo, se han tratado de analizar casos con duplicación de distintas regiones 7q, y se han propuesto entidades clínicas diferentes. En este sentido Verma y cols. [1992], propusieron que los pacientes con la duplicación intersticial 7q22-q31 solían estar más afectados, sin embargo otros autores no han encontrado dicha asociación [Forabosco y cols. 1988]. Como se observa en la Tabla 1, es muy difícil establecer correlaciones genotipo-fenotipo, ya que aunque los pacientes con la región q22-q31 implicada en la duplicación parecen estar más afectados, presentando dismorfias faciales, anomalías renales, esqueléticas y cardíacas junto con retraso del desarrollo [Romain y cols., 1990; Courtens y cols., 2001 y Rodríguez y cols., 2002], el paciente descrito por Humphreys y cols. [1991] que tiene duplicada dicha región, sólo presenta las dismorfias faciales y el retraso del desarrollo sin presentar anomalías estructurales. Por otra parte, los pacientes con duplicaciones de regiones más distales también han presentado anomalías estructurales mayores [Haslam y cols., 1992; Romain et al., 1990; Bartsch et al., 1990; Verma et al., 1992]. Por tanto, con los conocimientos existentes de los casos des-

FIGURA 6



FISH con la sonda painting del cromosoma 20.

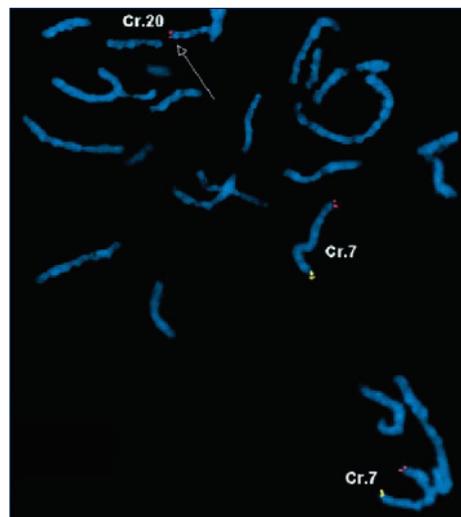
critos hasta la fecha, no es posible establecer una clara relación genotipo-fenotipo asociada a la duplicación 7q.

2. Monosomía subtelomérica de la región 20p

Como ya se ha comentado, la monosomía de la región subtelomérica 20p, sólo ha sido descrita en un paciente de 10 años de edad, que presentaba retraso mental con microcefalia, dismorfia facial (cara larga, ojos profundos con fisuras palpebrales hacia arriba y boca pequeña con filtrum corto) y epilepsia de comienzo en la infancia, pero sin describirse otras malformaciones [Baker y cols. 2002].

En la Tabla 1, se compara el propositus con los casos descritos en la literatura con trisomía 7q puras (18) indicando los diferentes segmentos. Como se puede observar, comparten la mayoría de los rasgos dismórficos, tales como las orejas de baja implantación (14/18), frente abombada (10/18) y microretrognatia (10/18); pero también anomalías esqueléticas (10/18), defectos cardíacos (5/18) y retraso del desarrollo (11/18). Sin embargo, al comparar el propositus con los 2 casos descritos con la misma duplicación (q33-qter) [Bartsch y cols. 1990], los tres comparten dismorfias craneofaciales, pero la cardiopatía y las anomalías esqueléticas sólo se observan en el caso que se describe en este trabajo. Por otro lado es difícil comparar el propositus con el caso descrito con monosomía subtelomérica 20p [Baker y cols. 2002] debido a la diferencia del periodo de observación.

FIGURA 7



FISH con las sondas específicas de los telómeros del cromosoma 7 (7p/7q).

Por todo lo descrito, las manifestaciones clínicas que presenta el propositus se justificarían en su mayoría por la duplicación 7q, aunque las diferencias con otros pacientes podrían explicarse porque a nivel molecular el segmento duplicado no sea exactamente el mismo, o bien por la repercusión clínica de la monosomía subtelomérica 20p, aún poco descrita.

Este caso tiene la dificultad añadida de que se trata de un niño de etnia oriental, por lo que la identificación de los rasgos dismórficos puede ser más complicada en nuestro medio. Dado el incremento que se viene produciendo en la inmigración, el aspecto de las diferentes etnias ha de tenerse presente en la evaluación de los rasgos dismórficos. No obstante, y mientras no se tenga más experiencia en estos aspectos, ante la duda y sobre todo si existe algún otro defecto congénito de más fácil identificación, o falta de medida, se debería solicitar un estudio cromosómico.

Agradecimientos

Agradecemos la asistencia técnica de laboratorio de Cándida Calderón y Cristina Arroyo.

TABLA 1
MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A TRISOMÍAS 7q

	VERP Y COLS. 1987	YUNIS Y COLS. 1980	WAHRMAN Y COLS. 1978	NDAH Y COLS. 2000	HOO Y COLS. 1982	KARDON Y COLS. 1983	COURTENS Y COLS. 2001	HUMPHREYS Y COLS. 1991	ROMAIN Y COLS. 1990	LUKUSA Y COLS. 1998	RODRIGUEZ Y COLS. 2002	HASLAM Y COLS. 1992	BARTSCH Y COLS. 1990	VERMA Y COLS. 1992	N=	PRESENTE		
Segmento duplicado	tris 7	tris 7	7q arm	arm	q11-qter	q11-q22	q21.2-qter	q21.12-q31.32	q22-q31	q34-qter	qter	q21.2-q22.1	qter q31.2-qter	q22-q36.1	q33-qter	q33-qter	q36-qter	q33-qter
Muerte neonatal	+	+		+														4
Bajo peso al nacimiento			+				+	+	+									7
Cabeza grande				+	+					+	+							8
Fontanelas abiertas					+					+								2
Frente abombada			+	+			+	+					+	+	+	+		10
Hipertelorismo	+	+	+	+			+	+					+	+	+	+		10
Epicantus			+							+	+							4
Fisuras palp. pequeñas								+										2
Nariz pequeña								+						+		+		4
Orejas baja implantación	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+		+	+		14
Paladar ojival				+	+	+		+										6
Labio leporino														+				1
Micro/retrognatia	+	+		+			+	+						+	+	+		10
Cuello corto	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+		+			12
Mamilas separadas				+	+			+										3
Hipotonía	+	+					+			+	+					+		8
Anomalías esqueléticas	+	+	+	+						+	+	+	+	+				10
Kifoscoliosis											+							1
Malformaciones renales	+	+	+	+			+	+		+			+	+				10
Hipoplasia pulmonar	+	+		+			+											4
Defectos cardíacos			+	+	+		+						+					5
Anomalías genitales							+	+					+					5
Retraso del desarrollo			+				+	+		+	+	+	+	+	+		+	11

Referencias

Baker E, Hinton L, Callen DF, Atree M, Dobbie A, Eyre H, Sutherland G, Thompson E, Thompson P, Woollatt E, Haan E (2002): Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies. *Am J Med Genet* 107:285-293.

Bartsch O, Kalbe U, Ngo TKN, Lettau R, Schwinger E (1990): Clinical diagnosis of partial duplication 7q. *Am J Med Genet* 37:254-257.

Courtens W, Vroman S, Vandenhove J, Wiedeman U, Schinzel A (2001): Pre- and perinatal findings in partial trisomy 7q resulting from balanced parental translocations t(7;21) and t(4;7). *Prenat Diagn* 21:642-648.

Forabosco A, Baroncini A, Dalpra L, Chessa L, Giannotti A, Maccagnani F, Dallapiccola B. (1988): The phenotype of partial dup(7q) re-considered: A report of five cases. *Clin Genet* 34:48-59.

Haslam JS, Norman AM (1992): De novo inverted duplication of chromosome 7q. *J Med Genet* 29:837-838.

Hoo JJ, Lorenz R, Fischer A, Fuhrmann W (1982). Tiny interstitial duplication of proximal 7q in association with a maternal paracentric inversion. *Hum Genet* 62:113-116.

Humphreys MW, Magee AC, Nevin NC (1991): Duplication 7q resulting from a maternal insertional translocation. *J Med Genet* 28:274.

Kardon NB, Pollack L, David J, Broekman A, Krauss M (1983): De novo duplication of the 7q11-q22 region. *J Med Genet* 20:471-473.

Lukusa T, Fryns JP (1998): Syndrome of facial, oral and digital anomalies due to 7q21.2-q22.1 duplication. *Am J Med Genet* 80:454-458.

Ndah BV, Stead JA, Brancazio LR, Hummel M, Wenger SL (2000): Prenatal detection of trisomy for the entire long arm of chromosome 7. *J Med Genet* 37: 551-553.

Novales MA, Fernandez-Novoa C, Hevia A, San Martín V, Galera H (1982): Partial trisomy for the long arm of chromosome 7. Case report and review. *Hum Genet* 62:378-381.

Rodríguez L, López F, Paisán L, Portugués de la Red MM, Ruiz AM, Blanco M, Antelo Cortizas J, Martínez- Frías ML (2002): Pure partial trisomy 7q: Two new patients and review. *Am J Med Genet* 113:218-224.

Romain DR, Cairney H, Stewart D (1990): Three cases of partial trisomy 7q owing to rare structural rearrangements of chromosome 7. *J Med Genet* 27:109-113.

Verma RS, Conte RA, Pitter JH (1992): Tandem duplication of the terminal band of the long arm of chromosome 7 (dir dup(7)(q36-qter)). *J Med Genet* 29:344-345.

Verp MS, Amarose AP, Esterly JR, Moawad AH (1987): Mosaic trisomy 7 and renal dysplasia. *Am J Med Genet* 26: 139-143.

Vogel W. Partial duplication 7q. In Yunis JJ (ed)(1977): *New Chromosomal syndromes*. New York: Academic Press. p 185-195.

Wahrman J, Cohen MM, Rosenmann A, Goitein R, Richler C, Dagan J (1978): A long unidentifiable extra chromosomal segment – a possible duplication of human 7q. *Cytogenet Cell Genet* 20:160-168.

Yunis E, Ramirez E, Uribe JG (1980): Full trisomy 7 and Potter syndrome. *Hum Genet* 54:13-18.