

## REPORTE DE CASO

### Monosomía del brazo largo del cromosoma 9 en una paciente con sospecha de Síndrome de Turner. Reporte de caso

### Monosomy of long arm of chromosome 9 in patients with suspicion of Turner Syndrome. Case report

\*Torres E, Rodríguez S, Monjagata N

Departamento de Genética. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.  
Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

## RESUMEN

Las alteraciones cromosómicas ocurren con una frecuencia de 1 por cada 150 recién nacidos vivos, generalmente no son hereditarias y la mayoría se caracteriza por expresar complejos fenotipos constituidos por malformaciones congénitas asociadas a retardo mental. Entre los portadores de alteraciones numéricas, aquellos con un cromosoma extra son los más frecuentes; las monosomías totales son incompatibles con la vida, excepto la del cromosoma X. Se presenta el caso de una niña de trece días de vida, internada en el servicio de pediatría del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, por un cuadro de ictericia, cianosis y distress respiratorio, que ingresa a incubadora con oxígeno. Al examen físico presentó malformaciones congénitas diversas, con sospecha clínica de ser portadora de Síndrome de Turner. Se solicita el estudio cromosómico, el cual es realizado en sangre periférica, observándose en el 5% (3/60) de las células analizadas una deleción de todo el brazo largo de uno de los cromosomas del par 9, en mosaico. El cariotipo resultó 46,XX,[57]/46,XX,del(9)(q11.1→qter)[3]. Se resalta la necesidad de realizar el estudio cromosómico en recién nacidos con malformaciones diversas, para descartar o confirmar el diagnóstico presuntivo, a fin de tomar las medidas de tratamiento pertinentes y brindar el asesoramiento genético adecuado a los padres.

**Palabras clave:** monosomía, cromosoma 9, Sx. Turner.

## ABSTRACT

Chromosomal abnormalities occur with a frequency of 1 in 150 live newborns. They are generally not hereditary and most of them are characterized by expressing complex phenotypes consisting in congenital malformations associated with mental retardation. Among the carriers of numerical alterations, those with an extra chromosome are the most common and total monosomies are incompatible with life, except that of the X chromosome. This is the case of a 13-day girl admitted into a pediatrics service due to jaundice, cyanosis and respiratory distress, entering oxygen incubator. On physical examination, the girl presented various congenital malformations with clinical suspicion of being a carrier of Turner syndrome. A chromosomal study, performed in peripheral blood, was requested and a deletion of the complete long arm of one of the chromosomes of pair 9, in mosaic, was observed in 5% (3/60) of the analyzed cells. The karyotype was 46,XX[57]/46,XX,del(9)(q11.1→qter)[3]. The need of chromosomal studies in newborns with various malformations is highlighted, in order to rule out or confirm the presumptive diagnosis and take the appropriate measures of treatment and provide adequate genetic counseling to parents.

**Keywords:** monosomy, chromosome 9, Turner syndrome.

---

\*Autor Correspondiente: **Dra. Elodia Torres**. Departamento de Genética. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

E-mail: [elodialvarenga@gmail.com](mailto:elodialvarenga@gmail.com)

Fecha de recepción: octubre 2013; Fecha de aceptación: julio 2014

## INTRODUCCION

Las alteraciones cromosómicas ocurren con una frecuencia de 1 por cada 150 recién nacidos vivos, generalmente no son hereditarias y la mayoría se caracteriza por expresar complejos fenotipos constituidos por malformaciones congénitas asociadas a retardo mental. Entre los portadores de alteraciones cromosómicas numéricas, aquellos con un cromosoma extra son los más frecuentes; las monosomías de un cromosoma total son incompatibles con la vida, excepto la del cromosoma X (1).

La deleción es una pérdida de un segmento cromosómico que produce desequilibrio cromosómico; pueden ser terminales o intersticiales, se originan por una simple rotura cromosómica y pérdida del segmento acéntrico, en otros casos por recombinación desigual entre cromosomas homólogos o cromátidas hermanas mal alineadas y finalmente también pueden originarse por segregación anormal de una translocación o de una inversión equilibrada; un portador de una deleción cromosómica, con un cromosoma homólogo normal y el otro delecionado, es hemigigótico con respecto a la información genética que existe en el segmento correspondiente del homólogo normal, las consecuencias clínicas dependen del tamaño del segmento delecionado y del número y función de los genes que contiene (2).

La deleción del brazo largo del cromosoma 9 fue descrito por primera vez como un Síndrome en el año 1982, con el trabajo de Ying y colaboradores, a través del reporte de caso de una deleción intersticial en el cromosoma 9, en el cual se mencionan las características clínicas que delinear fenotípicamente a estos pacientes, entre las que se incluyen craneofaciales como microcefalia, hipertelorismo, fisuras palpebrales con inclinación hacia abajo, frente prominente, cara aplanada, sinofrismo, esclerocórnea, boca en carpa, micrognatia, lengua saliente, surco vertical profundo e hipoplasia de la cresta supraorbital, pliegues epicánticos, nariz corta y chata; polidactilia unilateral preaxial y sindactilia en los dedos del pie; atresia duodenal, displasia renal unilateral y bazo rudimentario, en adición con antecedentes epilépticos, retardo mental y del crecimiento así como frecuente hipotonía, anomalías cardíacas, criptorquidia e hipospadias. (3-6).

Se describe el caso de una niña recién nacida con sospecha clínica de ser portadora del Síndrome de Turner o monosomía del cromosoma X, pero con el estudio cromosómico se ha observado en el 5% de las células analizadas una deleción de todo el brazo largo de uno de los cromosomas del par 9.

## CASO CLINICO

Se presenta el caso de una niña de trece días de vida, internada en el servicio de pediatría del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, por un cuadro de ictericia, cianosis y distress respiratorio, que ingresa a incubadora con oxígeno. La madre de 28 años, refiere no haber padecido enfermedades ni complicaciones durante el embarazo ni antecedentes de aborto. El parto se realizó por cesárea a las 36,5 semanas de gestación, con polihidramnios y bolsa íntegra. Al examen físico se observó que su peso fue de 3500 g, talla de 45 cm y P.C. de 34 cm, y los siguientes rasgos clínicos, hipoplasia de rebordes supraorbitales, fisuras palpebrales de inclinación antimongoloide, *epicantus*, puente nasal chato; orejas de implantación baja y rotación posterior, cuello ancho y con piel sobrante; tórax ancho, *pectus excavatum*, hirsutismo en zona lumbar, abdomen globuloso, blando y depresible y piel redundante en todo el cuerpo y asimetría en la implantación de los dedos de los pies. La ecocardiografía en su primer día de vida resultó con hipertrofia septal no obstructiva, foramen oval permeable e hipertensión pulmonar leve y la ecoencefalografía dentro de límites normales.

Las características clínicas observadas coinciden con las que se observan en el Síndrome de Turner, por lo que se le solicita un estudio cromosómico.

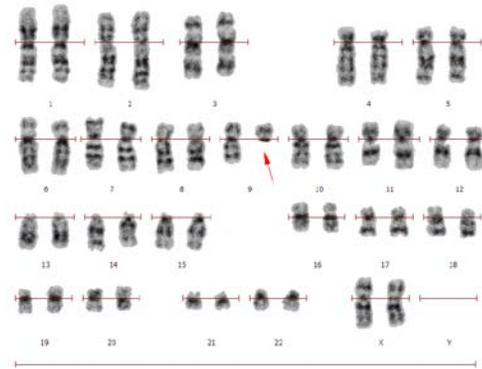
El estudio cromosómico fue llevado a cabo en linfocitos de sangre periférica, los cuales fueron cultivados en medio RPMI enriquecido con 15% de suero fetal bovino y fitohemaglutinina (M-form, liofilizado), a 37° durante 72 horas. Transcurrido el tiempo se

agregó colchicina 0,003 ug/ml durante 90 minutos, posterior tratamiento con solución hipotónica KCl 0,075M, y fijación con Carnoy I (3:1) metanol: ácido acético. Se realizaron los extendidos sobre portaobjetos, los cuales se tiñeron con Giemsa para el estudio convencional y la identificación cromosómica con técnicas de bandas G y C (7-9).

Fueron analizadas sesenta células de la paciente, observándose en todas ellas con tinción convencional 46 cromosomas y con la técnica de Bandas G se detectó la presencia de una deleción de todo el brazo largo de uno de los cromosomas del par 9, desde el centrómero hasta la porción terminal (q11→qter) (Fig. 1 y 2), en un 5% de las células analizadas. El cariotipo de la niña resultó 46,XX[57]/46,XX,del(9)(q11→qter)[3]. Deleción del brazo largo del cromosoma 9, en mosaico.



**Figura 1.** Metafase con Bandas G donde se señala el cromosoma 9 deleciónado (9q-).



**Figura 2.** Cariograma con Bandas G donde se observa el cromosoma 9 deleciónado (9q-) y el cromosoma 9 normal.

## DISCUSIÓN

El caso presentado resulta de interés médico debido a que se trata de una deleción poco frecuente, además porque el diagnóstico clínico presuntivo al inicio como Síndrome de Turner fue descartado. Una revisión bibliográfica realizada exhaustivamente refiere publicaciones con deleción del brazo largo del cromosoma 9, que incluyen principalmente deleciones intersticiales y terminales (3-5), como también trisomías, inversiones y variantes diversas en la heterocromatina del brazo largo del mismo cromosoma (3,11-16). Reportes con deleciones de todo el brazo largo del cromosoma 9 como en nuestra paciente, no se ha encontrado. La primera publicación en relación a la deleción del cromosoma 9 a nivel 9q22, fue publicado en 1978 por Turleau y desde entonces sólo 29 pacientes han sido reportados, incluyendo dos fetos a término, todos esporádicos y la mayoría relacionada con el Síndrome de Gorlin o Síndrome de carcinoma de células basales nevoide, debido a una haplosuficiencia del gen PTCH1 (4), precisamente la niña ha presentado un abdomen globuloso, blando y depresible, además piel redundante en todo el cuerpo, lo cual caracteriza al Síndrome de Gorlin.

Prácticamente todas las publicaciones incluyen a la microdeleción 9q22 o Síndrome de Gorlin, inclusive dos publicaciones refieren a deleciones del brazo largo del cromosoma 9, del(9)(q22) o (9q-), como raras aberraciones cromosómicas y se han observado en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA), el primer caso fue descrito por Yamamoto y colaboradores en el año 1999 (18,19).

En nuestra paciente se ha observado que es portadora de una fisión céntrica hemicigota, pues la anomalía está presente en uno de los homólogos del par 9, lo cual ha desencadenado una gran significancia clínica ya que la niña es fenotípicamente anormal y la sobrevivencia se explica debido a que la anomalía se halla en mosaico, con dos líneas celulares, un 95% de células normales y un 5% de células con la deleción.

Para determinar el origen de la anomalía presente en la niña, se debe realizar el estudio cromosómico a los padres, de tal forma a descartar que sean portadores de rearrreglos

cromosómicos que puedan haber dado lugar a la delección en la niña. Suponiendo que los padres sean cromosómicamente normales, se deduce que la fisión céntrica pudo haber ocurrido en la mitosis durante el desarrollo embrionario, lo que sucede cuando la separación de las cromátidas es vertical, en lugar de horizontal como acontece normalmente, dando como resultado la formación de nuevos cromosomas, uno del brazo corto y el otro del brazo largo como en el presente caso, el cual se pierde como fragmento acéntrico.

Finalmente, se destaca la importancia de realizar el estudio citogenético en recién nacidos con malformaciones diversas, para descartar o confirmar el diagnóstico presuntivo, a fin de tomar las medidas de tratamiento correspondientes y poder brindar un asesoramiento genético adecuado a la familia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arribére R, Coco R. Nacer bien. Consideraciones científicas, éticas y legales del inicio de la vida. Buenos Aires: Fecunditas Instituto de Medicina Reproductiva; 2005.
2. Thompson M, McInnes R, Willard H. Citogenética Clínica: Principios generales y anomalías autosómicas. En: Thompson M, McInnes R, Willard H. Genética en Medicina. 4ª Ed. Barcelona: Masson; 1996; p.191-218.
3. Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. Chromosomal Syndromes: Unusual Variants. En: Gorlin's Syndromes of the head and neck. 5º Edition. USA: Oxford University Press; 2010. 91-195.
4. Ying KL, Curry CJ, Rajani KB, Kassel SH, Sparkes RS. De novo interstitial deletion in the long arm of chromosome 9: a new chromosome syndrome. *J Med Genet.* 1982 Feb;19(1):68-70.
5. Iwakoshi M, Okamoto N, Harada N, Nakamura T, Yamamori S, Fujita H, Niikawa N, Matsumoto N. 9q34.3 deletion syndrome in three unrelated children. *Am J Med Genet A.* 2004; 126A(3):278-83.
6. Sanger TM, Olney AH, Zaleski D, Pickering D, Nelson M, Sanger WG, Dave BJ. Cryptic duplication and deletion of 9q34.3-- → qter in a family with a t(9;22)(q34.3;p11.2). *Am J Med Genet A.* 2005; 138(1):51-5.
7. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet.* 1971; 2(7731):971-2.
8. Summer AT. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Exp Cell Res.* 1972; 75(1): 304-6.
9. Verma RS, Babu A. Human chromosomes: Manual of basic techniques. Oxford, New York: Pergamon Press; 1989.
10. Hoo JJ. A new chromosome 9 variant: an extra band within the 9qh region. *Clin Genet.* 1992; 41(3):157-8.
11. Babu KA, Verma RS, Rodríguez J, Rosenfeld W, Jhaveri RC. A possible clinical implication of homozygous inversions of 9qh regions with Cornelia de Lange syndrome (CLS). *Hum Hered.* 1985; 35(4): 265-7.
12. Roland B, Chernos JE, Cox DM. 9qh+ variant band in Two families. *Am J Med Genet.* 1992;42(1):137-8.
13. Mamuris Z, Aurias A, Dutrillaux B. Identification of a break-prone structure in the 9q1 heterochromatic region. *Hum Genet.* 1991; 86(3):261-4.
14. Worsham MJ, Miller DA, Devries JM, Mitchell AR, Babu VR, Surli V, Weiss L, Van Dyke DL. A dicentric recombinant 9 derived from a paracentric inversion: Phenotype, cytogenetics, and molecular analysis of centromeres. *Am J Hum Genet.* 1989 ;44(1):115-23.
15. Inayama Y, Yoneda H, Fukushima K, Sakai J, Asaba H, Sakai T. Paracentric inversion of chromosome 9 with schizoaffective disorder. *Clin Genet.* 1997; 51(1): 69-70.
16. Siggberg L, Peippo M, Sipponen M, Miikkulainen T, Shimojima K, Yamamoto T, Ignatius J, Knuutila S. 9q22 Deletion -- first familial case. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Jun 22; 6:45.
17. Vázquez Palacio G, Botero OL, Sierra SM, Tubo T, Quintero Rivero F. Análisis citogenético y FISH de la delección terminal del brazo largo del cromosoma 9 en un paciente con leucemia promielocítica aguda. *Med Univer.* 2009; 11(44):193-7.
18. Yamamoto K, Hamaguchi H, Kobayachi M, Tsurukibo Y, Nagata K. Terminal deletion of the long arm of chromosome 9 in acute promyelocytic leukemia with a cryptic PML/RAR alpha rearrangement. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999; 113(2):120-5.
19. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counselling. 2º ed. New York: Oxford University Press; 1996.