



Reporte de Caso

Mosaico trisomía 8 detectada por los cultivos de fibroblastos de la piel

Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin

Gustavo Giraldo^{1,2}, Ana M Gómez², Lina Mora^{2,3}, Fernando Suarez-Obando^{2,3}, Olga Moreno²

¹Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

³Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Giraldo G, Gómez AM, Mora L, Suarez-Obando F, Moreno O. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(2): 100-4.

© 2015 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten

Historia:

Recibido: 07 marzo 2016

Revisado: 02 mayo 2016

Aceptado: 02 junio 2016

Palabras clave:

Mosaicismo, Cromosomas Humanos Par 8, Trisomía, Anomalías Cutáneas, Discapacidad Intelectual

Keywords:

Mosaicism, Chromosome 8, mosaic trisomy, Skin Abnormalities, Intellectual disability

Resumen

Introducción: La trisomía 8 en mosaico o Síndrome de Warkany, es una cromosomopatía con una prevalencia estimada de 1:25,000 a 1:50,000, que se presenta clínicamente con una amplia variabilidad fenotípica.

Descripción del Caso: Paciente de 14 años con antecedente de retardo global del desarrollo, déficit cognitivo moderado e hipotiroidismo de posible origen congénito.

Hallazgos Clínicos: Al examen físico presenta ptosis palpebral, corneas pequeñas y corectopia, hipoplasia de maxilar superior y prognatismo, apiñamiento dental, paladar alto ojival, anomalías en extremidades como digitalización de pulgares, clinodactilia y acortamiento bilateral del quinto dedo en manos, acortamiento de fémur derecho, desviación de columna y máculas lineales pardas que siguen las líneas de Blaschko. En la resonancia nuclear magnética cerebral se aprecia malformación de Chiari tipo 1 y ventriculomegalia. El cariotipo en sangre periférica fue normal (46,XY) sin embargo, ante el hallazgo de mosaicism cutáneo, se realizó biopsia de las lesiones y su análisis citogenético demostró trisomía 8 en mosaico: mos47,XY,+8[7]/46,XY[93].

Relevancia Clínica: La trisomía 8 se presenta clínicamente en mosaico, los casos universales son indefectiblemente letales. En este caso particular, las lesiones cutáneas identificaron el mosaico en tejido, frente al cariotipo normal en sangre periférica. El mosaicism cutáneo representado por las máculas lineales pardas (que siguen las líneas de Blaschko) es un hallazgo clínico que no se había descrito en el síndrome de Warkany

Abstract

Introduction: Mosaic trisomy 8 or "Warkany's Syndrome" is a chromosomopathy with an estimated prevalence of 1:25,000 to 1:50,000, whose clinical presentation has a wide phenotypic variability.

Case Description: Patient aged 14 years old with antecedents of global retardation of development, moderate cognitive deficit and hypothyroidism of possible congenital origin.

Clinical Findings: Physical examination revealed palpebral ptosis, small corneas and corectopia, hypoplasia of the upper maxilla and prognathism, dental crowding, high-arched palate, anomalies of the extremities such as digitalization of the thumbs, clinodactyly and bilateral shortening of the fifth finger, shortening of the right femur, columnar deviation and linear brown blotches that followed Blaschko's lines. Cerebral nuclear magnetic resonance revealed type 1 Chiari's malformation and ventriculomegaly. Although the karyotype was normal in peripheral blood (46,XY), based on the finding of cutaneous mosaicism the lesions were biopsied and cytogenetic analysis demonstrated mosaic trisomy 8: mos 47,XY,+8[7]/46,XY[93].

Clinical Relevance: Trisomy 8 is clinically presented as a mosaic, universal cases being unfailingly lethal. In this particular case, cutaneous lesions identified the mosaic in tissue, although the karyotype was normal in peripheral blood. The cutaneous mosaicism represented by brown linear blotches which follow Blaschko's lines is a clinical finding that has not previously been described in Warkany's syndrome.

Autor de correspondencia:

Clínica Universitaria Bolivariana. Cra 43C #72a-173, Medellín, Antioquia, Colombia, Phone +57 319 3043180. E-mail: gustavo.giraldo@upb.edu.co

Introducción

La trisomía 8 en mosaico o síndrome de Warkany es una anomalía cromosómica con una prevalencia estimada de 1:25,000 a 1:50,000¹ con una razón de sexos masculino/femenino de 5:1². La trisomía 8 universal es letal y corresponde al 0.7%-0.8% de los abortos espontáneos³. Este síndrome se presenta con una amplia variabilidad fenotípica, incluyendo un retardo mental desde leve a severo, un déficit en el crecimiento, un dismorfismo craneofacial, anomalías esqueléticas (principalmente alteraciones vertebrales y costales), una disminución de la movilidad articular, campodactilia, alteraciones cardíacas y agenesia de cuerpo calloso. Los pliegues plantares profundos, son muy característicos⁴.

El diagnóstico de trisomía 8 se basa en la presencia de un cromosoma 8 adicional en mosaico que se asocia a una línea celular normal. La distribución del cromosoma adicional varía de un paciente a otro y varía entre los tejidos. En algunos casos, la alteración cromosómica se encuentra sólo en fibroblastos, en otros pacientes puede predominar en los linfocitos y no manifestarse en otros tejidos o aparecer en solo una pequeña proporción de los tejidos afectados. Se han descrito pacientes en donde se identificó la trisomía completa en linfocitos, con presencia del mosaicismo en al menos uno de los demás tejidos examinados⁵.

No parece haber una relación entre la proporción de células trisómicas y la severidad de las manifestaciones clínicas, además, la trisomía ocurre *de novo* dado que no se han identificado padres portadores. Su causa puede ser una no disyunción meiótica (pre-cigótica) con pérdida parcial pos-cigótica del cromosoma 8 extra o, una no disyunción mitótica (pos-cigótica). Al parecer es más frecuente la no disyunción mitótica, lo que explicaría el mosaicismo, la larga sobrevida y el buen pronóstico clínico de estos pacientes⁵⁻⁸.

A continuación se describe el caso de un paciente con trisomía 8 en mosaico, con una presentación clínica variada asociada a mosaicismo cutáneo. Se realizó el diagnóstico de trisomía 8 en mosaico (cariotipo de fibroblastos) con cariotipo normal en sangre periférica.



Figura 1. Vista Frontal del paciente donde se observan las máculas lineales (en el tórax y en el abdomen) y las alteraciones en las extremidades que se pueden observar (digitalización de los pulgares y acortamiento del quinto dedo de la mano derecha)

Reporte de caso

Paciente de 14 años de edad, hijo de padres sin antecedentes médicos de importancia, no consanguíneos, de 26 años de edad al momento del nacimiento. Producto de primer embarazo, parto por cesárea a las 40 semanas de gestación por ruptura prematura de membranas. El paciente tiene antecedente de retardo global del desarrollo dado por sostén cefálico a los 3 años, sedestación a los cinco años, marcha independiente a los 6 años y retraso del desarrollo de lenguaje. Los hitos del desarrollo se alcanzaron luego de la intervención con fisioterapia. Además, el paciente tiene antecedente de hipotiroidismo, el cual fue diagnosticado a los nueve años, pero al no tener otra causa aparente del hipotiroidismo se presumió de origen congénito y recibió en ese momento manejo con levotiroxina. Actualmente el paciente tiene un déficit cognitivo moderado. Al examen físico presenta anomalías faciales como ptosis palpebral, corneas pequeñas y corectopia, hipoplasia de maxilar superior y prognatismo, apiñamiento dental, paladar alto ojival, anomalías en extremidades como digitalización de pulgares, clinodactilia y acortamiento bilateral del quinto dedo en manos, pliegues profundos palmares y plantares, acortamiento de fémur derecho y escoliosis. En piel presenta máculas lineales pardas que siguen las líneas de Blaschko, lo que puede reflejar un desarrollo embriológico (Figs. 1 y 2). No se tuvo acceso a los resultados de la histología de la biopsia de piel.

En la resonancia nuclear magnética cerebral se aprecia malformación de Chiari tipo 1 y ventriculomegalia (Fig. 3).

El cariotipo en sangre periférica bandeó G (100 metafases) arrojó un resultado normal 46,XY. El cariotipo de fibroblastos en piel sin lesión cutánea mostró un resultado de 46,XY en 100 metafases analizadas. Ante el hallazgo clínico de mosaicismo cutáneo se realizó una biopsia de las máculas y un cariotipo en fibroblastos, cuyo resultado fue un mosaicismo de baja frecuencia de trisomía del cromosoma 8: mos 47,XY,+8[7]/46,XY[93] (Fig. 4).

Consideraciones éticas

El acudiente legal del paciente firmó el consentimiento informado de toma de fotografías y/o grabaciones audiovisuales



Figura 2. Vista dorsal del paciente donde se observa las máculas lineales pardas que siguen las líneas de Blaschko



Figura 3. Resonancia magnética nuclear cerebral del paciente que muestra un incremento en el sistema ventricular sin signos de edema y la flecha muestra la herniación del cerebelo

de genética médica, en donde autorizó que las fotografías se usen en publicaciones médicas, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas, entendiéndose que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional.

Discusión

La trisomía 8, o Síndrome de Warkany, suele presentarse en mosaico, los casos universalmente son letales en los primeros meses de vida. En este caso se encontraron las dos líneas celulares en los fibroblastos, mientras que en los linfocitos de sangre periférica solo se encontró el complemento cromosómico normal. El síndrome de Warkany presenta una amplia variabilidad fenotípica, como se observa en las series de casos reportados, en las cuales la presentación clínica es variada al igual que los análisis citogenéticos, sin embargo, una característica común de estos pacientes es la presencia de pliegues profundos palmares y plantares. En la Tabla 1 se puede observar la vasta variabilidad del fenotipo entre diferentes pacientes con esta condición, pero concluimos que las alteraciones en las extremidades, los pliegues profundos de la palma y de la planta y el retardo global del desarrollo son características encontradas en pacientes con el síndrome de Warkany, como se encontraron en nuestro paciente. En este caso se sospechó un mosaicismo cromosómico por la presencia de un mosaicismo cutáneo representado por máculas lineales pardas que siguen las líneas de Blaschko, que representan un patrón de desarrollo no aleatoria de la piel, que difieren fundamentalmente del sistema de dermatomas. Una amplia gama de trastornos de la piel, tanto congénita como adquirida, se puede distribuir a lo largo de líneas de Blaschko, que se cree que representan las vías de desarrollo de la célula embrionaria⁹.

Aunque algunas neoplasias se han reportado en el síndrome de Warkany, principalmente tumores malignos hematológicos (que podrían estar relacionados con el hallazgo de la trisomía 8 en el nivel somático en algunos de ellos, como la leucemia mieloide crónica o síndrome mielodisplásico), De acuerdo a nuestro conocimiento, no hay casos reportados de la transformación maligna de las lesiones cutáneas que se encuentran en los casos de mosaicismo cutáneo.

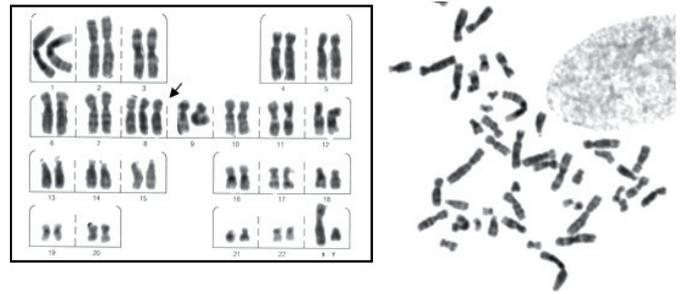


Figura 4. Cariotipo bande G de fibroblasto cultivados de la biopsia de las lesiones cutáneas con trisomía 8 (Flecha). Cariotipo final mos 47,XY,+8[7]/46,XY[93]

El mosaicismo, presente únicamente en fibroblastos, ha sido reportado anteriormente, también se ha informado que las células trisómicas en linfocitos pueden desaparecer con la edad, debido a una ventaja selectiva de las células normales, lo que se puede explicar por variación en las tasas de crecimiento celular, retraso en anafase, retraso en la entrada en la fase G_0 o apoptosis, como lo menciona Hulley *et al*^{5,17}. Este mecanismo a su vez, podría explicar por qué en el caso presentado aquí se encontró un cariotipo normal en los linfocitos.

Las anomalías pigmentarias de la piel se han descrito en relación con mosaicismo cromosómico, generalmente en pacientes que también presentan compromiso cognitivo y algunas características dismórficas¹⁸, tal como el presente caso. Las máculas pardas que siguen las líneas de Blaschko también se han descrito en mosaicos relacionados con alteraciones en los cromosomas sexuales y en autosomas (trisomía 7, 9, 13, 14, 18, entre otros), además de diversas alteraciones estructurales^{19,20}, sin embargo este es el primer caso en cual se describe una trisomía en mosaico del cromosoma 8, detectada por el cariotipo realizado en la biopsia de piel con las máculas pardas, demostrando la necesidad de realizar estudios citogenéticos en los pacientes con anomalías asociadas con mosaicismo cutáneo.

Conclusión

La trisomía en mosaico del cromosoma 8 o Síndrome Warkany, tiene una amplia variabilidad fenotípica y en algunos casos se han reportado lesiones cutáneas. Se concluye que pacientes con anomalías pigmentarias, principalmente cuando siguen las líneas de Blaschko, deben ser evaluados para la búsqueda de anomalías cromosómicas en mosaico requiriendo incluso de estudios citogenéticos en diferentes tejidos y en repetidas ocasiones.

Conflicto de interés:

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés

Referencias

1. Wisniewska M, Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J Appl Genet.* 2002; 43(1): 115–8.
2. Gtniin R, Cohen M, Levin L. *Syndromes of the head and neck.* 3th. New York: Oxford University Press; 1990.
3. Campbell S, Mavrides E, Prefumo F, Presti F, Carvalho JS. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in a fetus with normal nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 17(4): 341–3.

Tabla 1. Descripción fenotípica y estado Citogenético de casos de trisomía 8 en mosaico reportados en la literatura comparados con el paciente que estamos reportando.

Referencia	1	4	4	4	4	4	4	4	4	10	11	12	12	13	14	15	16	Our Patient
Caso		1	2	3	4	4	4	4	4		1	2						
Alteraciones																		
Frente prominente	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Nariz ancha	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Alteraciones en PA	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Ojos unidos	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Labio evertido/grueso	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Paladar ojival	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Fisura palatina	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Cuello corto	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Camptodactilia de dedos	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
Pliegues plantares y palmares profundos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
Alteraciones en extremidades	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Pectus excavatum	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anomalias vertebrales	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+
Cardiopatía congénita	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Anomalias urogenitales	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-
Retardo global del desarrollo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Anomalias en Piel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+
Cariotipo	mos47,XY,+ 8[7]/46,XY [43]	mos47,XY,+ 8[28]/46,XY [2]	mos47,XY,+ 8[3]/46,XY [27]	mos47,XY,+ 8[181]/46,XY [89]	mos47,XY,+ 8[40]/46,XY [60]	mos47,XY,+ 8[15]/46,XY [15]	mos47,XY,+ 8[90]/46,XY [10]	mos47,XY, +8[74]/46,XY [26]	mos47,XX, +8[94]/46,XX [6]	mos47,XX, 8[21]/46,XY [24]	mos47,XX, 8[17]/46,XX [83]	mos47,XY,+ 8[29]/46,XY [21]	mos46,XY/47,XY, (+8)(8p21.2→8q12.1)	mos47,XY,+ 8[7]/46,XY [93]				

4. Mellado C, Moreno R, López F, Sanz P, Castillo S, Villaseca C, *et al.* Trisomia 8 reporte de cuatro casos . Rev Chil Pediatr. 1997; 68(2): 93–8.
5. Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, Lorda-Sanchez I, Werder EA, Schinzel AA. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. Am J Hum Genet. 1995; 56(2): 444–51.
6. Kosztolányi G, Bühler EM, Elmiger P, Stalder GR. Trisomy 8 mosaicism. A case report and a proposed list of the clinical features. Eur J Pediatr. 1976; 123(4): 293–300.
7. James RS, Jacobs PA. Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. Hum Genet. 1996; 97(3): 283–6.
8. Riccardi VM. Trisomy 8: an international study of 70 patients. Birth Defects Orig Artic Ser. 1977; 13(8): 171–84.
9. Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. J Am Acad Dermatol. 1994; 31: 157–90.
10. Agrawal A, Agrawal R. Warkany syndrome: a rare case report. Case Rep Pediatr. 2011; 2011: 437101.
11. Basaran SY, Sensoy V, Kiroglu K, Messiaen L, Tuysuz B. Coexistence of neurofibromatosis type 1 and mosaic trisomy 8 in the same patient. Genet Couns. 2010; 21(3): 307–16.
12. Kurtyka ZE, Krzykwa B, Piatkowska E, Radwan M, Pietrzyk JJ. Trisomy 8 Mosaicism Syndrome: Two Cases Demonstrating Variability in Phenotype. Clinical Pediatrics. 1988; 27(11): 557–64.
13. Fineman RM, Ablow RC, Howard RO, Albright J, Breg WR. Trisomy 8 mosaicism syndrome. Pediatrics. 1975;56(5):762–767.
14. Rauen KA, Golabi M, Cotter PD. Fertility in a female with mosaic trisomy 8. Fertil Steril. 2003; 79(1): 206–8.
15. Iwatani S, Takeoka E, Mizobuchi M, Yoshimoto S, Iwaki R, Bitoh Y, *et al.* Trisomy 8 mosaicism with pyloric atresia and situs ambiguus. Pediatr Int. 2014; 56(6): 938–9.
16. Gómez A, Acosta J, Zarante I. Trisomia parcial del cromosoma 8: Reporte de caso y revisión de la literatura. Latin Am J Dysmorphol. 2010; 23(4): 13–6.
17. Hulley BJ, Hummel M, Cook LL, Boyd BK, Wenger SL. Trisomy 8 mosaicism: selective growth advantage of normal cells vs. growth disadvantage of trisomy 8 cells. Am J Med Genet A. 2003; 116A(2): 144–6.
18. Woods CG, Bankier A, Curry J, Sheffield LJ, Slaney SF, Smith K, *et al.* Asymmetry and skin pigmentary anomalies in chromosome mosaicism. J Med Genet. 1994; 31(9): 694–701.
19. Kouzak SS, Mendes MS, Costa IM. Cutaneous mosaicisms: concepts, patterns and classifications. An Bras Dermatol. 2013; 88(4): 507–17.
20. Robberecht C, Voet T, Utine GE, Schinzel A, de Leeuw N, Fryns JP, *et al.* Meiotic errors followed by two parallel postzygotic trisomy rescue events are a frequent cause of constitutional segmental mosaicism. Mol Cytogenet. 2012; 5: 19.