



PRESENTACIÓN DE CASO

Anillo del cromosoma 13 en una lactante con microcefalia

Ring chromosome 13 in an infant with microcephaly

Deysi Licourt Otero¹, Anitery Travieso Téllez², María del Carmen Mitjans Torres³, Sahily Miñoso Pérez⁴, Zonia Toledo Toledo⁵.

¹ Médica. Especialista de Primer grado en Medicina General Integral y Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al niño. Profesora e Investigadora Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. deysili@infomed.sld.cu

² Médica. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Asistente e Investigadora Agregada. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. any0511@infomed.sld.cu

³ Licenciada en Química. Especialista en Citogenética. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. marymt@infomed.sld.cu

⁴ Licenciada en Biología. Especialista en Citogenética. Profesora Asistente e Investigadora Agregada. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. sahilymp@infomed.sld.cu

⁵ Licenciada en Biología. Profesora Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. zonia2014@infomed.sld.cu

Recibido: 25 de septiembre de 2017
Aprobado: 27 de noviembre de 2017

RESUMEN

El cromosoma 13 en anillo es una aberración cromosómica estructural, que se caracteriza por la ruptura de las regiones terminales de ambos brazos y la fusión de los mismos. Se presenta un caso con microcefalia cuya etiología obedece a un anillo del cromosoma 13. Se realizó una revisión de 12 citas bibliográficas en base de datos, Pubmed, OMIM, entre otras, en el período comprendido entre enero y mayo del año 2017, la misma se fundamentó en las características clínicas y genéticas de la entidad. Para realizar el diagnóstico etiológico se realizaron exámenes dismorfológicos y complementarios, entre ellos el estudio citogenético en sangre periférica,

mediante bandeo con Giemsa con una resolución entre 450 y 550 bandas, observándose al microscopio el número y la estructura de los cromosomas en más de 8 metafases. Clínicamente esta aberración cromosómica se caracterizó por la presencia de microcefalia y otros signos dismórficos asociados en cráneo y cara. Se describió la etiología genética dada por una aberración cromosómica estructural, específicamente un cromosoma 13 en forma de anillo. Es importante el conocimiento de esta rara entidad para garantizar un diagnóstico precoz que conduzca a mejor calidad de vida y a evitar las secuelas que produce la misma.

DeCS: ABERRACIONES CROMOSÓMICAS: CROMOSOMAS HUMANOS, PAR 13; MICROCEFALIA; DELECIÓN CROMOSÓMICA.

ABSTRACT

Ring chromosome 13 is a structural chromosomal abnormality, which is characterized by the breaking of the terminal regions of both arms and the fusion of them. A case is presented with microcephaly; which etiology is due to ring chromosome 13. A review of 12 bibliographic citations was made in the database of Pubmed, OMIM, among others, during the period between January and May 2017, it was based on the clinical and genetic characteristics of the entity. To perform the etiological diagnosis, dysmorphological and complementary tests were performed, including the cytogenetic study in peripheral blood, by banding Giemsa with a resolution between 450 and 550 bands, observing the number and structure of chromosomes in more than 8 metaphases under a microscope. Clinically, this chromosomal abnormality was characterized by the presence of microcephaly and other associated dysmorphic signs in the skull and face. The

genetic etiology given by a structural chromosomal abnormality, specifically chromosome 13 in the form of a ring, was described. Knowledge of this rare entity is important to guarantee the early diagnosis so as to lead to a better quality of life and to avoid the sequelae it provokes.

DeCS: CHROMOSOME ABERRATIONS; PAIR 13 HUMAN CHROMOSOMES; MICROCEPHALY; CHROMOSOME DELETION.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del cromosoma 13 en anillo corresponde aproximadamente a la quinta parte de los síndromes por cromosomas en anillo compatibles con la vida; se estima una incidencia de 1 entre 58 000 nacidos vivos. Esta anomalía cromosómica resulta, en la mayoría de casos, por una ruptura en los brazos terminales o fragmentos terminales acéntricos del cromosoma 13 y, por lo tanto, pérdida de material genético.¹

El cromosoma 13 contiene unos 800 genes con 120 millones de pares de bases, que representan entre el 3.5 y el 4% de la cantidad total de ADN de la célula. Algunas de las enfermedades asociadas a mutaciones en el cromosoma 13 son: cáncer de mama, retinoblastoma, enfermedad de Wilson, síndrome del cromosoma 13 en anillo. Los pacientes con las deleciones que originan el cromosoma 13 en anillo exhiben una gran variedad de rasgos fenotípicos, según los puntos de ruptura en el cromosoma.²

El síndrome del cromosoma 13 en anillo se reconoce como una entidad clínica basándose en dismorfias craneofaciales, alteraciones esqueléticas y el grado de deterioro cognitivo.²

Es importante realizar un diagnóstico precoz de la etiología de los signos dismórficos, entre ellos la microcefalia, para brindar el asesoramiento genético a pacientes afectados y su familia. Estas consideraciones constituyen la principal motivación para presentar un caso con anillo del cromosoma 13 en un lactante con microcefalia.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante de 11 meses de edad, sexo femenino, municipio Viñales, provincia Pinar del Río, que es evaluada, desde su nacimiento, por la especialidad de Genética Clínica por presentar disminución del perímetro cefálico y otros signos dismórficos.

En la historia prenatal se recoge el diagnóstico de crecimiento intrauterino retardado (CIUR) en el 3er trimestre del embarazo, motivo por el cual estuvo ingresada para manejo y seguimiento.

Nace con un tiempo gestacional de 39 semanas, peso: 2530 g; talla: 49 cm; circunferencia cefálica (CC): 31,2 cm; Apgar: 9-9.

Al examen dismorfológico en las primeras 24 horas de nacida se describe:

- Frente huidiza, asimetría craneofacial ligera, CC: 31,5 cm, espina nasal alta, punta nasal fina, hipertelorismo, epicanto bilateral, micro y retrognatia, clinodactilia del 5to dedo de ambas manos, 1er dedo de ambos pies grueso y con separación entre ambos, manchas café con leche en número de 5 distribuidas en región posterior del tronco.

Por el examen clínico-genético, se plantea: microcefalia de posible etiología prenatal genética.

Se presenta foto, después del consentimiento informado de la familia,

que muestra signos dismórficos craneofaciales. (Figura 1).

Se indican exámenes complementarios, para estudio de la etiología de la microcefalia y los signos dismórficos, dados por:

- Hemoglobina, hematocrito, glicemia, perfil hepático, ultrasonido transfontanelar y de abdomen, tomografía axial computarizada de cráneo, evaluación oftalmológica, evaluación auditiva, estudios virológicos: TORCH y ZIKA

Todos los estudios anteriores resultaron sin alteraciones, se procedió a indicar:

- Estudio citogenético en sangre periférica, obtenido con el consentimiento informado de los padres. (Figura 2)

Resultado: 46, XX, r (13) (p11; q34) (1 1metafases)

- Estudio citogenético a la madre: 46, XX (15 metafases)
- Estudio citogenético al padre: 46, XY (8 metafases)

Conclusión diagnóstica: Lactante del sexo femenino con aberración cromosómica estructural, dado por un anillo del cromosoma 13, no heredada.

DISCUSIÓN

La microcefalia es una característica fenotípica en pacientes que presentan deleciones 13q. En la región 13q34 hay 6 megabases finales donde se localiza una región crítica de microcefalia. De los 35 genes que se encuentran en esa zona, los genes: ARHGEF6, ARHGEF7 y ARHGEF9 (factores de intercambio de Rho del nucleótido guanina: 6, 7 y 9) se han reconocido por su importante papel en el desarrollo de la corteza cerebral humana. Se ha identificado al gen ARHGEF7 como candidato responsable del déficit cognitivo que presentan estos pacientes. Otro gen es *UPF3B*, que cuando es afectado por

alguna mutación puede causar déficit cognitivo sindrómico y no sindrómico. SOX1 también se ha relacionado con el desarrollo cerebral dado que se expresa de manera importante en el tejido cerebral, ejerciendo un control en la diferenciación neuronal. En la presentación de este caso no se describe déficit cognitivo dada su edad, pero se mantiene el seguimiento periódico de su desarrollo cognitivo y motor.^{2,3}

La haploinsuficiencia de uno o más de estos genes pudiese ser responsable de la microcefalia en el propósito y las malformaciones del desarrollo cortical, coincidiendo con lo reportado en personas con delección 13q.^{2,3}

El fenotipo de cada caso es variable en dependencia de la longitud del fragmento deleccionado y los puntos de ruptura, pero también según la edad. La microcefalia, las dismorfias faciales, el retraso del crecimiento y del desarrollo y los genitales ambiguos son algunas de las características que se pueden reportar en los casos con anillo del cromosoma 13 y delección del 13q. Los defectos congénitos severos como encefalocele y anencefalia también han sido reportados.⁴

En la literatura se han descrito nueve casos con punto de ruptura en 13q34, y dos de ellos se reportan con genitales ambiguos. En el reporte del presente caso no se presentan alteraciones genitourinarias. En otra serie de 14 casos, con anillo de este cromosoma, se describen anomalías genitourinarias dadas por genitales ambiguos o hipospadia.^{4, 5}

El hipertelorismo es un hallazgo asociado con la alteración craneofacial. El cromosoma 13 en anillo se ha asociado con casos de desórdenes del espectro autista, retinoblastoma, alteraciones tiroideas y alteraciones esqueléticas. La columela prominente, el filtro corto y la micrognatia pueden estar presentes.^{6,7,8} Estas alteraciones y otras más severas como la discapacidad intelectual severa y profunda, malformaciones visuales, renales, cardiovasculares han sido encontradas en fetos y casos nacidos con anillo del cromosoma 13 que tienen incluidos otros rearrreglos cromosómicos

más complejos como la inversión-duplicación en el brazo largo de este cromosoma(13q) o solo la duplicación 13q o únicamente la delección 13q; en este último se reportan casos que a pesar de presentar delección en la región 13q31.3-q32.1, se describen con inteligencia normal.^{9, 10,11}

Es de suma importancia mencionar que, a pesar de que hay rasgos comunes en el síndrome, que fueron descritos anteriormente dada su baja incidencia, aún se están describiendo otras alteraciones fenotípicas asociadas como piel con áreas hiperpigmentadas, alopecia y pies con talón prominente.^{7,8} La mayoría de los casos reportados son mutaciones de novo, lo que coincide con el caso presentado en este trabajo. Hay algunas descripciones en la literatura de casos heredados.¹²



Figura 1. Dismorfias craneofaciales: Frente huidiza, espina nasal alta, punta nasal fina, hipertelorismo, epicanto bilateral, micrognatia y retrognatia.

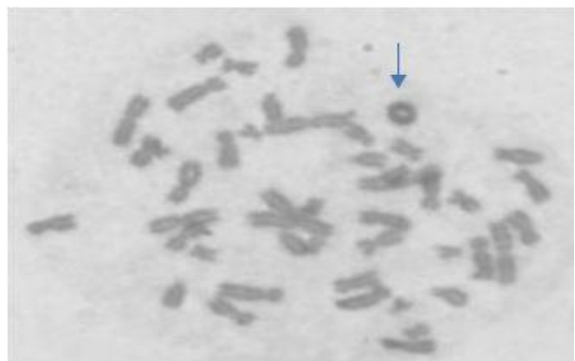


Figura 2. La flecha señala el cromosoma 13 con su estructura en forma de anillo en una de las metafases analizadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minasi LB, Pinto IP, de Almeida JG, de Melo AV, Cunha DMC, Ribeiro CL, et al. Postnatal diagnosis of constitutive ring chromosome 13 using both conventional and molecular cytogenetic approaches. *Genetics and Molecular Research*. [Internet]. 2015 [Citado en Enero de 2017]; 14: 11692-1699 Disponible en: <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2015/vol14-1/pdf/gmr4981.pdf>
2. Rea González ME, Lantigua Cruz A, Méndez Rosado LA. Correlación cariotipo - fenotipo en un paciente con síndrome cromosoma 13 en anillo. *Rev Cubana Genet Comunit*. [Internet]. 2014 [Citado en Enero de 2017]; 8(3): 32-39 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcu/bgencom/cgc-2014/cgc143q.pdf>
3. Gene map- Chromosome 13 [Internet]. Disponible en: <http://omim.org/search/?index=geneMap&search=13>
4. Sankar VH, Shubha R. Ring Chromosome 13 in an Infant with Ambiguous Genitalia. *Indian Pediatrics*. [Internet]. 2006 [Citado en Enero de 2017]; 43(17): 258-260. Disponible en: <http://medind.nic.in/ibv/t06/i3/ibvt06i3p258.pdf>
5. Ozsu E, Yesiltepe Mutlu G, Ipekci B. Ring Chromosome 13 and Ambiguous Genitalia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. [Internet]. 2014 [Citado en Enero de 2017]; 6(2): 122-124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141575/>
6. Charalsawadi C, Maisrikhaw W, Praphanphoj V, Wirojanan J, Hansakunachai T, Roongpraiwan R, Sombuntham T, Ruangdaraganon N, Limprasert P. A Case with a Ring Chromosome 13 in a Cohort of 203 Children with Non-Syndromic Autism and Review of the Cytogenetic Literature. *Cytogenet & Genome Res*. [Internet]. 2014 [Citado en Enero de 2017]; 144(1): 1-8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/365909>
7. Suárez Ayala D, Del Castillo G, Velasco Y. Cromosoma 13 en anillo, reporte de caso. *Pediatría*. [Internet]. 2016 [Citado en Abril de 2017]; 49(1): 31-35. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0120491216000161/1-s2.0-S0120491216000161-main.pdf?tid=3825cc5c-c093-11e7-81a1-0000aacb35e&acdnat=1509712599_b238ab0d3b63e76b3d9d105516d497a3
8. Chromosome 13q14 Deletion Syndrome. OMIM#613884. On line mendelian inheritance in man: [Citado en Marzo de 2017] Disponible en: <https://www.omim.org/entry/613884>
9. Wang YP, Wang DJ, Niu ZB Cui WT . Chromosome 13q deletion syndrome involving 13q31-qter: A case report. *Mol Med Rep*. [Internet]. 2017 [Citado en Abril de 2017]; 15(6): 3658-3664. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/15/6/3658?text=fulltext>
10. Quelin C, Spaggiari E, Savatovsky SK, Dupont C, Pasquier L, et al. Inversion Duplication Deletions Involving the Long Arm of Chromosome 13: Phenotypic Description of Additional Three Fetuses and Genotype-Phenotype Correlation. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2014 [Citado en Abril de 2017]; 164(10): 2504-2509 Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36658/pdf>
11. Abdallah-Bouhjar IB, Mougou-Zerelli S, Hannachi H, Gmidene A, Labalme A, Soyah N et al. Molecular cytogenetic and phenotypic characterization of ring chromosome 13 in three unrelated patients. *Journal of Pediatric Genetics* 2 [Internet]. 2013 [Citado en Septiembre de 2017]: 147-155 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5020974/pdf/10-3233-PGE-13063.pdf>

12. Kaylor J, Alfaro M, Ishwar A, Sailey C, Sawyer J, Zarate Y.A. Molecular and Cytogenetic Evaluation of a Patient with Ring Chromosome 13 and Discordant Results. Cytogenet Genome Res[Internet].2014 [Citado en Abril de 2017];144: 104-108 Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/368649>



Deysi Licourt Otero: Médica. Especialista de Primer grado en Medicina General Integral y Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al niño. Profesora e Investigadora Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. **Si usted desea contactar con el autor de la investigación hágalo [aquí](#)**