

SÍNDROME DEL ANILLO DEL CROMOSOMA 18 REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

*Liseth Guirola *Pedro Estrada *María Loureiro *Juan Linarez

RESUMEN

El Síndrome del Anillo del Cromosoma 18 (18 [(r)18]) es un trastorno cromosómico que se incluye dentro de las anomalías estructurales desequilibradas donde dicho cromosoma se encuentra en forma de anillo el cual resulta de la pérdida simultánea de ambos segmentos terminales de los brazos corto y largo con la subsecuente fusión de sus extremos, constituyendo una estructura circular que microscópicamente se asemeja a un anillo, de allí su nomenclatura r (del inglés ring, que significa anillo). Tiene una incidencia de 1/40.000 nacidos vivos y hasta la fecha se han reportado aproximadamente entre 80 a 100 casos a nivel mundial sin embargo sólo existen alrededor de nueve reportes de r(18) en mosaico, aislado o asociado con otras alteraciones cromosómicas. A continuación, se presenta el caso de una paciente pediátrica con Síndrome del Anillo del cromosoma 18 estudiado y diagnosticado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado en Barquisimeto, Venezuela, con la correspondiente revisión de la literatura relacionada con este síndrome.

Palabras clave: Cromosomas humanos par 18, Cromosoma en anillo 18, dismorfia facial, asesoramiento genético.

CHROMOSOME 18 RING SYNDROME CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Chromosome 18 Ring Syndrome (18 [(r) 18]) is a chromosomal disorder that is included among the unbalanced structural anomalies in which chromosome 18 has a ring form which results from the simultaneous loss of both terminal segments of the short and long arms with the subsequent fusion of their ends forming a circular structure that microscopically resembles a ring, hence its nomenclature r (of the English ring, which means ring). 18r Syndrome has an incidence of 1/40,000 live births; to date approximately 80-100 cases worldwide have been reported. There are only about nine reports of r(18) in mosaic, isolated or associated with other chromosomal alterations. We present a case of a pediatric patient with Chromosome 18 Ring Syndrome, evaluated and diagnosed in the Unidad de Genética Médica of the Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado in Barquisimeto, Venezuela with the corresponding review of the literature.

Keywords: Chromosomes, humans, pair 18, ring chromosome 18, facial dysmorphism, genetic counseling.

* Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Unidad de Genética Médica, Departamento de Patología, Barquisimeto, Venezuela. correo electrónico: lisethguirola@ucla.edu.ve.

Recibido: 15/08/2017
Aceptado: 10/10/2017



Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

En Venezuela, no existen publicaciones relacionadas con estadísticas referentes a la alteración cromosómica específica del cromosoma en anillo, ni tampoco con la heterogeneidad citogenética y clínica de nuestra población en relación a esta cromosomopatía. La presente publicación presenta la descripción de los hallazgos clínicos, de laboratorio y citogenéticos de una paciente pediátrica a la que se le diagnosticó el síndrome del anillo del cromosoma 18 en la Unidad de Genética Médica de la Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (Barquisimeto, estado Lara, Venezuela) lo cual motivó la correspondiente revisión de la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de preescolar femenina que para el momento de la primera consulta tenía 2 años y 8 meses de edad quien es traída por su madre por sugerencia de su médico pediatra por presentar retraso en alcanzar los hitos del desarrollo y dismorfias faciales.

Antecedentes Personales

a) Prenatales y Parto: Producto de II gesta, embarazo simple, controlado, complicado con infección del tracto urinario en el último trimestre del embarazo y amenaza de parto prematuro a las 34 semanas. Obtenida por cesárea segmentaria a las 36 semanas de gestación por complicarse con Sufrimiento Fetal Agudo.

b) Período neonatal: Peso al nacer: 3.300 Kgs. Talla al nacer: 50 cms. CC: 35 cms. No respiró al nacer, presentó cianosis generalizada y Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recien Nacido ameritando maniobras de reanimación básica (estimulación táctil).

c) Psicomotor: Retraso en la adquisición del control cefálico el cual alcanzó a los 5 meses de vida; el resto de los hitos del desarrollo aparecieron en edades consideradas normales.

d) Patológicos: Trombocitopenia de etiología no determinada a los 5 meses (aparentemente idiopática en el curso de infección viral inespecífica).

e) Familiares: Hija de un padre de 37 años, natural de San Felipe, Estado Yaracuy, venezolano, aparentemente sano y madre de 36 años de edad, natural de Boconó, Estado Trujillo, venezolana, aparentemente sana. No existe consanguinidad ni isonimia entre los progenitores de la niña.

En su primera evaluación por la Unidad de Genética Médica de la UCLA basándose en los antecedentes perinatales, se planteó el diagnóstico de Encefalopatía Estática Crónica, probablemente secundaria a Hipoxia perinatal, basándose en los datos de la anamnesis de cianosis generalizada al momento del nacimiento, ausencia de respiración y llanto espontáneo al nacer y el uso de maniobras de reanimación básica, sin embargo por la presencia de varias dismorfias faciales dentro del plan de estudio se solicita realización de Cariotipo en Sangre Periférica, para descartar cromosomopatía como causa del cuadro clínico.

Examen Físico

En la evaluación clínica inicial se encontraba en aparentes buenas condiciones generales, afebril, hidratada, eupneica. Piel morena clara, sin lesiones aparentes. En la región cráneo-facial, se apreció Abombamiento del hueso frontal (figuras 2 y 3), hipertelorismo (figura 5), cejas escasas y ralas (figura 5), narinas ante-vertidas, puente nasal ancho y plano (figura 5), punta de la nariz bulbosa (figura 5), pabellones auriculares de baja implantación (figuras 2 y 3), filtrum amplio (figura 4), boca “en carpa” (figura 3), micrognatía (figuras 2 y 3), mal oclusión dentaria (figura 4), cabello escaso y ralo con áreas de alopecia (figuras 2 y 3) así como clinodactilia del IV y V dedo de ambos pies y talla baja en relación a la edad, peso y género de la paciente.

La paciente había sido previamente evaluada por Nefrología Infantil debido al retardo en el progreso estatural recibiendo el diagnóstico de Acidosis Tubular Renal para la cual prescribieron tratamiento a base de Citrato de Potasio, vía oral, orden diaria (no precisa dosis). La paciente se encontraba en control por Neuropediatría en otro estado del país (Maracaibo, estado Zulia), sin embargo no aporta exámenes complementarios ni informes de dicha valoración. Se solicita Cariotipo en

sangre periférica para descartar cromosopatía, realización de Resonancia Magnética Cerebral, mantener fisioterapia (sugerida por neurólogo pediatra) y plan de estimulación neurosensorial temprana así como control por la Unidad de Genética al tener resultados de los exámenes sugeridos dentro del plan de estudio.



Figuras 1 y 2. Abombamiento del hueso frontal. Micrognatia leve. Filtrum amplio. Cabello escaso y ralo, Áreas de alopecia. Pabellones auriculares de baja implantación.

Dos meses después de la evaluación previa, acude a la Consulta de Genética con el resultado del cariotipo en sangre periférica, cuyo reporte es 46,XX,r18 en trece metafases revisadas permitiendo realizar el diagnóstico de Síndrome del Cromosoma 18 en anillo, siendo el fenotipo de esta paciente semejante a la delección del brazo largo de dicho cromosoma. Se realizó cariotipo en sangre periférica a ambos padres pues por tratarse de una anomalía estructural, es susceptible de ser heredada de alguno de sus

antecesores, encontrando cariotipos normales en ambos casos (46,XX la madre y 46,XY el padre), por lo que se concluye que el mecanismo citogenético en este caso es “de novo”. Se le da el asesoramiento genético correspondiente a la pareja, explicándoles que por tener ambos cariotipos normales, el riesgo de recurrencia está alrededor del 1%. La madre refiere que le realizó la Resonancia Magnética Cerebral pero no aporta resultados el día de la consulta.



Figura 3. Filtrum amplio. Boca “en carpa”. Maloclusión dentaria



Figura 4. Hipertelorismo. Cejas escasas, ralas. Puente nasal ancho y plano. Punta de la nariz bulbosa

La paciente deja de asistir a la consulta por un período de tres años y vuelve a la edad de 6 años por requerir de un informe genético de su patología; mantiene las características clínicas mencionadas en las visitas previas e impresiona discreto déficit cognitivo para lo cual se solicita evaluación psicológica, pruebas psicométricas y nivel cognitivo. Se recomienda evaluación semestral por Genetista, continuar control Neuropediátrico y plan de estimulación. La paciente no volvió a la Unidad por lo que se desconocen los hallazgos de las mismas, así como su evolución desde el punto de vista clínico.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Los seres humanos normalmente poseen un total de 46 cromosomas divididos en 23 pares. Estos pares están constituidos por dos copias de cada cromosoma, cada una de ellas heredada de cada progenitor. De ellos, 22 pares de cromosomas corresponden a los denominados autosomas y un par a los cromosomas sexuales X y Y, que varían en cuanto al género correspondiente a cada individuo, obteniendo los cariotipos normales 46,XY para el género masculino y 46,XX para el género femenino. Debido a que los investigadores usan diferentes enfoques para predecir el número de genes en cada cromosoma, la cantidad estimada de genes varía. El cromosoma 18 abarca alrededor de 78 millones de bloques de construcción de ADN (pares de bases) y representa aproximadamente el 2,5 por ciento del ADN total en las células. Es probable que el cromosoma 18 contenga entre 200 y 300 genes.

El Síndrome del anillo del 18 (18 [(r)18]) es un trastorno cromosómico que se incluye dentro de las anomalías estructurales desequilibradas, donde el cromosoma 18 se encuentra en forma de anillo el cual resulta de la pérdida simultánea de ambos segmentos terminales de los brazos corto y largo, con la subsecuente fusión de sus extremos, constituyendo una estructura circular que microscópicamente se asemeja a un anillo, de allí su nomenclatura r del inglés “ring” (figura 5). Los signos y síntomas asociados con el cromosoma 18 en anillo dependen de la cantidad de material genético que se pierde de cada brazo del cromosoma. Alrededor del 10 al 15 por ciento de las personas con esta afección tienen anomalías graves de la médula espinal y del sistema nervioso central. La supervivencia de los individuos con monosomía parcial del cromosoma 18p no suele reducirse, excepto cuando se presentan alteraciones cerebrales graves⁽¹⁾.

Este síndrome fue descrito por primera vez en la década de los sesenta⁽²⁾, con una incidencia de 1/40.000 nacidos vivos; existen aproximadamente entre 80 a 100 casos de este síndrome reportados en la literatura a nivel mundial. Sin embargo, sólo existen alrededor de nueve reportes de r(18) en mosaico, aislado o asociado con otras alteraciones

cromosómicas⁽²⁾. La anomalía estructural ocurre por deleciones terminales del brazo corto y largo del cromosoma 18 (18q y 18p respectivamente) seguido de fusión de los sitios de corte, los cuales, se fusionan para formar el anillo. En general, significa que secuencias teloméricas y/o subteloméricas de los extremos del brazo corto y del brazo largo del cromosoma sufren una deleción terminal. Por lo tanto, pueden tener características del Síndrome del 18p, Síndrome del 18q o combinación de ambos; el mosaicismo es común en individuos con (r)18⁽¹⁾.

En 2018, Hu *et al*⁽³⁾ en su artículo sobre el registro de esta anomalía cromosómica estructural en la población china, mencionan la heterogeneidad tanto clínica como citogenética encontrada en este grupo poblacional, destacando que este cromosoma circular presenta un comportamiento mitótico único. Esta anomalía cromosómica puede presentarse en dos formas: un cromosoma en anillo completo sin pérdida de material genético o un anillo incompleto con deleciones distales o intersticiales y duplicaciones por uno o múltiples eventos de rotura-fusión. En cada ciclo celular estos cromosomas experimentan alteraciones mitóticas por la inestabilidad del anillo y esta inestabilidad presenta un mosaicismo dinámico con células que muestran aneuploidias cromosómicas o segmentarias.

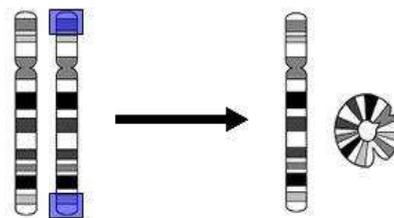


Figura 5. Ideograma del Cromosoma 18 y Anillo del 18. **Fuente:** Asociación Española del Cromosoma

La mayoría de los cromosomas en anillo son de origen “de novo” y dentro de las indicaciones clínicas para el diagnóstico genético prenatal del cromosoma en anillo se deben tomar en consideración aspectos tales como presencia de hallazgos ecográficos de restricción de crecimiento intrauterino, microcefalia, lisencefalia, comunicación interventricular y aumento del pliegue nucal⁽³⁾.

Sin embargo, las alteraciones “de novo” no son el único mecanismo citogenético involucrado en la génesis de esta cromosomopatía. Por ejemplo, Jenderny *et al*⁽⁴⁾ presentaron un caso de transmisión madre-hija de un anillo del 18, donde la madre era un mosaico cromosómico 46,XX/47,XX, + r(18) y tuvo una hija con un cariotipo en sangre periférica 46,XX,r(18). En el estudio citogenético hecho con la técnica de bandas G realizado a la hija se obtuvo un cariotipo estudiado en 100 células: 46, XX, r(18) con rupturas aproximadas en p11 y q 23. El cariotipo de la madre resultó normal en 98 células con un anillo en el cromosoma 18; el patrón citogenético del anillo es comparable con el cromosoma 18 de la hija. El padre en este caso tenía cromosomas normales. Los resultados de la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) mostraron un cromosoma normal y un anillo del cromosoma 18. La madre es fenotípica y mentalmente normal. El mosaicismo en la madre puede haberse originado a partir de un cigoto trisómico que generó líneas celulares diploides normales a través de eventos mitóticos sin disyunción.

Las características fenotípicas y clínicas de pacientes con cromosoma 18 en anillo, dependerán del tamaño del segmento eliminado del brazo corto o largo y de los reordenamientos llevando a la pérdida o duplicación de las secuencias del cromosoma 18⁽⁴⁾. Entre los hallazgos desde el punto de vista fenotípico de los pacientes con el dicho síndrome se encuentran microcefalia, talla baja, atresia de pabellones auriculares, deformidades del pie, problemas inmunológicos, retraso mental, hipotonía y desmielinización. Con menos frecuencia, los pacientes con r(18) comparten fenotipo con el síndrome 18p (del18p) quienes presentan dismorfismos que pueden incluir microcefalia, pliegues epicánticos, hipertelorismo, tercio frontal y puentes supraciliares prominentes, fisuras palpebrales oblicuas, boca en carpa, labio superior fino, puente nasal deprimido, cuello corto, talla baja, problemas inmunológicos, anomalías esqueléticas, grados variables de retraso mental con problemas del lenguaje, trastornos del comportamiento, malformaciones cerebrales y en ocasiones alopecia y distonía^(1,2).

Otros hallazgos asociados incluyen talla baja, tendencia a la obesidad, microcefalia, retraso mental, micropene y criptorquidia en el varón, pliegues epicánticos, manos pequeñas con dedos finos, deficiencia de hormona de crecimiento, diabetes mellitus tipo I, hipotiroidismo secundario e hipogonadismo hipogonadotrófico⁽⁵⁾.

Otros autores presentan casos de pacientes con cromosoma 18 en anillo y describen características adicionales a las ya descritas. Por ejemplo Heydari *et al*⁽⁶⁾ describen un individuo de género femenino quien presentaba un fenotipo similar a otros casos reportados, excepto por la evidencia de labio leporino, pie zambo y déficit cognitivo leve; sin embargo, en este caso en particular, la paciente presentaba la eliminación de la región q21.33 del cromosoma 18. Según datos de la NCBI y OMIM, en esta región se encuentra un gen importante llamado MBP (proteína básica de mielina) el cual codifica una proteína que se incorpora en los oligodendrocitos y en las hojas de mielina de las células de Schwann.

Existe una correlación entre los grados de discapacidad intelectual de los pacientes con diferentes tipos de deleciones. El déficit cognitivo severo se asocia con una deleción proximal 18q21.31 y la forma leve con deleción distal de 18q21.33. Por lo tanto, en esta paciente en particular el déficit cognitivo puede estar relacionado con la eliminación de la región 18q.21.32 y el gen MBP. Todos estos hallazgos demuestran la importancia de la investigación autosómica, así como de otras técnicas citogenéticas moleculares (FISH, Matriz CGH, entre otros), que pueden ayudar a lograr una mejor comprensión de los mecanismos del cromosoma 18 en anillo y sus manifestaciones clínicas.

Souza *et al*⁽⁷⁾, publicaron un reporte de caso clínico de un paciente con anillo del cromosoma 18 asociado a retraso mental y manifestaciones orales muy particulares, donde destacaba la retención prolongada de dientes deciduos (reportado por primera vez en esta publicación), además de mordida abierta, dientes cónicos, asimetría de arcada superior, micrognatia leve, hipoplasia del esmalte, caries dentales y retraso en la erupción.

Un estudio reciente reportó estenosis subaórtica congénita severa, cuyo hallazgo es infrecuente en (r)18, asociado a deleciones terminales responsables de las características fenotípicas y heterocigosis intersticial en micro-deleciones de genes cardiacos⁽⁴⁾, lo cual sugiere posibles combinaciones de alteraciones moleculares asociadas al (r)18.

El diagnóstico del (r)18 se realiza a través del examen físico complementado con estudios citogenéticos y moleculares tales como cariotipo en sangre periférica, FISH (Hibridación Fluorescente In-situ), hibridación genómica comparativa a través de microarrays y secuenciación de las posibles zonas con alteraciones estructurales⁽⁵⁾.

La Asociación Española del Cromosoma 18⁽¹³⁾ destaca que el anillo 18 es una alteración distinta a las otras modificaciones cromosómicas que involucran a este autosoma (cromosoma 18), a saber deleciones 18q-, 18p- y tetrasomía 18p, destacando la alta frecuencia de mosaicismo en personas con anillo del 18. Este mosaicismo cromosómico ocurre cuando las diferentes células tienen desigual cantidad de ordenamientos de cromosomas. Por ejemplo, en el caso de anillo 18, algunas de las células pueden tener un cromosoma en anillo y otras no. Algunas células posiblemente tengan 46 cromosomas mientras que otras pueden tener 45, esto tomando en cuenta la definición de Mosaico Cromosómico descrita por Thompson y Thompson que lo define como la “presencia en un individuo o tejido de al menos dos líneas celulares que difieren genéticamente pero que provienen de un solo cigoto”⁽²⁾.

Hu *et al*⁽³⁾ presentaron el diseño de la implementación de un registro interactivo en línea del cromosoma en anillo y una revisión exhaustiva de los casos en la población china, con la finalidad de conducir a una futura construcción de un atlas de cromosomas en anillo como recurso clínico, de investigación y educativo para este tipo de cromosopatía, lo cual constituye una contribución importante que permitirá no sólo registrar en línea a los pacientes que la posean, sino también clasificarlas por tipos y por cromosoma involucrado, lo que en el futuro podrá servir

como base de datos para futuros estudios en esta materia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Genetics home reference: your guide to understanding genetic conditions. Chromosome 18. Lister Hill National Center for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health Department of Health & Human Services. Reprinted from Genetics Home Reference: <https://ghr.nlm.nih.gov/chromosome/18.pdf>. Reviewed: February 2017. Published: September 26, 2017. Page 1-6.
2. Genética en Medicina. Thompson & Thompson. 5ª Edición. R. Nussbaum, R. Mc Innes y H. Willard. Editorial Masson. 2005. pp. 5, 6, 9, 151-153.
3. Hu Q, Chai H, Shu W, Li P. Human ring chromosome registry for cases in the chinese population: re-emphasizing cytogenomic and clinical heterogeneity and reviewing diagnostic and treatment strategies. *Mol Cytogenet* 2018; 11:19.
4. Jenderny J, Caliebe A, Beyer C, Grote W. Transmission of a ring chromosome 18 from a mother with 46,xx/47,xx,+ r(18) mosaicism to her daughter, resulting in a 46,xx,r(18) karyotype. *J Med Genet* 1993; 30: 964-965.
5. Thomas J, Mezassalma D, Teixeira A, Campos L, Luescher J, Beserra I, et al. Deficiência de hormônio do crescimento, hipotireoidismo e cromossomo 18 em anel: relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(5): 951-956.
6. Heydari S, Hassanzadeh F, Hassanzadeh M, Nazarabadi H. *IJMCM* 2014; 3(4): 287-289.
7. Souza R, Andia-Merlin R, Allegretti C, Scabar L, Giovani E. Manifestaciones orales del Síndrome del Cromosoma 18 en anillo. Reporte de caso/Case report. *Rev Estomatol Herediana* 2014; 24(2): 108-12.

8. Díaz M, Bautista M, Arenas S, Leyva N. Hallazgo de «mosaicismo dinámico» en una paciente femenina con cromosoma 18 en anillo. *Investigación en discapacidad* 2014; 3(4): 185-189.
9. Anzai M, Arai-Ichinoi M, Takezawa Y, Endo W, Inui T, Sato R, et al. Patchy white matter hyperintensity in ring chromosome 18 syndrome. *Pediatr Int* 2016; 58(9): 919-922.
10. Zlotina A, Nikulina T, Yany N, Moiseeva O, Pervunina T, Eugeny Grekhov E, Kostareva A. Ring chromosome 18 in combination with 18q12.1 (dtna) interstitial microdeletion in a patient with multiple congenital defects *Mol Cytogenet* 2016; 9:18.
11. Carter E, Heard P, Hasi M, Soileau B, Sebold C, Hale D, Cody D. Ring 18 molecular assessment and clinical consequences. *Am J Med Genet* 2015; 167(1):54-63.
12. Nusbaum C, Zody M, Borowsky M, Kamal M, Kodira C, Taylor T et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 18. *Nature* 2004; 437: 551-555.
13. Anillo del 18. Asociación Española del Cromosoma del 18. <http://www.aecr18.org/afecciones/el-anillo-18.html>