

# Trisomía 18 en mosaico. Serie de casos

## Mosaic trisomy 18. Series of cases

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi<sup>a</sup>, Prof. María A. Lacruz-Rengel<sup>b</sup>, Lic. Dianora Araque<sup>a</sup>, Prof. Gloria Da Silva<sup>a</sup>, Prof. Andrea Avendaño<sup>a</sup>, Dr. Michele Callea<sup>c</sup>, Dra. Frances Stock<sup>d</sup>, Dra. Yudith Guerrero<sup>e</sup>, Br. Eliomar Aguilar<sup>f</sup>, Br. María J. Lacruz<sup>f</sup> y Br. Jesús Sulbaran<sup>f</sup>

### RESUMEN

El síndrome de la trisomía 18 es un trastorno clínico y genético, el cual presenta un cromosoma 18 extra completo en cada célula, variante que se denomina trisomía libre. Además, puede ocurrir en la forma parcial y mosaico. Clínicamente, se caracteriza por retardo del crecimiento intrauterino, del desarrollo psicomotor y mental, hallazgos craneofaciales característicos, cardiopatía congénita, pelvis hipoplásica, manos empuñadas y pies en mecedora, entre otros. La trisomía 18 en mosaico se presenta cuando células con trisomía del cromosoma 18 y líneas celulares normales existen en un mismo individuo, y corresponde al 5% de los casos. Los hallazgos fenotípicos son muy variables y no se evidencia una correlación entre el porcentaje de células trisómicas y los hallazgos encontrados. El objetivo de este informe es presentar una serie de cinco casos de trisomía 18 en mosaico. Se hace énfasis en los aspectos clínicos con la finalidad de orientar una adecuada atención médica interdisciplinaria y brindar un oportuno asesoramiento genético.

**Palabras clave:** trisomía 18, mosaicismo, asesoramiento genético.

### ABSTRACT

Trisomy 18 syndrome (T18) is a clinical and genetic disorder, which has a full extra chromosome 18 in each cell, variant that is called free trisomy. In addition, it can occur in partial and mosaic form. It is characterized by intrauterine growth restriction, psychomotor and mental retardation, characteristic craniofacial findings, congenital heart disease, hypoplastic pelvis, clenched hand and rocker-bottom foot, among others. The mosaic T18 occurs when cells with T18 and normal cell lines exist in the same individual and correspond to 5% of cases.

- Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- Unit of Dentistry. Bambino Gesù Children's Hospital – IRCCS. Rome, Italy.
- Unidad de Oncología Pediátrica. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- Hospital Tulio Febres Cordero. La Azulita, Mérida, Venezuela.
- Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

### Correspondencia:

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi,  
francocammarata19@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 25-10-2016

Aceptado: 11-2-2017

The phenotypic findings are highly variable and no correlation was evident between the percentage of trisomic cells and the findings found. The aim of this report is to present a series of five cases of mosaic T18 with emphasis on clinical aspects in order to guide an interdisciplinary adequate medical care and provide timely genetic counseling.

**Key words:** trisomy 18, mosaicism, genetic counseling.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e183>

**Cómo citar:** Cammarata-Scalisi F, Lacruz-Rengel MA, Araque D, et al. Trisomía 18 en mosaico. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e183-e186.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de la trisomía 18 (T18) o síndrome de Edwards es un trastorno clínico y genético que se caracteriza por la presencia de un cromosoma 18 extra completo en cada célula.<sup>1</sup> La trisomía libre representa alrededor de 94% de los casos.<sup>1,2</sup> Presenta una incidencia de 1 en 6000-8000 nacimientos.<sup>1</sup> Se puede evidenciar retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), del desarrollo psicomotor y mental, malformaciones en el sistema nervioso central, esternón corto, cardiopatía congénita, alteraciones urogenitales, pelvis hipoplásica, manos con dedos superpuestos, pies en mecedora e hipoplasia ungueal, entre otros. Aproximadamente, 90% de los pacientes fallecen en el primer año.<sup>1-3</sup>

Además, se han presentado casos de T18 en forma parcial y mosaico.<sup>1</sup> La T18 en mosaico se presenta cuando células con trisomía del cromosoma 18 y líneas celulares normales existen en un mismo individuo, y corresponde al 5% de los casos. Los hallazgos fenotípicos son variables. No obstante, no se evidencia una correlación entre el porcentaje de células trisómicas en leucocitos o fibroblastos y los hallazgos clínicos encontrados.<sup>1,2</sup>

El objetivo es presentar una serie de cinco casos, en el período de 2011-2015, de T18 en mosaico. Se hace énfasis en los hallazgos clínicos con la finalidad de orientar una atención médica interdisciplinaria y brindar un oportuno asesoramiento genético familiar.

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

## Caso 1

Recién nacido femenino evaluado por presentar RCIU grave y múltiples malformaciones congénitas (Figura 1). Madre de 21 años de edad, primera gesta, embarazo gemelar bicorial y biamniótico, complicado con infección en las vías urinarias y preeclampsia grave. Nacimiento por cesárea a las 37 semanas. Requirió de reanimación cardiopulmonar avanzada por depresión neonatal grave, que ameritó ventilación mecánica. El peso al nacer fue de 1400 g ( $P < 3$ ) SDE -4,6 y la talla, de 40 cm ( $P < 3$ ) SDE -7,2.

La variabilidad fenotípica se exhibe en la Tabla 1. La ecografía transfontanelar realizada al segundo día de nacida mostró cisterna magna y *cavum* del *septum pellucidum* persistente. La ecocardiografía transtorácica realizada al sexto día evidenció una comunicación interventricular de 3,4 mm con cortocircuito de izquierda a derecha tratada con furosemida y espironolactona. La ecografía renal realizada al mes de edad mostró ureteropielectasia derecha de 1,93 cm.

La evolución fue desfavorable, y presentó endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* tratada con penicilina G cristalina.

FIGURA 1. Se evidencia microdolicocefalia, facies progeroide, cejas escasas, ptosis palpebral bilateral, narinas antevertidas con punta nasal bulbosa y, en las extremidades, las manos empuñadas con el segundo dedo sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto



TABLA 1. Hallazgos clínicos encontrados en los pacientes con trisomía 18 en mosaico

Hallazgos clínicos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	F	F	F	F	M
Complicaciones en el embarazo	+	+	-	-	+
Bajo peso al nacer	+	+	-	-	+
Microcefalia	+	+	+	+	+
Facies progeroide	+	+	-	-	+
Paladar ojival	+	+	PH	+	+
Pabellón auricular de implantación baja	+	+	-	-	-
Alteración en el pabellón auricular	+	+	+	+	+
Cardiopatía congénita	+	+	-	-	+
Pelvis hipoplásica	+	+	-	-	+
Manos empuñadas	+	+	+	+	+
Pies en mecedora	+	+	+	-	+
Uñas hipoplásicas	+	+	-	-	-
Hipertensión	+	+	+	-	+
Retardo global del desarrollo	+	+	+	+	+
Porcentaje de células con T18	34%	70%	9%	16%	13%
Metafasas estudiadas	35	30	65	38	52

F: femenino; M: masculino; PH: paladar hendido; T18: trisomía 18.

Posteriormente, *status* convulsivo tratado con fenitoína, insuficiencia respiratoria global y bloqueo auriculoventricular completo de segundo grado Mobitz II. Anemia moderada con tiempos de coagulación prolongados, hipoglicemia, hipoproteinemia, desequilibrio ácido-base y de electrolitos caracterizado por acidosis mixta, hipernatremia e hipopotasemia. Presentó un paro cardiorrespiratorio y falleció a los tres meses y 22 días.

### Caso 2

Recién nacido femenino evaluado por presentar RCIU grave y cardiopatía congénita. Madre de 43 años de edad, segunda gesta, embarazo complicado con hipertensión arterial en la última semana e hipomotilidad fetal. Nacimiento por cesárea a las 38 semanas, por circular de cordón umbilical y presentación podálica. Requirió reanimación cardiopulmonar avanzada por depresión neonatal moderada. El peso al nacer fue de 2200 g (P < 3) SDE -2,5 y la talla, de 44 cm (P < 3) SDE -4,1.

La ecocardiografía transtorácica al día de nacida evidenció una comunicación interauricular tipo *ostium secundum* de 6,4 mm, comunicación interventricular perimembranosa de 6,7 mm, persistencia de ductus arterioso de 4 mm e insuficiencia aórtica leve. Se inició un tratamiento con ibuprofeno y furosemida; posteriormente, furosemida, espironolactona, captopril y beta metildigoxina. La ecografía transfontanelar realizada al mes de edad mostró una asimetría de los ventrículos laterales que podía corresponder a una variante anatómica normal.

La evolución fue desfavorable; presentó, desde los 27 días de nacida, convulsiones tónicas con cianosis peribucal tratada con ácido valproico. Sufrió desnutrición grave, síndrome emético agudo con deshidratación y paro cardiorrespiratorio, y falleció a los dos meses.

### Caso 3

Lactante menor femenino evaluado por presentar dismorfias faciales (Figura 2). Madre de 27 años de edad, tercera gesta, embarazo simple. Nacimiento por cesárea a las 38 semanas. Requiere de maniobras de estimulación por depresión neonatal moderada. El peso al nacer fue de 2800 g (P 10-25) SDE -0,9 y la talla, de 46 cm (P 3) SDE -2,5. Presentó ictericia neonatal sin complicaciones.

La resonancia magnética cerebral al mes de edad evidenció ectasia de ventrículos laterales,

poligirias focales en el lóbulo parietal izquierdo y quiste subaracnoideo temporal izquierdo.

La sedestación fue a los 21 meses de edad; presentó astigmatismo moderado, paladar hendido, regurgitación y estreñimiento.

### Caso 4

Lactante mayor femenino evaluado por presentar retardo global del desarrollo. Madre de 28 años de edad, tercera gesta, embarazo simple, sin complicaciones. Nacimiento por vía vaginal, extrahospitalario, a las 39 semanas. El peso al nacer fue de 3120 g (P 25-50) SDE -0,1 y la talla, de 47 cm (P 3-10) SDE -1,8.

Presentó una convulsión a los siete días de nacida con succión débil, controlada con ácido valproico. La resonancia magnética nuclear reveló un amplio espacio aracnoideo en la región parietal, hidrocefalia e hipoplasia del cuerpo calloso. A los seis meses de edad, se evidenciaron elevaciones en la cifras de triglicéridos y colesterol, además de hipoglucemia e hiperuricemia. La ecografía renal a los nueve meses mostró enfermedad parenquimatosa. Al año de edad, presentó una infección respiratoria; el germen aislado en el cultivo fue *Pseudomonas aeruginosa*, el cual fue sensible a cefotaxima.

FIGURA 2. Se aprecia pelo ralo y escaso, hipertriosis en la región frontal, hendiduras palpebrales hacia arriba, puente nasal cóncavo, punta nasal bulbosa y narinas antevertidas, filtrum poco dibujado, labio superior fino e inferior evertido y retrognatia



### Caso 5

Lactante menor masculino evaluado por presentar dismorfias faciales. Primo hermano paterno con trisomía 21. Madre de 33 años de edad, primera gesta, embarazo gemelar bicorial y biamniótico, complicado con hipertensión arterial tratada. Nacimiento por cesárea a las 36 semanas. Fue hospitalizado por los diagnósticos de RCIU, ictericia tratada con fototerapia y persistencia de ducto arterioso de 1,9 mm con cierre exitoso por el tratamiento farmacológico. El peso al nacer fue de 1730 g ( $P < 3$ ) SDE -3,9 y la talla, de 41 cm ( $P < 3$ ) SDE -7,3.

La resonancia magnética nuclear cerebral a los cinco meses de edad evidenció retardo de la mielinización, brazos anteriores de los núcleos basales no acorde a la edad en maduración cortical, subcortical y sustancia blanca, ectasia de los ventrículos laterales y adelgazamiento del cuerpo calloso. Presentó criptorquidia izquierda grado I A y pie valgo bilateral congénito.

### DISCUSIÓN

Los individuos con la T18 en mosaico presentan un fenotipo muy variable que, en algunos casos, puede dificultar el diagnóstico.<sup>4</sup> Ante la presencia de múltiples anomalías congénitas y del desarrollo, se indica realizar el estudio citogenético, el cual permitirá confirmar el diagnóstico y precisar el tipo de alteración cromosómica.<sup>5</sup>

En ningún caso, se presentó consanguinidad parental y los estudios citogenéticos realizados a los padres fueron normales. En el caso 3, las dismorfias faciales fueron atípicas (*Figura 2*). Los casos 1 y 2 presentaron fenotipo similar con diferente porcentaje de células con T18. Por su parte, el caso 5, con un menor porcentaje de células con T18 que el caso 4, presentó un fenotipo más grave (*Tabla 1*). Con esto, se corrobora lo complejo en la correlación clínica. Además, no es posible predecir el porcentaje de células con T18 en las neuronas, gónadas u otros órganos que puede orientar esta correlación.<sup>1</sup>

La mayor serie de casos estudiados en la literatura incluyó a 33 individuos con T18 en mosaico; la mayoría de los individuos sobrevivieron a largo plazo. Sin embargo, esto

no ocurre siempre así. Además, 9/16 (56%) de los casos con menos de 50% de células trisómicas en leucocitos presentaron inteligencia normal. No obstante, 5/16 (31%) de los casos con más de 50% de células trisómicas en leucocitos presentaron inteligencia normal. Con ello, se resalta la dificultad de predecir la supervivencia e inteligencia sobre la base del estudio citogenético.<sup>1</sup>

La evaluación médica en la T18 debe ser interdisciplinaria con el objeto de brindar oportuna y completa atención médica. En todos los casos, se les brindó apoyo psicológico a los padres. Además, se ha asociado la T18 en mosaico con hepatoblastoma<sup>4,6,7</sup> y, en un caso, con linfoma de Hodgkin.<sup>2</sup> Es por esto por lo que, aparte de las evaluaciones realizadas, los pacientes deben ser seguidos por la Unidad de Oncología Pediátrica ante el posible riesgo de presentar cáncer.

La realización del estudio citogenético permite ofrecer un oportuno asesoramiento genético; presenta un riesgo de recurrencia menor de 1% en casos de trisomía en mosaico mientras que los padres no sean portadores de alteraciones cromosómicas o la edad materna no aumente este riesgo.

Esta es la mayor serie de casos presentada por una institución, lo que puede deberse a que es un centro de referencia del occidente de Venezuela, ya que los pacientes estudiados son procedentes de cuatro estados diferentes. ■

### REFERENCIAS

1. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues. *Am J Med Genet A* 2007;143A(5):505-17.
2. Motta S, Sala D, Sala A, et al. Hodgkin lymphoma in a patient with mosaic trisomy 18: First clinical observation. *Am J Med Genet A* 2016;170(3):777-80.
3. Banka S, Metcalfe K, Clayton-Smith J. Trisomy 18 mosaicism: report of two cases. *World J Pediatr* 2013;9(2):179-81.
4. Fernández KS, Baum R, Fung B, et al. Chemoresistant hepatoblastoma in a patient with mosaic trisomy 18 treated with orthotopic liver transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(3):498-500.
5. Fitas AL, Paiva M, Cordeiro AI, et al. Mosaic trisomy 18 in a five-month-old infant. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:929861.
6. Pereira EM, Marion R, Ramesh KH, et al. Hepatoblastoma in a mosaic trisomy 18 patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(4):e145-8.
7. Ahmad N, Wheeler K, Stewart H, et al. Hepatoblastoma in a mosaic trisomy 18 child with hemihypertrophy. *BMJ Case Rep* 2016;2016.pii: bcr2015211380.