

Trisomía 9p. Una breve descripción clínica, diagnóstica y terapéutica

Trisomy 9p. A brief clinical, diagnostic and therapeutic description

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a

RESUMEN

La trisomía del 9p se caracteriza por la duplicación de todo o de algún segmento del brazo corto del cromosoma 9. Es una de las anomalías autosómicas estructurales más frecuentes en recién nacidos. Esta región es relativamente pobre en genes, por lo que puede ser más compatible con la supervivencia. Se caracteriza por presentar retraso del crecimiento, psicomotor y mental, dismorfias cráneo-faciales, alteraciones esqueléticas, así como anomalías en el sistema nervioso central, cardiopatías congénitas y alteraciones renales en menor frecuencia. Para realizar el diagnóstico, debe desarrollarse el estudio citogenético mediante la técnica de banda G, y, si está disponible, se recomienda la hibridación por fluorescencia *in situ*, complementada por la hibridación genómica comparativa, para la mejor comprensión de la correlación genotipo-fenotipo. La evaluación debe ser interdisciplinaria, en la que se incluya un oportuno asesoramiento genético familiar y, con ello, las opciones terapéuticas disponibles y de forma precoz.

Palabras clave: trisomía 9p, diagnóstico, asesoramiento genético, tratamiento.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e473>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e473>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F. Trisomía 9p. Una breve descripción clínica, diagnóstica y terapéutica. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):e473-e476.

a. Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, 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: 11-9-2018
Aceptado: 25-3-2019

INTRODUCCIÓN

La trisomía del brazo corto del cromosoma 9 (9p) es una de las anomalías autosómicas estructurales más frecuentes en los recién nacidos.¹ Una posible explicación puede deberse a que esta región es relativamente pobre en genes, por lo que puede ser más compatible con la supervivencia.¹⁻³ Representa la cuarta trisomía autosómica en frecuencia después de las trisomías 21, 18 y 13.^{2,4}

Descrita por primera vez en cuatro pacientes por Rethoré et ál. en 1970¹⁻⁵ y, luego, delineada por Centerwall y Beatty-DeSana en 1975,⁴ es una

entidad clínicamente reconocible y, hasta la fecha, más de 200 casos han sido informados en la literatura.¹⁻⁶ Se caracteriza por la duplicación de todo (Figura 1) o de algún segmento del 9p.²

CLÍNICA

Se distingue por presentar retraso del crecimiento, psicomotor y mental. Entre las dismorfias cráneo-faciales, pueden exhibir microbraquicefalia,^{1-4,7} fontanela anterior amplia,^{2,7} hendiduras palpebrales hundidas, hacia abajo y afuera,^{1-3,7} hipertelorismo,^{1,2,3,8} raíz nasal prominente, punta nasal bulbosa,^{1,3,7,9} *filtrum* corto,³ comisuras labiales hacia abajo,^{1,7-9} micrognatia,^{2,7} pabellones auriculares de implantación baja,^{1,3} protuberantes y malformados.^{2,9} El cuello puede ser corto y ancho,³ se puede evidenciar cifoescoliosis,² lordosis,^{2,6} talla baja,³⁻⁵ de inicio pre- o posnatal,⁵ con frecuencia, asociado al retraso en la edad ósea,^{1,2,5} anomalías en las extremidades caracterizada por dedos cortos,^{1,10} clinodactilia del quinto dedo,⁹ uñas de los dedos de los pies hipoplásicas.¹ En menor frecuencia, pueden ocurrir anomalías en el sistema nervioso central,^{2,4,6,7} cardiopatías congénitas y alteraciones renales.^{2,4,6,7} Algunos estudios mostraron una asociación con hepatoblastoma,^{7,9,11} carcinoma hepatocelular,^{11,12} convulsiones, comportamiento autolesivo,⁸ disfagia,⁹ lupus eritematoso y presencia de queloides.⁸ En la Tabla 1,^{1-4,6,13} se muestran los hallazgos clínicos que pueden evidenciarse en la trisomía 9p con sus respectivas frecuencias.

Las alteraciones en el sistema nervioso central se deben estudiar, particularmente, en los individuos con epilepsia y alteraciones

de la migración neuronal.⁶ Entre otras, se describen la malformación de Dandy-Walker, ventriculomegalia, agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso^{14,15} y cisterna magna amplia.¹⁴

Además, se ha descrito la deficiencia de la hormona de crecimiento² y, menos frecuentemente, la deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.^{2,16} El tratamiento con la hormona de crecimiento humana recombinante puede ser considerado en los pacientes con trisomía 9p que presenten talla baja, teniendo en cuenta el grado de discapacidad intelectual y el potencial de inclusión social cuando se recomienda este tratamiento. No obstante, se deben realizar estudios adicionales para establecer los beneficios del aumento de estatura en este grupo de pacientes.⁵

ETIOLOGÍA

La trisomía parcial del 9p ocurre, en la mayoría de los casos, como resultado de la translocación recíproca parental entre el cromosoma 9 y otro autosoma.^{2,3,8} Por lo tanto, la heterogeneidad fenotípica se correlaciona con el tamaño variable del segmento duplicado (que produce la trisomía 9p) y la monosomía del otro segmento cromosómico.^{3,4,8} En menor proporción, se debe a una alteración genética espontánea (*de novo*), que ocurre por razones desconocidas en el desarrollo embrionario temprano, es decir, no transmitida por ninguno de sus progenitores.^{2,8}

Por lo anteriormente dicho, se puede dificultar la correlación genotipo-fenotipo por la presencia de pequeñas deleciones o duplicaciones que afectan a otros cromosomas en la mayoría de los casos informados de trisomía 9p.^{2,10} Estas alteraciones genéticas adicionales dificultan

comprender qué anomalías son causadas por la trisomía 9p y cuáles por los otros cambios cromosómicos.¹⁰ En algunos casos, un segmento extra del brazo largo del cromosoma 9 también puede estar presente.²

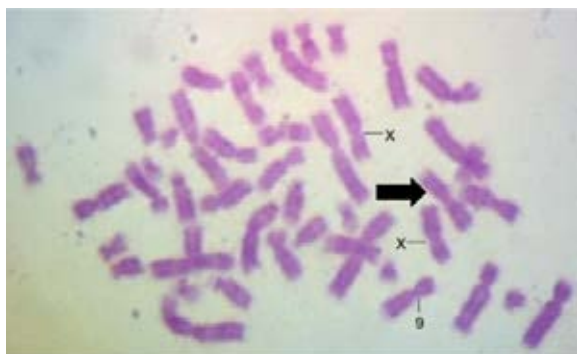
No obstante, la gravedad clínica está relacionada con la extensión del segmento duplicado en 9p.^{3,4} Los estudios de correlación de genotipo-fenotipo en casos de trisomía parciales

TABLA 1. Hallazgos clínicos en la trisomía 9p y su frecuencia en porcentaje^{1-4,6,13}

Hallazgo	Frecuencia (%)
Talla baja	99
Retraso en la edad ósea	99
Punta nasal bulbosa	95
Comisuras labiales hacia abajo	95
Braquidactilia	90
Clinodactilia	90
Braquimesodactilia	90
Alteración en el lenguaje	90
Pliegue transversal único	80-95
Retardo en la pubertad	70-90
Estrabismo	70-80
Filtrum corto	70-80
Hipertelorismo	70-80
Pabellones auriculares malformados y de baja implantación	70-80
Microbraquicefalia	70-75
Hipoplasia de falanges	70-75
Uñas hipoplásicas	70-75
Enoftalmos	60-70
Hendiduras palpebrales hacia abajo y afuera	60-70
Paladar ojival	60-70
Cuello corto y ancho	60-70
Hipotonía	60-70
Bajo peso al nacer	50-70
Cifoescoliosis	60
Lordosis	60
Retraso mental	60
Luxación de cadera	30-40
Hipoplasia cerebral	< 30
Hipoplasia cerebelosa	< 30
Ventriculomegalia	< 30
Agnesia e hipoplasia de cuerpo calloso	< 30
Quistes en plexos coroideos	< 30
Epilepsia	< 30
Cardiopatía congénita	25
Comunicación interventricular	25
Anomalia de Ebstein	10-20
Persistencia de ducto arterioso	10-20
Labio y paladar hendido	5
Pliegues epicánticos	NP
Labio superior fino	NP
Microrretrognatia	NP
Micropene	NP
Malformación renal	Infrecuente
Hernia umbilical	Infrecuente

NP: no precisado.

FIGURA 1. Estudio citogenético mediante banda G en una paciente femenina con duplicación completa del 9p, como se muestra en la flecha



de 9p sugirieron que la región crítica para el fenotipo se encontraba en 9p22 → p24, mientras que Christ et al. propusieron una región más corta en 9p22.1 → p23.³

Por su parte, la trisomía 9pter-p11 se asocia con características cráneo-faciales típicas,³ mientras que la trisomía 9p21.1-q22-32 se asocia con características cráneo-faciales más graves.² La trisomía 9pter → q11-13 muestra defectos esqueléticos y cardíacos, además de las características cráneo-faciales.³ La hendidura orofacial es un hallazgo infrecuente, y la región específica asociada a este hallazgo aún no se ha identificado claramente.¹⁰

Se ha sugerido que los efectos de dosificación de los genes ubicados en 9pter-q22 contribuyen a la etiología del ya comentado síndrome de Dandy-Walker.¹⁵ Por lo tanto, el efecto de dosificación de genes, junto con las influencias ambientales, pueden ser los responsables de las diversas anomalías presentes en el sistema nervioso central que se evidencian en esta entidad.¹⁴

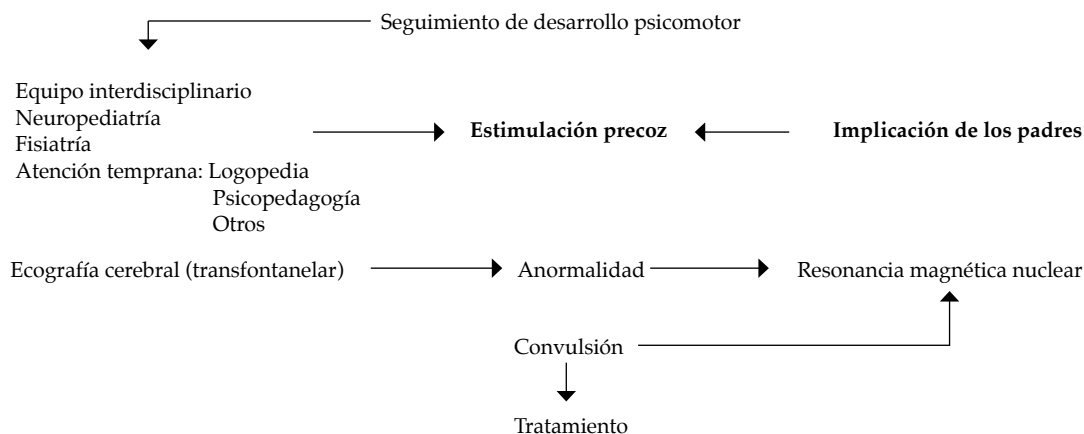
DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO

La orientación diagnóstica debe ir dirigida a confirmar la existencia de la cromosomopatía, inicialmente, a través del estudio citogenético mediante la técnica de banda G, y, si está disponible, se recomienda la realización de

hibridación por fluorescencia *in situ*,⁶ complementada por la hibridación genómica comparativa, la cual es una técnica más precisa para medir los cambios en el número de copias en todo el genoma. Este método permite determinar la región del cromosoma 9 y su tamaño, así como los otros implicados, lo que posibilita una comprensión más completa de las correlaciones genotipo-fenotipo.^{10,17} Ante la presencia de una alteración cromosómica estructural, estos estudios se deben realizar tanto al paciente como a los padres para identificar el origen de la translocación y garantizar, así, un adecuado asesoramiento genético. Si uno de los progenitores es portador, el riesgo de recurrencia varía del 2 % al 15 %.⁶

Entre las exploraciones básicas complementarias recomendables para definir la expresión fenotípica, se mencionan la ecografía cerebral (transfontanelar) y, en los casos en que se encuentre alguna anomalía o existan signos clínicos indicativos de anomalía estructural, como la convulsión, debería realizarse la resonancia magnética cerebral. En el tratamiento de las convulsiones, se indicará el fármaco más apropiado de acuerdo con el tipo de crisis. Además, se debe realizar el seguimiento del desarrollo psicomotor por un equipo interdisciplinario, en el que intervenga el neuropediatra, el fisioterapeuta y los distintos

FIGURA 2 Evaluaciones necesarias en un paciente con trisomía 9p⁶



Evaluaciones complementarias: tratamiento médico o quirúrgico

Oftalmología
Endocrinología: perfil tiroideo, hormona de crecimiento
Ortopedia y Traumatología
Oncología: seguimiento

Cardiología: electrocardiograma y ecocardiograma
Nefrología: ecografía renal
Radiología: radiografía de mano, ecografía abdominal
Genética médica: asesoramiento genético

profesionales del equipo de atención temprana, como el logopeda, psicopedagogo, entre otros. Es fundamental en su tratamiento la intervención sobre el retraso psicomotor a través de la estimulación precoz, que debe iniciarse lo más temprano posible. Por su parte, la implicación de los padres en ella resulta determinante para obtener los mejores resultados.⁶

Así mismo, debe realizarse la evaluación por Oftalmología, Cardiología, Endocrinología, Nefrología, Ortopedia y Traumatología y Radiología para evidenciar la presencia de la hipoplasia de falanges, entre otros, así como los seguimientos por los servicios de Oncología, Genética Médica y Pediatría, como se muestra en la Figura 2. El pronóstico es muy variable de acuerdo con el grado de retraso psicomotor, la aparición de convulsiones o la existencia de cardiopatía, que constituyen los factores más determinantes.⁶

CONCLUSIONES

La trisomía 9p, también conocida como síndrome de Rethoré, es una entidad clínica reconocible, y los hallazgos cráneo-faciales pueden considerar el diagnóstico.^{2,18} Se debe a la duplicación parcial o completa del 9p⁶ y es una entidad relativamente infrecuente compatible con la vida.⁵ No obstante, las alteraciones en el lenguaje, la deglución, pulmonares y nutricionales pueden afectar la calidad de vida.⁹ La variabilidad fenotípica parece depender del tamaño del desequilibrio genómico presentado en cada caso.⁵

Finalmente, poco se ha hecho referencia a los diagnósticos diferenciales de esta entidad, que son complejos, ante la amplia presentación clínica que puede exhibir. En este caso, se hace necesario descartar otras entidades cromosómicas, entre ellas, el síndrome de Turner, o génicas, como el síndrome de Smith-Magenis, en las que pueden coexistir alteraciones en el crecimiento, el desarrollo psicomotor, el coeficiente intelectual, el lenguaje, así como la presencia de dismorfias, trastornos esqueléticos y afectación en distintos órganos.

El objetivo de esta revisión es orientar el diagnóstico clínico y citogenético con métodos convencionales o moleculares disponibles, con la finalidad de brindar oportuno asesoramiento genético familiar y, con ello, las opciones terapéuticas disponibles y de forma precoz.⁶ ■

REFERENCIAS

- Bouhjar IB, Hannachi H, Zerelli SM, Labalme A, et al. Array-CGH study of partial trisomy 9p without mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(7):1735-9.
- Stagi S, Lapi E, Seminara S, Guarducci S, et al. Long-term auxological and endocrinological evaluation of patients with 9p trisomy: a focus on the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis. *BMC Endocr Disord*. 2014; 14:3.
- Guilherme RS, Meloni VA, Pérez AB, Pilla AL, et al. Duplication 9p and their implication to phenotype. *BMC Med Genet*. 2014; 15:142.
- Brambila-Tapia AJ, Neira VA, Vásquez-Velásquez AI, Jiménez-Arredondo RE, et al. Pure 9p trisomy derived from a terminal balanced unreciprocal translocation. *Genet Couns*. 2014; 25(3):289-97.
- Canton AP, Nishi MY, Furuya TK, Roela RA, et al. Good response to long-term therapy with growth hormone in a patient with 9p trisomy syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2016; 170A(4):1046-9.
- San Román Muñoz M, Herranz Fernández JL, Tejerina Puente A, Arteaga Manjón-Cabeza R, et al. Trisomía 9p. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(4):336-9.
- Martín-DeSaro MD, Valdés-Miranda JM, Plaza-Benhumea L, Pérez-Cabrera A, et al. Characterization of a complex chromosomal rearrangement involving a de novo duplication of 9p and 9q and a deletion of 9q. *Cytogenet Genome Res*. 2015; 147(2-3):124-9.
- Feng A, Dai X, Wang X, Gao Y, et al. Molecular genetic analysis of partial 9p trisomy in two Chinese families with mental retardation and facial anomaly. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2011; 31(4):570.
- Rossi NF, Gatto AR, Cola PC, Souza DH, et al. Oropharyngeal dysphagia and language delay in partial trisomy 9p: case report. *Genet Mol Res*. 2009; 8(3):1133-8.
- Jelin A, Perry H, Hogue J, Oberoi S, et al. Clefing in trisomy 9p patients: genotype-phenotype correlation using microarray comparative genomic hybridization. *J Craniofac Surg*. 2010; 21(5):1376-9.
- Schnater JM, Schouten-van Meeteren AY, Heins YM, Aronson DC. Hepatoblastoma in a patient with a partial trisomy 9p syndrome: a case report. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005; 156(1):77-9.
- Kitay-Cohen Y, Amiel A, Ashur Y, Fejgin MD, et al. Analysis of chromosomal aberrations in large hepatocellular carcinomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001; 131(1):60-4.
- De Pater JM, Ippel PF, Van Dam WM, Loneus WH, et al. Characterization of partial trisomy 9p due to insertional translocation by chromosomal (micro)FISH. *Clin Genet*. 2002; 62(6):482-7.
- Samanta D, Ramakrishnaiah R. Novel brain magnetic resonance imaging finding in a patient with trisomy 9p syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2015; 115(3):431-2.
- Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, Helmy NA, et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. *Genet Couns*. 2007; 18(1):29-48.
- Amasdl S, Natiq A, Elalaoui SC, Sbity A, et al. Insulin-like growth factor type 1 deficiency in a Moroccan patient with de novo inverted duplication 9p24p12 and developmental delay: a case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10(1):122.
- Al Achkar W, Wafa A, Moassass F, Liehr T. Partial trisomy 9p22 to 9p24.2 in combination with partial monosomy 9pter in a Syrian girl. *Mol Cytogenet*. 2010; 3:18.
- Concolino D, Cinti R, Moricca M, Andria G, et al. Centric fission of chromosome 9 in a boy with trisomy 9p. *Am J Med Genet*. 1998; 79(1):35-7.