

# Cromosoma 15 en anillo. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura

Miguel Amilachwari, Aida Falcón de Vargas, Pedro M. Sánchez,  
María E. Regalado de Amilachwari, Saúl Pérez.

Hospital de Niños J.M. de los Ríos. Caracas.

## RESUMEN

*Se analiza el fenotipo de una lactante con una aberración del cromosoma 15 en forma de anillo. El cariotipo mostró, con técnicas de bandas G, la presencia de un cromosoma monosómico anular. Se plantea un síndrome de novo. Sin una dismorfia característica, los datos clínicos sobresalientes fueron un retardo del crecimiento intrauterino, déficit del peso y la talla, microcefalia y un retardo psicomotor. Una miocardiopatía dilatada o congestiva con una comunicación interauricular del tipo foramen oval se describen por primera vez asociadas a la enfermedad. Se destaca la importancia de la correlación fenotipo cariotipo en este caso.*

**Palabras claves:** cromosoma 15; anular o en anillo; miocardiopatía dilatada.

## ABSTRACT

*We show phenotype of a patient with a ring chromosome 15 syndrome. The karyotype, with G band techniques, show the presence of annular monosomic chromosome, the novo aberration. No dysmorphism, the main clinical aspects are: intrauterine growth retardation, height and weight deficiency, microcephalia, variable psychomotor retardation. Atrial communication and congestive cardiomyopathy are for the first time associated with this illness.*

**Key words:** Chromosome 15; ring syndrome; congestive cardiomyopathy in

## INTRODUCCION

La primera descripción de esta aberración cromosómica fue hecha en 1963 por Turner (1). Jacobsen en 1966 asocia la presencia de microcefalia, retardo mental y un desarrollo emocional deficiente (2). Los dos primeros pacientes se identificaron con una técnica citogenética por marca en bandas R, los subsiguientes tres, por autorradiografías (1-5). Hasta el presente se tiene referencia en la literatura médica internacional de 12 casos con cromosoma 15 en anillo o anular, r(15) (6,7); éste es el primer caso reseñado a nivel nacional. Al estudiar los 2 primeros casos por bandas R, no se identificaron puentes rotos (4,5). Se presume que la alteración monosómica compromete una pequeña porción del brazo largo del cromosoma, es decir, una monosomía parcial 15 en forma de anillo (8). El cromosoma 15 difiere poco entre las diferentes especies de vertebrados, varía en el chimpancé por una inversión pe-

ricéntrica muy pequeña. Las localizaciones génicas son relativamente abundantes, puesto que hasta hoy se han confirmado 5 tipos (6). La patología en cuanto a expresividad fenotípica es pobre y representada particularmente por la trisomía 15 proximal y r(15). Existe un polimorfismo relacionado con la longitud variable del brazo corto y con las dimensiones del satélite (6). La totalidad de los casos reportados correspondieron a pacientes en edades pediátricas. No hay referencia de una incidencia familiar, ni la publicación de casos heredados; constituyendo una anomalía de novo. El cariotipo paterno, en los casos estudiados, fue normal (6,8). No se han descrito factores raciales, aunque predomina en la blanca. En cuanto al sexo, el número reducido de casos clínicos impide concluir con una afirmación estadísticamente corroborada. Nuestro caso constituye el primero con asociación

de una cardiopatía clínicamente establecida. Es nuestro interés reportar las características clínicas y evaluaciones paraclínicas de una lactante portadora de un síndrome cromosoma 15 en anillo, destacando la importancia de la correlación fenotipo cariotipo en la interpretación de trastornos cromosómicos de novo.

#### Presentación del caso clínico

Lactante femenina, de raza blanca, producto de un primer embarazo; madre de 34 años y 1,70 mt de talla (percentil 75-90 según Tanner), padre de 48 años y 1,72 mt de estatura (percentil 25-50). La historia familiar no presenta datos de interés genético. Padres no consanguíneos. Embarazo simple de 40 semanas de gestación, con adecuado control obstétrico; cesárea por una distocia de dilatación. Producto en presentación cefálica. Placenta muy pequeña. Apgar 9/9 al minuto y 5 minutos, respectivamente. Peso al nacer de 2.000 gr (< percentil 3), con una talla de 42 cm (< percentil 3). Sin antecedentes patológicos perinatales.

Enviada para estudio citogenético a la edad de 3 meses y 25 días por presentar una manifiesta baja talla. Para esa edad, paciente con peso de 2.800 gr (< percentil 3), talla 49 cm (< percentil 3) y circunferencia cefálica de 34,5 cm (< percentil 3). La exploración física reveló una fontanela anterior muy amplia con sutura sagital abierta hasta la metópica, abombamiento parietal. Frente amplia con glabella prominente. Aplanamiento del tercio medio de la cara, cejas poco pobladas y bien delimitadas hacia la cola. Hendiduras palpebrales pequeñas, profundas y sin desviaciones, hipertelorismo, leve estrabismo convergente. Punta nasal afilada, con ventanas nasales en anteversión y septum nasal central. Distancia nasolabial corta con filtro poco marcado. Labios finos con comisuras hacia abajo. Orejas algo asimétricas dando la impresión de ser de baja implantación. Pabellones auriculares bien formados (Figura 1). Cuello corto con redundante piel en la nuca. Tórax ancho, con predominio del diámetro antero-posterior. Escaso panículo adiposo (Figuras 2 y 3). Abdomen prominente (Figura 2). Turgor y elasticidad cutánea disminuidas. Con un retraso psicomotor moderado, especialmente en las áreas motoras finas adaptativas y motoras gruesas (según Denver) (9). Las preparaciones cromosómicas fueron obtenidas de linfocitos de sangre periférica por métodos convencionales y especiales de bandas (bandas "G" tripsina) y de alta resolución cromosómica.



Figura 1. Lactante 11 meses. Pabellón auricular con impresión de baja implantación.



Figura 2. Abdomen prominente por hepatomegalia congestiva. Escaso panículo adiposo. Edema tarsal bilateral.



Figura 3. Aspecto "en bolsa de tabaco" en la distrofia grave, región glútea. Lactante con 11 meses de edad.

sómica. Se examinaron un total de 50 metafases para un valor modal de 46. La fórmula fue de 46,XX,r(15), con una conclusión de cromosomas 15 en anillo o anular. La determinación de cromatina de Barr (técnica de azul de toluidina): 300 células en cada carrillo. Carrillo derecho con un 10%, contralateral con 10%, para un promedio de 10%. Los exámenes complementarios de rutina normales. Pruebas cualitativas en orina y sangre (aminoácidos por cromatografía en capas finas) negativas. Ecografía abdominal sin lesiones aparentes. Tomografía cerebral (sin contraste) normal.

Huesos sin alteraciones de las estructuras visibles. A los 6 meses de vida, edad ósea, y núcleos de osificación propios de un neonato.

Las determinaciones hormonales fueron, hormona tiroestimulante (TSH) por radioinmuno-ensayo 5  $\mu$ U/ml (valores normales (VN) 1-8); tiroxina en suero T4 11,4  $\mu$ g% (VN 6-12); T4 I (PBI) de 7,4  $\mu$ g% (VN 3,9 -8,0) y T3 por resina 30,5% (VN 25-35%). Hormona de crecimiento en suero por radioinmunoensayo basal de 11,4 ng/ml (VN 0-5).

A los 11 meses de edad, se asocia una disnea progresiva, agravada con la ingesta de alimentos (especialmente semisólidos), tos, irritabilidad, hiper-sudoración; un edema distal de miembros y quejido espiratorio se agregan en un lapso de 7 días. Hospitalizada de inmediato en una sala de emergencia con un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva. Al ingreso, el examen físico reveló un aspecto general moderadamente enfermo, acrocianosis discreta, polipnea y tiraje subcostal e intercostal. Pulso arterial más bien pequeño en amplitud. Palpación cardíaca: corazón agrandado y latido hipodinámico, sin percepción de frémito sobre el tórax. Hepatomegalia congestiva con crecimiento del borde ántero-inferior a unos 5 cm. debajo del reborde costal derecho. A la auscultación cardíaca, ausencia de soplos con ritmo de galope a tres tiempos. Los datos antropométricos siempre inferiores al percentil 3. Un manifiesto retardo de la dentición, retraso psicomotor y del lenguaje completaron los hallazgos del examen clínico.

Las series radiológicas de tórax mostraron una cardiomegalia global, con aumento de todas las cámaras, estando la aurícula y el ventrículo izquierdos específicamente dilatados; una apariencia de pedículo estrecho dada por las grandes arterias normales en contraste con la dilatación de la silueta cardíaca. Patrón vascular pulmonar de redistribución con imagen de edema pulmonar al momento de la hospitalización. Los hallazgos electrocardiográficos compatibles con una hipertrofia biventricular e hipertrofia auricular, esta última dada por ondas P altas y bimodales. La ecocardiografía en modo M y bidimensional confirmó una cavidad ventricular izquierda muy dilatada, con porcentaje de acortamiento sistólico y fracción de eyección, severamente disminuidos. Una evidente hipocinesia generalizada de las paredes del ventrículo izquierdo se observó en tiempo real con la ecocardiografía bidimensional, además de la comunicación interauricular del tipo foramen oval. Se establece por el Servicio de Cardiología un diagnóstico de miocardiopatía dilatada y se indica como tratamiento digoxina (10  $\mu$ g x kg x día), furosemida (1 mg x kg x día) y dinitrato de isorbitina (1 mg x kg x día) para la corrección de la descompensación cardíaca. Una leucocitosis moderada justificó de entrada el uso penicilina G cristalina.

Egresó a los 6 días en condiciones hemodinámicas estables, para volver a reingresar en varias oportunidades posteriores por cuadros severos de

insuficiencia cardíaca. Como paciente extrema se mantuvo siempre el tratamiento de los fármacos antes señalados en las dosis descritas por parte del servicio de Cardiología. Permaneció la paciente en control ambulatorio por los servicios de Pediatría y Recuperación Nutricional, además de Cardiología, hasta su fallecimiento por broncoaspiración a la edad de 15 meses.

### DISCUSION

Los datos clínicos observados en esta lactante concuerdan con los descritos en la literatura extranjera para el síndrome del cromosoma r(15). Si bien es cierto que no ha sido precisada una dismorfia facial o esquelética característica en esta aberración cromosómica, sus principales hallazgos físicos son (6): 1) Retardo del crecimiento intra-uterino con un peso al nacimiento promedio de 2.020 gr (6,8), siempre muy por debajo del percentil 3 (Tanner). 2) Persistencia de un retraso manifiesto de peso y talla, la estatura se sitúa entre  $< 4$  y  $< 2,5$  desviaciones estándar. 3) Todos los autores consultados coincidieron en la presencia de microcefalia (1-6), con un perímetro cefálico siempre muy por debajo del percentil 3 de acuerdo a las curvas de Tanner. 4) Retardo psicomotor leve a moderado, especialmente en las áreas motoras.

Las particularidades de los dermatoglifos en las huellas palmares y dactilares no son características como las descritas en otras anomalías cromosómicas. Se resalta la ausencia de una verdadera dismorfia. Las facciones son relativamente eumórficas, aparte de un discreto hipertelorismo y, sólo en una oportunidad, de un microrretrognatismo (6). Se observaron otros signos, pero sólo en una ocasión, vómitos en una niña, que acarrió inclusive una intervención quirúrgica en la que se demostró una hipertrofia pilórica; cutis laxo y con lesiones; cabellos lanudos y rebeldes; trastornos nerviosos de las extremidades inferiores (6). El retraso psicomotor y del lenguaje se asocian con este síndrome, siendo el grado de severidad variable en los pacientes reportados; todos coincidieron en un evidente retraso de la edad ósea y de la dentición (2-6). Se demuestra por primera vez una asociación del síndrome r(15) con enfermedad cardíaca, no así de los grandes vasos. La miocardiopatía dilatada, con su deterioro progresivo de la función sistólica del corazón, con aumento de los volúmenes ventriculares y dilatación de las cá-

maras cardíacas, constituyó un factor decisivo en la calidad de vida y pronóstico de sobrevivencia. El hallazgo de una comunicación interauricular tipo foramen oval permeable no revistió dificultad para confirmar su naturaleza congénita, no así como factor de sobrevida. Si bien se descartaron miocardiopatías primarias como la inducida por antraciclina (10), la excepcional enfermedad de Keshan (11,12) y otras secundarias, como las observadas en enfermedades por depósito de glucógeno, mucopolisacaridosis, patologías derivadas de la acumulación de lípidos, trastornos endocrinos o derivados de anomalías neuromusculares, es difícil demostrar si se trata de una miocardiopatía infantil (13-15) como entidad pura o una fibro-elastosis endocárdica o aun una miocardiopatía dilatada-fibroelastosis; esto último de acuerdo a la clasificación sugerida por Zarco y col (16). El informe del "WHO/ISF task force" (17) encuadra simultáneamente la fibro-elastosis endocárdica con la miocardiopatía familiar en el grupo de las miocardiopatías inclasificables (13,14). En las formas más evolucionadas de la miocardiopatía dilatada, como sucedió en la paciente, existió un bajo gasto permanente, con alteración funcional del ventrículo derecho y, eventualmente, hipertensión pulmonar, situación última que agravó el pronóstico. La incidencia de trombos en niños menores de 2 años portadores de miocardiopatía congestiva es escasa, situación corroborada en las diferentes ecocardiografías practicadas. La incidencia en niños mayores de 2 años de edad aproximadamente del 75% (18). Es probable que bajo el concepto de miocardiopatía dilatada coexistan diferentes procesos, cuya etiopatogenia hubiera sido progresivamente individualizada en el curso de la evolución, aun cuando su clínica y fisiopatología intrínseca sean similares. No está suficientemente probado que la miocarditis viral evolucione hasta la miocardiopatía dilatada, sólo en algunas miocardiopatías dilatadas de evolución rápida se ha demostrado un título de anticuerpos al virus Coxsackie B más elevados que en testigos normales (19,20). Los valores cuantitativos para anticuerpos al virus Coxsackie B fueron negativos en la paciente. No se llegó a demostrar una anomalía de la inmunidad celular, en particular una carencia de la acción supresora de los linfocitos.

En la actualidad la evaluación citogenética, ya sea por técnicas convencionales o especiales de

banda y de alta resolución cromosómica constituyen el procedimiento fundamental para un diagnóstico de certeza. El asesoramiento genético, destacando la importancia de un estudio citogenético a los padres y amniocentesis para estudio cromosómico del líquido amniótico en cada una de las futuras gestaciones, debe servir de horizonte para el personal médico involucrado en el manejo multidisciplinario de estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Turner B. Cytogenetic studies in mental retardation. *Proc Aust Ass Neurol* 1963;1:41-54.
2. Jacobsen P. A ring chromosome in the 13-15 group associated with microcephalic dwarfism, mental retardation and emotional immaturity. *Hereditas* 1966;55:188-191.
3. Emberger JM, Rossi D, Jean R, Bonnet H, Dumas R. Etude d'une observation de chromosome du groupe 13-15 en anneau (46,XY,15r). *Humangenetik* 1971;11:295-299.
4. Forabosco A, Dutrillaux B, Vazzoler G, Lejeune J. Chromosome 15 en anneau: (15). Identification par dénaturation ménagée. *Ann Génét* 1972;15:267-270.
5. Stoll C, Juif JG, Luckel JC, Lausecker C. Ring chromosome 15: r(15). Identification by R banding. *Humangenetik* 1975;27:259-262.
6. De Grouchy J, Turleau C. *Clinical Atlas of Human Chromosomes*. New York, Mosby Co 2° ed. 1984;186-187.
7. Yunis E, Leibovici M, Quintero L. Ring (15) chromosome. *Hun Génét* 1981;57:207-209
8. Yunis JJ. *New chromosomal syndromes (Chromosomes in Biology and Medicine)*. New York. Academic Press Inc 1977: 328-329.
9. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 1967;71:181-191.
10. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;88:168-173.
11. Van Vleet JF, Ferrans VJ, Ruth GR. Ultrastructural alteration in nutritional cardiomyopathy of selenium-vitamin E deficient swine. I. Fiber lesions. *Lab Invest* 1977; 37:188-191.
12. Van Vleet JF, Ferrans VJ, Ruth GR. Ultrastructural alterations in nutritional cardiomyopathy of selenium-vitamin E deficient swine. II. Vascular lesions. *Lab Invest* 1977;37:201-205.
13. Amini M, Bosman C, Marino B, Histiocytoid cardiomyopathy in infancy: a new hypothesis?. *Chest* 1980;77:556-559.
14. Bruton D, Herdson PB, Becroft DN. Histiocytoid cardiomyopathy of infancy: an unexplained myofibre degeneration. *Pathology* 1977;9:115-121.
15. Ferrans VJ, Mc Allister HA, Jr Haes WH. Infantile cardiomyopathy with histiocytoid change in cardiac muscle cells. Report of six patients. *Circulation* 1976; 53:708-712.
16. Zarco P, Bañuelos C, Salva J, Gómez M, Dighero H, Torres C, Farina J, Aragonello P. *Miocardopatías*. Barcelona, Jano 1981:469-475.
17. WHO/ISFC. Task force on definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1981;64:437-438.
18. Maron BJ, Roberts WC. Cardiomyopathies in the first decades of life. En *Pediatric Cardiovascular Disease*, Engle ME, Brest A (eds). FA Davis, Filadelfia 1981:35-34.
19. Cambridge G, Mc Arthur CG, Wasterton AP, Goodwin JF, Oakley CM. Antibodies to Cocksackie B viruses in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1979; 41:692-695.
20. Kawai C, Matsumori A, Kitana J, Takatsu T. Viruses and the heart viral myocarditis and cardiomyopathy. En *Progress in Cardiology* n° 7, Yu P. Goodwin J (eds). Lea and Febriger, Filadelfia 1978:141-159.

Solicitud de sobretiros: Dr. Miguel Amilachwari B. Apartado de correos 76858 El Marqués. Caracas. Venezuela.