

HALLAZGOS CLÍNICOS Y CITOGENÉTICOS EN TRISOMÍA 13 (SÍNDROME DE PATAU) REPORTE DE 9 CASOS

Minerva León de Pérez (*), José Quero Velazco (*), Frank Hammond F (*), Pedro Estrada C (*),
Minerva Pérez L (*), Jean C Pérez L (*), Arfel Pérez R (*), Isamar Piña de Castro (*).

RESUMEN

Objetivo: Establecer una correlación fenotipo-cariotipo de la trisomía 13 o Síndrome de Patau y comparar los hallazgos clínicos y citogenéticos con los casos reportados en la literatura.

Casos clínicos: Reportamos 9 casos, 6 con trisomía 13 libre y homogénea, 1 con trisomía 13 por translocación y 2 con trisomía 13 por mosaico cromosómico. Se trata de 5 hembras y 4 varones con edades comprendidas entre 2 días y 10 años, producto de gestaciones entre 36 y 39 semanas. El peso promedio al nacer fue de 3000 g y la talla de 50 cm. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron: Respiración irregular con períodos de apnea y cianosis, polidactilia en manos y pies, hemangiomas en piel, pabellones auriculares displásicos de implantación baja, microcefalia, nariz ancha y bulbosa y cardiopatía congénita en 7 casos (3 con Comunicación Interventricular, 2 con Tetralogía de Fallot y en 2 no se precisó el tipo de cardiopatía) y convulsiones. El estudio citogenético realizado en linfocitos de sangre periférica según técnicas convencionales evidenció 47, XX + 13 ó 47, XY + 13 en 6 casos, en 1 caso 46, XX, t (13;14) mat, inv 2 (p11.q13)pat ; el cariotipo de la madre 45, XX, t (13;14) y el del padre 46, XY, inv 2 (p11. q13), y 2 casos con mosaico cromosómico uno 46,XY/47, XY + 13 (76%; 24%) y el otro 46, XX / 47, XX + 13 (60%;40%). Dos de los casos sobreviven y actualmente tienen 5 y 10 años, el menor con retardo psicomotor severo y el mayor con retardo psicomotor leve y conducta autista, el resto de los casos falleció entre los 3 días y 3 meses de edad. Conclusiones: La mayoría de los hallazgos clínicos típicos de la trisomía 13 estaban presentes en estos casos. Con base en nuestras observaciones, no podemos decir que todos los pacientes con trisomía libre y homogénea del cromosoma 13 sean más afectados que aquellos que presentan mosaicos cromosómicos para el Síndrome de Patau. **Arch Venez Pueric Pediatr 69 (3): 91 - 95.**

Palabras claves: Trisomía 13 - trisomía 13 por translocación - mosaico cromosómico del 13 - Síndrome de Patau

SUMMARY

Objective: The purpose of the study was to establish the phenotype - karyotype correlation in trisomy 13, Patau Syndrome and compare the clinical and cytogenetic features with those reported in the medical literature.

Clinical Report: We report 9 cases, 6 with trisomy 13 free and homogeneous, 1 with trisomy 13 by translocation and 2 with trisomy 13 by chromosome mosaicism. There were 5 females and 4 males with ages between 2 days and 10 years. The gestational age was between 36 and 39 weeks. The average weight and length at birth was 3000g. and 50 cm. The clinical features in order of frequency were: Irregular respiration with periods of apnea and cyanosis, polydactyly on hands and feet, skin hemangiomas, dysplastic low set ears, microcephaly, wide nose, congenital cardiopathy in 7 cases (3 with intraventricular communication, 2 with Tetralogy of Fallot and 2 without precise diagnosis) and convulsions. The cytogenetic study was done in peripheral blood following conventional techniques and showed 47, XX + 13 or 47, XY + 13 in 6 cases, 2 cases with 46, XY / 47, XY + 13 (76%; 24%) and 46, XX / 47, XX + 13 (60%; 40%) and 1 case with 46, XX, t (13;14) mat, inv 2 (p11. q13) pat, the mother's karyotype was 45, XX, t (13; 14) and the father's was 46, XY, inv 2 (p11. q13). Two cases are still alive and have 5 and 10 years old with severe psychomotor retardation the youngest and slight mental retardation and autism the oldest, the rest of cases died between 3 days and 3 months of age. Conclusion: Most of the typical features of trisomy 13 were present in these cases. Based on our observation we may conclude that not all patients with trisomy free and homogeneous of chromosome 13 are more affected than those who have mosaicism. **Arch Venez Pueric Pediatr 69 (3): 91 - 95.**

Key words: Trisomy 13, trisomy 13 translocation, trisomy 13 mosaicism, and Patau Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Patau es una de las trisomías autosómicas viables más severas, con una sobrevivencia de 3 días aproximadamente (1). Fue descrita por Patau y col. en 1960 y es menos frecuente que la trisomía 21 o Síndrome de Down y que la trisomía 18 o Síndrome de Edwards. El síndrome de Patau es causado por la presencia de un cromosoma 13 adicional, el cual es un cromosoma acrocéntrico mediano. La

trisomía 13 libre es la forma citogenética más frecuente. Se observa en el 80% de los casos. La trisomía 13 por translocación se forma por una fusión céntrica entre dos cromosomas acrocéntricos (Translocación Robertsoniana) y ocurre entre un cromosoma 13 y uno del Grupo D (13,14,15), generalmente un cromosoma 14 t (13;14), o entre los cromosomas 21 y 22, o entre dos cromosomas 13 t (13;13). Estas translocaciones pueden aparecer como translocaciones nuevas (de novo) o ser heredadas de uno de los progenitores, el cual sería portador balanceado de la translocación. El Síndrome de Patau por mosaico cromosómico es raro y está asociado a menor grado de severidad. El riesgo teórico de recurrencia para trisomía 13 libre es aproximadamente de 0,5%, por translocación robertsoniana es de 33% y puede llegar a ser del 100% en aquellos casos cuando la translocación ocurre entre dos cromosomas 13, t (13; 13) (1,2,3,4) El Síndrome de Patau es una enfermedad cromosómica

(*). Unidad de Genética Médica departamento de patología Decanato de Medicina universidad centro-occidental Lisandro Alvarado Barquisimeto.

Para correspondencia dirigirse a Minerva León de Pérez Unidad de Genética Médica Decanato de Medicina. Universidad Centro-occidental "Lisandro Alvarado" (UCLA) Avenida Liberador con Avenida Andrés Bello. Email: minervaleon@ucla.edu.ve telef.: (0251)259.1846. fax.:(0251)259.1918. (0251)254.0305. (0251)441.4111. (0414)520.2771.

rara, estimándose su frecuencia en los Estados Unidos de 1 en 8.000-12.000 nacidos vivos. Es más frecuente en hembras que en varones. Presenta variabilidad en su expresión clínica y los hallazgos clínicos más frecuentes son: Deficiencia mental severa, holoprosencefalia que origina daño neurológico severo y defectos en el desarrollo de estructuras de la parte media y superior de la cara tales como: hipotelorismo, microftalmia, ausencia o malformación de la nariz, probosis, labio y paladar hendidos; otros hallazgos clínicos son: Polidactilia, flexión de los dedos, microcefalia, escara en cuero cabelludo, onfalocele, hernias, labio y paladar hendidos, cardiopatía congénita y malformaciones renales. El Síndrome de Patau es generalmente reconocido al nacer (5).

El 80 % de los pacientes presentan cardiopatía congénita, siendo las más frecuentes persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular, comunicación interauricular y dextrocardia (6).

La presencia de historia previa de anomalías cromosómicas, edad materna avanzada y hallazgos ecográficos de malformación tales como anomalías cardíacas, onfalocele, anomalías renales y labio y paladar hendidos nos hacen sospechar del síndrome en etapa prenatal.

Hay un número significativo de casos de trisomía 13 en productos de abortos espontáneos y mortinatos. La tasa de mortalidad neonatal es muy alta. (6).

La sobrevida media es de 2,5 días, pero se han visto casos que han sobrevivido hasta los 9 años de edad (7). Las causas más comunes de muerte son: Insuficiencia cardíaca (69%), cardiopatía congénita (13%), neumonía (4%). (1,5,6)

PACIENTES Y MÉTODOS

En la Consulta de Genética Médica que funciona en el

Departamento de Patología del Decanato de Medicina de la UCLA, fueron diagnosticados nueve casos de Trisomía 13 entre Febrero de 1980 y Marzo de 2003, referidos del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Antonio María Pineda y del Servicio de Pediatría del Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga. A todos estos pacientes se les realizó historia clínica con su correspondiente exploración física y exámenes complementarios, valoración cardiovascular, oftalmológica, estudios radiológicos y citogenéticos.

El estudio citogenético se realizó en cultivo de 72 horas de sangre periférica según una modificación del método de Moorhead y col (8). Se colorearon 2 láminas de cada paciente con coloración de bandas G Wright según la técnica de Sánchez (9). En cada caso se analizaron un mínimo de 20 metafases.

De los nueve casos estudiados, existe un predominio en un 55,5% (5 casos) para el sexo femenino y 44,5 % (4 casos) para el masculino. La edad promedio de gestación fue de 37,6 semanas, con mayor frecuencia de partos a término (el rango varía entre 35 y 40 semanas de gestación). El peso promedio al nacer fue de 2.750 g y la talla 48 cms., con rangos que varían ampliamente entre los 2.500 a 3.900 g. y 45 a 50 cms., respectivamente. La edad materna promedio es de 29 años (rango 19-37 años) y la edad paterna promedio es 30 años (rango 22-37 años). La sobrevida entre los fallecidos fue de 69,28 días variando ampliamente entre 3 y 210 días (7 meses). Los casos 8 y 9 sobreviven y actualmente cuentan con 5 y 10 años de edad respectivamente (Cuadro 1).

Los hallazgos clínicos más frecuentes en orden de frecuencia fueron: Respiración irregular con períodos de apnea y cianosis, polidactilia en manos y pies, cardiopatía congénita, hemangiomas en piel, convulsiones, micrognatia y

Cuadro 1: Diagnóstico citogenético de Síndrome de Patau antecedentes prenatales, obstétricos, neonatales, sexo y sobrevida 1980 - 2003

Caso N°	Edad	Sexo	Edad Gestacional semanas	Peso al nacer g	Talla al nacer cms	Edad		Sobrevida días
						Madre años	Padre años	
1	RN	F	36	2.540	48	33	23	47
2	RN	F	38	2.800	47	37	36	80
3	RN	M	39	3.200	50	24	26	10
4	6 meses	M	37	2.500	45	29	37	210
5	RN	F	38	3.000	49	25	39	45
6	RN	M	39	2.640	50	19	22	3
7	2 meses	F	35	2.200	46	34	29	90
8	5 años	F	37	2.990	47	30	31	Viva
9	10 años	M	40	3.900	50	30	33	Vivo

microftalmia. En 3 casos se presentó escara en cuero cabelludo, criptorquidia, hoyuelos preauriculares e hipertelorismo ocular. En 2 casos se detectó labio leporino y paladar hendidos, pie equino varo, mamelones preauriculares y glaucoma congénito. Las malformaciones menos frecuentes y que se presentaron en forma aislada en 6 de los pacientes

fueron: Coloboma del iris, agenesia de úvula, estenosis uretral, hidronefrosis, riñón poliquístico y clinodactilia del V dedo.(Cuadro 2).

Todos los que presentaron trisomía 13 libre, casos 1, 2, 3, 4, 6 y 8 presentaron la fascies características del Síndrome de Patau (Figuras 1 y 2).La trisomía libre y homogénea se

Cuadro 2: Diagnostico citogenético de Síndrome de Patau Hallazgos clínicos 1980-2003

HALLAZGOS CLINICOS	N° de Casos									Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Respiración irregular	X	X	X	X	X	X	X	X		8
Periodo de apnea y cianosis	X	X	X	X	X	X	X	X		8
Polidactilia en manos y pies	X	X	X	X	X	X	X			7
Cardiopatía congénita	X	X			X	X	X	X	X	7
Hemangiomas en piel	X	X		X	X	X		X	X	7
Pabellones auriculares displásicos	X	X		X	X	X				5
Convulsiones		X	X	X	X		X			5
Nariz ancha y bulbosa	X		X	X		X		X		5
Microcefalia	X			X	X		X	X		5
Micrognatia	X	X		X	X					4
Sindactilia de manos y/o pies		X	X		X			X		4
Criptorquidia			X	X		X			X	4
Hernia umbilical y epigástrica		X		X	X		X			4
Implantación baja de pabellones auriculares		X	X			X				3
Escara en cuero cabelludo		X		X	X					3
Hoyuelos preauriculares		X		X	X					3
Hipertelorismo ocular	X	X	X							3
Paladar Ojival	X				X		X			3
Microftalmia		X	X					X		3
Puente nasal ancho y plano	X		X							2
Pie equino varo bilateral		X	X							2
Mamelones preauriculares		X			X					2
Glaucoma congénito				X	X					2
Labio leporino y paladar hendidos		X			X					2
Hipotelorismo ocular								X	X	2
Coloboma del iris					X					1
Agenesia de la Úvula			X							1
Estenosis Uretral	X									1
Clinodactilia V dedo		X								1
Hidronefrosis					X					1
Riñón poliquístico						X				1
Conducta autista									X	1



Figura 1: Caso No 1 Edad 6 días, microcefalia, hipertelorismo ocular, puente nasal ancho y plano, nariz ancha y bulbosa, micrognatia, polidactilia en mano derecha.



Figura 2: Caso 3 Edad 2 días, hipertelorismo ocular, microftalmia, nariz ancha y bulbosa

observó en 6 casos (67%), el cariotipo de los casos 1, 2 y 8 fue 47, XX + 13, el de los casos 3, 4 y 6 fue 47, XY + 13. El caso 5 presentó trisomía 13 por translocación (11%), el cariotipo fue 46, XX, t(13; 14) mat, inv 2 (p11 q13) pat; el cariotipo de la madre 45, XX, t(13; 14) y el del padre 46, XY, inv 2 (p11 q13). Dos casos fueron mosaicos cromosómicos (22%) 46, XX / 47, XX + 13 (60%,40%) el caso 7 y 46, XY / 47, XY + 13 (76%, 24%) el caso 9. (Figura 3)

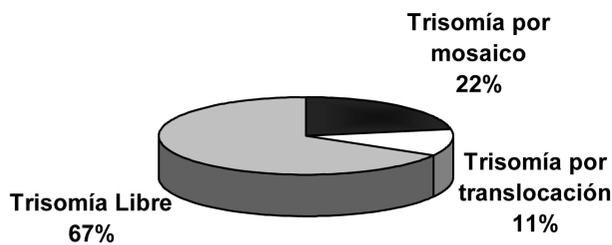


Figura 3: Cariotipos de los casos clínicos presentados.

DISCUSIÓN

Con relación a la etiología del síndrome de Patau, se estima que el trastorno de la disyunción en la meiosis materna y/o paterna es la causante de la trisomía 13 libre, la trisomía 13 por translocación puede ser heredada de un progenitor portador de una translocación balanceada o puede presentarse de novo y en la trisomía 13 por mosaico cromosómico ocurre una no disyunción del cromosoma 13 en mitosis posterior a la formación del cigoto. No se conoce el mecanismo por el cual esta aberración cromosómica afecta tantos órganos y sistemas, pero, como en otros casos de trisomías, por ejemplo en la trisomía 18 (17), las manifestaciones por exceso de material cromosómico son cruciales en la alteración embriogénica. Lo más significativo, es que sus rasgos fenotípicos son muy constantes y característicos, lo que permite sospechar del diagnóstico sólo con un buen examen físico.

La Trisomía 13 por mosaico cromosómico es rara y ocurre en el 5% de todas las trisomías del cromosoma 13 (4). Hay variabilidad en la expresión clínica. De los casos revisados en la literatura (2, 3, 4) se observa que los pacientes pueden mostrar desde inteligencia normal hasta retardo mental severo. La dismorfía facial es mínima en unos casos y en otros hay labio y paladar hendidos; la holoprosencefalia y polidactilia son menos frecuentes; existe muy poca correlación entre el porcentaje de células trisómicas y el fenotipo del paciente, esto depende de la proporción relativa de líneas celulares trisómicas o normales presentes en estadios críticos para el desarrollo de los diferentes tejidos; también influye la edad del paciente en el momento en que se realiza el estudio citogenético, ya que, a mayor edad, menor será la expresión citogenética de las células trisómicas (2). En la literatura se publican casos con inteligencia normal y expresión clínica leve con 28 a 35% de células trisómicas en contraste con pacientes con retardo mental y manifestaciones fenotípicas de trisomía, 13 y de 10 a 15% de células trisómicas (2).



Figura 4: Caso N° 9 10 años de edad. Hemangioma frontal, hipertelorismo ocular Retardo en el lenguaje, conducta autista.

En nuestros casos hubo expresión clínica menos severa en el caso 9 con trisomía 13 por mosaico cromosómico cuyo cariotipo fue 46, XY / 47, XY + 13 (76%; 24%) que aún vive y cuenta con 10 años de edad, es autista y tiene retardo mental leve. Pesa 45 Kg. (97 Po.) Mide 1,36 mt. (< 3er Po) CC 53 cm. (50 Po.), con un rostro armónico, sólo un discreto hipotelorismo ocular, cardiopatía congénita: Comunicación Interauricular (OS) y Coartación de la Aorta, corregidos a los 6 años, criptorquidia e hipoplasia de escrotos y micropene. (Figura 4). Mientras que el otro caso mosaico cromosómico (caso 7) el cuadro clínico fue más severo y falleció a los 3 meses de edad, su cariotipo fue 46, XX / 47, XX + 13 (60%; 40) y presentaba: Respiración irregular, periodos de apnea y cianosis, convulsiones, microcefalia, hernia umbilical y epigástrica, paladar ojival, cardiopatía congénita no precisada y polidactilia en manos y pies.

El caso 8 con trisomía 13 libre tiene 5 años de edad, presenta retardo mental severo, respiración irregular, periodos de apnea y cianosis, microcefalia, microftalmia, hipotelorismo, nariz ancha y bulbosa, hemangiomas en piel, cardiopatía congénita: comunicación interauricular y dextroversión, polidactilia en manos y sindactilia parcial con hendidura medial, en pie izquierdo. No pudimos descartar mosaico cromosómico en otros tejidos. Además, hay un caso reportado de trisomía 13 libre en un varón de 9 años de edad con retardo mental severo (7)

El resto de los casos fallecieron antes de los 7 meses de edad, como ha sido reportado previamente, Taylor (10) reportó una sobrevivida media de 89,2 días en 74 casos, Magenis et al. (3) de 178 casos de trisomía 13 revisados, encontraron que el 86% murió durante el primer año de vida. Hay reportes de casos aislados que sobrevivieron menos de 5 años de edad (11, 12, 13), pero aparentemente en ninguno se excluyó el mosaico cromosómico realizando el estudio citogenético en más de un tejido.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Patau se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino, relación 5 hembras: 4 varones.

La mayoría de los hallazgos clínicos típicos de la trisomía 13, como dificultad respiratoria con apnea y cianosis, microcefalia, microftalmia, puente nasal ancho, nariz ancha y bulbosa, labio leporino, paladar hendido, pabellones auriculares displásicos de implantación baja, cardiopatía congénita y polidactilia en manos y pies, estaban presentes en estos casos con variabilidad en la expresión clínica, como previamente se ha reportado. (2, 3, 4, 7, 10, 14, 15, 16).

Con relación a los hallazgos citogenéticos la trisomía 13

libre fue la más frecuente, seguido por el mosaicismo cromosómico.

Con base en nuestras observaciones, no podemos decir que todos los pacientes con trisomía libre y homogénea del cromosoma 13 sean más afectados que aquellos que presentan mosaicos cromosómicos para el Síndrome de Patau.

REFERENCIAS

1. Best Robert and James Stallworth. Patau Syndrome. 2004. Available at http://author.emedicine.com/ped/topic_1745.htm
2. Delatycki M. and Gardner R. Three Cases Of Trisomy 13 Mosaicism and a Review Of The Literature. *Clinical Genetics* 1997; 51:403 – 407.
3. Margenis RE, Hecht F, Milham S, Trisomy 13 (D) Síndrome studies on parental age, sex, ratio, and survival. *J Pediatrics* 1998; 73: 222 –228.
4. Petit P, Fryns JP. Normal/Trisomy 13 Mosaicism In 38 Year Old Male. *Ann Genet* 1994; 5: 313 – 314.
5. Smith DW. *Recognizable Patterns Of Human Deformation*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1981 p 18- 23
6. De Grouchy J. Turleau C. *Clinical Atlas Of Human Chromosomes*. John Wiley & Sons Editor. New York 1997 p. 126 – 141
7. Cowen J, Walker S, Harris F. Trisomy 13 and extended survival. *J Med Genet* 1979;16:155-157
8. Moorhead PS. Nowel PC. Mellmann WJ. Battips DM. Hungerford DA. *Chromosome Preparation of Leucocytes Cultured From Human Peripheral Blood*. *Exp cell Res*. 1960; 20:613-616
9. Sanchez O. Escobar JI. Yunis JJ. A Simple Banding Technique. *Lancet* 1971 ; 2:971-972
10. Taylor AI. Autosomal trisomy syndromes: A detailed study of 27 cases of Edwards's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *J Med Genet* 1968; 5:227-252
11. Smith DW. Autosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:1055-1077
12. Mankinen CB, Sears JW Trisomy 13 in a female of over 5 years of age. *J Med Genet* 1976;13: 157-161
13. Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet* 1978;15:48-60
14. León de P M, Hammond F, Quero J, Ottolina N, Pérez JC , Pérez MC Hallazgos clínicos y citogenéticos en trisomía 13 (Síndrome de Patau) Reporte de 6 casos. *Act Cient Venez* 1999; 50 (2): 359.
15. Fernández de Canache M, Gutiérrez CV, León de Pérez M, Díaz Durán T. Trisomía 13 o Síndrome de Patau Presentación de un Caso. 2004 Disponible en www.dogvzla.org/dyncat.cfm?catid=2814-57k-ResultadoSuplementario
16. León de Pérez M . Quero V José, Pérez L M. Pérez R.A Pérez L J Adrian T.V. Trisomía 13 por Translocación. Reporte de 2 Casos. *Act Cient Venez* 2004; 53 (1): 12 Hammond F, León de P M , Ottolina N, Colina B, Herrera J, Siritt. Síndrome de Edwards (trisomía 18). *Arch. Ven. Puer. y Ped.* 1981; 44: 267-280.