

José Abel Pérez-Castillo^{1a}, Mariana Reyes-Rosales^{2b}, Héctor Rodrigo Cardoso-Enciso^{3c}, José Luis Rodríguez-Cuevas^{4d}

Resumen

Introducción: la trisomía del brazo corto del cromosoma 9 (9p) es la cuarta cromosopatía más frecuente. Se trata de una anomalía estructural autosómica, parcial o completa, del brazo corto del cromosoma 9. Generalmente es causada por una translocación recíproca parental entre el cromosoma 9 y otro autosoma, es poco frecuente la alteración genética espontánea (*de novo*). Presenta gran variabilidad fenotípica debido al tamaño variable del fragmento de cromosoma involucrado.

Caso clínico: presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de trisomía del brazo corto del cromosoma 9 con un cariotipo con un complemento cromosómico 46,XX,add(9)(p24), interpretándose como un fragmento cromosómico adicional en el cromosoma 9p. Se realizó estudio de microarreglo, el cual reportó que la región 9p24.3-p13.1 se encuentra en triple dosis, lo que corresponde a una trisomía parcial 9p o síndrome de Rethoré, la cual es una entidad de baja prevalencia, con una expresividad y pronóstico variable. En el presente caso, el hallazgo de un soplo y diagnóstico de estenosis de la válvula pulmonar fue el abordaje inicial; la cardiopatía descrita en nuestra paciente no ha sido reportada en la literatura como parte del cuadro clínico, provocando que no fuera una sospecha diagnóstica de forma inicial.

Conclusión: a pesar de tener descrito un fenotipo ya definido, se deben considerar otros datos clínicos que no estén documentados, y al encontrarse nueva evidencia clínica, reportarse y con ello lograr ampliar el fenotipo para un diagnóstico oportuno.

Abstract

Background: Trisomy of the short arm of chromosome 9 (9p) is the fourth most common chromosomopathy. It is a partial or complete autosomal structural anomaly of the short arm of chromosome 9. It is generally caused by a reciprocal parental translocation between chromosome 9 and another autosome; spontaneous genetic alteration (*de novo*) is rare. It presents great phenotypic variability due to the variable size of the chromosome fragment involved.

Clinical case: We present the case of a patient diagnosed with trisomy of the short arm of chromosome 9 with a karyotype with a chromosomal complement 46,XX,add(9)(p24), interpreted as an additional chromosome fragment on chromosome 9p. A microarray study was carried out, which reported that the 9p24.3-p13.1 region is found in triple dose, which corresponds to a partial trisomy 9p or Rethoré syndrome, which is a low prevalence entity, with an expressiveness and variable prognosis. In the present case, the finding of a murmur and diagnosis of pulmonary valve stenosis was the initial approach; The heart disease described in our patient has not been reported in the literature as part of the clinical picture, meaning that it was not an initial diagnostic suspicion.

Conclusion: Despite having described an already defined phenotype, other clinical data that are not documented should be considered, and when new clinical evidence is found, report it and thereby expand the phenotype for a timely diagnosis.

¹Secretaría de Marina, Centro Médico Naval, Subjefatura de Pediatría. Ciudad de México, México

²Secretaría de Marina, Centro Médico Naval, Genética Médica. Ciudad de México, México

³Secretaría de Marina, Hospital General Naval de Yucalpetén, Pediatría Médica. Progreso, Yucatán, México

⁴Secretaría de Marina, Centro Médico Naval, Cardiología Pediátrica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-1789-9369^a, 0000-0002-7058-8095^b, 0000-0001-6324-6276^c, 0000-0001-6316-8167^d

Palabras clave
Trisomía
Cromosomas Humanos
Cardiopatías Congénitas
Cariotipo

Keywords
Trisomy
Chromosomes, Human
Heart Defects, Congenital
Karyotype

Fecha de recibido: 17/09/2023

Fecha de aceptado: 26/12/2023

Comunicación con:

José Abel Pérez Castillo

✉ drjoseabelpc@gmail.com

☎ 55 7923 5778

Cómo citar este artículo: Pérez-Castillo JA, Reyes-Rosales M, Cardoso-Enciso HR *et al.* Síndrome de trisomía parcial de 9p: ampliando el fenotipo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(2):e5670. doi: 10.5281/zenodo.10713116

Introducción

La trisomía del cromosoma 9 (9p) es una alteración de tipo estructural en un autosoma, que puede ser parcial o completa del brazo corto del cromosoma 9.¹ Fue reportada inicialmente en 1970 por Rethoré *et al.*, siendo posteriormente descrita por Centerwaly Beatty de Sana, considerándose la cuarta trisomía compatible con la vida.^{2,3} La trisomía parcial 9p representa la cuarta trisomía más frecuente, después de las trisomías 21, 13 y 18.⁴ Generalmente, es causada por una translocación recíproca parental entre el cromosoma 9 y otro autosoma, y de forma poco frecuente por alguna alteración genética espontánea (*de novo*).^{4,5} Presenta gran variabilidad fenotípica debido al tamaño variable del fragmento de cromosoma involucrado y la correspondiente monosomía o trisomía presente. Se manifiesta clínicamente con discapacidad intelectual y retraso psicomotor, orejas displásicas con inadecuada implantación, hipertelorismo, nariz prominente, anomalías de manos y pies, así como malformaciones cardíacas.^{6,7}

Caso clínico

Paciente mujer de 13 meses producto de segunda gesta, nacida por parto a las 38 semanas de gestación, con peso de 2690 gr; talla: 54 cm, APGAR: 8/9, egresada con la madre como binomio aparentemente sano, padres no consanguíneos con endogamia positiva.

Inició su abordaje al identificarse un soplo cardíaco a la edad de un año, con diagnóstico por Cardiología Pediátrica de estenosis valvular pulmonar, apreciándose discreto

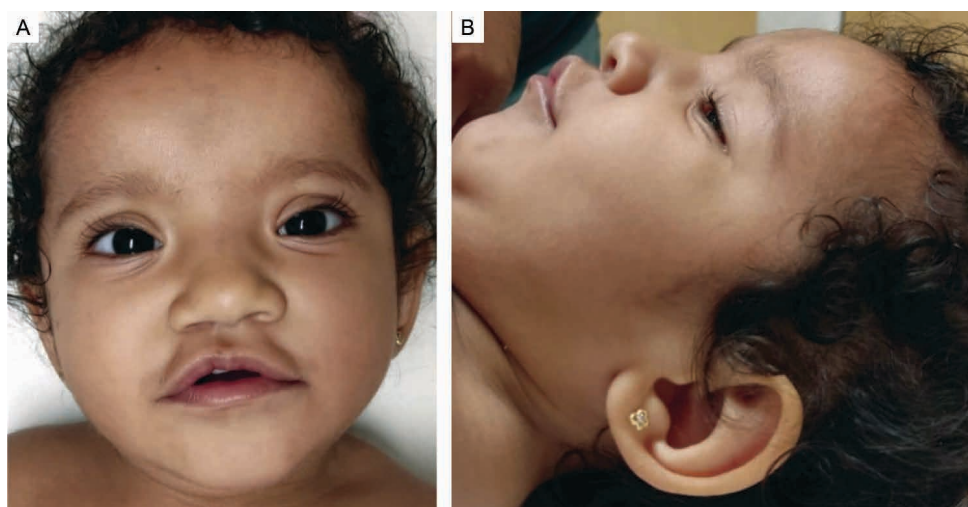
retraso en la adquisición de hitos del desarrollo y dismorfias faciales, por lo que se envía a valoración por Genética.

En la exploración física se observaron pabellones auriculares de implantación baja con orejas acopadas, cara cuadrada con frontal abombado, glabella prominente, cejas arqueadas, fisuras palpebrales con hipertelorismo y oblicuas hacia abajo, ojo izquierdo con pliegue epicanto, nariz central con dorso y base ancha, punta bulbosa, *filtrum* marcado y no acorde a columela, arco de cupido desplazado, cicatriz por cierre de hendidura en labio de lado, paladar íntegro (figura 1).

Asimismo, se identificó tórax con ruidos cardíacos rítmicos con presencia de soplo sistólico eyectivo en segundo espacio intercostal grado II/VI. Abdomen sin megalias palpables o defectos de pared. Genitales femeninos. Extremidades íntegras, manos con braquidactilia de primer dedo, camptodactilia de quinto dedo y uñas hipoplásicas; pie con braquidactilia e hipoplasia de uñas de segundo y quinto dedos (figura 2).

Posterior al abordaje integral de la paciente, se presentó el caso en sesión médico-quirúrgica, concluyendo una estenosis valvular pulmonar severa con gradiente máximo de 61 mmHg y con presencia de una dilatación muy severa del tronco de la arteria pulmonar con valor Z de +4, por lo que se decidió manejo quirúrgico con implante de tubo de Contegra en unión ventrículo derecho-tronco de arteria pulmonar de 14 mm; la intervención quirúrgica fue exitosa. En el posquirúrgico desarrolló derrame pericárdico con repercusión hemodinámica, por lo que se realizó ventana pericárdica, con egreso a domicilio a los 14 días de la primera intervención.

Figura 1 Características faciales de la paciente



En la figura A se muestra una cara redonda con frente amplia abombada, cejas arqueadas, hipertelorismo, nariz con base y dorso ancho, punta bulbosa, cicatriz de hendidura labial y labio superior delgado. En la figura B se observan los pabellones auriculares de baja implantación

Figura 2 Características de las manos de la paciente



Hipoplasia ungueal y camptodactilia de quinto dedo

Por las características clínicas presentadas en la paciente y la presencia de cardiopatía congénita, se decidió solicitar estudio de cariotipo con bandas GTG en sangre periférica, que reportó un rearreglo cromosómico (figura 3) con una fórmula cromosómica 46,XX,add(9)(p24) [30]; motivo por el cual se solicitó estudio de microarreglo de alta densidad de SNPs (figura 4), el cual reportó arr[GRCh38] 9p24.3p13.1(208,455_38,498,141)x3, que corresponde a una microduplicación clasificada como patogénica en el cromosoma 9, llegando al diagnóstico de síndrome de Rethoré o trisomía 9p e iniciando el abordaje multidisciplinario.

Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento por los servicios de Rehabilitación, Neurología, Cardiología y Genética.

Discusión

El síndrome de Rethoré o trisomía 9p es la cuarta trisomía autosómica más frecuente, después de las trisomías 21, 18 y 13.^{8,9} Se han reportado más de 200 casos en la literatura. Presenta una expresividad muy variable, que puede ir desde malformaciones estructurales cardíacas, defectos de cierre de tubo neural, malformaciones renales y dismorfias faciales, dependiendo la extensión del segmento duplicado en 9p o a un mosaicismo.^{10,11}

Los hallazgos clínicos en los pacientes con trisomía 9p son variados, dentro de las manifestaciones clínicas principales se puede encontrar retraso en el crecimiento y en adquisición de hitos del desarrollo, también se puede acompañar con disminución de la capacidad intelectual e hidroce-

falia congénita secundaria a hiperplasia del plexo coroideo, características faciales típicas como pabellones auriculares de implantación baja, nariz prominente, cuello corto y clinodactilia, las cuales llamaron la atención de forma inicial en la exploración física de nuestra paciente (cuadro I).^{12,13}

Se ha descrito en la literatura¹⁵ la presencia de dismorfias faciales, las cuales corresponden con las presentadas por nuestra paciente: cejas arqueadas (reportadas en el 44.1% de los casos), frente amplia y ancha, incremento de la proporción naso-labial y el hipertelorismo.^{8,10} En entre el 35 al 55% de los casos se ha reportado cardiopatía congénita, siendo el soplo al nacimiento la evidencia de esta; en el caso de nuestra paciente se llegó al diagnóstico de una estenosis de la válvula pulmonar, difiriendo con lo reportado en otros estudios, en los que las alteraciones a nivel cardiovascular más frecuentemente descritas fueron: defectos del septum ventricular, ductus arterioso persistente, persistencia del foramen oval, vena cava superior persistente y defecto del tabique interatrial, siendo estas lesiones estructurales cardiovasculares inconstantes, de gravedad variable, ocasionalmente meritorias de corrección quirúrgica.^{16,17} En las extremidades se han descritos alteraciones como acortamiento de los dedos, clinodactilia del quinto dedo y uñas hipoplásicas en los pies,⁵ siendo hallados en nuestra paciente: manos con braquidactilia de primer dedo, camptodactilia de quinto dedo, pie con braquidactilia e hipoplasia de uñas de segundo y quinto dedos.

Para el diagnóstico se deben realizar estudios como cariotipo con bandas G y, en caso de disponibilidad, la hibridación por fluorescencia *in situ* (FISH) u otros estudios para determinar la extensión del rearreglo, como puede ser la utilización de un microarreglo de SNPs o una hibridación genómica comparativa, la cual es una técnica más precisa para medir los cambios en el número de copias en todo el genoma.^{18,19} Asimismo, se debe complementar con hibridación genómica comparativa para determinar la región del cromosoma 9 y su tamaño, así como los demás cromosomas implicados para una mejor correlación y comprensión genotipo-fenotipo,^{20,21} siendo los hallazgos en el estudio de microarreglo que la región 9p23.3-p13.1 se encuentra en triple dosis. En nuestra paciente se reportó un cariotipo 46,XX,add(9)(p24), interpretándose como un fragmento cromosómico adicional en el cromosoma 9p, en el cual se logró definir el tamaño, así como delimitar los puntos de corte gracias a la realización de un microarreglo de alta densidad de SNPs arr[GRCh38] 9p24.3p13.1(208,455_38,498,141)x3, el cual confirmó una microduplicación de 38 Mb que involucra 259 genes, es decir, cada gen se encuentra en triple dosis (figuras 3 y 4).

Es importante realizar estudios complementarios en los padres, como son realización de cariotipo y/o microarreglo,

Cuadro I Hallazgos clínicos en la trisomía 9p, frecuencia en porcentaje y características en la paciente^{5,14}

Hallazgo	Frecuencia (%)	Paciente
Talla baja	99	+
Retraso en la edad ósea	99	*
Punta nasal bulbosa	95	+
Comisuras labiales hacia abajo	95	+
Braquidactilia	90	+
Clinodactilia	90	-
Braquimesodactilia	90	-
Pliegue transverso único	80-95	-
Retardo en la pubertad	70-90	-
Estrabismo	70-80	-
<i>Filtrum</i> corto	70-80	+
Hipertelorismo	70-80	+
Pabellones auriculares malformados y de baja implantación	70-80	+
Microbraquicefalea	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	*
Agenesia e hipoplasia de cuerpo calloso	< 30	*
Quiestes en plexos coroideos	< 30	*
Epilepsia	< 30	-
Cardiopatía congénita	25	+
Comunicación interventricular	25	-
Anomalía de Ebstein	10-20	-
Persistencia de ductus arterioso	10-20	-
Labio y paladar hendido	5	-
Pliegue epicanto	NP	+
Labio superior fino	NP	+
Microrretrognatia	NP	-
Micropene	NP	-
Malformación renal	Infrecuente	-
Hernia umbilical	Infrecuente	-

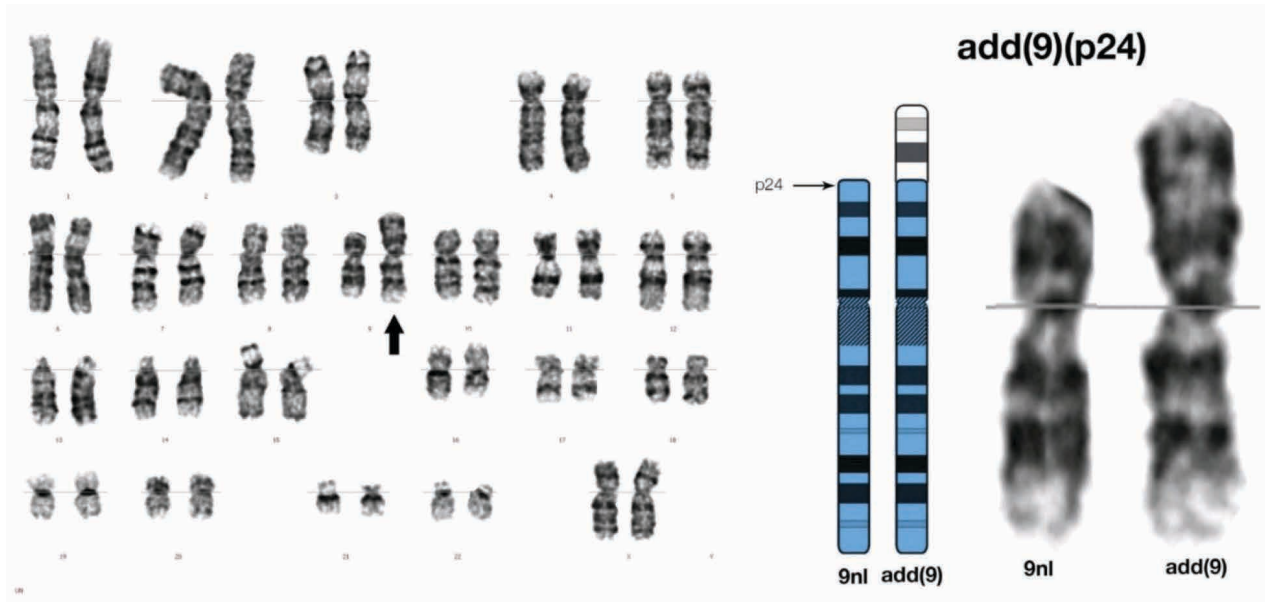
NP: no precisado

+ Presencia

- Ausencia

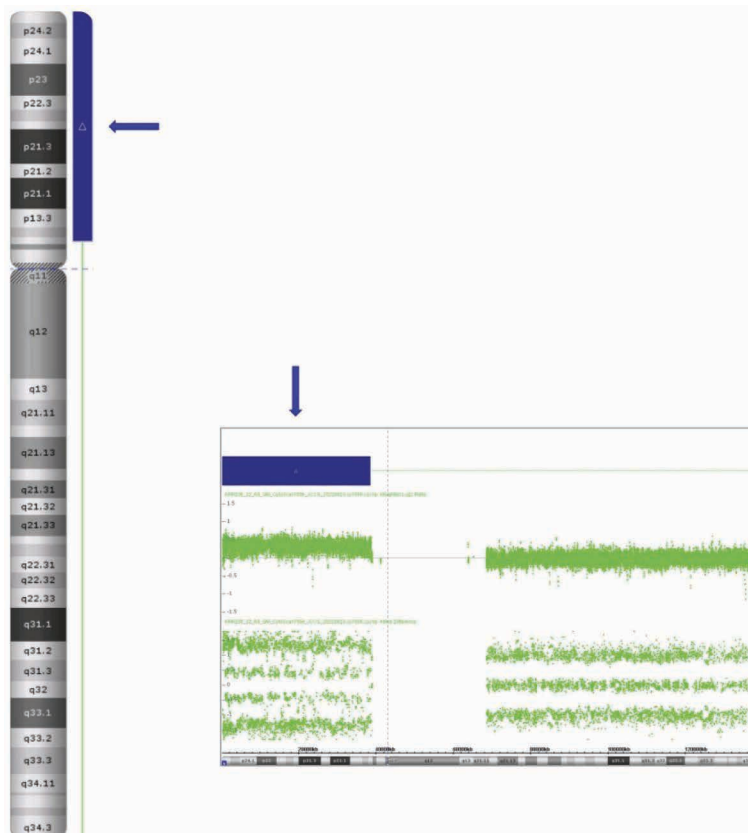
*Estudio pendiente

Figura 3 Cariotipo



Cariotipo con bandas GTG en sangre periférica con fórmula cromosómica 46,XX,add(9)(p24) en 30 metafases analizadas con una resolución de 450-550 bandas. Se observa un fragmento adicional en el brazo corto del cromosoma 9 (flecha)

Figura 4 Microarreglo



Microarreglo de alta densidad de SNPs Array 46 750K. Se observa una duplicación en el brazo corto del cromosoma 9p24.3p13.1 que abarca 38.289 Mb que corresponden a 259 genes, esta duplicación se ha clasificado como patológica

con la finalidad de identificar el origen parental o *de novo* del rearreglo observado debido a que puede ser producto de una alteración estructural balanceada, como una translocación o inversión en alguno de los progenitores, o ser una alteración *de novo* (propia del paciente). Esto, con la finalidad de establecer un adecuado asesoramiento genético debido a que, dependiendo del origen de la alteración, el riesgo de recurrencia puede variar de un 2 al 15%; sin embargo, en los estudios de citogenética realizados en los progenitores de la paciente el complemento cromosómico no reportó alteraciones en el número y/o estructura de los cromosomas, interpretándose entonces que la alteración es una mutación *de novo*, que se describe en la literatura como aquellos cambios genéticos espontáneos que ocurren por razones desconocidas en etapas tempranas del desarrollo embrionario.^{4,5}

Además de las manifestaciones clínicas, las exploraciones complementarias básicas recomendadas son: estudio óseo radiológico (confirmar la hipoplasia de falanges), electrocardiograma y ecocardiograma (descartar alteraciones en la morfología y conducción cardíaca), ecografía abdominal, pruebas de neuroimagen y valoración del desarrollo psicomotor,⁴ con las que se buscará el espectro completo de alteraciones con las que curse el paciente y se dará un plan de tratamiento y seguimiento a largo plazo con el fin de mejorar su calidad de vida, mismas que fueron realizadas en nuestra paciente y con las que se definió su manejo a seguir.

Conclusiones

La trisomía 9p es una alteración genética de baja prevalencia, con una expresividad variable (asociada a la diversidad en el tamaño y cantidad de genes involucrados en el desorden genómico), sobre la cual hay escasos reportes de caso descritos en la literatura, lo que dificulta el establecimiento de un cuadro clínico característico, retrasando el diagnóstico definitivo y oportuno. El pronóstico de los pacientes es variable y se debe hacer un seguimiento a largo plazo con la finalidad de detectar otras manifestaciones de aparición tardía y también para mejorar su calidad de vida, lo cual aumenta la importancia de ampliar el fenotipo de estos pacientes. En este caso, el hallazgo de un soplo y diagnóstico de estenosis de la válvula pulmonar fue lo que originó el abordaje complementario; esta cardiopatía descrita en nuestra paciente no ha sido reportada en la literatura como parte del cuadro clínico, provocando que no fuera una sospecha diagnóstica de forma inicial; lo cual refuerza la idea de que es importante ante el diagnóstico de un nuevo caso buscar de forma intencionada datos clínicos que no estén descritos y de ser hallados, reportarlos para que de esta forma se pueda aumentar las características fenotípicas descritas y con ello realizar un abordaje oportuno de este síndrome.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Dhangar S, Korgaonkar S, Vundinti BR. Partial trisomy 9 (9pter->9q22.1) and partial monosomy 14 (14pter->14q11.2) due to paternal translocation t(9;14)(q22.1;q11.2) in a case of dysmorphic features. *Intractable Rare Dis Res*. 2019;8(1):72-7.
2. Pazmiño-Miranda AM, Carvajal-García MF, Velastegui-Ayala EM, et al. Trisomía 9: primer caso clínico neonatal reportado en el Ecuador. *Pediatría*. 2023;56(1):1-4.
3. Luna-Barrón B, Taboada-López G, Siacar-Bacarreza S, et al. Trisomía 9: Reporte de un caso. *Cuadernos*. 2019;60(1):37-40.
4. Vaglio A, Búrix B, Quadrelli A, et al. Síndrome de trisomía 9p: características. Seguimiento de doce años. *Arch Pediatr Urug*. 2007;78(2):151-6.
5. Cammarata-Scalisi F. Trisomía 9p. Una breve descripción clínica, diagnóstica y terapéutica. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(5):473-6.
6. Mohamed AM, Kamel AK, Eid MM, et al. Chromosome 9p terminal deletion in nine Egyptian patients and narrowing of the critical region for trigonocephaly. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(11).
7. Alfi O, Donnell G, Allderice P, et al. The 9p- syndrome. *Ann Genet*. 1976;19(1):11-6. doi: 10.1136/jmg.16.1.75
8. Brambila-Tapia AJ, Neira VA, Vásquez-Velásquez AI, et al. Pure 9p trisomy derived from a terminal balanced unreciprocal translocation. *Genetic Counseling*. 2014;25(3):289-97.
9. Stagi S, Lapi E, Seminara 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):1-10. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/14/3>
10. Canton APM, Nishi MY, Furuya TK, 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;170(4):1046-9.
11. Kuan CY, Tai CJ, Shyu IL, et al. A de novo partial trisomy 9p with Dandy-Walker malformation and ventriculomegaly. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(6):1077-81.
12. Littooj AS, Hochstenbach R, Sinke RJ, et al. Two cases with partial trisomy 9p: Molecular cytogenetic characterization and clinical follow-up. *Am J Med Genet*. 2002;109(2):125-32.
13. Henningsen MB, Gulisano HA, Bjarkam CR. Congenital hydrocephalus in a trisomy 9p gained child: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1).
14. Abdallah-Bouhjar IB, Hannachi H, Mougou-Zerelli S, et al. Array-CGH study of partial trisomy 9p without mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2011;155(7):1735-9.
15. Huret JL, Leonard C, Forestier B, et al. Eleven new cases of del(9p) and features from 80 cases. *Journal of Medical Genetics*. 1988;25:741-9. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/14/3>

scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762019000100006&lng=es.

16. Lengyel A, Kosik A, Pinti É, et al. Trisomy 9p and clinical heterogeneity: Case report of an unusual presentation. *Orv Hetil.* 2018;159(47):1994-2000.
17. Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9P trisomy. *Genetic Counseling.* 2007; 18(1):29-48.
18. Juan Xie, Jianlin Z, Yimei Y, et al. Diagnosis of a case with partial 9p trisomy by next generation sequencing. *Chin J Med Genet.* 2018;35(6):852-5.
19. Sams EI, Ng JK, Tate V, et al. From karyotypes to precision genomics in 9p deletion and duplication syndromes. *Human Genetics and Genomics Advances.* 2022;3(1).
20. Jelin A, Perry H, Hogue J, et al. Clefting in trisomy 9p patients: Genotype-phenotype correlation using microarray comparative genomic hybridization. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2010;21(5):1376-9.
21. Al Achkar W, Wafa A, Moassass F, et al. Partial trisomy 9p22 to 9p24.2 in combination with partial monosomy 9pter in a Syrian girl. *Mol Cytogenet.* 2010;3(18). Disponible en: <http://www.molecularcytogenetics.org/content/3/1/18>

Anexo 1 Casos similares reportados en la literatura

Cita	Sexo	Edad del diagnóstico	Fenotipo cardíaco
Pazmiño <i>et al.</i> , 2023	Masculino	Diagnóstico neonatal, con defunción del paciente	No estudiada por defunción
Luna <i>et al.</i> , 2019	Masculino	Diagnóstico en edad escolar	CIA CIV
Abdallah <i>et al.</i> , 2011	Masculino	Diagnóstico en edad escolar	PCA
Lengyel <i>et al.</i> , 2018	Masculino	Diagnóstico neonatal con defunción del paciente	CIV Hipoplasia del arco aórtico
Kuan <i>et al.</i> , 2022	Masculino	Diagnóstico neonatal	PCA CIA CIV
Sams <i>et al.</i> , 2023	Femenino	Diagnóstico preescolar	Sin cardiopatía

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; PCA: persistencia del conducto arterioso