

Tania Alejandra Guzmán-Santiago^{1a}, Daniela Juárez-Melchor^{1b}, Berenice Jiménez-Pérez^{1c}, Aurea Vera-Loaiza^{1d}, Alan Alberto Pérez-Arzola^{1e}, Yazmin Hernández-Castañeda^{1f}, Pablo Omar Rodríguez-Hurtado^{1g}, Israel Enrique Crisanto-López^{1h}, Luz María Garduño-Zarazúa²ⁱ, Wilbert Salazar-Bonilla^{3j}

Resumen

Introducción: Cuando un cromosoma sufre 2 rupturas distales y los extremos rotos se unen, forman un cromosoma en anillo. El síndrome del anillo 21 se describe con un fenotipo con dismorfias menores, trombocitopenia, retraso psicomotor y del lenguaje. El objetivo de este trabajo es presentar 2 casos de pacientes del sexo masculino con cromosoma 21 en anillo.

Casos clínicos: el primer caso fue un paciente de 5 años con retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, frente amplia con sutura metópica prominente, pliegue epicántico bilateral, hipotelorismo, endotropía izquierda, pabellones auriculares asimétricos de baja implantación, micrognatia, extremidades inferiores con pliegues plantares profundos. Su cariotipo fue 46,XY,r(21)(p11.2q21)[25]. El segundo caso fue un paciente de 8 años con retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, cráneo con occipucio aplanado, facies triangular, aplanamiento mediofacial, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, pliegue epicántico bilateral, pabellones auriculares de implantación baja y asimétricos, micrognatia, tórax asimétrico prominente del lado derecho y manos con líneas palmares irregulares. Su cariotipo fue 46,XY,r(21)(p11q22)[25].

Conclusión: las dismorfias craneofaciales con retraso psicomotor y del lenguaje fueron los datos clínicos más relevantes en ambos casos.

Abstract

Background: When a chromosome undergoes 2 distal breaks and the broken ends join together, they form a ring chromosome. Ring 21 syndrome is described with a phenotype with minor dysmorphisms, thrombocytopenia, psychomotor and language delay. The objective of this work is to display 2 cases of male patients with ring chromosome 21.

Clinical cases: The first case was a 5-year-old male patient, with psychomotor and language delay. Broad forehead with prominent metopic suture, bilateral epicanthic fold, hypotelorism, left esotropia, low-set asymmetrical pinnae, micrognathia, lower extremities with deep plantar folds. Karyotype 46,XY,r(21)(p11.2q21)[25]. The second case was an 8-year-old male patient with psychomotor and language delay. Skull with flattened occiput, triangular facies, midfacial flattening, palpebral fissures directed downwards, bilateral epicanthic fold, low-set and asymmetrical pinnae, micrognathia, prominent asymmetrical thorax on the right side, hands with irregular palmar folds. Karyotype: 46,XY,r(21)(p11q22)[25].

Conclusion: Craniofacial dysmorphisms with psychomotor and language delay were the most relevant clinical data in both cases.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20 "La Margarita", Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Laboratorio de Citogenética. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 55, Servicio de Medicina Familiar. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0001-7332-1735^a, 0000-0001-9060-7241^b, 0000-0002-1872-0685^c, 0000-0002-7834-3404^d, 0000-0002-5984-3227^e, 0000-0003-1535-4760^f, 0000-0002-5559-5393^g, 0000-0002-9448-9497^h, 0000-0002-5849-0263ⁱ, 0000-0003-0081-9924^j

Palabras clave

Cromosomas en Anillo
Trastornos del Neurodesarrollo
Trastornos de los Cromosomas
Enfermedades Raras

Keywords


Ring Chromosomes
Neurodevelopmental Disorders
Chromosome Disorders
Rare Diseases


Fecha de recibido: 29/07/2024

Fecha de aceptado: 26/08/2024

Comunicación con:

Daniela Juárez Melchor

 aleinad_juarez@hotmail.com

 222 434 9759

Cómo citar este artículo: Guzmán-Santiago TA, Juárez-Melchor D, Jiménez-Pérez B, *et al.* Síndrome del cromosoma 21 en anillo: reporte de 2 casos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(1):e6352. doi: 10.5281/zenodo.13381482

Introducción

Las anomalías cromosómicas estructurales son causadas por la ruptura a nivel de los brazos cromosómicos con pérdida, ganancia, o unión incorrecta de segmentos cromosómicos.¹ Si un cromosoma sufre dos rupturas distales y los extremos rotos se unen para formar un cromosoma circular, se genera un cromosoma en anillo o anular.² Los mecanismos involucrados son la ruptura distal de los brazos del cromosoma con unión de estos y la fusión de ambos telómeros.³ El síndrome del anillo se describe con un fenotipo caracterizado por dismorfias menores y retraso en el desarrollo, atribuido a la inestabilidad del anillo durante la división celular que produce células aneuploides.⁴

Se han descrito cromosomas en anillo de todos los autosomas, observados con mayor frecuencia en el 14, 18 y 22.⁵ Hasta la fecha se encuentran 3692 entradas en PubMed sobre anillos cromosómicos, de las cuales 501 son entradas sobre el cromosoma 21 en anillo, es decir solo 13.7% del total. Esta es una enfermedad ultra rara, con una frecuencia encontrada en nacidos vivos que es aún desconocida. La monosomía completa es la ausencia total de uno de los integrantes del par 21 y el síndrome del cromosoma 21 en anillo en el que uno de los cromosomas integrantes del par se reestructura y forma un anillo.⁶

Como parte del síndrome de cromosoma 21 en anillo, los datos encontrados son trombocitopenia, inmunodeficiencias⁷ y leucemia linfoblástica aguda de células B,⁸ así como pacientes fenotípicamente normales con infertilidad⁹ y micropene.¹⁰ En pocos pacientes se describen crisis convulsivas de tipo tónico y tónico-clónicas, y se identifican además dificultades de orientación espacial y trastorno del lenguaje.¹¹ No se ha podido atribuir un perfil psiquiátrico característico, aunque se describen síntomas psicóticos, autistas y conductas impulsivas.¹² Debido a la heterogeneidad genética encontrada en los pacientes que pueden presentar cuadros clínicos de anomalías múltiples o aisladas, es importante hacer el análisis citogenético¹³ y de ser posible emplear herramientas más actuales (por ejemplo, el análisis de microarreglos) que permitan delimitar el tamaño de las regiones perdidas y con esto los genes afectados.¹⁴ El objetivo de este trabajo es presentar 2 casos de pacientes del sexo masculino con cromosoma 21 en anillo.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente del sexo masculino de 5 años. A su nacimiento se detectó comunicación interauricular y posteriormente

reflujo gastroesofágico grado I e insuficiencia velofaríngea, retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje. Se le practicó un electroencefalograma y un ultrasonido renal con reporte normal. La biometría hemática presentó un reporte de 104,000/ μ l plaquetas. En la exploración física (figura 1) el paciente presentó peso en percentil (P) 50, talla en P 25, perímetro cefálico entre P 10-25, frente amplia con sutura metópica prominente, cejas escasas, dispersas en su tercio externo, fisuras palpebrales con pliegue epicántico bilateral, hipotelorismo, endotropía izquierda, nariz con puente nasal elevado, punta bulbosa, cavidad oral con paladar alto, pabellones auriculares asimétricos de baja implantación, micrognatía, tórax con ruidos cardiacos rítmicos sin agregados, abdomen blando, genitales masculinos con testículos retráctiles, extremidades superiores íntegras con pulgar largo, extremidades inferiores íntegras con pliegues plantares profundos, región sacra con nevo melanocítico.

El cariotipo con bandas GTG mostró el siguiente resultado: 46,XY,r(21)(p11.2q21)[25] (figura 2).

Caso 2

Paciente del sexo masculino de 8 años con antecedente de retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, ametrópía y enuresis. A los 3 años fue intervenido quirúrgicamente de plastia inguinal bilateral y orquidopexia. A la exploración física (figura 3) se encontró perímetro cefálico en P 10, peso

Figura 1 Paciente del caso clínico 1 a sus 5 años. Fotografía tomada en la Consulta de Genética



Fotografía obtenida previa autorización del tutor y asentimiento del paciente. Se observa el fenotipo del paciente con dismorfias faciales

Figura 2 Cariotipo del paciente del caso clínico 1, realizado cuando el paciente tenía 3 años



Representa la línea celular encontrada en 25 metafases, caracterizada por un anillo del cromosoma 21 con puntos de ruptura en p11.1q21

por debajo de P 3, talla entre P 10-25, cráneo con occipucio aplanado, facies triangular, aplanamiento mediofacial, fisuras palpebrales discretamente dirigidas hacia abajo, pliegue epicántico bilateral, implantación baja de pabellones auriculares y asimétricos: pabellón auricular derecho de 5.5 cm acopado con antehélix plano, macrotia por longitud > 2

Figura 3 Fotografía del paciente del caso clínico 2, tomada en la Consulta de Genética cuando tenía 8 años



Fotografía obtenida previa autorización del tutor y asentimiento del paciente. Se observa el fenotipo del paciente con dismorfas faciales

desviaciones estándar, trago cuadrado; pabellón auricular izquierdo de 4.8 cm con antehélix prominente. Micrognatia, mala oclusión dental, filtrum Likert 3, paladar alto, tórax asimétrico prominente del lado derecho, campos pulmonares bien ventilados, sin agregados, ruidos cardiacos con soplo de Still GI-II/VI, foseta en región sacra, manos con líneas palmares irregulares, almohadillas dactilares prominentes bilaterales, genitales masculinos con testículos palpables en saco escrotal, con volumen testicular de 3 cm³.

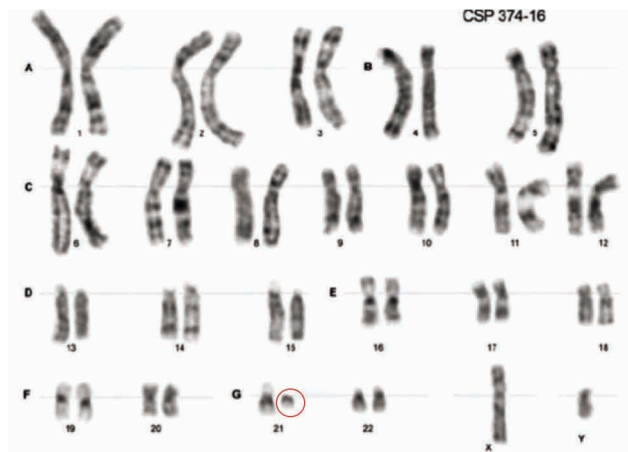
En radiografía de tórax se observó una costilla extra en la región superior. Las pruebas psicométricas reportaron coeficiente intelectual bajo con trastorno perceptual, organización ansiosa con problemas del aprendizaje.

Se realizó estudio de cariotipo con resultado: 46,XY,r(21)(p11q22)[25] (figura 4).

Discusión

El cromosoma 21 fue secuenciado en los años 2000 como parte del Proyecto del Genoma Humano.¹⁵ Este cromosoma contiene aproximadamente 59 pseudogenes y 225 genes codificantes, organizados en tándem. Fue uno de los primeros cromosomas de los que se obtuvo casi toda la información genética, lo que ha facilitado la identificación y la comprensión de las afecciones asociadas a él.¹⁶ Sin embargo, a pesar de estos avances, algunas patologías relacionadas con este cromosoma siguen siendo poco frecuentes y por lo tanto están escasamente documentadas en la literatura científica, con una prevalencia de < 1 en 50,000, por lo que se reconoce como una enfermedad ultra rara.¹⁷

Figura 4 Cariotipo del paciente del caso clínico 2, a la edad de 3 años



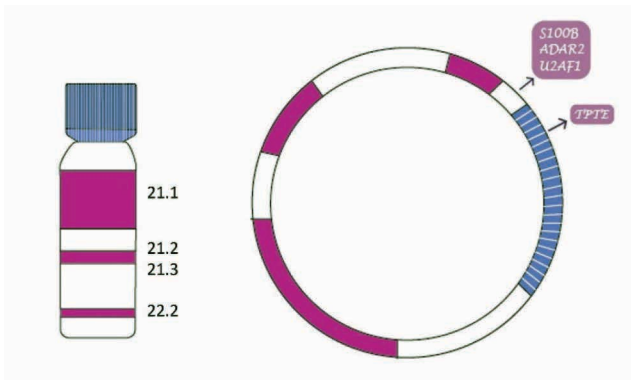
Se observa rodeado por un círculo rojo el cromosoma 21 en anillo con puntos de ruptura en p11q22

Las manifestaciones clínicas descritas en el síndrome de cromosoma 21 en anillo son principalmente alteraciones del neurodesarrollo y del lenguaje,¹¹ hallazgos que han sido observados en nuestros pacientes. Algunos genes que podrían estar relacionados con estas alteraciones se encuentran en las regiones subtelo méricas del brazo largo del cromosoma 21 (figura 5). Entre ellos se destaca el gen *S100B*,¹⁸ el cual está involucrado en la diferenciación neuronal, y el gen *ADAR2*, asociado con trastornos del desarrollo neurológico, hipotonía, microcefalia y convulsiones,¹⁹ aunque estas últimas 2 características han sido reportadas en otros estudios²⁰ no se han observado en ninguno de nuestros casos. Otro gen relevante localizado en dicha región y cuya expresión resulta crucial para la hematopoyesis, es

el gen *U2AF1*. Variantes en este gen se han asociado con neoplasias mieloides.²¹ Los datos hematológicos del síndrome de cromosoma 21 en anillo incluyen trombocitopenia, disminución de los componentes de la serie blanca e hipogammaglobulinemia.²² El paciente del caso 1 presentó trombocitopenia.

En el brazo corto del cromosoma ya mencionado se encuentra el gen *TPTE* (figura 5), que codifica una proteína transmembrana en testículos.²³ La alteración en el patrón de segregación de la meiosis del anillo autosómico podría contribuir a la infertilidad masculina asociada con el síndrome del cromosoma 21 en anillo,⁹ situación aún no valorable en el presente análisis de casos, ya que se encuentran en edad pediátrica.

Figura 5 Representación esquemática del anillo del cromosoma 21



Ideograma del cromosoma 21 que esquematiza la posición de los genes descritos

Elaborado por Ana Delia Juárez Melchor

En el área conductual, donde previamente se habían referido síntomas psicóticos, autistas y conductas impulsivas,¹² se evaluó al segundo paciente con pruebas proyectivas de personalidad. En esta evaluación, se encontraron alteraciones perceptuales, posiblemente con una base orgánica en el cerebro, además de síntomas de ansiedad. Entre las dismorfias más notables se encuentran las del pabellón auricular, que pueden variar desde microtia grado 4 hasta pabellones displásicos de baja implantación.²² En nuestro caso se reportó macrotia en uno de los pacientes. En cuanto al sistema esquelético, Pardal *et al.* describieron en 2004 cambios en los arcos costales, los cuales fueron similares a los encontrados en nuestro paciente del caso clínico 2.²² Finalmente, debido a que la mayoría de los casos son *de novo*, se propone un riesgo de recurrencia del 1%.²⁴ En el cuadro I se describen casos reportados en la literatura de pacientes con anillo del cromosoma 21.

Cuadro I Casos clínicos similares reportados en la literatura

País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Australia ⁷	2018	Femenino	5 años	Microcefalia, microtia grado 3, micrognatia. Retraso en el neurodesarrollo, epilepsia, hipogammaglobulinemia. CGH Microarreglos: 46,XX,r(21)(q11.2q22.3)
Japón ¹⁰	2002	Masculino	12 años	Micropene. Retraso en el neurodesarrollo Cariotipo: mos 46,XY,r(21)[96]/45,XY[4]
Turquía ¹¹	2023	Femenino	29 meses	Convulsiones, retraso del desarrollo, microcefalia, hipotonía, sordera, talla baja, dismorfias faciales múltiples Cariotipo: 46,XX,r(21)(p11.1q22.12)[70]/45,XX,-21[10]/47,XX,r(21),+(21)[1]/46,XX[10]
Italia ²⁰	2011	Masculino	13 años	Retraso cognitivo y lenguaje. Convulsiones tónico-clónicas Cariotipo: 46,XY,r(21)(p13q22.3)[17]
España ²²	2004	Masculino	8 años	Microcefalia, sindactilia membranosa, cifoescoliosis Displasia de cuerpo calloso Comunicación intraventricular, bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II. Hipogammaglobulinemia. Retraso en el neurodesarrollo, hipotonía y epilepsia Cariotipo: 46,XY,r(21)

Conclusiones

Los datos clínicos cardinales en ambos pacientes incluyen dismorfias craneofaciales, retraso psicomotor y del lenguaje. Actualmente, estos pacientes reciben tratamiento paliativo, el cual es el único disponible hasta el momento. Este tratamiento se basa en la estimulación infantil y la fisioterapia, y se complementa con vigilancia periódica y asesoramiento continuo para abordar cualquier duda que surja en cada etapa de su vida.

Dar a conocer este tipo de casos clínicos permite a la comunidad médica ampliar su perspectiva al abordar a un paciente y considerar diagnósticos diferenciales, con lo cual será referido oportunamente. Por ello, es crucial enfatizar la importancia de la intervención del Servicio de Genética, ya que evita que estos pacientes peregrinen en busca de un diagnóstico en diversos servicios médicos. Aunque los estudios genéticos pueden ser costosos, brindan un beneficio significativo al proporcionar un diagnóstico certero.

Además, algunas de estas pruebas ofrecen datos tan específicos que nos informan sobre los genes implicados y las posibles o ya establecidas manifestaciones clínicas en los pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a nuestros pacientes por haber otorgado su autorización para la publicación de sus casos y al Instituto Mexicano del Seguro Social por proporcionar los recursos humanos y materiales que permitieron el estudio de los pacientes.

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. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, et al. Genetic disorders and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2020;19(4):314-22. doi: 10.1002/rmb2.12336
2. Arroyo Carrera I. Genética básica para el pediatra. *Pediatr Integr*. 2019;23(5):262.
3. Viotti M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes (Basel)*. 2020;11(6):602. doi: 10.3390/genes11060602
4. Nikitina TV, Kashevarova AA, Gridina MM, et al. Complex biology of constitutional ring chromosomes structure and (in)stability revealed by somatic cell reprogramming. *Sci Rep*. 2021; 11(1):1-15. doi: 10.1038/s41598-021-83399-3
5. Kushwaha S, Stinnett V, Zou YS, et al. Live-born autosomal ring chromosomes at the Johns Hopkins Hospital Cytogenomics Laboratory: Case series-Spanning 52 years of experience in a single center. *Am J Med Genet A*. 2024;194(2):253-67. doi: 10.1002/ajmg.a.63429
6. Li P, Dupont B, Hu Q, et al. The past, present, and future for constitutional ring chromosomes: A report of the international consortium for human ring chromosomes. *Hum Genet Genomics Adv*. 2022;3(4):100139. doi: 10.1016/j.xhgg.2022.100139
7. Norman M, Wainstein B, Anazodo A, et al. Combined Immunodeficiency with Ring Chromosome 21. *J Clin Immunol*. 2018;38(3):251-6. doi: 10.1007/s10875-018-0493-z
8. Baloda V, Aggarwal N, Rosado FG, et al. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia with iAMP21 in a Patient with Constitutional Ring Chromosome 21. *Cytogenet Genome Res*. 2022;5 (162):231-6. doi: 10.1159/000527025
9. Berkay EG, Karaman B, Başaran S. A rare ring chromosome 21 abnormality is associated with azoospermia in two different phenotypically normal cases. *Syst Biol Reprod Med*. 2023;0 (0):1-7. doi: 10.1080/19396368.2023.2225682
10. Muroya K, Yamamoto K, Fukushima Y, et al. Ring chromosome 21 in a boy and a derivative chromosome 21 in the mother: Implication for ring chromosome formation. *Am J Med Genet*. 2002;110(4):332-7. doi: 10.1002/ajmg.10466
11. Ambulkar PS, Liehr T, Jain M, et al. Molecular characterization of de novo ring chromosome 21 in a child with seizures, growth retardation, and multiple congenital anomalies. *J Genet*. 2023;102(2). doi: 10.1007/s12041-023-01439-5
12. Verhoeven WMA, Van Bon B, Egger JIM, et al. An adult female patient with ring chromosome 21: Behavioural phenotype and results of high-resolution molecular characterisation. *Acta Neuropsychiatr*. 2010;22(4):188-94. doi: 10.1111/j.1601-5215.2010.00455.x
13. Sullivan W. Remarkable chromosomes and karyotypes: A top 10 list. *Mol Biol Cell*. 2024;35(4):1-10. doi: 10.1091/mbc.E23-12-0498
14. Mathew MT, Babcock M, Hou YC, et al. Clinical Cytogenetics: Current Practices and Beyond. *J Appl Lab Med*. 2024;9(1):61-75. doi: 10.1093/jalm/jfad086
15. Gibbs RA. The Human Genome Project changed everything. *Nat Rev Genet*. 2020;21(10):575-6. doi: 10.1038/s41576-020-0275-3
16. Karkera S. A Current Knowledge of "Down Syndrome: A Review." *Int J Dent Med Sci Res*. 2021;3(1):805-10. doi: 10.35629/5252-0301805810
17. Smith CIE, Bergman P, Hagey DW. Estimating the number of diseases – the concept of rare, ultra-rare, and hyper-rare. *iScience*. 2022;25(8):104698. doi: 10.1016/j.isci.2022.104698
18. Michetti F, Clementi ME, Di Liddo R, et al. The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11). doi: 10.3390/ijms24119605
19. Tan TY, Sedmik J, Fitzgerald MP, et al. Bi-allelic ADARB1 Variants Associated with Microcephaly, Intellectual Disability, and Seizures. *Am J Hum Genet*. 2020;106(4):467-83. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.02.015

20. Specchio N, Carotenuto A, Trivisano M, et al. Ring 21 chromosome presenting with epilepsy and intellectual disability: Clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155(4):911-4. doi: 10.1002/ajmg.a.33899
21. Pritzi SL, Gurney M, Badar T, et al. Clinical and molecular spectrum and prognostic outcomes of U2AF1 mutant clonal hematopoiesis- a prospective mayo clinic cohort study. *Leuk Res*. 2023;125(2022):107. doi: 10.1016/j.leukres.2022.107007
22. Pardal Fernández JM, Jerez García P, Carrascosa Romero MC, et al. Cromosomopatía con anillación del 21 (r21) y epilepsia. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:379-81. doi: 10.1016/S1695-4033(04)78290-9
23. Ceyhan Y, Zhang M, Sandoval CG, et al. Expression patterns and the roles of phosphatidylinositol phosphatases in testis. *Biol Reprod*. 2022;107(4):902-15. doi: 10.1093/biolre/ioac132
24. Mohiuddin M, Kooy RF, Pearson CE. De novo mutations, genetic mosaicism and human disease. *Front Genet*. 2022;13:1-20. doi: 10.3389/fgene.2022.983668