

C. Campos Tristán, P. Casado Durández

An Esp Pediatr 1998;48:650-652.

Introducción

Desde que en 1971 Gilgenkrantz y cols.⁽¹⁾ describieran el primer caso de cromosoma 14 en anillo, los más de 35 casos publicados hasta el momento, permiten definir una serie de características clínicas que se observan regularmente en ellos y que configuran este síndrome.

En estos pacientes se encuentra, de forma regular, retraso psicomotor de moderado a severo, epilepsia y microcefalia⁽¹⁻²¹⁾. Otras manifestaciones clínicas incluyen dolicocefalia, retraso del crecimiento, linfedema, cuello corto, rasgos dismórficos faciales (cara alargada, orejas de implantación baja, fisura palpebral estrecha, epicanto, boca de carpa, puente nasal ancho, philtrum largo, micrognatia, paladar ojival y antehélix prominente)⁽¹⁻¹²⁾, alteraciones neurológicas (alteraciones del tono, atetosis, temblor) y atrofia cerebral. En algunos casos se encuentra pigmentación retiniana con manchas blanco-amarillentas en la mácula⁽¹¹⁾, manchas café con leche en piel, malformaciones cardíacas severas^(1,6,14), braquidactilia^(19,20), hiperconvexidad en las uñas de los pies^(18,20), déficit de inmunoglobulinas⁽¹⁸⁾ con infecciones respiratorias de repetición^(1,5-8,16,19), hipoplasia renal e hipospadias o criptorquidia^(9,21).

En este trabajo presentamos un nuevo caso de cromosoma 14 en anillo en una niña de un año de edad, que fue enviada a nuestro servicio para estudio citogenético por presentar retraso psicomotor y convulsiones, además de ciertos rasgos dismórficos faciales y microcefalia.

El análisis cromosómico mediante bandas G, C y NOR muestra el siguiente mosaico celular: cromosoma 14 en anillo 46,XX,r(14), ausencia del mismo 45,XX,r(14)(-14), y trisomía de dicho cromosoma con duplicación del anillo 47,XX,r(14)+r(14), en distinta proporción.

Este caso se añade a los más de 35 que se han descrito hasta el momento y contribuye a precisar las características clínicas que conforman el síndrome del cromosoma 14 en anillo.

Caso clínico

La paciente, de un año de edad, era la segunda hija de un ma-

Cromosoma 14 en anillo: Presentación de un nuevo caso



Figura 1. Facies de la paciente, donde se pueden observar los múltiples rasgos dismórficos.

trimonio no consanguíneo. En el momento del nacimiento, la madre tenía 37 años y el padre 40. El único antecedente familiar de interés que merece ser reseñado es una prima de la madre con síndrome de Down.

Antecedentes personales. La paciente nació tras un embarazo normal, mediante cesárea por desproporción pelvicocefálica. La madre fue tratada durante el embarazo con metimazol debido a su bocio. El peso al nacer fue de 2.800 g (p3). No contamos con más datos de la exploración clínica en el momento del nacimiento. La niña fue referida a consulta neurológica por padecer hipotonía desde los tres meses. A los seis meses de edad fue ingresada por un estatus convulsivo (desde entonces padece crisis tonicoclónicas de 1 a 2 minutos de duración, controladas con fenobarbital). Los datos de la exploración al ingresar fueron: peso 6,5 kg (p10), talla 63 cm (p10), perímetro cefálico 39,5 cm (< p3); se evidenció entonces un importante retraso psicomotor.

Al año de edad la paciente fue referida a nuestro servicio para estudio citogenético.

Examen físico actual. Peso 11,1 kg (p90), talla 71,5 cm (p25), perímetro cefálico 43 cm (< p3). Presenta una facies dismórfica con epicanto, philtrum largo, puente nasal ancho, boca de carpa, labio superior fino, fisura palpebral estrecha y microretrognatia; microcefalia con aplanamiento parietoccipital bi-

Laboratorio de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital «Niño Jesús». Madrid.

Correspondencia: Clara Campos Tristán. Laboratorio de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital «Niño Jesús». Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Noviembre 1997

Aceptado: Marzo 1998



Figura 2. Cromosomas 14 pertenecientes a 3 metafases distintas: lado izquierdo y centro, bandas G; lado derecho, combinación de bandas G y NOR.

lateral y aplanamiento frontal; cuello corto; fontanela anterior abierta; orejas con antehélix prominente; hipotonía axial y alte-

raciones de la coordinación central. Al año de vida no deambula ni habla (Fig. 1).

Exploraciones complementarias. En la TC se observaron valles silvianos prominentes y espacio subaracnoideo anterior, evidenciándose una atrofia cortical frontoparietal. El EEG, la ecografía craneal, y los exámenes oftálmicos estaban dentro de la normalidad, al igual que los datos hemáticos y bioquímicos de laboratorio (éstos incluían la dosificación de inmunoglobulinas y el examen del LCR). No fue realizada ecografía abdominal.

Estudio citogenético. El análisis cromosómico se llevó a cabo tras el cultivo de leucocitos de sangre periférica, en medios RPMI y F10. Un total de 100 metafases fueron estudiadas, utilizando bandas G, C y NOR.

La paciente presenta varias líneas celulares con las siguientes anomalías estructurales: un 86% de las metafases con 46 cromosomas, donde un cromosoma 14 aparece en forma de anillo monocéntrico (46,XX,r(14)); un 2% con la misma dotación cromosómica, pero con un cromosoma 14 en anillo de mayor tamaño y dicéntrico; un 10% con 45 cromosomas, donde se observa la falta de un cromosoma 14 (45,XX,(-14)); un 2% con

Tabla I Malformaciones congénitas y/o rasgos dismórficos característicos del cromosoma 14 en anillo comparados con los del caso presentado

Rasgo	Nº de casos (*)	Caso presentado	Jalbert 1977 Caso 1	Jalbert 1977 Caso 2	Zelante 1991 Caso 1	Zelante 1991 Caso 2
Cara alargada	10	-	+	+	+	+
Microcefalia	22	+	+	+	+	+
Dolicocefalia	12	+	+	+	+	+
Occipucio plano	9	+	0	0	+	0
Fisura palpebral estrecha	11	+	-	-	+	0
Epicanto	18	+	+	+	+	+
Boca de carpa	3	+	0	0	0	0
Puente nasal ancho	16	+	0	0	+	+
Orejas de implantación baja	10	-	-	-	+	+
Micro/retrognatia	9	+	0	0	+	+
Paladar ojival	11	-	0	0	+	0
Cuello corto	12	+	-	-	+	+
Retraso crecimiento	15	+	+	+	0	0
Retraso mental	35	+	+	+	0	0
Epilepsia	36	+	+	+	0	0
Ataxia	9	-	+	+	0	0
Alt. tono	14	+	+	+	+	0
Atrofia cerebral	13	+	0	+	0	0
Alteraciones retinianas	10	-	0	0	0	0
Infecciones respiratorias de repetición	7	-	0	0	0	0
Hipospadias/criptorquidia	2	-	0	0	0	0
Braquidactilia	3	-	0	0	+	+
Sexo	27 niñas	niña	niña	niña	niña	niña

Por su similitud citogenética con la de la paciente se han detallado los cuatro casos en los que se ha hallado duplicación del anillo del cromosoma 14. (*) Sólo se ha incluido si en el caso publicado se detalla la presencia del rasgo. (+) Presencia del rasgo. (-) Ausencia del rasgo. (0) No se detalla el rasgo en la publicación.

47 cromosomas, donde se visualiza un duplicación de anillos monocéntricos del cromosoma 14 (47,XX,r(14)+r(14)) (Fig. 2).

Los cariotipos de los padres fueron normales.

Discusión

En la mayoría de los casos revisados las características clínicas coinciden con las del nuestro. En todos ellos son hallazgos constantes la presencia de crisis epilépticas y el retraso mental de moderado a severo⁽¹⁻²¹⁾. No constante, pero frecuentemente, aparece microcefalia, retraso del crecimiento, alteraciones del tono y los rasgos dismórficos faciales que se enumeran en la introducción.

Aunque las anomalías retinianas en forma de manchas blanco-amarillentas en la mácula⁽¹¹⁾ constituyen un hallazgo particular y muy característico del síndrome del cromosoma 14 en anillo, no se encuentran con frecuencia en los casos revisados. De igual modo, no han sido observadas en nuestro caso.

La presencia de infecciones respiratorias de repetición no es rara entre los casos revisados^(1,5-8,16,19) y está relacionada, probablemente, con un defecto de inmunoglobulinas⁽¹⁸⁾, ya que el cromosoma 14 lleva los genes de las cadenas pesadas de aquéllas. En nuestro caso no apareció déficit de inmunoglobulinas ni existía evidencia de infecciones respiratorias de repetición.

En cuanto a las características citogenéticas, la mayoría de los casos publicados exhiben los siguientes cariotipos: mosaico 46/46,r(14) y 46,r(14)/45,(-14). Sólo hemos encontrado cuatro casos^(2,20) en los que se hallara trisomía del 14 por duplicación del anillo, tal como aparece en algunas líneas celulares de nuestro caso. En ninguno de ellos aparecen las características clínicas de la trisomía del 14.

En la tabla I se exponen los hallazgos clínicos presentes en nuestro caso, en comparación con los encontrados en la bibliografía revisada. Por su similitud citogenética con nuestra paciente, hemos detallado los cuatro casos en los que se ha descrito duplicación del anillo del cromosoma 14.

La presencia de varias líneas celulares anormales, con pérdida del cromosoma 14 en algunas, y duplicación del anillo en otras, evidencia la gran inestabilidad de esta anomalía estructural. La normalidad de los cariotipos paternos, tanto en el caso presentado, como en la práctica totalidad de los revisados, pone de manifiesto la posible formación de dicha alteración estructural en las fases sucesivas de división del cigoto.

Bibliografía

- 1 Gilgenkrantz S, Cabrol C, Lausecker C, Hartley ME, Bohe B. Le syndrome Dr. Etude d'un nouveau cas (46,XX,14r). *Ann Génét* 1971; **14**:23-31.
- 2 Jalbert P, Sele B, Jalbert H, Sirand L, Pison H, Couturier J. Chromosome 14 en anneau chez des jumelles monozygotes. *Ann Genet* 1977; **20**:59.
- 3 Torricelli F, Giovanucci MC. Cromosoma 14 ad anello. En: Dalla Piccola B. Nuove sindromi cromosomiche. Patologia autosomica. Soc. Ed. Universo. Roma, 1978; 400-403.
- 4 Abe T, Misawa S, Nishioka K, Okuno T, Nagakome Y. Formation of a ring chromosome 14 subsequent to de novo 13/14 reciprocal translocation: a new cytogenetics evidence obtained by the nucleolus organizer staining. *Ann Génét* 1978; **21**:109-112.
- 5 Schmidt R, Eviatar L, Nitowsky HM. 14 ring chromosome a distinct clinical entity. *Am J Hum Genet* 1979; **31**(abstract 367, 108A).
- 6 Amarose AP, Dorus E, Huttenlocher PR, Cszasz S. A ring 14 chromosome with deleted short arm. *Hum Genet* 1980; **54**:145-147.
- 7 Triolo O, Serra A, Bova R, Carlo Stella N, Caruso P. Infant male with ring chromosome 14. *Ann Génét* 1981; **24**:236-238.
- 8 Dzarlieva R. Multiple congenital malformations in a child with ring 14 chromosome. *God Zb Med Fac Skopje* 1977; **23**:285-291.
- 9 Vekemans M, Watters G, Tsiouras P, Bourrouilh H. Ring chromosome 14 identified by banding techniques. *Am J Hum Genet* 1979; **31**:386.
- 10 Iselius L, Ritzen M, Buit H, Olsson K, Elkof O. Ring chromosome 14 in a mentally retarded girl. *Acta Ped Scand* 1980; **69**:803-806.
- 11 Howard PY, Clark D, Delaorve J. Retinal-macular pigmentation in conjunction with ring 14 chromosome. *Hum Genet* 1988; **80**:140-142.
- 12 Fryns JP, Kubiem E, Kleczkowska A, Nawrockakanska B, Van Den Berghe H. Ring chromosome 14: a distinct clinical entity. *J Génét Hum* 1983; **31**:367-375.
- 13 Bowser Riley SH, Buckton KE, Ratcliffe SG, Syme J. Inheritance of a ring 14 chromosome. *J Med Genet* 1981; **18**:209-213.
- 14 Lippe BM, Sparkes RD. Ring chromosome 14: association with seizures. *Am J Med Genet* 1981; **9**:301-305.
- 15 Ieshima A, Takeshita K, Yamamoto K. Ring 14 syndrome with decreased bone mineral content in two puberal girls. *Jap J Hum Genet* 1983; **28**:35-43.
- 16 Raoul O, Razavi F, Leclerc MC, Bouhanna A. Chromosome 14 en anneau. Une observation de r(14) homogène. *Ann Génét* 1984; **27**:88-90.
- 17 Rethoré MO, Caille B, Huet de Barochez Y, De Blois M, Ravel A, Lejeune J. Chromosome 14 en anneau. II. Une observation de r(14) en mosaïque. Le phénotype r(14). *Ann Génét* 1984; **27**:91-95.
- 18 Krawczum M, Mellink G, Cervenka J. Ring chromosome 14 and immunoglobulin locus. *Am J Med Genet* 1984; **17**:469-475.
- 19 Portoian-Shuhaiber S, Al-Awadi S, Farag TI, Sundareshan TS, Jindal HR, Al-Rashied AA. Clinical findings in an arab boy with ring 14 (mos 46,XY,r(14)/45,XY,(-14)). *Ann Génét* 1986; **29**:122-124.
- 20 Zelante L, Torricelli F, Calvano S, Mingarelli R, Dallapiccola B. Ring chromosome 14 syndrome. Report of two cases, including extended evaluation of a previously reported patients and review. *Ann Génét* 1991; **34**:93-97.
- 21 Mathalon R, Supple P, Wyandt H, Rosenthal IM. Transmission of ring chromosome from mother to two sons. *Am J Med Genet* 1990; **36**:381-385.
- 22 Mc Bride MC, Oppenheimer EY. Ring chromosome and choreatetosis. *Neurology* 1980; **30**:382.
- 23 Gilgenkrantz S, Morali A, Vidailhet M, Saura R, Serville F, Fontan D, Moraine C. Le syndrome r(14). Trois nouvelles observations. *Ann Génét (Paris)* 1984; **27**:73-78.
- 24 Pangalos C, Velissariou V, Ghica M, Liacocos D. Ring 14 and trisomy 14q in the same child. *Am Génét* 1984; **27**:38-40.