

## Correlación cariotipo-fenotipo de síndrome deleción 9p: Enfoque de citogenética convencional y molecular.

### Karyotype-phenotype correlation in 9p deletion syndrome: conventional and molecular cytogenetic approach.

*Araceli Lantigua Cruz,<sup>I</sup> Diana Sánchez Peñarate,<sup>II</sup> Luis Alberto Méndez Rosado,<sup>III</sup>  
Bárbara Torres Rives,<sup>IV</sup> Denia Tase Vila,<sup>V</sup> Emelia Icart Pereira.<sup>VI</sup>*

#### Resumen

La correlación cariotipo fenotipo en pacientes con aberraciones cromosómicas no balanceadas, constituye un conocimiento valioso en la práctica de la genética clínica, ya que la delineación clínica y las características dismórficas que los distinguen, orientan al genetista clínico a proponer un diagnóstico etiológico inicial, frente a la gran diversidad de síndromes genéticos a los que se enfrenta en su práctica diaria. Sin embargo, la mayoría de los reportes se realizan en edades pediátricas y no existen muchas publicaciones que proporcionen la oportunidad de apreciar los cambios que se producen en su fenotipo, ni las desviaciones del desarrollo que se pudieran presentar evolutivamente a través de su ciclo de vida, en aberraciones cromosómicas de muy baja frecuencia. El caso que se presenta, constituye un ejemplo de correlación fenotipo cariotipo evolutiva, que además tiene en cuenta las experiencias obtenidas por reportes de la aplicación de la citogenética molecular en casos de deleciones que involucran al brazo corto del cromosoma 9.

**Palabras clave:** Citogenética, síndrome deleción 9p, correlación cariotipo fenotipo.

#### Abstract

The karyotype phenotype correlation in patients with unbalanced chromosomal aberrations constitutes a valuable knowledge in the practice of clinical genetics, as clinical delineation and dysmorphic features that distinguish them, guide the clinical geneticist to propose an initial etiologic diagnosis, compared to the great diversity of genetic syndromes facing in their daily practice. However, most of the reports are performed in pediatric ages and there are not many publications that provide the opportunity to appreciate the changes that occur in their phenotype, or the deviations of development that might arise evolutionarily through their life cycle, in chromosomal aberrations with very low frequency. The case that is presented, constitutes an example of evolutionary karyotype phenotype correlation that also takes into account the experience gained by reports of the application of molecular cytogenetic in cases of deletions involving the short arm of chromosome 9.

**Keywords:** Cytogenetic, 9p deletion syndrome, Karyotype-phenotype correlation.

---

<sup>I</sup> Doctora en Ciencias Médicas, Profesora Titular y Consultante. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

<sup>II</sup> Especialista de Primer Grado en MGI y en Genética Clínica. Biogenética Diagnostica SA, Colsanitas Infantil, Santa Bárbara y Biogenética Diagnostica SAS Bogotá, Colombia.

<sup>III</sup> Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Biología. Citogenetista. Profesor e Investigador Titular. Centro Nacional de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

<sup>IV</sup> Médico Especialista de Primer y Segundo Grado en Inmunología. Master en Genética Médica. Profesor Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

<sup>V</sup> Licenciada en Enfermería, Master en Asesoramiento Genético. Profesor Auxiliar y Asesora Genética. Servicio Genética Clínica Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

<sup>VI</sup> Doctora en Pedagogía. Especialista en discapacidad intelectual. Directora Centro Médico Pedagógico La Castellana.

---

## **Introducción**

Las aberraciones no balanceadas del cariotipo humano se consideran, por su magnitud, mutaciones genómicas y cromosómicas. Teóricamente, la diversidad de las mismas, en cuanto a tipos y severidad del defecto y posibilidades de la ocurrencia en cualquiera de los 22 pares de cromosomas autosómicos así como en el X y Y, constituyen un amplio campo de la genética clínica. Los avances en la tecnología citogenética ofrecen la oportunidad de apreciar pequeños defectos no identificables con la citogenética convencional. La correlación fenotipo-cariotipo, en aberraciones cromosómicas detectadas por cualquiera de los dos procedimientos, son el punto de partida de la identificación de patrones dismórficos tan específicos, que le permiten al dismorfólogo, sospechar la existencia de tales mutaciones aún sin la realización del cariotipo.

Sin embargo, para delinear un patrón dismórfico característico para una aberración cromosómica específica, es preciso haber acumulado experiencias, de al menos, media docena de casos<sup>1</sup>. Por otra parte, la mayoría de los reportes de casos que ofrece la literatura, son heterogéneos en edades y muchos de los signos dismórficos varían con la edad de los pacientes, lo que dificulta apreciar la fidelidad del patrón dismórfico cuando se trata de aberraciones cromosómicas de baja prevalencia.

Lo expuesto motivó a los autores al reporte de la evolución fenotípica y sintomática de una paciente con del(9)(p22), observada en cariotipos prometafásicos, atendida en el servicio de genética clínica del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, La Habana, Cuba.

Consideraciones éticas: Para la realización de esta investigación se contó con el consentimiento informado de la madre, quien autorizó y colaboró para la presentación evolutiva de la historia clínica de la paciente, realización de fotografías para ilustraciones, así como para los exámenes médicos y de laboratorio que fueron realizados.

## **Presentación del caso**

Paciente femenina remitida al servicio de genética clínica por retraso del neuro desarrollo a los 19 meses de edad. Hija del tercer embarazo de pareja no consanguínea, parto a las 37 semanas de gestación, por cesárea programada, peso al nacer de 2200g (por debajo del 3<sup>er</sup> percentil), longitud de 49 cm (25-50 percentil), y circunferencia cefálica de 35cm (50 percentil), APGAR: 8/9. La madre refiere que la paciente presentó íctero fisiológico prolongado.

## **Evolución clínica**

Neurodesarrollo: sostén cefálico a los 4 meses y

medio, se sentó a los 13 meses, se paró a los 15 meses y logró caminar los 19 meses después de recibir sesiones programadas de fisioterapia. Pronunció las primeras palabras a los 19 meses. Al examen físico se identificaron los dismorfismos que se encuentran registrados en la Tabla 1.

A los 3 años fue operada por malformación del saco lagrimal del ojo izquierdo y adenoiditis. A los 7 años fue evaluada por psicopedagogía, diagnosticándose una discapacidad intelectual moderada. A esta edad fue operada por deformidad en flexión de las manos. A los 10 años se diagnostica prolapso de la válvula mitral. Menarquia a los 12 años con ciclos menstruales de 28 días y 4 días de duración, y desarrollo mamario: Tanner 3/4 y desarrollo del vello pubiano: Tanner 4.

Cursó hasta el 8<sup>vo</sup> grado de enseñanza especial. A los 19 años, 2<sup>do</sup> ruido cardíaco desdoblado, soplo sistólico de intensidad II-III/VI en foco pulmonar, presentando en el electrocardiograma (EKG): PR corto y en ecocardiograma: gradiente tronco pulmonar 4,8 con insuficiencia pulmonar ligera.

Actualmente tiene 27 años de edad, talla: 157 cm, peso: 44 Kg, IMC: 18 (normo peso), CC: 58cm (90 percentil). Se mantiene estimulada en atención psicopedagógica desde hace 15 años. Tiene buena comprensión del lenguaje, se comunica con las personas a través de frases cortas aunque tiene dificultades en la pronunciación, no realiza cálculos matemáticos y se mantiene evaluada como discapacidad intelectual moderada.

En la actualidad se han reportado en la literatura, poco más de 150 casos, todos acompañados de retraso del neurodesarrollo, que han permitido identificar, como región crítica del fenotipo en el intervalo 9p22p23.<sup>2-4</sup> Sin embargo, como se aprecia en la tabla 1, las características que se conservan evolutivamente en la paciente son la normocefalia, la frente amplia, y el aumento de la distancia naso labial, cuyas frecuencias reportadas son iguales o superiores al 50%. Los signos dismórficos con frecuencias entre 30 y 45%, presentes en la paciente se corresponden con: camptodactilia, narinas antevertidas, epicanto e hipo desarrollo del tercio medio facial, estas dos últimas variaron con la edad de la paciente, lo que evidencia modificaciones debido al crecimiento de los huesos de cara, como se aprecian en la figura 1.

Las cejas, ligeramente arqueadas descritas en la paciente, y presentes en el 44,1% de los casos reportados,<sup>2,3</sup> pueden deberse a un fenómeno subjetivo o por diferencias heterogéneas familiares o propias de diversidad de mestizajes. Igual significado para el resto de los dismorfismos, observados con frecuencias inferiores al 30% que sugieren además, posible relación con la heterogeneidad de las edades en las que fueron examinados los pacientes. El

defecto congénito del saco lagrimal reportado solo en el 2,9%,<sup>2,3</sup> pudiera tratarse de un defecto no relacionado, al menos directamente, con la región involucrada en la delección 9p de esta paciente.

**Tabla 1.** Fenotipo, evolución en la paciente y frecuencia en por ciento reportada en la literatura.

Edad	19 meses	3 años	7 años	10 años	27 años	del9(p22p23) <sup>*(2,3)</sup>
Normocefalia	+	+	+	+	+	50,0
Trigonocefalia		-	-	-	-	84
Frente amplia	+	+	+	++	++	58,8
Fisuras palpebrales cortas	++	++	+	+	+	41,2
Hipertelorismo	+	+	+	+	+	41,2
Epicanto	+	+	-	-	-	32,4
Cejas ligeramente arqueadas	+	+	+	+	+	44,1
Estrabismo	-	-	-	-	+	8,8
Malformación del lagrimal (OI)	+	(Operada)				2,9
Narinas antevertidas	+	+	+	+	+	44,1
Aumento naso-labial	+	+	+	+	+	73,5
Mala implantación de dientes	-	-	-	+	+	14,7
Labio superior fino	+	+	+	+	-+	14,7
Labio superior grueso		-	-+	-	-	No reportado
Labio inferior grueso	+	+	+	+	+	11,7
Hipodesarrollo medio facial	++	++	++	+	+	33,3
Asimetría facial ligera	-	-	+	+	+	32,4
Retrognatia	+	+	+	+	+	No reportada
Uñas cortas e hiperconvexas	+	+	+	+	+	No reportada
Camptodactilia	+	+	+	+	+	32,3
Falanges medias largas	+	+	+	+	+	5,9
Cardiopatías	-	-	-	PVM	IPL	44,1
Hipogonadismo**		-	-	-	-	48

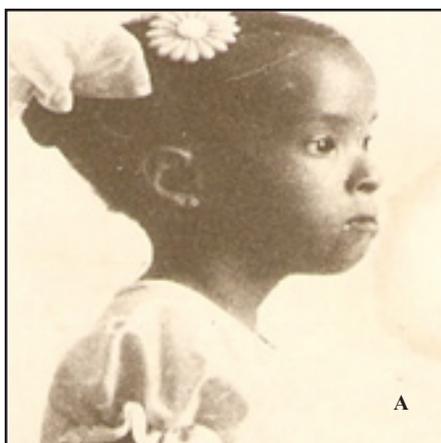
\*Características clínicas observadas en pacientes con delección 9p- reportado por: Huret JL(2) y Swinkels M.E (3)

IPL = insuficiencia pulmonar ligera

PVM= prolapso válvula mitral

\*\* No se detectó ninguna insuficiencia gonadal ni dismorfismo de genitales.

**Figura 1.** Signos dismórficos presentes en la paciente a los 4 y 27 años de edad.



A: Perfil facial aplanado a los 4 años, frente amplia y aplanada raíz nasal aplanada, epicanto, tercio medio facial poco desarrollado, retrognatia.

B. Con 27 años: Frente amplia y abombada, cambios de crecimiento del tercio medio facial, raíz nasal más elevada.

A y B: Aumento de la distancia naso labial y labio inferior grueso y retrognatia.

La figura 2 muestra las características dismórficas que distinguen al síndrome deleción 9p observadas en la paciente y un niño cubano con retraso del neurodesarrollo y anillo del cromosoma 9.<sup>5</sup> A pesar de que, en ese niño pueden encontrarse dismorfismos propios de la deleción 9q, en la foto se aprecia un

gran parecido en el óvalo facial, la frente amplia y ancha, el aumento de la distancia naso-labial y la separación entre los cantos internos de ambos ojos o hipertelorismo ligero, así como las características del dibujo de las cejas, el grosor del labio inferior y la retrognatia.

**Figura 2.** Similitud de los dismorfismos faciales en un varón con cromosoma 9 en anillo y la paciente. Foto cortesía de la Dra. Arrieta García y colaboradores.<sup>5</sup>



La deformidad en flexión de las manos, en la paciente, fueron apreciadas en el curso del crecimiento y desarrollo, sin embargo, después de haber sido operada se presenta nuevamente, esta deformidad no ha sido reportado por ninguno de los autores consultados, por lo que podría ser evidencia de una relación entre los loci involucrados en la deleción 9p, con otros genes que intervienen en la codificación de proteínas estructurales del tejido conectivo.

Las cardiopatías congénitas han sido reportadas en el 44,1 % de los casos. El soplo presente al nacimiento en la paciente estudiada, ha sido reportado en 14 pacientes,<sup>2,4</sup> y suele ser una evidencia de cardiopatías congénitas como defectos del *septum* ventricular, *ductus* arterioso persistente, persistencia del agujero oval, defectos que han sido reportados por Alfi en dos pacientes.<sup>6</sup> En la paciente se presenta una anomalía de válvula mitral que no ha sido descrita por ninguno de los autores y apoya la idea de su posible relación con variaciones propias de mutaciones de proteínas del tejido conectivo.

Swinkels y colaboradores,<sup>3</sup> describieron las características fenotípicas en tres pacientes adultos, todos varones portadores de una del (9)(p22). Las características comunes, de los adultos referidos, con respecto a las que presenta la paciente, son la discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje, y los dimorfismos ya discutidos y observados en

la figura 1. Las características comunes a todos los casos reportados, independientes de la edad, están relacionadas con el neurodesarrollo y el retardo en el inicio del desarrollo del lenguaje.<sup>2-9</sup> La discapacidad intelectual reportada por Alfi y colaboradores, en una mujer de 20 años de edad, coincide con la evaluación y evolución de discapacidad intelectual moderada del caso aquí reportado.<sup>9</sup>

El retraso del neurodesarrollo, y especialmente del lenguaje, reportado como característicos de esta deleción<sup>7-9</sup> unido a la presencia de los dismorfismos faciales descritos en la paciente, son suficientes para sospechar una deleción 9p.

Las fálanges medias largas y las uñas anchas e hiperconvexas presentes en las manos de la paciente, han sido reportadas como las alteraciones más comunes a nivel de las extremidades.<sup>2,3</sup>

En la tabla 2 se describen los dermatoglifos de ambas manos de la paciente, cuyas diferencias con respecto a los controles cubanos descritos por Borbolla y colaboradores<sup>10</sup> fueron: L/D en I<sup>4</sup> de la mano izquierda, L<sup>u</sup> en la región hipotenar, la línea modal D de la mano izquierda y dos trirradios en cada palma. La paciente presenta pliegues de flexión adicionales en la mayoría de los dedos en ambas manos. Este hallazgo, la presencia de t'' y de vorticilos han sido descritos en dermatoglifos en pacientes con del 9p.<sup>2,4,9</sup>

**Tabla 2.** Descripción cualitativa de dermatoglifos en la paciente con deleción 9p.

Manos	Mano izquierda					Mano derecha				
	V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V
Dedos	V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V
Figuras	U	W	U	U	U	U	U	U	W	W
Interdigital	I <sup>4</sup>	I <sup>3</sup>		I <sup>2</sup>		I <sup>2</sup>	I <sup>3</sup>		I <sup>4</sup>	
Figuras	L/D	L		O		O	O		L	
Tenar (figuras)				O					O	
Hipotenar(figuras)				L <sup>u</sup>					L <sup>u</sup>	
Modal C				Radial					Ulnar	
Modal D				Tipo 7					Tipo 11	
Trirradio axial				t / t''					t / t''	

Fuente: Historia clínica-genética del paciente.

La tabla 3, muestra los resultados de química sanguínea y enzimas séricas, todos los valores dentro de los parámetros normales. No se registraron

variaciones con la edad y no se han reportado en la literatura variaciones de los mismos que pudieran ser atribuidos a genes involucrados en esta región crítica.

**Tabla 3.** Resultados del laboratorio clínico de la paciente con deleción 9p.

Determinación hematológica	Valores de la paciente	Valores de referencia/unidades
Hb	141	115 - 145 g/L
Hto	0,49	0,38 - 0,46 L/L
Leucocitos	4,4	4,5 - 11x10 <sup>9</sup> /L
Linfocitos	1,5	1,5 - 4x10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	280x10 <sup>9</sup>	150 - 400x10 <sup>9</sup> /L
Eritrosedimentación	5	Hasta 10 mm/hora
VCM	92	80 - 100 fl
HCM	31,5	27- 32 pg
MCHC	34,2	32 - 36g/L
<b>Química Sanguínea</b>		
Glicemia	4,7	3,5 - 6,1 mmol/L
Creatinina	93	61,8 - 132,6 μmol/L
Ácido Úrico	160	149 - 356 μmol/L
Proteínas Totales	87	66 - 87g/L
Albúmina	46	38 - 52 g/L
Colesterol Total	5,15	3,8 - 6,5 mmol/L
Triglicéridos	0,69	0,35 - 1,71 mmol/L
<b>Enzimas Séricas</b>		
TGP	38	Menos de 49 U/L
TGO	14	Menos de 46 U/L
GGT	46,7	5-32 UL
Amilasa sérica	88	Hasta 90 U/L
Fosfatasa Alcalina	292	98-279 U/L

\* Fuente: Historia clínico-genética de la paciente

En la región 9p24.3, se ha descrito un síndrome conocido como hiper IgE, que se caracteriza por infecciones recurrentes. Su patogénesis está relacionada con mutaciones del gen DOCK8 con locus a nivel telomérico de 9p. Recientemente se ha reportado en un caso con síndrome hiper IgE y secuenciación de todo el genoma, en una adulta que desarrolló leuco encefalopatía progresiva multifocal, deleción subtelo mérica 9p.<sup>11</sup> Asumiendo la deleción

9p telomérica, la haploinsuficiencia de este gen no parece repercutir sobre el estado inmunológico de la paciente, ya que no presenta, a sus 27 años, infecciones recurrentes de piel ni otras manifestaciones de inmunodeficiencia propias del síndrome de Hiper-IgE, ni de deficiencias secundarias del sistema inmune, como se aprecia en las determinaciones hematológicas y en los estudios inmunológicos realizados a la paciente (Tablas 3 y 4).

**Tabla 4.** Resultados de los estudios inmunológicos de la paciente.

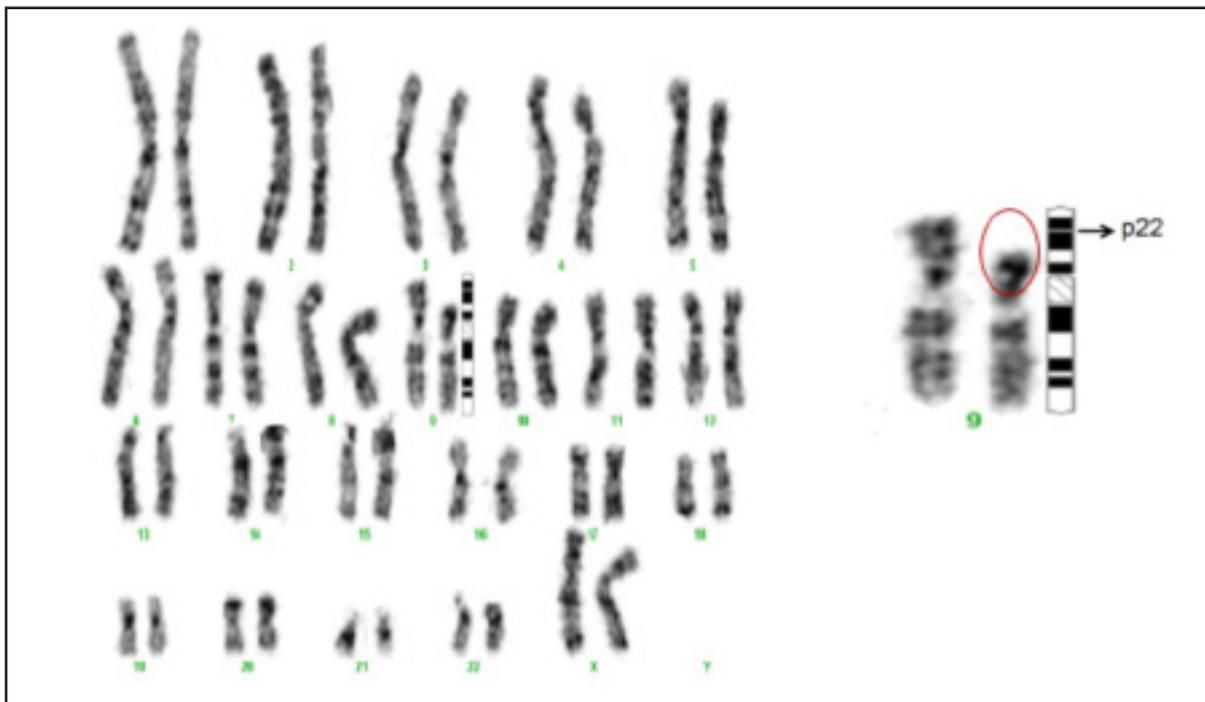
	Valores del paciente	Valores de referencia
<b>IgG</b>	11.5 g/L	6.80 – 14,45g/L
<b>IgA</b>	3.34 g/L	0.70 – 3,74g/L
<b>IgM</b>	1.16 g/L	0.40 – 2,50 g/L
<b>C3</b>	1.15 g/L	0.75 – 1,35 g/L
<b>C4</b>	0.13 g/L	0.09 – 0,4 g/L
<b>ANA</b>	Negativo	
<b>Factor Reumatoideo</b>	Negativo	

\*Fuente: Historia clínico-genética de la paciente.

El estudio cromosómico realizado a la paciente a los 3 años de edad, por técnicas citogenéticas convencionales, permitió observar una deleción terminal que parecía tener un punto de ruptura a nivel de la región p22. El cariotipo realizado en esa ocasión a ambos padres, resultó normal por lo que,

además se concluyó como una deleción *de novo*. Con el consentimiento informado de la madre, como ya se expresó, se realizó de nuevo cariotipo, a los 27 años, con el propósito de identificar un nivel más definido del punto de ruptura que fue localizado en p22.3 con deleción hasta pter (Figura 3).

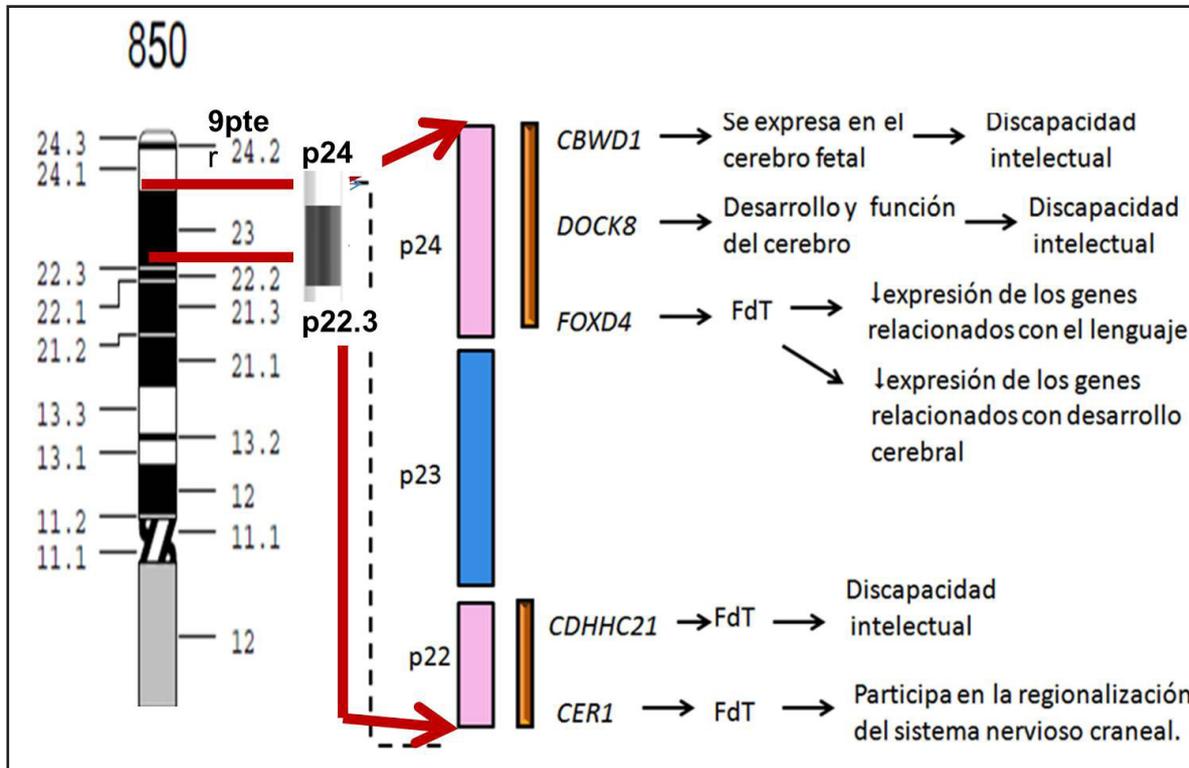
**Figura 3.** Cariotipo de paciente del sexo femenino con una deleción del brazo corto del cromosoma 9.



A partir del desarrollo de la citogenética molecular se han abordado nuevos enfoques de la correlación cariotipo-fenotipo. Swinkels, Hauge y sus colaboradores reportaron que existe una gran variabilidad fenotípica en los casos que presentan el síndrome 9p por lo que ha sido complejo establecer una correlación cariotipo-fenotipo.<sup>2,3</sup> Swinkels encontró en su estudio que la discapacidad intelectual presente en los pacientes, varía de leve a

severa, independientemente del tamaño de la deleción, no existiendo una correlación clara entre ambos factores.<sup>3</sup> Griggs y colaboradores<sup>12</sup> propusieron como genes candidatos a CBWD1, FOXD4 y DOCK8, localizados en 9p24.3 (Figura 4). Todos son genes que se expresan en el cerebro fetal, DOCK8 participa en el desarrollo y función del cerebro expresándose también en el cerebro adulto.<sup>11,12</sup>

**Figura 4.** Loci involucrados en la expresión cognitiva asumiendo puntos de ruptura.



Kawara H y colaboradores<sup>6</sup> en su estudio propusieron que el gen ZDHHC21, localizado en 9p22.3, que codifica para un factor de transcripción en dedos de zinc, contribuye con la presencia de discapacidad intelectual.

Swinkel y colaboradores<sup>3</sup> no encontraron en sus pacientes la misma severidad, a pesar de presentar deleciones desde 9 p22.2 hasta pter, y afirmaron que, tanto la adquisición como la comprensión del lenguaje, no se relacionan con el tamaño de la deleción y que es difícil establecer una correlación clara entre cariotipo-fenotipo de este fenómeno cognitivo en estos pacientes. Hauge X y colaboradores<sup>4</sup> describieron en sus estudios, retraso severo del lenguaje en pacientes con deleciones igual o mayores a 7 megabases, y propusieron como gen candidato, relacionado con los trastornos del lenguaje, al FOXD4, localizado en 9p24. Este gen pertenece a una familia que codifica

factores de transcripción con un dominio FOX, se une al ADN actuando sobre genes relacionados con el desarrollo del lenguaje y neurológico, por lo que, estos autores concluyeron que la haplo insuficiencia de este gen impacta en la regulación de los genes relacionados con el proceso neurológico del lenguaje.<sup>4</sup> El análisis de las variaciones observadas en el grado de severidad de los trastornos de lenguaje pudiera estar en relación con factores tales como la epistasia, propia de interacciones gen-gen y fenómenos ambientales que afectan la regulación de procesos genéticos tales como fenómenos epigenéticos de metilaciones de regiones del ADN y del código de las histonas. Este análisis ha sido también propuesto para las características dismórficas, al sugerir que posiblemente en la región q22q23 existen elementos reguladores que actúan a larga distancia sobre genes que participan en el desarrollo de las características

cráneo faciales,<sup>3</sup> sin embargo no se descarta la posibilidad de que existan genes que participen directamente en el dismorfismo facial ya descrito. El gen CER1, localizado en 9p22.3 se expresa en el mesodermo anterior, su expresión es necesaria para la regionalización del sistema nervioso craneal y pudiera contribuir a las características cráneo faciales observadas en estos pacientes.<sup>6</sup>

Más recientemente se ha considerado que la trigonocefalia es el resultado de una sinostosis de la sutura metópica, y que ha sido observada en el 84% de los casos reportados con deleción de la región crítica del 9p22p23; por otra parte, Choucair y colaboradores<sup>13</sup> evidenciaron homocigosis de mutación del gen PTPRD y su expresión directa en la trigonocefalia. Este gen tiene su locus en la región 9p24.1p23. Estos autores realizaron estudios moleculares en un niño de 30 meses que presentaba trigonocefalia y dismorfias faciales características de la deleción 9p. El cariotipo molecular mostró deleción de la región 9p24.1p23 en ambos cromosomas 9 del paciente. Estas deleciones involucraron al exón 9, una parte del intrón 9 y los exones 10 al 15 del gen PTPRD. Los estudios realizados en el ADN complementario del paciente, indicaron presencia de alelos nulos coincidiendo con la consanguinidad de los padres. La proteína PTPRD pertenece a la familia tirosina fosfatasa que tiene un papel esencial en el crecimiento, migraciones celulares y angiogénesis, en la función excitatoria-inhibitoria de la organización de la sinapsis y se conoce que actúa en el patrón post sináptico relacionado con alteraciones de genes cuyas mutaciones expresan discapacidad intelectual no sindrómica, pero también algunos miembros de la familia de esta proteína están comprometidas en la regulación de la morfogénesis cráneo facial. Esta observación no excluye que la deleción interese esa región en el caso que se presenta, ya que hay coincidencia con el dismorfismo facial en el niño del reporte de Choucair y cols,<sup>13</sup> pero la no expresión de trigonocefalia, en el caso que nos ocupa, pudiera explicarse por mantener integridad del gen PTPRD en el cromosoma 9 homólogo, lo que apoya la necesaria homocigosis reportada para la presencia de trigonocefalia como característica dismórfica de deleciones de la región crítica del 9p(22p23). La deleción propuesta para el caso que se presenta incluye un punto de ruptura en p22 y deleción completa hasta pter. Por otra parte, en la región 9p24.3 y hacia el telómero, se ha identificado la región de los genes DMRT que codifican proteínas que tiene un dominio que contiene un motivo de unión al ADN en dedos de zinc, cuyo nombre deriva de la *Drosophila* involucrada en la vía de la determinación del sexo.<sup>14</sup> Se ha invocado la haploinsuficiencia como

mecanismo probable que explique la presencia de disgenesias gonadales en el síndrome deleción 9p,<sup>15</sup> el paciente reportado por Arreta y colaboradores<sup>5</sup> presenta disgenesia gonadal y haploinsuficiencia de los genes DMRT por tratarse de un cromosoma 9 en anillo con puntos de ruptura en p y q respectivamente. La paciente que aquí se presenta no tiene evidencias clínicas de disgenesia gonadal, lo que puede indicar que la deleción observada en el cariotipo de alta resolución realizado, pudiera ser intersticial, con dos puntos de ruptura uno en p22 y otro en p24 cercano al telómero, como se esquematiza en la figura 4, y que ha escapado a la observación en los cariotipos con bandas GTG convencionales realizados a la paciente en dos ocasiones; sería necesario realizar citogenética molecular con sonda subtelomérica 9p o un estudio de hibridación genómica comparada (CGH) que proporcione evidencia de las dos posibles hipótesis: 1) Deleción terminal desde p22 a pter, y la explicación de ausencia de ambas características por tratarse de mecanismos de interacciones génicas que no se expresen, aún en simple dosis. 2) Deleción intersticial con puntos de ruptura en el intervalo de 9p22.3 y de 9p24.1

Esta última hipótesis estaría en correspondencia con la ubicación de la correlación cariotipo-dismorfismo, propuesta por Kawara y cols<sup>6</sup> que, basado en tecnología molecular establece la región crítica (p22.2-p23) de 6.6-Mb. En el caso que se presenta, habría que tener en cuenta además, que la región 9p22.3 incluye al gen PTCH, un receptor supresor tumoral cuyas mutaciones se asocian con el síndrome Gorlin, y que juega un papel en el crecimiento, la especialización celular y el patrón de formas de diferentes partes del cuerpo y cuya haploinsuficiencia se ha relacionado con sobrecrecimiento de comienzo prenatal.<sup>16</sup> La ausencia del fenotipo del síndrome Gorlin y de la macrosomía al nacer es otro fenómeno clínico importante para reevaluar el punto de ruptura de la región 9p22-p22.3, en el intervalo de 2.4 Mb que excluya las 1.4 Mb que ocupa el gen relacionado con la macrosomía.

El síndrome deleción 9p involucra a un grupo de genes que por las características de su expresión. Se ha sugerido como un síndrome de genes contiguos,<sup>15</sup> de ser así, solamente con tener en cuenta, en la delineación de un caso con deleción 9p, la ausencia o presencia de las manifestaciones clínicas reportadas que acompañan a la región crítica de las características dismórficas, sería suficiente para sugerir puntos de ruptura específicos.

A partir del análisis que se presenta se puede concluir que la realización de un análisis de la correlación fenotipo-cariotipo que incluya las observaciones de

citogenética molecular reportada en pacientes con deleción 9p, proporciona elementos que permiten sugerir, aún sin citogenética molecular, la extensión

en función de Mb involucradas en la deleción en estudio, así como la fisiopatología propia de las interacciones génicas y ambientales.

---

### Referencias bibliográficas

1. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Ed W de Gruyer. New York 1984; 38-40.
2. Huret JL, Leonard C, Forestier B, Rethore MO, Lejeune J. Eleven new cases of del(9p) and features from 80 cases. *J. Med. Genet.* 1988; 25: 741-9.
3. Swinkels M.E, Simons A, Smeets D.F, Vissers, L.E, Veltman J.A, Pfundt R, et al. Clinical and cytogenetic characterization of 13 dutch patients with deletion 9p syndrome: delineation of the critical region for a consensus phenotype. *Am J Med Genet Part A.* 2008; 146A(11):1430-8.
4. Hauge X, Raca G, Cooper S, Kristin May, Spiro Ronda, Adam M, et al. Detailed characterization of and clinical correlations in ten patients with distal deletions of chromosome 9p. *Genet Med.* 2008; 10(8):599-611.
5. Arrieta García R, Pimentel Benítez H, Escobar Casas R, Medina Ali FE. Cromosoma 9 en Anillo. Correlación Cariotipo – Fenotipo. *Ciencias Holguín.* [internet] 2009 [fecha de acceso: 15 noviembre de 2016]; 15 (3): 1 – 9. Disponible en: [www.ciencias.holguin.cu/index.php/cienciasholguin/article/download/493/365](http://www.ciencias.holguin.cu/index.php/cienciasholguin/article/download/493/365)
6. Alfi, O, Donnell, GN, Aliderdice PW, Derencsenyi A. The 9p - syndrome. *Annales de Genetique.* 1976; 19: 11-16.
7. Kawara H, Yamamoto T, Harada N, Yoshiura K, Niikawa N, Nishimura A, et al. Narrowing candidate region for monosomy 9p syndrome to a 4.7-Mb segment at 9p22.2-p23. *AmJ Med Genet A.* 2006; 140(4):373–7.
8. Lennon P.A, Cooper M.L, Peiffer D.A, Gunderson KL, Patel A, Peters S, et al. Deletion of 7q31.1 Supports Involvement of FOXP2 in Language Impairment: Clinical Report and Review. *American J Medical Genet.* 2007 Part A; 143A: 791–8.
9. Alfi, O., Sanger, R. G., Sweeny, A. E., and Donnell, G. N. 46, del (9) (22:). A new deletion syndrome. *Clinical Cytogenetics and Genetics. Birth Defects: Original Article. The National Foundation-March of Dimes, New York. Series,* 1974; 10: 27-34.
10. Borbolla L, Guerra D, Rodríguez J y Delgado A. Estudio dermatoglífico en controles. *Rev Cubana Ped.* 1977; 49: 253-5.
11. Caulli JP. Whole Genome Sequencing Reveals a Chromosome 9p Deletion Causing DOCK8 Deficiency in an Adult Diagnosed with Hyper IgE Syndrome Who Developed Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *J Clin Immunol.* 2015; 35: 92-6
12. Griggs BL, Ladd S, Saul RA, DuPont BR, Srivastava AK. Deducator of cytokinesis 8 is disrupted in two patients with mental retardation and developmental disabilities. *Genomics.* 2008; 91(2):195–202.
13. Choucair N, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Abou Ghoch J, Fawaz A, André Mégarbané A, et al. Evidence that homozygous PTPRD gene microdeletion causes trigonocephaly, hearing loss, and intellectual disability. *Mol Cytogenetics.* 2015; 8:39
14. Barbaro M, Balsamo A, Anderlid BM, Myhre AG, Gennari M, Annalisa Nicoletti A, et al. Characterization of deletions at 9p affecting the candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MLPA. *European J Human Genetics.* 2009; 17: 1439 –47
15. Climent Alcalá F.J., Molina Rodríguez M.A., González Casado I., Osona Brisb L., Salamanca Fresno L., Guerrero-Fernández J., et al. Deleción 9p-. Disgenesia gonadal asociada a retraso mental e hipoplasia del cuerpo calloso. ¿Síndrome de genes contiguos? *An Pediatr.* 2010; 72: 210-4.
16. Kosaki R, Fujita H, Ueoka K, Torii C, Kosaki K. Overgrowth of prenatal onset associated with submicroscopic 9q22.3 deletion. *Am J Med Genet Part A.* 2011; 155: 903–5.