



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada. Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: ATII20618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticayvalores.com/>

Año: X Número:1 Artículo no.:127 Período: 1ro de septiembre al 31 de diciembre del 2022.

TÍTULO: Aspectos a considerar en el proceso de investigación de las características de trisomías poco comunes y su prevalencia.

AUTORES:

1. Máster. Juan Alberto Viteri Rodríguez
2. Máster. Elsy Labrada González
3. Est. María del Carmen Yabor Labrada

RESUMEN: El proceso de investigación se debe ir perfeccionando gradualmente. Son pocos los estudios de casos registrados de trisomías hasta la fecha, lo que significa un vacío muy grande en la investigación genética. Las enfermedades cromosómicas representan un alto grado de incidencia en el mundo. Los trastornos cromosómicos como las trisomías afectan a toda población en general, dentro de las trisomías mundialmente más infrecuentes están: Trisomía (t) del cromosoma 17p, t 10p, t 20p y la t 9 en mosaico. La trisomía 20p y la trisomía 9 en mosaico se logró establecer una prevalencia mundial que equivale a 1 caso positivo por cada 1 000 000 de nacidos vivos y a <1 de cada 1 000 000 nacidos vivos.

PALABRAS CLAVES: trisomía, mosaico, investigación genética.

TITLE: Aspects to consider in the research process of the characteristics of rare trisomies and their prevalence.

AUTHORS:

1. Master. Juan Alberto Viteri Rodríguez.
2. Master. Elsy Labrada González.
3. Stud. Maria del Carmen Yabor Labrada.

ABSTRACT: The investigation process should be refined gradually. There are few registered case studies of trisomies to date, which means a very large gap in genetic research. Chromosomal diseases represent a high degree of incidence in the world. Chromosomal disorders such as trisomies affect the entire population in general, among the rarest trisomies worldwide are: Trisomy (t) of chromosome 17p, t 10p, t 20p and mosaic t 9. Trisomy 20p and mosaic trisomy 9 achieved a global prevalence equivalent to 1 positive case per 1,000,000 live births and <1 per 1,000,000 live births.

KEY WORDS: trisomy, mosaic, genetic research.

INTRODUCCIÓN.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las anomalías congénitas son en muchos países causas importantes de mortalidad infantil, enfermedad crónica y discapacidad. Las anomalías cromosómicas tienen lugar en al menos el 5% de todas las gestaciones reconocidas. Estas aberraciones cromosómicas son más frecuentes que las aneuploidías y con mayor significado clínico, ocurren en 3 a 4% de todos los embarazos (Armas et al, 2017).

Las enfermedades cromosómicas representan un alto grado de incidencia en el mundo, pese a no ser tan comunes en la población a diferencia de otras; esto conlleva a la aparición de trastornos que pueden prolongarse durante toda la vida del ser humano. Gracias a los avances tecnológicos se ha hecho posible grandes estudios del ácido desoxirribonucleico (ADN), y por ende, la evaluación e interpretación de la constitución cromosómica (Goyes & Falconí, 2021).

Los defectos cromosómicos constituyen un factor de riesgo que ocasionan enfermedad y mortalidad en el feto, producen abortos espontáneos, óbitos, muerte neonatal, malformaciones congénitas, así como retraso mental; siendo de vital importancia el diagnóstico precoz de cualquier alteración cromosómica. Esto permite valorar la posibilidad de tratamiento intrauterino, interrupción del embarazo, preparación del núcleo familiar y del personal de salud, así como para la atención óptima del neonato afectado, con el fin de minimizar el daño y mejorar el tratamiento o la rehabilitación (Mitjans-Hernández et al, 2021).

Las anomalías cromosómicas pueden reconocerse aproximadamente en el 0,5-0,6% de todos los fetos y son la causa del 12% de todos los defectos congénitos. La mayoría de las veces no se diagnostican hasta después del nacimiento. Los marcadores de posible cromosomopatía pueden ser clínicos, bioquímicos y ecográficos (de los anejos y fetales). Nicolaidis puso de manifiesto la relación del grosor del edema de la nuca y el riesgo relativo de trisomía. Ante la presencia de marcadores ecográficos positivos en la semana 10, debe ofrecerse a la paciente la posibilidad de métodos invasivos de diagnóstico prenatal que confirmen el diagnóstico (Martín et al, 2003).

A pesar de las investigaciones incesantes en genética, más del 50% de los defectos al nacimiento en los seres humanos son desconocidas y el 7% son puramente ambientales, mientras que el 43% restante obedecen a etiología genética. De todos los defectos, aproximadamente el 25% corresponde a la llamada herencia multifactorial; es decir, aquella en donde el genotipo no puede identificarse en base al conocimiento del tipo y números de genes, ya que existe un efecto aditivo de cargas génicas aportadas por los progenitores, y en las cuales interactúan los factores ambientales (Armas et al, 2017).

La frecuencia de aberraciones cromosómicas en humanos varía dependiendo del material estudiado; así tenemos que en abortos espontáneos es del 50 al 60%, en mortinatos 5%, en recién nacidos vivos

0.63%, en personas con deficiencia mental 20%, y en varones con infertilidad 6% (Armas et al, 2017).

El conjunto normal de cromosomas de una célula humana es de 23 pares, constituido por 22 autosomas y un par de cromosomas sexuales heredados de sus progenitores, XX en la mujer y XY en el hombre. El tipo más común de anomalía cromosómica se conoce como aneuploidía y representa una anomalía en la cantidad de cromosomas, debido a un cromosoma demás; es decir, tres en lugar del par habitual, y a esto le denominamos trisomías, o uno menos de lo normal, lo que se conoce como monosomías (Alliance, 2009) (Real Academia Española, 2022).

La aneuploidía es el trastorno cromosómico humano más común y el de mayor importancia clínica, y tiene lugar en algunas gestaciones reconocidas. La mayoría de los pacientes aneuploides presenta una trisomía, o con menos frecuencia, una monosomía. Tanto la trisomía como la monosomía pueden ocasionar consecuencias fenotípicas graves. Puede producirse trisomía de cualquier parte del genoma, pero la trisomía de todo un cromosoma suele ser incompatible con la vida (Armas et al, 2017).

La aneuploidía de cromosomas completos se origina en especial por la no disyunción meiótica, que se refiere a la falta de separación de los cromosomas bivalentes homólogos durante el anafase en meiosis I, o de las cromátidas hermanas durante meiosis II. Si la no disyunción ocurre en meiosis I, se pueden generar dos gametos disómicos y dos gametos nulisómicos; por otro lado, si la no disyunción ocurre en meiosis II, se pueden generar dos gametos normales (monosómicos), un gameto disómico y un gameto nulisómico. Después de la fertilización, un gameto nulisómico dará origen a un producto con monosomía y un gameto disómico a un producto con trisomía (Armas et al, 2017).

Se conoce, que la no disyunción materna en meiosis I es el origen más común de las aneuploidías en el humano, y que el riesgo de no disyunción se relaciona significativamente con la edad materna, con un incremento leve en madres muy jóvenes y un gran incremento a partir de los 35 años.

Existe evidencia, de que la ausencia de recombinación durante meiosis I entre cromosomas homólogos (meiosis aquiasmática) o la recombinación muy distal o telomérica predispone a la no disyunción, y que este tipo de recombinaciones pueden suceder de manera azarosa e independiente de la edad; sin embargo, la capacidad de reconocer estas configuraciones quiasmáticas anormales e impedir la mala segregación cromosómica sí parece afectarse con el paso del tiempo (Armas et al, 2017).

La recombinación muy cercana al centrómero favorece la no disyunción tanto en meiosis I como en meiosis II, la cual también se asocia a envejecimiento. Se ha postulado, que estos quiasmas proximales pueden causar la separación prematura de las cromátidas hermanas, en el contexto de proteínas del complejo de cohesión centromérica degradadas por edad; sin embargo, parejas jóvenes que han tenido un producto aneuploide, tienen un riesgo de recurrencia más elevado que el esperado para un fenómeno accidental, y el riesgo se incrementa no sólo para la misma trisomía (situación que pudiera explicarse en parte por mosaicismo gonadal en alguno de los padres), por lo que deben existir otros factores independientes de la edad, que condicionen riesgo para no disyunción (Armas et al, 2017).

Entre las trisomías más comunes se encuentran: el síndrome de Down (SD) causado por la adición de un cromosoma 21, síndrome de Edwards (SE) originado por la presencia de un cromosoma 18 extra, y el síndrome de Patau (SP) producido por la suma de un cromosoma 13.

Los trastornos cromosómicos como las trisomías afectan a toda población en general, un problema de salud que requiere de entidades organizadas para su detección, tomando en cuenta que este tipo de aneuploidía no se puede detectar a tiempo por el déficit de equipos en regiones de bajos recursos.

Además, en muchos países no se evidencian registros o estudios sobre la prevalencia de cromosomopatías, puesto que no existe personal técnico especializado que garantice una buena investigación y diagnóstico (Goyes & Falconí, 2021).

Como se mencionó anteriormente, existen trisomías que cuentan con un mayor nivel de incidencia, en comparación con otros tipos de este defecto cromosómico que son menos comunes, pero que igualmente representan un notable riesgo para la población mundial, principalmente por no contar con un gran número de estudios, y por lo tanto, se hace difícil su diagnóstico y tratamiento.

El Síndrome de Down (SD) es la trisomía cromosómica con mayor prevalencia en el mundo con 1 de cada 1.000 nacidos vivos, seguido del Síndrome de Edwards (SE) que se estima que afecta a 1 de cada 6.000 nacidos vivos, y el Síndrome de Patau (SP), una alteración cromosómica poco frecuente seguida del SE, que a nivel mundial presenta una incidencia de 1 en 10.000 a 20.000 nacidos vivos (Goyes & Falconí, 2021).

“Los Estados Unidos tiene una tasa un poco más alta de bebés nacidos con síndromes de trisomías que otros países desarrollados, debido a que muchas mujeres en este país están aplazando el tener hijos”, dijo Anthony Lai, M.D., obstetra y ginecólogo y especialista en medicina materna y fetal, afiliado con South Miami Hospital, Baptist Hospital y West Kendall Baptist Hospital (Artigas, 2005).

Dar a luz a los 35 años o más tarde es uno de los factores de riesgo principales para tener un bebé con una anomalía de los cromosomas. Tener un hijo anterior con una condición de trisomía o un miembro de la familia inmediata también aumenta el riesgo, según el Dr. Lai (Racoobian, 2017).

En América Latina, las anomalías congénitas ocupan entre el segundo y quinto lugar como causa de muerte significativa a la morbilidad y mortalidad infantil, y en México, las anomalías cromosómicas son la segunda causa de muerte infantil y de discapacidad (Armas et al, 2017).

En un estudio realizado en la ciudad de Lima, Perú se obtuvo como resultado, que las trisomías 21 y 18 (T18) fueron las anomalías más frecuentes (45 y 25%, respectivamente), seguidas de la monosomía del cromosoma X (15%), trisomía 13 (T13) (5%), y con menor frecuencia, los mosaicismos, deleciones, polimorfismo, inversiones, otros (Huamán et al, 2016).

Estos datos, también coinciden con los presentados en un estudio genético en Chile, donde se describe que la T18 es la segunda aneuploidía autosómica más frecuente después de la trisomía 21, con una prevalencia aproximada de 5,05 por cada 10 000 nacimientos. La T13 es la tercera aneuploidía autosómica más frecuente con una prevalencia de 2,16 por 10 000 nacidos (Cárdenas et al, 2017).

Con respecto al Ecuador, los autores del artículo sobre técnicas citogenéticas describen, que en el caso de los niveles de tasa de morbilidad para el SD, el país se encuentra en el octavo lugar con 1.48 seguido de Uruguay con 1.32 que son los países con menor incidencia. Con respecto a las provincias del Ecuador, existe una mayor prevalencia en Manabí con 0.74, Santo Domingo con 0.72 y Zamora Chinchipe con 0.67 de 7.792 casos positivos de SD (Goyes & Falconí, 2021).

Con respecto a otras trisomías, Ecuador cuenta con una baja prevalencia del SE, en la ciudad de Quito se reporta un 6,7% con una frecuencia del 0,02 según el Registro Nacional de Cromosopatías; este mismo declaró que Ecuador reflejó un 10% de casos con una prevalencia de 0,03 en la ciudad de Quito en cuanto al SP (Goyes & Falconí, 2021).

Dentro de las trisomías a nivel mundial menos comunes se encuentran: Trisomía del cromosoma 17p, Trisomía 10p, Trisomía 20p, Trisomía 9 en mosaico, Trisomía 15q y Trisomía 22 en mosaico, aunque se han descrito algunas más y en estas se centrará la investigación.

Debido a la falta de información y la baja prevalencia de estas trisomías, es que podemos clasificarlas como raras, siendo el objetivo principal de esta revisión describir las características principales de

estas trisomías menos comunes y sus niveles de prevalencia, para ampliar la información al respecto, y dar lugar a nuevas investigaciones.

DESARROLLO.

Materiales y métodos.

Se aplicó el método teórico, puesto que se realizó un análisis interpretativo de los resultados encontrados en las diferentes fuentes bibliográficas. La recolección de la información se realizó por medio del sistema ordenado de revisión bibliográfica contenido en bases de datos científicos como revistas electrónicas: PubMed, Redalyc, Scielo, Scopus, Elsevier, Google académico, además de libros digitales y páginas web de importancia académica.

La investigación se inició por medio de la recopilación de información bibliográfica, cuyo contenido esté referenciado con las características e incidencia de las trisomías: Trisomía del cromosoma 17p, Trisomía 10p, Trisomía 20p, Trisomía 9 en mosaico, Trisomía 15q y Trisomía 22 en mosaico. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para filtrar y determinar la información requerida para el estudio y se orientó el estudio respondiendo a los objetivos planteados y a la información obtenida, con un total de 14 fuentes bibliográficas.

Resultados.

La duplicación del cromosoma 17p es una anomalía cromosómica que ocurre cuando hay una copia extra de material genético en el brazo corto (p) del cromosoma 17. La gravedad de la afección y los signos y síntomas dependen del tamaño y la ubicación de la duplicación, y de qué genes están involucrados (Cortés, 2022).

La trisomía 17p se ha declarado como "pura", como resultado de una duplicación 17p de novo o un cromosoma extra derivado del brazo 17p. Puede ser el resultado de una recombinación de una inversión pericéntrica familiar, o de la segregación deficiente de una traslocación, en cuyo caso la trisomía 17p puede asociarse con una monosomía del cromosoma homólogo. La incidencia y

prevalencia de esta anomalía es desconocida, actualmente solo ha sido descrita en menos de 15 pacientes (Orphanet, 2011).

Las características que a menudo ocurren en las personas con duplicación del cromosoma 17p incluyen un crecimiento más lento tanto antes como después del nacimiento; retraso en el desarrollo; reducción del tono muscular (hipotonía); defectos congénitos del corazón; y rasgos faciales distintivos (Cortés, 2022).

La mayoría de los casos no son heredados y ocurren aleatoriamente cuando el espermatozoide o el óvulo de los padres células formado, o muy poco tiempo después de que el óvulo y el espermatozoide se unieron. En algunos casos, la duplicación se hereda de un padre con una anomalía cromosómica (que puede o no tener síntomas de una anomalía cromosómica). Ya sea que la duplicación se haya heredado o no de uno de los padres, una persona con la duplicación puede transmitirla a su hijo (Cortés, 2022).

Tabla 1. Síntomas de la duplicación 17p.

Términos Médicos	Otros Nombres
80%-99% de las personas tienen estos síntomas	
Clinodactilia del quinto dedo	Curvatura permanente del dedo meñique
Retraso en el desarrollo	
Discapacidad Intelectual	Deficiencia mental
Retraso del crecimiento intrauterino	Deficiencia de crecimiento prenatal
Orejas de implantación baja	Orejas de implantación baja

La tabla 1 describe los síntomas más relevantes que pueden tener las personas con esta enfermedad. Para la mayoría de las enfermedades, los síntomas variarán de persona a persona. Es posible que las personas con la misma enfermedad no presenten todos los síntomas enumerados. Esta información proviene de una base de datos llamada Human Phenotype Ontology (HPO) (Cortés, 2022).

El dimorfismo facial incluye: microcefalia, retroceso de la frente, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, ptosis, hipertelorismo, orejas malformadas y de implantación baja, filtrum liso,

micrognatia, paladar ojival, y cuello ancho y corto. Las anomalías digitales incluyen: ausencia del cuarto y quinto dígito, braquidactilia y clinodactilia del quinto dedo. Se observa a menudo hipoplasia genital en varones e hipertrichosis. El déficit intelectual es de grave a profundo y su pronóstico es desfavorable (Orphanet, 2011).

La duplicación del cromosoma 10p es una anomalía cromosómica que ocurre cuando hay una copia extra de material genético en el brazo corto (p) del cromosoma 10. La gravedad y los signos y síntomas dependen del tamaño y la ubicación de la duplicación y de qué genes están involucrados. El tamaño de la duplicación puede variar desde una pequeña pieza del brazo cromosómico, a todo el brazo. Los signos y síntomas que pueden estar presentes en una persona con una duplicación de 10p pueden incluir retraso en el desarrollo, las habilidades motoras o el crecimiento; baja estatura; bajo tono muscular (hipotonía); anomalías del pie (como pie zambo); labio leporino y/o paladar hendido; y rasgos faciales distintivos. Otros signos y síntomas pueden incluir convulsiones, un defecto cardíaco u otros defectos de nacimiento (National Center for Advancing Translational Sciences, 2011).

Algunas duplicaciones de 10p no son heredados, y ocurren esporádicamente (aleatoriamente) cuando el óvulo o el espermatozoide o poco después de que el óvulo y el espermatozoide se unan. En otros casos, la duplicación ocurre porque uno de los padres tiene un reordenamiento cromosómico, como una translocación equilibrada o una inversión pericéntrica (ninguno de los cuales suele causar problemas de salud). Una prueba cromosómica de ambos padres puede ayudar a determinar si la duplicación se heredó y si los futuros hijos tienen una mayor probabilidad de tener una anomalía cromosómica (National Center for Advancing Translational Sciences, 2011).

Su incidencia y prevalencia, al igual que la anterior se desconoce, y se han descrito alrededor de 50 casos en la literatura hasta la actualidad. Son escasos los reportes de casos en la literatura, precisamente porque la frecuencia de aparición de este síndrome es baja, lo que hace difícil su

precisión y pronóstico. El pronóstico es grave, de un cuarto a un tercio de los pacientes muere en el período neonatal. En otros casos, la progresión se caracteriza por el déficit intelectual y motor grave, e hipotonía muscular e hipotrofia. La trisomía parcial con un punto de ruptura en p13 da lugar a características similares, pero las malformaciones graves son menos frecuentes (TURLEAU, 2020) (Torriani et al, 2019).

En la trisomía 10p completa, las anomalías están presentes al nacer. Los niños son generalmente dolicocefalos, con la frente alta y prominente en contraste con una cara pequeña, una distintiva implantación del pelo, que crece hacia atrás, grandes suturas y una fontanela anterior grande, cejas finas, arqueadas y que se extienden hacia las sienes y un puente nasal grande que llega a ser prominente. La boca tiene forma triangular, sin partes carnosas muy aparentes, la barbilla es redonda, a menudo pequeña, y no está bien definida. Las orejas son grandes y bajas. Un tercio de los casos tiene un labio leporino y/o paladar hendido. Las anomalías osteoarticulares son frecuentes, incluyendo hiperlaxitud de los ligamentos, deformaciones de flexión de las extremidades y pies zambos. Se han descrito malformaciones cardíacas, renales (displasia renal quística), oculares (coloboma, macroftalmia) y óseas. A veces se observa anemia hipocrómica. El desarrollo se ve afectado por déficit intelectual y motor grave, e hipotonía muscular e hipotrofia (Real Academia Española, 2022).

En cuanto a la duplicación del cromosoma 20p, esta es una rara anomalía cromosómica que ocurre cuando hay una copia extra (duplicación) de material genético en el brazo corto (p) del cromosoma 20. La gravedad de la afección y los signos y síntomas, como las enfermedades anteriores mencionadas, dependen del tamaño y la ubicación de la duplicación y de qué genes están involucrados. En general, las duplicaciones más pequeñas son menos graves que las duplicaciones más grandes (Cortés, 2022).

Se han informado muy pocos casos de duplicación del cromosoma 20p, hasta la fecha se han descrito menos de 40 pacientes. Su prevalencia es de 1 de cada 1 000 000 nacidos vivos. La mayoría de ellos han sido duplicaciones parciales (que involucran solo una parte del brazo p) y han ocurrido como parte de una translocación (junto con una supresión en otro cromosoma) (Orphanet, 2011).

Es difícil saber, qué síntomas en personas con una duplicación de 20p se deben específicamente a la duplicación. Los signos y síntomas que se han informado en personas con duplicación del cromosoma 20p incluyen: discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, retraso en el habla, mala coordinación, problemas dentales, anomalías en los huesos de la columna, rasgos faciales distintivos y problemas cardíacos (Cortés, 2022).

La trisomía 20p es una anomalía cromosómica que resulta de la duplicación de una fracción del brazo corto del cromosoma 20, variable en longitud y sin puntos de ruptura recurrentes. Puede producirse de novo, pero la mayoría de los casos descritos surgen de una translocación recíproca o como se ha descrito en unos pocos casos, de una inversión parental. La trisomía 20p está, por lo tanto, asociada a otro desequilibrio cromosómico que puede modificar el cuadro clínico. Se ha documentado de una trisomía 20p pura resultante de la formación de un isocromosoma y de una translocación completa del brazo. Las correlaciones precisas de genotipo-fenotipo siguen siendo difíciles de establecer debido al pequeño número de pacientes y a la heterogeneidad de los puntos de ruptura.

Las manifestaciones clínicas ligadas a la trisomía 20p incluyen: grado variable de retraso del desarrollo y discapacidad intelectual de leve a moderada, coordinación motora pobre, retraso marcado del habla con dificultades en la articulación de algunos sonidos. Los dimorfismos faciales típicos incluyen una cara redonda con mejillas llenas, pelo de espesor grueso y normalmente liso, cejas arqueadas lateralmente, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, fosas nasales ensanchadas, paladar ojival, dientes anómalos, aplanamiento occipital y grandes orejas deformes. Otros rasgos

comunes incluyen anomalías esqueléticas variables, incluyendo malformaciones vertebrales (fusión de vértebras, reducción del espacio intervertebral, espina bífida, escoliosis y cifosis), deformidad de la cadera, y mala posición de los dedos de manos y pies. Se ha descrito osteoporosis/osteopenia en unos pocos pacientes. Algunos pacientes presentan defectos cardíacos congénitos y anomalías del riñón no específicas. El peso al nacer y el patrón de crecimiento suele ser normal. Otras anomalías físicas menos frecuentes son: hernias umbilicales y/o inguinales e hipospadias. La extensión y gravedad de las manifestaciones clínicas descritas dependen del tamaño y localización de la duplicación en 20p (Orphanet, 2011).

El pronóstico es variable, dependiendo del tamaño y localización de la duplicación, y de la calidad y momento del tratamiento. La esperanza de vida exacta se desconoce; depende de si hay anomalías congénitas graves. La mayoría de los individuos con trisomía 20p parcial vivirán hasta la edad adulta (GARD, 2011) (Orphanet, 2011).

La trisomía 9 en mosaico es una aneuploidía infrecuente, y por tanto, difícil de sospechar con un fenotipo muy variable; cuenta con una prevalencia de <1 de cada 1 000 000 nacidos vivos. Se caracteriza principalmente por discapacidad intelectual, retraso del crecimiento y del desarrollo. Los signos y síntomas varían, pero pueden incluir de leves a graves. La mayoría de los casos no son heredados; a menudo ocurre esporádicamente como un evento aleatorio durante la formación de las células reproductivas (óvulo y espermatozoide) o cuando el óvulo fertilizado se divide. El tratamiento se basa en los signos y síntomas presentes en cada persona (Sánchez et al, 2008).

Los signos y síntomas del mosaico trisomía 9 varían, pero pueden incluir:

- Diferentes grados de retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual.
- Crecimiento anormal que incluye bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento, hipotonía (tono muscular bajo), y baja estatura.

- Rasgos craneofaciales característicos como microcefalia (cabeza inusualmente pequeña); una frente inclinada con sienas estrechas; una nariz ancha con una punta bulbosa y fosas nasales "en forma de hendidura"; una mandíbula pequeña; fontanelas anormalmente anchas al nacer; labio leporino y/o paladar hendido; orejas de implantación baja y deformes; macroftalmia (ojos inusualmente pequeños) y/o pliegues palpebrales cortos e inclinados hacia arriba (fisuras palpebrales).

- Problemas de la vista.

- Defectos cardíacos congénitos.

- Anormalidades de los músculos y/o huesos tales como dislocación congénita de las caderas; posición anormal y/o función limitada de las articulaciones; subdesarrollo de ciertos huesos; y/o curvatura anormal de la columna.

- Pies inusualmente formados, como pie zambo o pies "en mecedora".

- Anomalías del sistema reproductor masculino, incluidos las dislocaciones, testículos descendidos, un pene pequeño y/o colocación anormal de la abertura urinaria.

- Problemas de riñón.

- Malformaciones cerebrales como hidrocefalia y/o malformación de Dandy-Walker.

En un estudio realizado en La Paz, Bolivia, donde se analizó el primer caso de esta anomalía reportado en la región, se describe que la mayor parte de la literatura sobre esta cromosomopatía reporta casos de diagnóstico prenatal con una supervivencia que no supera los 4 meses de vida (trisomía 9 completa) en el 92% de los casos, y el 48% en los mosaicos; es importante mencionar, que la mayor esperanza de vida en los mosaicos, no se relaciona con el porcentaje de células con trisomía ya que está última no predice la mayor o menor severidad del fenotipo (Luna-Barrón et al, 2019). Por otra parte, en este mismo estudio, se realizó una comparación entre los signos y síntomas

más frecuente en los pacientes estudiados con esta anomalía, y el paciente boliviano presentado en el caso clínico del estudio (Luna-Barrón et al, 2019):

Tabla 2. Características Clínicas Reportadas en Pacientes anteriores en comparación con el paciente.

ANOMALÍAS	%	NUESTRO PACIENTE
Comisura labiales oblicuas hacia abajo	95	+
Punta nasal bulbosa	95	+
Pabellones auriculares de baja implantación o dismórficos	70-80	Rotación posterior
Filtrum corto	70-80	+
Hipertelorismo	70-80	+
Microsoft familia	60-70	+
Paladar ojival	60-70	Fisura labio palatina derecha y labio hendido izquierdo frustro
Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo	60-70	+
Talla baja	99	+
Cuello corto	60-70	+
Cardiopatías congénitas		
CIV	10-25	+
PCA		
Anomalías sistema nervioso central		
Agnesia de cuerpo calloso	<30	
Ventriculomegalia		
Hipoplasia cerebelosa		
Discapacidad intelectual	60	+
Criporquidia	50	+

En relación a la parte molecular, existen muchos genes localizados en el cromosoma 9, y su expresión patológica puede explicar el fenotipo característico de este síndrome; por ejemplo, la alteración del gen que codifica para el factor de transcripción tiroidea (FOX2) ubicado en 9q 22.33 se ha relacionado con fisuras labiopalatinas¹² (presente en nuestro paciente), otra alteración que

presentó el paciente fueron anomalías cardíacas, y precisamente, se han identificado varios genes localizados en 9q involucrados en la cardiogénesis (INVS, TMOD1, TGFBR1, KLF4, IPPK, PTCH1, BARX1, MEGF9, y S1PR3) (Inostroza et al, 2002).

La trisomía 15q; es decir, la duplicación del cromosoma 15q, es un anomalía cromosómica que ocurre cuando una copia extra (duplicada) del material genético ubicado en el brazo largo (q) del cromosoma 15 está presente en cada célula. La gravedad de la afección y los signos y síntomas asociados varían según el tamaño y la ubicación de la duplicación, y qué genes están involucrados (National Center for Advancing Translational Sciences, 2011).

La trisomía 15 tiene una frecuencia de 1 cuatro en abortos espontáneos; sin embargo, la prevalencia de trisomía parcial 15q es de <1 de cada 1 000 000 nacidos vivos. Desde su primera descripción en 1974 han sido descritos 28 casos nuevos, uno de estos casos se encontró luego de un pesquisaje realizado a 90 retrasados mentales, pero no se realizó descripción del fenotipo (Goyes & Falconí, 2021).

Se caracteriza principalmente por una restricción del crecimiento intrauterino, anomalías cardíacas congénitas (que incluyen defectos septales auriculares y ventriculares, conducto arterioso persistente) y dismorfia craneofacial (incl. hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal ancho). Los afectados presentan también anomalías cerebrales (p. ej., cerebelo hipoplásico, asimetría ventricular), renales (p. ej., riñones displásicos pequeños) y/o genitales (testículos no descendidos, pene pequeño, labios mayores hipoplásicos). También se han notificado anomalías digitales y de la pigmentación cutánea (Orphanet, 2011).

Los signos y síntomas de la duplicación del cromosoma 15q varían significativamente de una persona a otra. Las características que pueden estar presentes en una persona con una duplicación del cromosoma 15q incluyen (National Center for Advancing Translational Sciences, 2011):

- Retraso en el desarrollo.

- Discapacidad intelectual.
- Hipotonía (bajo tono muscular).
- convulsiones.
- Paladar alto y/o hendido.
- Escoliosis.
- Rasgos faciales distintivos.
- Anomalías genitales.
- Dificultades de alimentación.
- Crecimiento lento.
- Dificultades de comunicación.
- Problemas de conducta y/o emocionales.
- Desorden del espectro autista.
- Estrabismo.
- Anomalías del corazón, riñón y/u otros órganos.

En cuanto a la herencia, muchos casos de la duplicación del cromosoma 15q ocurren esporádicamente como un evento aleatorio durante la formación del óvulo o espermatozoide. En este caso, una persona no tendría historia familiar de la condición, pero podría transmitir la duplicación a los niños. Ocasionalmente, esta duplicación se transmite de padres a hijos; sin embargo, los síntomas y la gravedad pueden variar significativamente entre los miembros de la familia, y en algunos casos, es posible que los padres no tengan características obvias de la afección (National Center for Advancing Translational Sciences, 2011).

Hay varias pruebas especializadas diferentes que se pueden usar para diagnosticar una duplicación del cromosoma 15q. Estos incluyen (Orphanet, 2011):

- Cariotipo: un cariotipo es una prueba de laboratorio que produce una imagen de los cromosomas de una persona. Esta prueba se puede utilizar para diagnosticar duplicaciones grandes.

- FISH: una técnica de laboratorio que se utiliza para detectar y localizar una secuencia de ADN en un cromosoma. Esta prueba se puede usar en combinación con el cariotipo para duplicaciones que son demasiado pequeñas para verse en el cariotipo solamente; sin embargo, FISH solo es útil si la persona que ordena la prueba sospecha que hay una duplicación de una región específica de 15q.

- Array CGH: una tecnología que detecta duplicaciones que son demasiado pequeñas para verse en el cariotipo.

Las perspectivas a largo plazo; es decir, el pronóstico para personas con duplicación del cromosoma 15q varía de persona a persona. La gravedad de la afección y los signos y síntomas asociados dependen en gran medida del tamaño y ubicación de la duplicación y de los genes involucrados.

La trisomía 22 en mosaico es un trastorno cromosómico en el cual, el cromosoma 22 está presente tres veces, en lugar de las dos habituales. El rango y la gravedad del trastorno pueden variar ampliamente. Algunas de las características que se han asociado con esta condición incluyen retrasos en el crecimiento, deficiencias cognitivas, desarrollo desigual de los dos lados del cuerpo, membranas en el cuello, desviación anormal de los codos cuando se extienden (cúbito valgo), pigmentación múltiple lunares o marcas de nacimiento, malformaciones distintivas de la cabeza y la cara, y otras anomalías físicas. También se han descrito varios casos de niños con trisomía 22 en mosaico y crecimiento, y desarrollos normales (Cortés, 2022).

Es un síndrome por anomalía cromosómica poco frecuente, con una prevalencia desconocida hasta la actualidad, y un fenotipo muy variable, caracterizado principalmente por retraso del crecimiento prenatal y postnatal, discapacidad intelectual de leve a grave, hemiatrofia, cuello alado, alteraciones pigmentarias cutáneas y oculares, rasgos craneofaciales dismórficos (p. ej., microcefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ptosis, malformaciones del oído, puente nasal plano,

micrognatia) y anomalías cardíacas (que incluyen defecto septal ventricular y atrial, estenosis pulmonar o aórtica). También se ha notificado pérdida auditiva y malformaciones de las extremidades (por ejemplo, cúbito valgo, sin/braquidactilia), así como anomalías renales y genitales (Orphanet, 2011).

La asociación de coloboma del iris con la atresia anal fue documentada por Haab en 1878, aunque no fue sino hasta 1961 en que este síndrome fue descrito por primera vez por Crawford y Turner. Estos investigadores informaron los dos primeros casos de esta entidad, caracterizada por la presencia de un cromosoma extra en el par 22. En 1965, Schachenmann y colaboradores la identificaron como una variante del síndrome de ojo de gato, y Zellweger hizo en 1976 la primera revisión y publicación de casos como una entidad independiente (Martínez-Motta et al, 2000).

No hay un acuerdo general con respecto a la identificación del cromosoma marcador. Se sabe, que es uno extra anormal, pequeño y acrocéntrico, de tamaño equivalente a la mitad de un autosoma del grupo G. Se considera como un error en la no disyunción durante la meiosis. Se observa con más frecuencia en mujeres que en hombres y con mayor prevalencia en hijos de mujeres añosas (Martínez-Motta et al, 2000).

Cuando se presenta con atresia o ano imperforado, se le asocia al síndrome de ojo de gato en el cual el problema anal, más el coloboma del iris y la agenesia renal son considerados signos cardinales. Hay autores que restan importancia a tratar de diferenciar la trisomía 22 del síndrome del ojo de gato debido a su similitud, por lo que los consideran sinónimos. El tratar de diferenciar estas entidades se debe a que la trisomía 22 es más letal después del nacimiento, y en caso de sobrevivir, los niños padecen de retraso mental y las cardiopatías son más graves que las observadas en el síndrome de ojo de gato (Martínez-Motta et al, 2000).

La trisomía 22 es un cuadro raro y hay pocos informes en la literatura; la revisión de Zellweger y colaboradores, registra un total de 50 casos. Según se señala en esta revisión, la escasa notificación de casos se debe a la elevada tasa de muertes fetales o por la letalidad que ocurre en el periodo neonatal temprano, sin establecer la causa, sin tener estudios de cariotipo que evidencien el problema o bien los casos se confunden con otros defectos (Martínez-Motta et al, 2000).

Los informes muestran una sobreposición de signos en los cuadros descritos de síndrome del ojo de gato y la trisomía 22; inclusive algunos refieren que los hallazgos citológicos y clínicos de la trisomía 22 y el síndrome del ojo de gato son suficientemente similares para concluir que son variantes de la misma enfermedad (Martínez-Motta et al, 2000).

Tabla 3. Características clínicas de trisomía 22 y de síndrome de ojo de gato.

Trisomía 22 (Clásico)	Síndrome de ojo de gato
Paladar hendido	Coloboma de iris
Falta de crecimiento	Ano en perforado
Retraso mental	Retraso mental
Apéndice y/o senos preauriculares	Apéndice y/o senos preauriculares
Orejas grandes de implantación baja	Orejas grandes de implantación baja
Pliegue anti mongoloide	Pliegue anti mongoloide
Micrognatia	Micrognatia
Miopía	Miopía
Sordera	Sordera
Luxación congénita de cadera	Luxación congénita de cadera
Aplasia renal	Aplasia renal
Atresia de conducto auditivo externo	Atresia de conducto auditivo externo
Pulgar no oponente	Pulgar no oponente

CONCLUSIONES.

Se revelaron los procedimientos más apropiados para la investigación de estas anomalías, clasificadas dentro del grupo de enfermedades raras a nivel mundial, y tienen diversas características en común, lo que no es favorecedor para el avance de la medicina, en especial en el campo de la genética.

Son anomalías muy infrecuentes, donde solo en el caso de la trisomía 20p, la trisomía 9 en mosaico y 15q se logró establecer una prevalencia mundial que equivale a 1 caso positivo por cada 1 000 000 de nacidos vivos y a <1 de cada 1 000 000 nacidos vivos, respectivamente, siendo esta última común para las 9 y 15q. Los signos y síntomas en algunas son comunes, pero si se cuenta con signos que logran orientar a un diagnóstico diferencial.

Son sumamente escasos los estudios y reportes de casos registrados de cada una de ellas hasta la fecha actual, lo que significa un vacío muy grande dentro de la investigación genética; estos resultados se deben en gran parte al carácter infrecuente de las mismas, pero a su vez, al ser tan difíciles de detectar y tratar, contando algunas con pronóstico grave, sin esperanza de vida a largo plazo; no es notable el interés por indagar más al respecto y lograr recopilar mayor nivel de información, que oriente al personal de salud a un mejor diagnóstico y tratamiento, que procure elevar la calidad de vida de los pacientes sumándoles mayor tiempo de vida útil y mayor longevidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Alliance, G. (2009). *Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio*. Washington (DC): Genetic Alliance.
2. Armas, L., Gómez, L., García, A., Cortes, C., Leal, K., & Salas, R. (2017). Análisis retrospectivo de anomalías cromosómicas de tipo numéricas en pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”(2005-2015). *Revista Salud Pública y Nutrición*, 15(4), 1-8. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2016/spn164a.pdf>

3. Artigas, M. (2005). Síndrome de Down (trisomía 21). Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría, 6(1), 37-43.
4. Cárdenas, J., Pinos, A., & Galván, P. (2017). Métodos diagnósticos antenatales de trisomía 13 y 18. Revista Internacional de Salud Materno Fetal, 2(1), 24-33.
<http://ojs.revistamaternofetal.com/index.php/RISMF/article/view/49/50>
5. Cortés, F. (2022). Medicina de precisión de Enfermedades Raras. Revista Médica Clínica Las Condes, 33(2), 148-153.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864022000323?token=7276C3DFC1F21B5F8D9AC3A7C5B8F4AD55F6F09A95FE845D50A6D8E97199A7A7FED980CB17DA8CED1D9254F667557E74&originRegion=us-east-1&originCreation=20220518120906>
6. Goyes, M., & Falconi, F. (2021). Interpretación de las técnicas citogenéticas para el diagnóstico de las trisomías (Bachelor's thesis, Universidad Nacional de Chimborazo).
<http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/7832/1/8.-TESIS%20Goyes%20Marco-LAB-CLIN.pdf>
7. Huamán, M., de Michelena, M. I. Q., Martín, B. S., & Huamán, M. (2016). Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 62(3), 269-277.
<https://www.redalyc.org/pdf/3234/323448377009.pdf>
8. Inostroza, A., Navarro, H., Paublo, M., Muñoz, H., Hernández, A., Catalán, J., ... & Puig, P. (2002). Diagnóstico y manejo perinatal de trisomía 9. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 67(3), 216-218. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v67n3/art09.pdf>
9. Luna-Barrón, B., Taboada-López, G., Siacar-Bacarreza, S., Lafuente-Álvarez, E., Rada-Tarifa, A., Contreras-Castro, D., & Burgos-Zuleta, J. L. (2019). Trisomía 9: reporte de un

caso. Cuadernos Hospital de Clínicas, 60(1), 37-40.

http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v60n1/v60n1_a06.pdf

10. Martín, C., González-López, A., González-Hinojosa, J., Selas, C., Mora, A., Sánchez-Muñoz, A., & Cornejo, J. L. (2003). Trisomía 22, a propósito de un caso. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 30(6), 199-200.
11. Martínez-Motta, J. C., Hernández-Vega, L. S., & Cazarez-Ortiz, M. (2000). Trisomía 22 e hidrotórax congénito. Informe de un caso. *Revista Mexicana de Pediatría*, 67(4), 184-187.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2000/sp004h.pdf>
12. Mitjans-Hernández, D., Hernández-González, E., & Avila-Díaz, D. (2021). Estudio sobre la trisomía del par 21, síndrome de Down. Cuba: In cibamanz2021.
<https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/760/496>
13. National Center for Advancing Translational Sciences. (2011). Disease at a Glance. Obtenido de: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5299/trisomy-10p>
14. Orphanet. (2011). Esclerosis tuberosa de Bourneville. Obtenido de: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/Urgencia_EsclerosisTuberosaBourneville-esPro660.pdf
15. Real Academia Española, (2022). Trisomía. Obtenido de <https://dle.rae.es/trisom%C3%ADa>
16. Sánchez, J., Celma, A., & López, J. (2008). Mosaic trisomy 9: report of a new case with a long-term survival. In *Anales de Pediatría*. 68(3), 273-276.
17. Torriani, G., Barrios, A., Lantigua, A., & Maceira, L. (2019). Duplicación de novo 10p14 asociada con discapacidad intelectual y agenesia de cuerpo caloso. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, 12(2), 1-9. <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/download/72/111>

DATOS DE LOS AUTORES.

- 1. Juan Alberto Viteri Rodríguez.** Magíster en Ciencia Especializado en Genética. Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador. E-mail: ua.juanviteri@uniandes.edu.ec
- 2. Elsy Labrada González.** Magíster en Urgencias Médicas. Docente de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador. E-mail: ua.elsylabrada@uniandes.edu.ec
- 3. María del Carmen Yabor Labrada.** Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador. E-mail: ma.mariady151@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 22 de mayo del 2022.

APROBADO: 17 de julio del 2022.