

## Trisomía 8: reporte de cuatro casos

Cecilia Mellado S.<sup>1</sup>; Rodrigo Moreno S.<sup>2</sup>; Fermina López G.<sup>3</sup>;  
Patricia Sanz C.<sup>4</sup>; Silvia Castillo T.<sup>4</sup>; Cecilia Villaseca G.<sup>1</sup>; Vera Daher N.<sup>5</sup>;  
Lorena Tobella P.<sup>5</sup>; Samuel Salazar C.<sup>5</sup>

### Resumen

La trisomía 8 es una anomalía cromosómica que en la mayoría de los casos descritos corresponde a un mosaico. Sus características clínicas varían desde dismorfias discretas hasta malformaciones severas que, por lo general, incluyen retardo mental (leve a grave), dismorfias faciales típicas, alteraciones esqueléticas, pliegues palmares y plantares profundos, anomalías renales y otras. Con el propósito de ilustrar la variedad de las características fenotípicas de estas anomalías se describen los casos clínicos de cuatro pacientes cuyo diagnóstico se confirmó citogenéticamente, tres con trisomía en mosaico y uno con trisomía 8 completa. La solicitud del estudio citogenético tuvo su origen en la dismorfia, retraso del desarrollo psicomotor o del lenguaje o hipotonía muscular esquelética. Es importante tener en cuenta la variedad de las características fenotípicas de esta trisomía, para sospechar correctamente el diagnóstico y solicitar oportunamente el estudio citogenético.

**(Palabras clave:** trisomía 8, variación fenotípica, mosaicismo.)

### Chromosome 8 trisomy

Trisomy 8 is a chromosomal disorder occurring usually as a mosaicism. The clinical characteristics of affected patients are quite variable ranging from mild to severe mental retardation and dysmorphic features, including facial malformations, skeletal abnormalities, deep palmar and plantar creases and renal anomalies among most relevant phenotypic facts. To illustrate this different clinical patterns four cases of trisomy 8 are reported, three of them were mosaics and one was a full trisomy. Patients were referred to study by dysmorphic facies, delayed achievement of developmental milestones or speech or hypotonia. Phenotypic variability of this syndrome must be taken into account in the diagnostic approach of abnormality.

**{Key words:** trisomy 8, mosaicism.}

En 1963 se describió por primera vez un síndrome causado por trisomía C<sup>1</sup>; ocho años más tarde De Grouchy identificó al cromosoma 8 como responsable del trastorno, gracias al de-

sarrollo de los métodos que permiten el revelado de bandas cromosómicas (bandeo)<sup>2</sup>. El primer caso fue descrito en Chile el año 1986<sup>3</sup>.

La trisomía 8 es relativamente poco frecuente en el hombre, ocurre en aproximadamente 1,2 por mil de todos los embarazos reconocidos clínicamente y 8 por mil los abortos espontáneos<sup>4</sup>. Su frecuencia se estima entre 1 por 25 000 y 1 por 50 000 niños, con una razón masculino/femenino de 5:1<sup>5</sup>. Su expresión fenotípica es variable, pues algunos individuos sufren dismorfias leves (por lo que en algunos pacientes no se hace el diagnóstico), mientras otros son intensamente afectados.

El diagnóstico de trisomía 8 se basa en la presencia de un cromosoma 8 adicional, habi-

1. Médicos del programa de formación de especialistas en Genética Clínica, Servicio de Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
2. Servicio de Genética, Hospital Exequiel González Cortés.
3. Servicio de Genética, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar.
4. Servicio de Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
5. Tecnólogos Médicos Servicio de Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

tualmente en mosaico y, generalmente, con una línea celular normal<sup>1, 2, 5-10</sup>. La distribución del cromosoma adicional es también variable de uno a otro paciente en los distintos tejidos. En algunos la alteración se encuentra sólo en fibroblastos, en otros puede predominar en los linfocitos y no registrarse en otros tejidos o aparecer en sólo una pequeña proporción de las células correspondientes. En algunos casos de trisomía completa en linfocitos, en los cuales se examinaron tejidos adicionales, se encontró usualmente mosaicismos en al menos uno de los tejidos examinados<sup>11</sup>. Parece no haber relación entre la proporción de células trisómicas y la severidad de las manifestaciones clínicas<sup>12, 13</sup>. Los casos de trisomía 8 completa son raros y generalmente incompatibles con la vida, terminando en abortos espontáneos en el período temprano del desarrollo embrionario<sup>14</sup>. La trisomía 8 es también un hallazgo frecuente en los cromosomas de la médula ósea de pacientes con distintos desórdenes hematológicos y se han descrito enfermedades malignas en 4% de los pacientes con la aneuploidía, pero el significado de este hecho se desconoce<sup>5, 6</sup>.

Esta trisomía ocurre *de novo*. No se han identificado padres portadores. Su causa puede ser una no disyunción meiótica (precigótica) con pérdida parcial postcigótica del cromosoma 8 extra, o una no disyunción mitótica (postcigótica). Al parecer es más frecuente la no disyunción mitótica, lo que explicaría el mosaicismo, la larga sobrevida y el buen pronóstico de estos pacientes<sup>9-12</sup>.

A continuación se describen cuatro pacientes con trisomía 8 para destacar sus características clínicas más importantes, con el fin de subrayar la conveniencia de tener presente la variedad de formas de presentación que puede exhibir esta anomalía, sospecharla y realizar el estudio cromosómico correspondiente. El análisis citogenético de todos los pacientes fue realizado en preparaciones obtenidas de cultivos de rutina de 72 h de linfocitos de sangre periférico, teñidos con el método de bandeado G convencional. No se estudiaron células de otros tejidos.

### Casos clínicos

1. Varón nacido el 4 de febrero de 1991. La madre de 28 años dueña de casa, tenía una hija previa sana. El padre, de

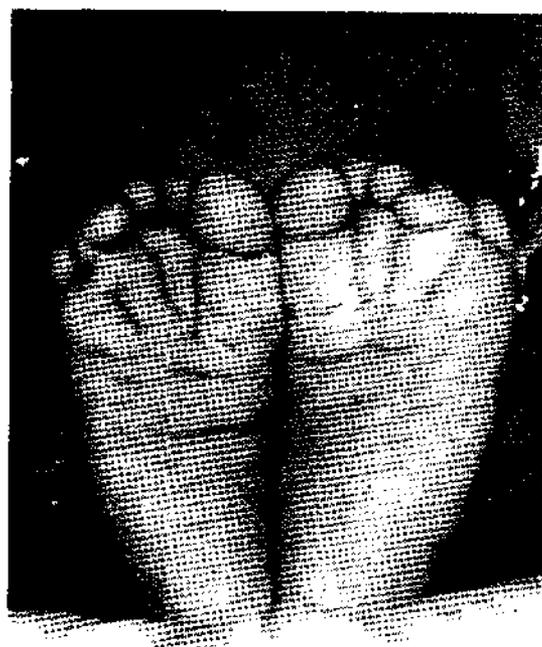
22 años de edad, obrero en una fábrica de cemento, fumaba un cigarrillo diario y bebía alcohol ocasionalmente. Sin antecedentes familiares de consanguinidad, malformaciones, retardo mental o abortos. El embarazo cursó con colestasia intrahepática (CIE) desde el quinto mes. Parto vaginal de término, fue inducido a causa de la CIE y requirió aplicación de fórceps por distocia de posición. Al nacer pesaba 3 240 g, medía 50 cm y su circunferencia craneana era de 35 cm. Por hiperbilirrubinemia neonatal se mantuvo en el hospital en fototerapia. Después del período neonatal el paciente evolucionó con problemas respiratorios repetidos, retardo global del desarrollo psicomotor y del lenguaje y a la edad de 4 años sufrió dos episodios de convulsiones. A la edad de 5 años 5 meses pesaba 17 kg, medía 103 cm, su perímetro craneano era de 54 cm. Braquicefalia. Orejas de hélix plegado, antihélix prominente, rotadas hacia atrás. Ojos profundos, fisuras horizontales y ptosis palpebral. Nariz de base ancha, narinas antevertidas, filtrum prominente. Labio superior e inferior gruesos, inferior evertido. Micrognatia leve. Cuello corto, ancho y alado. Hombros angostos, tronco largo en relación a las extremidades, *pectum excavatum*, areolas mamarias hipoplásicas y separadas. Cicatriz de herniorrafia inguinal izquierda e hidrocele operado a derecha. Genitales masculinos, testículos en el escroto. Surcos palmares profundos, clinodactilia y pliegue único en el quinto dedo de ambas manos. Surcos plantares profundos, *hallux valgus*, camptodactilia de ambos pies con clinodactilia de los segundos terceros y cuartos ortejos y del quinto en el pie derecho.

La tomografía axial computadorizada del encéfalo se registró agenesia de cuerpo calloso. En las radiografías de huesos largos había signos de doble cortical y, en los pies, signos de metatarso varo y *hallux valgus*. Electroencefalograma, estudio metabólico, TSH, T4 y radiografías de columna cervical normales. Cariotipo: trisomía 8 en mosaico con 28 células trisómicas y dos normales (47,XY,+8(28)/46,XY(2).

2. Varón nacido el 4 de enero de 1995, segundo hijo de padres sanos, no consanguíneos. Padre de 31 años, recuperador de desechos gráficos, fumaba 10 cigarrillos diarios y consumía alcohol ocasionalmente. La madre de 26 años, auxiliar de enfermería, sana. Un hermano mayor sano. El embarazo cursó sin incidentes. Rotura prematura de membranas y cesárea al 8° mes de gestación. Peso de nacimiento 2 800 g, talla 49 cm, apgar 8. Hiperbilirrubinemia, hipoglicemia e hipocalcemia neonatales precoces. Posteriormente sufrió reiterados trastornos respiratorios, retardo del desarrollo psicomotor e hipotonía. A los 12 meses de edad se le realizó orquidopexia. A la edad de 1 año 6 meses pesaba 10 500 g, medía 81 cm de talla, su circunferencia craneana era 48 cm. Hipotonía leve, bien conectado, activo, balbuceaba algunas palabras. Ojos profundos de inclinación mongoloide, con epícanthos. Orejas pequeñas. Nariz grande, bulbosa, base ancha, narinas antevertidas. Paladar alto, labios gruesos, el inferior evertido. Cuello corto. Hombros angostos, tronco largo en relación a las extremidades, areolas mamarias hipoplásicas, separadas (figura 1). Genitales masculinos, ambos testículos en el escroto. Surcos profundos, clinodactilia del segundo dedo derecho y el quinto izquierdo, camptodactilia del cuarto dedo en las manos. Surcos plantares profundos, cabalgamiento del quinto ortejo sobre el cuarto (figura 2).



**Figura 1:** El paciente del caso 2 a la edad de un año seis meses, destacando los rasgos faciales, el tronco desproporcionadamente largo y la hipertelia.



**Figura 2:** Pliegues plantares profundos y cabalgamiento de los ortejos.

Radiografías de cráneo y lumbosacra, ultrasonografías cardíaca y renal y electrocardiograma normales. Cariotipo: trisomía 8 en mosaico con tres células trisómicas y 27 normales (47,XY,+8(3)/46,XY(27).

3. Varón nacido el 17 de enero de 1991. Padre de 27 años, madre de 23, no consanguíneos. Dos hermanos sanos. Embarazo normal. Parto a las 38 semanas de gestación. Peso de nacimiento 3 120 g, talla 51,5 cm, circunferencia craneana 35 cm. Apgar 9. Evolucionó con retardo psicomotor global, incluido el lenguaje, motivo por el que consultó a la edad de 3 años 2 meses. Pesaba 14 950 g, talla 96 cm, circunferencia craneana 52 cm. Decía algunas palabras. Frente amplia y prominente. Orejas de antihélix plegado. Estrabismo de ojo derecho. Nariz de base ancha, narinas antevertidas. Labios gruesos, el inferior evertido. Uvula bifida. Pliegues palmares y plantares profundos. Ortejos mayores en martillo. Aminoaciduria, aminoacidemia, mucopolisacáridos, tomografía axial computadorizada de cerebro y audiometría normales. Cariotipo: trisomía 8 en mosaico con 18 células trisómicas y 89 normales (47,XY,+8(18)/46,XY(89).

4. Varón nacido el 19 de octubre de 1993. Primer hijo. Padre de 25 años, madre de 22 años, sanos, no consanguí-

neos sin antecedentes de consumo de cigarrillos, alcohol ni drogas. Embarazo normal. Parto de término por cesárea por sufrimiento fetal. Pesó 3 650 g y midió 54 cm, circunferencia craneana 35 cm. Apgar 9. En el periodo neonatal presentó signos de insuficiencia circulatoria, ingresando a la unidad de cuidados intensivos neonatales de su localidad. En el cráneo mostraba depresión leve frontal bilateral. Orejas de hélix hipoplásico, implantación baja y fosetas preauriculares al lado derecho. Ojos profundos con hendiduras palpebrales inclinadas hacia arriba y afuera. Nariz ancha de punta bulbosa. Boca grande, paladar alto; micrognatia. Tórax largo en relación al resto del cuerpo, areolas mamarias separadas. Sopro cardíaco. Genitales masculinos normales. Superposición del dedo índice derecho sobre el tercer dedo; segunda falange de los terceros dedos en flexión fija. Surcos palmares profundos. Ortejos mayores largos de pulpejos anchos, clinodactilia y surcos longitudinales profundos que cruzan los dos tercios anteriores de ambas plantas. Sufrió reiteradas infecciones respiratorias hasta la edad de cuatro meses y tres semanas, cuando reingresó al hospital por bronconeumonía, anemia, insuficiencia cardíaca congestiva y falleció.

En la ultrasonografía cardíaca se encontraron signos de una comunicación interauricular del tipo *ostium secundum*

de 6 mm de diámetro, comunicación interventricular subaórtica de 2 mm e hipertensión arterial pulmonar. Las ultrasonografías abdominal y cerebral dieron resultados normales. Cariotipo: trisomía 8 en las 40 células analizadas (+7,XY,+8(40) (figura 3). No se estudiaron otros tejidos para buscar un mosaico con una línea celular normal.

**Comentario**

La trisomía 8 tiene diferentes expresiones fenotípicas<sup>1-3, 5-9, 12-16</sup>. Se han propuesto algunos signos físicos con el propósito de tener presente la afección y ofrecer una guía para la investigación clínica conducente al diagnóstico<sup>8, 9</sup>. En recién nacidos y lactantes se debe sospechar la anomalía ante algunas malformaciones craneofaciales, sobre todo nasolabiales, junto a clinodactilia y pliegues palmares y plantares profundos. Sin embargo, como estos pacientes tienen un buen crecimiento en peso y estatura y sus malformaciones son leves, por lo general no se hace estudio citogenético en esa etapa de la vida. En la niñez los pliegues profundos pueden desaparecer, pero se expresan otros signos, co-

mo tronco angosto, pelvis estrecha, tendencia a la rigidez articular (camptodactilia) y retardo psicomotor, especialmente del lenguaje<sup>9</sup>.

En la tabla se resumen las características más importantes de la trisomía 8, con las manifestaciones presentes en nuestros pacientes<sup>8</sup>. Los pacientes afectados pueden sufrir complicaciones derivadas de sus anomalías esqueléticas o viscerales, como insuficiencia renal, problemas cardiovasculares, restricción de la movilidad articular y retardo psicomotor. El retraso del lenguaje y los problemas articulares son frecuentes, por lo que, una vez hecho el diagnóstico de trisomía 8, estas alteraciones deben tenerse en cuenta para su adecuado manejo<sup>6</sup>.

Citogenéticamente, la mayoría de los casos de trisomía 8 descritos son en mosaico<sup>1, 3-11</sup>. En tres de nuestros casos se comprobaron dos líneas celulares, y sólo en el cuarto se encontró la aneuploidía en todas las células analizadas, pero como en este último no se estudiaron otros tejidos, no es posible descartar mosaicismo. La diferente proporción de células trisómicas en cada paciente, y grados no concordantes de expresión

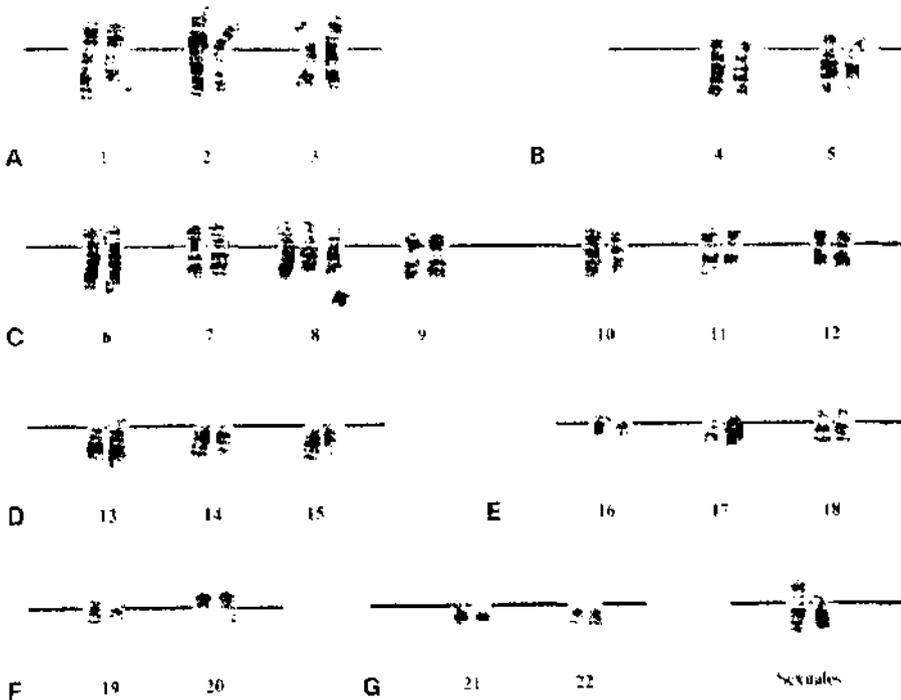


Figura 3: Cariotipo con bandeo G de metafase. La flecha indica la trisomía del con cromosoma 8 (+7,XY,+8).

**Tabla**  
Características más frecuentes de la trisomía 8 y las encontradas en los pacientes

Características		Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad de diagnóstico	De RN (2/3) a adultos (1/3)	55/12 a	5/12 a	32/12 a	2 días
Peso de nacimiento	3 700 g ( $\bar{x}$ )	3 240	2 800	3 120	3 650
Edad madre/padre	29/33 años ( $\bar{x}$ )	23-21	24-30	22-27	26-25
Cariotipo	Mosaico. Trisomía completa infrecuente	Mosaico	Mosaico	Mosaico	Completa
Cabeza	Cráneo grande, frente prominente/cara alargada	+	+	+	+
	Anomalías de las orejas	+	+	+	
	Ojos profundos	+	+	+	+
	Anomalías palpebrales	+	+		
	Nariz ancha, narinas antevertidas	+	+	+	+
	Labio inferior evertido	+	+	+	+
Cuello	Corto o alado	+	+		
Tórax	Largo, hombros angostos	+	+		+
	Costillas supernumerarias				
Columna	Escoliosis, vértebras accesorias/ deformes				
Pelvis	Angosta	+	+		
Extremidades	Clinodactilia/braquidactilia/hallux valgus	+	+	+	+
	Hipoplasia o ausencia rótulas				
	Función articular limitada	+	+		+
	Hipotonía		+		
Cardiovascular	Cardiopatía congénita				+
Gastrointestinal	Hernia inguinal	+			
SNC	Agnesia cuerpo caloso	+			
Urogenital	Hipospadias /criptorquidia	+			
	Anomalías del tracto urinario				
Desarrollo psicomotor	Retraso global	+	+	+	
	Retraso del lenguaje	+		+	
Dermatoglifos	Pliegues palmares y plantares profundos	+	+	+	+

fenotípica con dicha distribución, ha sido descrita. Las comparaciones entre la proporción de células aneuploides y la magnitud de las manifestaciones clínicas tampoco han mostrado relación entre ellas<sup>7, 8, 12, 13</sup>. La variedad de fenotipos en esta trisomía podría depender de la contribución de las células aneuploides en el desarrollo de los diferentes tejidos<sup>7, 8</sup>. Puesto que en estos pacientes la proporción de células trisómicas en los linfocitos disminuye con la edad<sup>2, 6-9, 14-16</sup>, se ha propuesto realizar lo más temprano posible el estudio citogenético o hacerlo en fibroblastos de piel, cuyas células son más estables, si bien se han descrito casos donde no se ha encontrado la aneuploidía en los linfocitos pero sí en los fibroblastos<sup>6-9</sup>.

Es importante tener presentes las diferentes manifestaciones clínicas de la trisomía 8 para sospecharla, solicitar el estudio citogenético y

aclarar el diagnóstico en los pacientes que presentan características sugerentes, ya sea en forma severa o leve.

### Agradecimientos

Al Dr. Ronald Youlton R., por su valiosa ayuda en la revisión de este artículo.

### Referencias

1. Jones K: Trisomy 8 syndrome. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, edit 4. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988; 26-29.
2. De Grouchy J, Turleau C: 8 trisomy. In: Clinical atlas of human chromosomes, ed 2. New York: John Wiley & sons 1984; 126-133.
3. Morizon G, Aspillaça M: Trisomía 8 mosaico: 46,XX/47,XX+8. Rev Chil Pediatr 1986; 57: 545-549.

4. Hassold TJ, Jacobs PA: Trisomy in man. *Annu Rev Genet* 1984; 18: 69-97.
5. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS: Syndromes of the head and neck, ed 3. New York: Oxford University Press 1990; 49-50.
6. Rosengren S, Cassidy S: Chromosome 8, Trisomy 8. En: *Birth Defects Encyclopedia*. Dover: Blackwell Scientific Publications 1990; 351-352.
7. Berry AC, Mutton DE, Lewis DGM: Mosaicism and the trisomy 8 syndrome. *Clin Genet* 1978; 14: 105-114.
8. Kurtyka Z, Krzykwa B, Piatkowska E, et al: Trisomy 8 mosaicism syndrome. *Clin Pediatr* 1988; 27: 557-564.
9. Kosztolányi G, Bühler EM, Elminger P, et al: Trisomy 8 mosaicism. *Eur J Pediatr* 1976; 123: 293-300.
10. Rowena S, Jacobs P: Molecular studies of aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. *Hum Genet* 1996; 97: 283-286.
11. Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, et al: Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 444-451.
12. Riccardi VM: Trisomy 8: an international study of 70 patients. *Birth Defects* 1977; 13: 171-184.
13. Chandley AC, Hargreave TB, Fletcher JM, et al: Trisomy 8: report of a mosaic human male with near-normal phenotype and normal IQ, ascertained through infertility. *Hum Genet* 1980; 55: 31-38.
14. Buttross S, Massingale T, Feingold M: Trisomy 8/ Mosaic syndrome. *AJDC* 1990; 144: 507-508.
15. Reyes P, Hsu L, Strauss L, et al: Trisomy 8 mosaicism syndrome. Report of monozygotic twins. *Clin Genet* 1978; 14: 90-97.
16. Rodewald A, Zankl H, Wischerath, et al: Dermatoglyphic patterns in trisomy 8 syndrome. *Clin Genet* 1977; 12: 28-38.

### AVISO A LOS AUTORES

Con el objeto de dar prioridad a los trabajos de investigación, en vista de las limitaciones de espacio de la Revista Chilena de Pediatría, el Comité Editorial ha acordado restringir la impresión de casos clínicos a un máximo de dos por cada número.