

M. Moreno García¹, J. Sánchez del Pozo²,
E. Barreiro Miranda¹

An Esp Pediatr 1999;50:181-184.

Introducción

La trisomía del brazo corto del cromosoma 12 (12p) es una aberración cromosómica muy rara. Sólo existen 43 casos publicados en la literatura, la mayoría de ellos causados por una malsegregación de una traslocación balanceada parental. Sólo 13 casos fueron debidos a duplicaciones *de novo*⁽¹⁻¹²⁾. Cuando las trisomías se producen por malsegregación de traslocaciones balanceadas de los padres, los pacientes llevan asociada a la trisomía 12p una monosomía parcial del otro cromosoma implicado en la traslocación. Como la mayoría de los casos se producen por este mecanismo, las manifestaciones clínicas están relacionadas no sólo con la trisomía 12p, sino también con la monosomía parcial de una variedad de cromosomas a los cuales se ha trasladado el segmento 12p. Por ello, la trisomía 12p "pura" (sin ninguna otra monosomía asociada) es más útil para definir las características clínicas del síndrome.

Las trisomías 12p "puras" se producen por eventos *de novo*, así se han visto en duplicaciones en tándem de 12p, cromosomas marcadores, isocromosomas 12p con traslocación del 12q a otro cromosoma, y un caso de traslocación *de novo* de 12p al brazo corto de un cromosoma acrocéntrico. Además, la trisomía 12p "pura" también puede ser debida a una malsegregación de una traslocación paterna o materna entre 12p y el brazo corto de un cromosoma acrocéntrico, ya que la monosomía de este último no se asocia a ninguna manifestación clínica.

Tan sólo se han descrito en la literatura 24 casos de trisomías 12p "puras", 14 completas y 10 parciales. Las duplicaciones parciales nos permite asignar determinadas alteraciones fenotípicas a regiones concretas del brazo corto del cromosoma 12. Aquí, publicamos una paciente con una trisomía parcial "pura" 12p *de novo*, que es el séptimo caso de duplicación en tándem de 12p y el tercer caso de duplicación invertida en tándem publicado. Previamente sólo se han publicado 6 casos de duplicaciones en tándem de 12p, cuatro duplicaciones directas^(5,10,12,13), y dos duplicaciones invertidas^(9,12). La paciente presentaba, entre otras manifestaciones clínicas, atresia anal. Esta es la primera vez en que esta malformación se ha asociado a trisomía parcial "pura" de 12p.

¹Servicio de Genética. ²Servicio de Pediatría, Sección Sindromología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Correspondencia: Marta Moreno García. Glorieta Santa Mª de la Cabeza, Nº 9, 10º Dcha. 28045 Madrid.

Recibido: Abril 1998

Aceptado: Septiembre 1998

Un caso de duplicación parcial invertida en tándem de 12p



Figura 1. a) Vista frontal de la paciente en la que puede observarse la presencia de hipertelorismo, nariz corta con orificios nasales antevertidos y mejillas prominentes. **b)** Vista lateral de la paciente donde se observa dolicocefalia, micrognatia, orejas de implantación normal con antihélix prominente, cuello corto y mejillas prominentes.

Observación clínica

La paciente (Fig. 1) es una niña nacida de padres sanos no consanguíneos. Su hermano mayor es un niño sano de 13 años. Un embarazo previo de la madre terminó en aborto espontáneo debido a una infección causada por un dispositivo intrauterino (DIU). No existen antecedentes familiares de interés. El parto fue pretérmino (a las 33 semanas de gestación), después de un embarazo normal, con presentación podálica y sin sufrimiento fetal. El peso al nacimiento fue 1.800 g (percentil 50), longitud 41,5 (percentil 25) perímetro cefálico 30,5 (percentil 25-50). En el examen físico se observó atresia anal con fístula rectovaginal, hemangioma en fresa de 1,5 centímetros en la espalda, dolicocefalia, fontanela anterior (4x2,5), hipertelorismo, fisuras palpebrales ligeramente inclinadas hacia arriba, mejillas prominentes, nariz corta con orificios nasales antevertidos, ligera micrognatia, orejas de implantación normal con antihélix prominente, cuello corto, ligera contractura en las articulaciones de los codos y tendencia a puños cerrados. Tono muscular normal. En el estudio ecográfico cerebral y radiografías óseas no se observaron anomalías. El examen clínico de audición y visión fue normal. Se realizó colostomía de descarga y posterior intervención quirúrgica de la atresia anal con una evolución favorable. A los seis meses de edad el crecimiento es normal estando

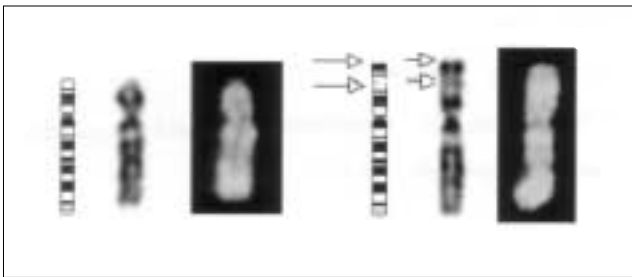


Figura 2a. Cromosoma 12 normal y cromosoma 12 con duplicación en tándem de las bandas p12.1→pter: ideograma, bandeado GTG y FISH. El segmento cromosómico duplicado está comprendido entre las dos flechas.

el peso en el percentil 75, la altura en el percentil 10 y el perímetro cefálico en el percentil 90.

Las preparaciones cromosómicas fueron obtenidas de cultivos de 72 horas de linfocitos de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina. Los cultivos fueron tratados con bromuro de etidio. Para el análisis microscópico de los cromosomas se utilizó bandeado GTG. Se realizó técnica de FISH (fluorescence *in situ* hybridization) utilizando una sonda "painting" marcada con digoxigenina para el cromosoma 12 (Oncor), la detección se hizo con anticuerpos antidigoxigenina marcados con FITC (isotiocianato de fluoresceína).

El número modal de la paciente fue 46 cromosomas. Todas las metafases analizadas mostraban un aumento de tamaño del brazo corto del cromosoma 12 con un patrón de bandeado GTG compatible con una duplicación invertida de las bandas 12p12.1 → pter. (Fig. 2a). Con la técnica de FISH confirmamos que el material extra era del cromosoma 12 (Fig. 2). Por tanto, el cariotipo del paciente es 46,XX, inv dup(12)(qter→pter::pter→p12.1::pter). Los estudios cromosómicos realizados a los padres fueron normales, siendo la anomalía cromosómica de su hija una duplicación *de novo*.

Discusión

Cuando la trisomía 12p es debida a una malsegregación de una traslocación paterna balanceada el fenotipo no sólo es debido a la trisomía 12p, sino que también está producido por la monosomía parcial del otro cromosoma implicado en la traslocación, existiendo por tanto una gran variabilidad fenotípica en estos pacientes en función de las diferentes monosomías asociadas. Las duplicaciones "puras" son más útiles para definir las características fenotípicas específicas del síndrome de trisomía 12p. Los casos publicados de trisomía 12p "pura", sin pérdida ni ganancia de otros cromosomas, son:

1) Casos de duplicaciones *de novo*: cuatro casos de duplicación directa en tándem^(5,10,12,13). Dos pacientes con duplicación invertida en tándem^(9,12). Nuestro paciente es un nuevo caso de duplicación invertida en tándem. Un caso en el que el segmento 12p duplicado existía como un marcador⁽¹⁾. Dos casos de isocromosoma 12p y traslocación de todo 12q a otro cromosoma^(4,6). Por último, un caso de duplicación *de novo* de 12p causado por traslocación de 12pter→p12.1 al brazo corto de el cromosoma 22⁽¹¹⁾.

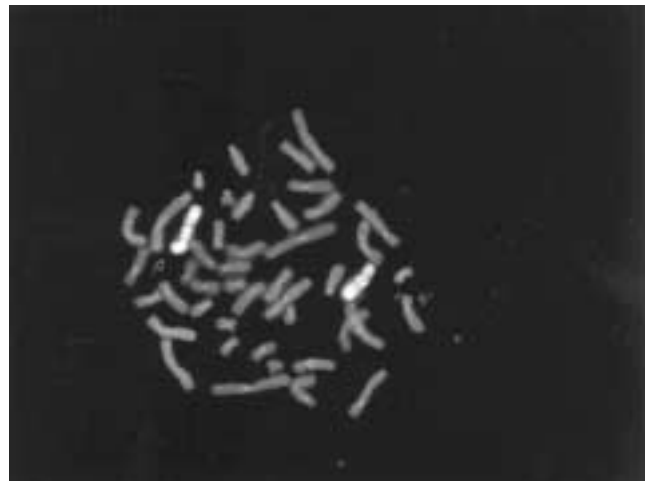


Figura 2b. Metafase de la paciente con técnica de FISH, utilizando para la hibridación una sonda "painting" específica para el cromosoma 12. Todo el cromosoma 12p+ hibrida con la sonda.

2) Además, existen doce casos publicados debidos a malsegregación de una traslocación parental balanceada en la que están implicados 12p y un cromosoma acrocéntrico, estos casos son también trisomía 12p "pura", ya que la monosomía del brazo corto de un cromosoma acrocéntrico no se asocia a ninguna repercusión fenotípica^(3,14-22).

Las duplicaciones completas del brazo corto del cromosoma 12 son más frecuentes que las parciales, hay 30 casos publicados de duplicación de todo el brazo corto del cromosoma 12 y sólo 13 casos de duplicaciones parciales. Y entre las duplicaciones "puras" 14 casos de duplicaciones completas y 10 de parciales (Tabla I)⁽¹¹⁾.

Nuestro paciente es un caso raro de duplicación "pura" y parcial de 12p que comprende las bandas pter→p12.1.

Los rasgos clínicos más característicos de la trisomía 12p "pura" son: retraso psicomotor con retraso mental moderado o severo, cara redonda con mejillas prominentes, frente alta, puente nasal ancho y plano, nariz corta con orificios nasales antevertidos, filtrum largo, labio inferior evertido y/o prominente, orejas de implantación baja o de implantación normal con la parte alta del hélix doblada y un antihelix protuberante, cuello corto e hipotonía muscular generalizada. Otras alteraciones frecuentes, que han sido descritas en estos pacientes, se recogen en la tabla I. Aunque algunas manifestaciones son comunes a la mayoría de los pacientes (retraso mental, rasgos faciales e hipotonía muscular) existe una expresión fenotípica variable, probablemente debido a los diferentes puntos de rotura y a las distintas bandas implicadas en la duplicación. Algunos rasgos clínicos han sido vistos en varios casos, como polidactilia, deformidades de los pies, pezones supernumerarios o alteraciones en el EEG y convulsiones. Pero otras se han publicado sólo en pacientes aislados, como nistagmus⁽¹⁴⁾, exoforia^(4,17), ptoxis⁽¹⁷⁾, estrabismo⁽¹⁰⁾, atrofia del nervio óptico⁽¹²⁾, alteraciones de la audición⁽¹²⁾, fisura palatina^(9,21), diastema de dientes^(5,11),

Tabla I Alteraciones clínicas más frecuentes en las trisomías 12p

	Trisomía 12p pura completa													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<i>dup (12) pter→</i>	<i>q12</i>	<i>p11</i>	<i>p11</i>	<i>p11</i>	<i>p11</i>	<i>p11</i>	<i>p11</i>	<i>q11</i>	<i>cen</i>	<i>cen</i>	<i>p11.2</i>	<i>p11</i>	<i>p11</i>	<i>p10</i>
Retraso mental	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dismorfismo facial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Epicantus	+	+					+	+	+		+	+	+	+
Fisuras palpebrales cortas														
Cejas gruesas		+	+		+									+
Micrognatia														+
Anomalías en manos	+		+					+			+	+		+
Deformidades de pies		+	+	+	+			+			+	+	+	+
Pezones supernumerarios		+		+					+					+
Alt EEG/convulsiones		+		+		+		+			+			
Hipertonía muscular														

	Trisomía 12p pura parcial											
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
<i>dup (12) pter→</i>	<i>p12.1</i>	<i>p12.1</i>	<i>p12.1</i>	<i>p12</i>	<i>p12.2</i>	<i>p13.1</i>	<i>p13.1</i>	<i>p13.2</i>	<i>p13.1</i>	<i>p12.1</i>	<i>p12.1</i>	
Retraso mental	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	
Dismorfismo facial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Epicantus												
Fisuras palpebrales cortas								+	+	+		
Cejas gruesas												
Micrognatia							+				+	
Anomalías en manos								+			+	
Deformidades de pies	+	+	+		+					+		
Pezones supernumerarios												
Alteraciones EEG/convulsiones								+		+		
Hipertonía muscular	+							+			+	

1=Rethoré y cols. 1975, 2=Armendares y cols. 1975, 3=Alfi y cols. 1977, 4=Biederman y cols. 1977, 5=Suerinck y cols. 1978, 6=Parslow y cols. 1979 case 1, 7=Parlow y cols. 1979 case 2, 8=Kondo y cols. 1979, 9=Rivera y cols. 1987, 10=Marques de Faria y cols. 1989, 11=Peiffer y cols. 1992, 12=Stengel y cols. 1981, 13=Ray y cols. 1985, 14=Allen y cols. 1996, 15=Tenconi y cols. 1977, 16=Hansteen y cols. 1978 case 1, 17= Hansteen y cols. 1978 case 2, 18= Dallapiccola y cols. 1980, 19=Tayel y cols. 1989, 20=Leana-Cox y cols. 1993, 21=Zelante y cols. 1994, 22=Rauch y cols. 1996 case 1, 23=Rauch y cols. 1996 case 2, 24=Back y cols.1997, 25= Nuestro caso.

hipertriosis facial⁽¹²⁾, fontanelas ensanchadas⁽⁴⁾, agenesia del cuerpo calloso⁽⁹⁾, calcificaciones cerebrales⁽¹¹⁾, *pectus excavatum*⁽⁵⁾, ginecomastia⁽¹¹⁾, criptorquidia⁽⁵⁾, diastasis de rectos abdominales⁽⁴⁾, atresia anal⁽²¹⁾, estenosis ureteral⁽¹²⁾, persistencia de la circulación fetal⁽¹²⁾, hemangioma⁽¹²⁾, eczema atópico⁽¹²⁾, piel hiperextensible⁽¹¹⁾, laxitud articular^(11,12), diabetes insípida⁽⁹⁾ e hipotiroidismo subclínico⁽¹⁰⁾. Cuando existe una duplicación completa de 12p el retraso mental es más severo y las deformidades de los pies y alteraciones en el EEG más frecuentes que en la trisomía parcial. Polidactilia y pezones supernumerarios se han visto sólo en la trisomía 12p completa. Pfeiffer y cols.⁽⁹⁾ publicaron un caso de un niño con trisomía 12p que presentaba los rasgos clínicos típicos del síndrome acrocalloso (dismorfia craneofacial, retraso mental, convulsiones, agenesia del cuerpo calloso, polidactilia preaxial) que es un raro síndrome autosómico recesivo cuyo gen no ha sido localizado hasta ahora. Una asociación al azar podría haber ocurrido, pero también puede haber sido la duplicación la cau-

sante del síndrome. Pfeiffer y cols.⁽⁹⁾ sugieren que el gen cuya mutación es responsable del síndrome acrocalloso podría estar situado en 12p.

Nuestra paciente presenta muchos de los rasgos clínicos de trisomía 12p, pero además tiene atresia anal, que no ha sido vista previamente en la trisomía parcial 12p "pura", aunque si se ha publicado en un único caso de trisomía 12p "pura" completa y en un caso de trisomía 12p con un desbalance cromosómico adicional⁽²³⁾ y también en la tetrasomía 12p⁽²⁴⁾. Nuestra paciente no presentaba hipotonía, que sí existe en la mayoría de los casos publicados y, además, tenía moderada hipertonía muscular en las articulaciones de los codos. Hipertonía muscular ha sido descrita previamente en dos casos de trisomía 12p^(12,25). Nuestra paciente también mostraba un hemangioma en la espalda (hemangioma asociado a trisomía 12p ha sido previamente observado por Rauch y cols.⁽¹²⁾). En lo que respecta al desarrollo psicomotor, todos los casos publicados tienen retraso entre moderado y severo. Nuestra paciente tiene, hasta la fecha, un

buen desarrollo psicomotor, pero sólo tiene 6 meses, por lo que es demasiado pronto para predecir el desarrollo futuro.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de nuestro laboratorio (B. Azqueta, F. Flechoso, J. García-Villarubia, M.J. González-Soriano, M. López-Pastor, I. Padilla, N. Rodríguez-Carpintero) su asistencia técnica.

Bibliografía

- 1 Kondo L, Hamaguchi H, Haneda T. *De novo* occurrence of mosaic trisomy 12p in a mental retarded boy. *Hum Genet* 1979; **46**: 135-140.
- 2 Dallapiccola B, Brinchi B, Magnani M, Dachá M. Identification of the origin of a 22p+ chromosome by triplex dosage effect of LDHB, GAPDH, TPI and ENO2. *Ann Génét* 1980; **23**: 111-113.
- 3 Ray M, Chudley AE, Christie N, Seargeant L. A case of *de novo* trisomy 12p syndrome. *Ann Genet* 1985; **28**: 235-238.
- 4 Rivera H, García-Esquivel L, Jiménez-Sainz M, Vaca G, Ibarra B, Cantú JM. Centric fission, centromere-telomere fusion and isochromosome formation: a possible origin of a *de novo* 12p trisomy. *Clin Genet* 1987; **31**: 393-398.
- 5 Tayel S, McCorquodale MM, Rutherford T, Kurczynski TW, Abdel-Aziz AM, El-Gabaldy F, Sharaf EA. A case of *de novo* trisomy 12p syndrome. *Clin Genet* 1989; **35**: 382-386.
- 6 Marques de Faria AP, Hackel C. A case of *de novo* i(12p) with 12q whole-arm translocation mosaicism. *Am J Med Genet* 1989; **33**: 453-456.
- 7 Karki CB, Walters RM. Trisomy 12p mosaicism syndrome. *J Ment Defic Res* 1990; **34**: 75-80.
- 8 Guerrini R, Bureau M, Mattei MG, Battaglia A, Galland MC, Roger J. Trisomy 12p syndrome: a chromosomal disorder associated with generalised 3-Hz spike and wave discharges. *Epilepsy* 1990; **31**: 557-566.
- 9 Pfeiffer RA, Legat G, Trautmann U. Acrocallosal syndrome in a child with *de novo* inverted tandem duplication of 12p11.2-p13.3. *Ann Genet* 1992; **35**: 41-46.
- 10 Zelante L, Calvano S, Dallapiccola B, Mingarelli R, Antonacci R, Chiovato L, Rocchi M. Patient with *de novo* 12p+ syndrome identified as dir dup (12)(p13) using subchromosomal painting libraries from somatic cell hybrids. *Clin Genet* 1994; **46**: 368-371.
- 11 Back E, Kratz W, Zeitler S, Schempp W. *De novo* duplication 12pter→p12.1: clinical and cytogenetic diagnosis confirmed by chromosome painting. *Clin Genet* 1997; **51**: 205-210.
- 12 Rauch A, Trautmann U, Pfeiffer RA. Clinical and molecular cytogenetic observations in three cases of "trisomy 12p syndrome. *Am J Med Genet* 1996; **63**: 243-249.
- 13 Leana-Cox J, Levin S, Surana R, Wulfsberg E, Keene CL, Raffel LJ, Sullivan B, Schwartz S. Characterization of *de novo* duplications in eight patients by using fluorescence *in situ* hybridization with chromosome-specific DNA libraries. *Am J Hum Genet* 1993; **52**: 1067-1073.
- 14 Armendares S, Salamanca F, Nava S, Ramírez S, Cantú JM. The 12p trisomy syndrome. *Ann Genet* 1975; **18**: 89-94.
- 15 Rethoré MO, Kaplan JC, Junien C, Cruveiller J, Dutrillaux B, Aurias A, Carpentier S, Lafourcade J, Lejeune J. Augmentation de l'activité de la LDH-B chez un garçon trisomique 12p par mal ségrégation d'une translocation maternelle t(12;14)(q12;p11). *Ann Genet* 1975; **18**: 81-87.
- 16 Alfi OS, Lange M. Trisomy 12p, a clinically recognizable syndrome. In Bergsma D, Lowry RB (eds): "New Syndromes". New York: Alan R. Liss, Inc for The National Foundation-March of Dimes, 1977; BD:OASXIII:231-232.
- 17 Biederman B, Bowen P, Robertson C, Schiff D. Partial trisomy 12p due to t(12;21)pat translocation. *Hum Genet* 1977; **36**: 35-41.
- 18 Hansteen IL, Schirmer L, Hestetun S. trisomy 12p syndrome. Evaluation of a family with a t(12;21)(p12.1;p11) translocation with unbalanced offspring. *Clin Genet* 1978; **13**: 339-349.
- 19 Suerinck E, Suerinck A, Kaplan JC, Meyer J, Junien C, Noel B, Rethoré MO. Trisomie 12p par malségrégation d'une translocation paternelle t(12;22)(p11;p11). *Ann Genet* 1978; **21**: 243-246.
- 20 Parslow M, Chambers D, Drummond M, Hunter W. Two cases of trisomy 12p due to rcpt(12;21)(p11;p11) inherited through three generations. *Hum Genet* 1979; **47**: 253-260.
- 21 Stengel-Rutkowski S, Albert A, Murken JD, Zahn-Messow K, Rodewald A, Zankl M, Saule H, Stene J. New chromosomal dysmorphic syndromes.4. Trisomy 12p. *Eur J Pediatr* 1981; **136**: 249-262.
- 22 Allen TL, Brothman AR, Carey JC, Chance PF. Cytogenetic and molecular analysis in trisomy 12p. *Am J Med Genet* 1996; **63**: 250-256.
- 23 Uchida IA, Lin CC. Identification of partial 12 trisomy by quinacrine fluorescence. *J Pediatr* 1973; **82**: 269-272.
- 24 Steinbach P, Rehder H. Tetrasomy for the short arm of the chromosome 12 with accessory isochromosome (+i(12p)) and a marked LDH-B gene dosage effect. *Clin Genet* 1987; **32**: 1-4.
- 25 Tenconi R, Piován E, Preto A, Magnabosco R, Baccichetti C. Syndrome +12p. Case report and review. *Hum Genet* 1977; **39**: 97-101.