

F. Cañabate Reche¹, M.A. García López¹,
M.A. Vázquez López¹, F. Giménez
Garrido², A. Gracia Escudero², G. Villegas
Maldonado², J. López Muñoz¹

An Esp Pediatr 1997;46:499-502.

Traslocación (2;4) (46 XY, t (2;4) q31-33; q35) asociada a síndrome de Evans en un paciente afecto de retraso mental y fenotipo Aarskog-like

Introducción

La traslocación cromosómica t(2;4), con diferentes puntos de ruptura, ha sido descrita hasta ahora relacionada con leucemias mieloblásticas agudas (M2), tanto primarias como secundarias^(1,2).

Los pacientes afectados de síndrome de Aarskog presentan como hallazgos más característicos⁽³⁾: sexo varón, aspecto facial típico, estatura baja, alteraciones genitales y en manos. El gen responsable de este cuadro se localiza a nivel del cromosoma X⁽⁴⁾, aunque se ha descrito la presencia de fenotipo Aarskog-like asociado a duplicación parcial del brazo corto del cromosoma 2⁽⁵⁾.

Presentamos un paciente varón de 10 años de edad ingresado en nuestro servicio a los 14 meses de vida, para estudio por retraso psicomotor y síndrome polimalformativo, cuyo fenotipo permitió el diagnóstico clínico de síndrome de Aarskog y en el que el estudio genético mostró la presencia de una traslocación 2;4 (46 XY,t(2;4)q 31-33;q 35). Con posterioridad, el paciente ha desarrollado diversas alteraciones inmunohematológicas entre las que se incluyen: trombocitopenia inmune (PTI) a los 5 años de edad, anemia hemolítica autoinmune (AHAI) IgG de evolución tórpida que precisó esplenectomía a los 9 años e hiperplasia folicular linfoide gigante benigna a los 10. Se trata de una asociación no descrita en la literatura.

Caso clínico

Lactante de 14 meses que ingresa en nuestro servicio para valoración de retraso psicomotor. Antecedentes familiares: padres sanos no consanguíneos, dos hermanos varones sanos. No antecedentes familiares de enfermedad neurológica ni hematológica. Antecedentes personales: embarazo controlado, de curso normal. Parto a término, 38 semanas de edad gestacional. Cesárea por cesárea anterior. Líquido amniótico claro. Peso de recién nacido: 3.500 g (P 50-75). Buen estado al nacer. Apgar 8 al minuto y 9 a los 5 minutos. Los padres lo aprecian retrasado ya desde los primeros meses de vida, con respecto a los niños de su edad. Sonrisa social a los seis meses de edad, sostén cefálico completo a los doce. A los 15 meses de vida no consi-

Tabla I Exploración física al ingreso

Facies dismórfica:

- Hipertelorismo moderado
- Epicanthus interno bilateral
- Oblicuidad antimongoloide de hendiduras palpebrales
- Raíz nasal ancha con anteversión de ambos orificios nasales
- Pabellones auriculares displásicos y de implantación baja.

Paladar: Ojival.

Cuello: Corto con motilidad bien conservada.

Tórax: Aumento de la distancia intermamilar.

Genitales externos:

- Escroto hipoplásico.
- Criptorquidia bilateral.

Manos:

- Pulgar de implantación baja
- Clinodactilia del 5º dedo mano derecha
- Surco palmar único en esa mano.

Caderas: Limitación en la flexión y abducción de cadera izquierda

- Asimetría de pliegues glúteos.

Antropometría: En percentil 10-25. Ver texto.

Retraso psicomotor: Ver texto.

gue sedestación liberada, no muestra intención de coger objetos ni se interesa por colores o luces brillantes. No ha iniciado el lenguaje. No ha presentado crisis convulsivas. Clínica de curso no progresivo. Exploración física al ingreso (14 meses): peso 9.500 g (P10- 25). Longitud 75 cm (P10-25). PC 46 cm (P25). Buen estado general, color normal de piel y mucosas. No discromías cutáneas. Cráneo normoconfigurado. Fontanelas cerradas. Hipotonía muscular generalizada, severa de predominio axial. ROT normales. No clonus. Motilidad ocular y mímica facial normales. Fondo de ojo normal. No se aprecia persistencia de reflejos arcaicos neonatales. Tendencia a mantener los puños cerrados con inclusión de pulgares. Otros hallazgos significativos se desarrollan en la **tabla I**. Exámenes complementarios: hemograma, ionograma, coagulación, bioquímica general, proteionograma, inmunoglobulinas, enzimas musculares, citoquímica de líquido cefalorraquídeo, cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, y amonio normales. Serología TORCH negativa. Sedimento urinario normal. Radiografía de esqueleto: displasia de cadera izquierda. EEG: trazado poco estructurado, sin asimetrías ni paroxismos. Radiografía de tórax, TC craneal y ecografía abdominal: sin alteraciones.

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Hematología. Hospital S.A.S. Torrecárdenas, Almería.

Correspondencia: Francisco Cañabate Reche, C/ Blasco Ibáñez 25, 2º5ª, 04006 Almería.

Recibido: Septiembre 1996

Aceptado: Enero 1997



Figura 1. Cariotipo en sangre periférica: traslocación entre los cromosomas 2 y 4 con puntos de ruptura en q31-33 y q 35. Fórmula cromosómica 46, XY, t(2;4) (q 31-33; q35).

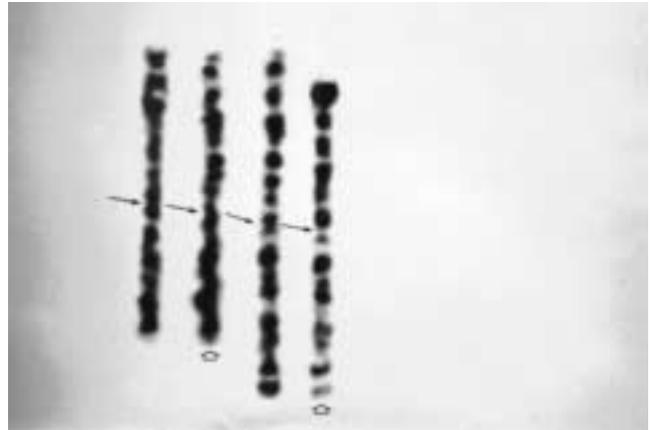


Figura 2. Cariotipo en sangre periférica. Pares cromosómicos 2 y 4.



Figura 3. Facies a los 6^{1/2} años de edad. Proyección A-P.



Figura 4. Mano derecha. Pulgar de implantación baja. Clinodactilia en 5º dedo con surco palmar único.

El cariotipo realizado en sangre periférica mediante técnica de bandas G muestra en todas las metafases estudiadas una traslocación entre los cromosomas 2 y 4 con puntos de ruptura en q31-33 y q35 respectivamente. Fórmula cromosómica 46, XY, t(2;4) (q 31-33; q35) (Figs. 1 y 2). El estudio de cariotipo en padres y hermanos fue, normal. A los 5 años y seis meses de edad presentó un cuadro purpúrico asociado a trombopenia, con normalidad de las series blancas y eritroide, y aumento de megacariocitos en médula ósea, compatible con el diagnóstico de PTI. Tratado con gammaglobulina intravenosa, se consiguió la remisión durante dos meses, pasados los cuales presentó de nuevo trombopenia. En esta ocasión se realizó tratamiento con corticoides obteniéndose remisión completa y mantenida.

A los 6 años y seis meses de edad (Figs. 3 y 4) presenta un cuadro de febrícula persistente, dolor abdominal cólico generalizado, deposiciones semilíquidas, y orina colúrica, todo ello acompañado de una intensa palidez cutánea con subictericia conjuntival, así como hepatomegalia de 2 cm sobre el reborde costal y esplenomegalia de 3 cm. En la analítica se objetivó ane-

mia macrocítica normocrómica, con reticulocitosis y test de Coombs directo positivo (+++) por anticuerpos calientes IgG, fijadores de complemento (C3d+). Hemoglobinuria (+++). La identificación del eluido de los hematíes, obtenido con ELU-KIT II, evidenció positividad frente a todos los hematíes de un panel de fenotipo conocido (poliespecificidad anti Rh). Con el diagnóstico de AHAI a anticuerpos calientes, se inició tratamiento con corticoides en pauta decreciente. Controlada la fase aguda, permaneció en tratamiento con dosis mínimas de corticoides. A los 9 años de edad se produjo una segunda crisis hemolítica de carácter severo, con anemia intensa que no cedió con dosis altas de esteroides (5 mg/kg/día), ni al asociar prednisona y azatioprina; por lo que fue esplenectomizado, consiguiéndose la remisión del cuadro hematológico. Tras la esplenectomía presenta cifras de hemoglobina y plaquetas normales, persistiendo el TCD + como único dato patológico. Un año después inició, de forma aguda, fiebre, anorexia y alteración del estado general, con dolor en hipocondrio derecho y epigastrio. La ecografía abdominal señaló la presencia de adeno-

Tabla II Síndrome Aarskog: datos clínicos^(3,6)

Varón	
- Talla baja. Aceleración del crecimiento posterior	71%
Facies típica:	
- Hipertelorismo	95%
- Nariz corta con narinas antevertidas y philtrum largo	97%
- Puente nasal ancho	95%
- Oblicuidad antimongoloide de hendiduras palpebrales	50%
Genitales externos:	
- Escroto «en forma de pañoleta», con pliegue escrotal que se extiende dorsalmente rodeando la base del pene	81%
- Criptorquidia	75%
- Hernia inguinal	66%
Manos:	
- Cortas y anchas	88%
- Clinodactilia del 5º dedo	72%
- Pliegue simiesco	53%
- Mínima membrana interdigital	60%
Otros:	
- Pectus excavatus mínimo	60%
- Laxitud articular	60%

patías en hipogastrio, pericavas y periaorta. La TC torácica mostró adenopatías mediastínicas, en mediastino anterior y medio, así como adenopatías hiliares. La TC abdominal presentó un hígado homogéneo, con leve hepatomegalia, así como adenopatías retroperitoneales y retrocraurales. El estudio anatómopatológico de las adenopatías biopsiadas mediante laparotomía, mostró arquitectura ganglionar conservada, con presencia de folículos linfoides hiperplásicos, progresivamente transformados, sin manto folicular y conservación de los senos en la medular del ganglio, hallazgos compatibles con el diagnóstico de hiperplasia folicular linfoide gigante benigna, confirmando la presencia de una población policlonal B Kappa y Lambda en los folículos linfoides hiperplásicos. En el estudio molecular realizado mediante técnicas de PCR en folículo linfoide, no hubo reestructuración del oncogén bcl-2, así como tampoco se observó reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. La biopsia hepática mostró hiperplasia nodular linfoide en región portal de características similares a las del ganglio. La de médula ósea sólo evidenció hiperplasia reactiva, sin infiltración por células atípicas. Dado lo agresivo del cuadro clínico, con crecimiento de masa ganglionar que causó un síndrome de vena cava inferior se decidió iniciar tratamiento empírico con corticoides, ciclofosfamida y posteriormente con ciclosporina, evolucionando a la normalización clínica. En la actualidad se mantiene clínica y analíticamente estable.

Comentarios

La presencia de una traslocación de novo entre los cromosomas 2 y 4, con puntos de ruptura en q31-33 y q 35 respectivamente y fórmula cromosómica 46, XY, t(2;4) (q 31-33; q35),

como en el caso que presentamos, no ha sido, hasta nuestro conocimiento, reportada previamente en relación con proceso dismorfológico alguno. Existen, sin embargo, en el paciente que comentamos, diferentes hallazgos clínicos: talla corta, dismorfia facial típica, afectación del área genital y manos y retraso mental (ver Tabla I) que conforman un fenotipo muy similar al descrito como característico del síndrome de Aarskog. Por otra parte, este síndrome basa su diagnóstico en el fenotipo, pues no existe ningún hallazgo patognomónico ni obligatorio que lo defina^(3,6). Los datos clínicos más característicos del síndrome de Aarskog, especificando su frecuencia de presentación, se describen en la **tabla II**. Los pacientes afectos suelen presentar talla baja en los primeros años de vida, experimentando una aceleración del crecimiento al final de la adolescencia, lo que da lugar a una talla adulta en percentiles próximos a la normalidad. La inteligencia puede ser normal, a pesar de lo cual la presencia de retraso mental y dificultad de aprendizaje, dato que se da en el caso que nos ocupa, es frecuente. El síndrome también puede darse en mujeres, originando manifestaciones clínicas similares, aunque sin anomalías genitales asociadas. La alteración genética que origina la forma clásica del síndrome de Aarskog se produce a nivel del cromosoma X. El gen responsable se encuentra⁽⁴⁾ entre los loci DXS255 y DXS566 (Xp11.2-Xq13). También se ha observado la transmisión autosómica dominante en dos familias^(7,8), así como en un caso de descripción más reciente⁽⁵⁾ asociada a duplicación parcial del brazo corto del cromosoma 2 (dup (2)(p13-p21). Todas estas variantes de transmisión no ligada al cromosoma X, sugieren la heterogeneidad genética del síndrome. En el sexo femenino, la herencia se atribuye bien a inactivación no aleatoria de un cromosoma X⁽⁹⁾ o, como en otros casos en varones, a herencia autosómica dominante⁽¹⁰⁾. En el caso que presentamos, pese a las similitudes fenotípicas, la presencia de una alteración genética distinta a la descrita para la forma clásica del síndrome de Aarskog y no relacionada anteriormente con él, junto con los hallazgos inmunohematológicos asociados, nos llevan a hablar de fenotipo Aarskog like. En la actualidad, la utilización de técnicas de genética molecular, ha supuesto un importante avance en el campo de la dismorfología, al mejorar el umbral de sensibilidad de las técnicas citogenéticas convencionales. Así, se ha podido conocer el origen de distintas regiones traslocadas, duplicaciones o deleciones anteriormente no detectadas, permitiendo en muchos casos, clarificar el cariotipo⁽¹¹⁾.

De entre las diferentes técnicas utilizadas, la de FISH (hibridación con fluorescencia "in situ") que utiliza marcadores específicos para el cromosoma analizado, es enormemente útil en el estudio de las traslocaciones, permitiendo reconocer el origen y posición de los fragmentos traslocados. En los dos cariotipos realizados en el caso que presentamos, en 1986, y 1994 -el segundo en médula ósea, como parte de su estudio durante el cuadro hematológico agudo-, se utilizaron técnicas convencionales. Aunque se trata de una traslocación aparentemente balanceada, son necesarios estudios posteriores mediante técnicas moleculares a fin de conocer adecuadamente sus características.

El síndrome de Evans⁽¹²⁾ es una entidad de presentación infrecuente caracterizada por la combinación de inmunotrombocitopenia (PTI) con anemia hemolítica autoinmune (AHAI), de forma simultánea o sucesiva en el tiempo. Si bien subyace como base del cuadro una profunda alteración del sistema inmunohematológico, su etiología permanece desconocida, no habiéndose relacionado, hasta nuestro conocimiento, con alteración genética específica alguna. De hecho, suele asociarse con otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y linfadenopatía crónica. Su presencia se ha relacionado, en un caso⁽¹³⁾, con la aparición posterior de hiperplasia nodular linfoide gigante que evolucionó como un síndrome de Castelman. En su terapéutica se han ensayado los tratamientos empleados tanto en la AHAI como en la PTI: corticoides, alcaloides de la vinca, esplenectomía, danazol, e incluso protocolos con diferentes combinaciones de éstos⁽¹⁴⁾. El curso clínico en la infancia es, como en el caso que nos ocupa, más tórpido que la AHAI o la PTI aisladas, con mayor tendencia a la cronicidad y mayor resistencia a la terapéutica⁽¹²⁾. Así, la esplenectomía se ha considerado de escasa efectividad en este síndrome⁽¹⁴⁾. Mejores resultados han sido comunicados con la ciclosporina⁽¹⁵⁾. En el caso que presentamos, cabe destacar que pese a los evidentes datos de policlonalidad: positividad para cadenas Kappa y Lambda, así como la no reestructuración del gen bcl 2 y la ausencia de reordenamiento en los genes de las inmunoglobulinas, la impresión histológica y la evolución clínica del cuadro sugieren la existencia de una disregulación de la serie linfoide B. Todo ello nos lleva a plantearnos la posibilidad de que nos encontremos ante una lesión prelinfomatosa.

Como ya hemos comentado, la presencia de t(2;4) se ha descrito en leucemias mieloblásticas agudas (M2), tanto primarias como secundarias^(1,2), con afectación, en los cuatro casos publicados, del locus 2p23. En el primero de ellos⁽¹⁾, el locus afecto en el cromosoma 4 fue, al igual que en el caso que presentamos, el q 35.

Llamamos la atención sobre el valor predictivo que la presencia de una traslocación (2;4), con puntos de ruptura q31-33 y q 35 respectivamente, pudiera tener como marcador de un desorden inmunológico profundo que conlleve al desarrollo de procesos autoinmunes agresivos, asociados a alteraciones hematológicas futuras: síndrome de Evans y/o síndrome linfoproliferativo. Serían necesarias nuevas aportaciones de casos similares para caracterizar el cuadro y establecer una relación clara entre traslocación balanceada, síndrome polimalformativo, retraso mental y alteración inmunohematológica.

Señalamos, por último, la necesidad de conocer cada vez más en profundidad las anomalías genéticas estructurales relacionadas no sólo con procesos tumorales, sino también con síndromes polimalformativos atípicos. La comunicación sistemática de estos síndromes que se asocian a alteraciones estructurales aparentemente equilibradas, permitirá avanzar en el conocimiento dentro del complejo campo de la dismorfología.

Agradecimientos

Al Dr. M.A. Piris Pinilla, del Hospital Virgen de la Salud en Toledo, por la realización del estudio anatomopatológico complementario y de genética molecular en las muestras de biopsia remitidas.

Bibliografía

- 1 Farag S, Challis J, White J, Garson OM. Novel translocation (2;4) with consistent involvement of 2p23 in acute nonlymphocytic leukemia (M2). *Cancer Genet Cytogenet* 1992; **58**:48-51.
- 2 Shi G, Weh HJ, Hossfeld DK. Translocation (2;4) (p23;q25): An additional case of a new recurrent anomaly in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; **70**:140-141.
- 3 Aarskog D. Aarskog syndrome. En Bergsma Eds. Birth defects compendium. 2a ed. The National Foundation- March of Dimes. Alan R Liss Inc. New York 1979:25.
- 4 Porteous ME, Curtis A, Lindsay S, Williams O, Goudie D, Kamakari S, Bhattacharya SS. The gene for Aarskog syndrome is located between DXS255 and DXS566 (Xp11.2-Xq13). *Genomics* 1992; **14**:298-301.
- 5 Fryns JP, Kleczkowska A, Kenis H, Decock P, Van Den Berghe H. Parcial duplication of the short arm of chromosome 2 (dup (2)(p13-p21) associated with mental retardation and an Aarskog-like phenotype. *Am Genet* 1989; **32**:174-176.
- 6 Brodsky MC, Keppen LD, Rice ChD, Ranells JD. Ocular and systemic findings in the Aarskog (Facial-digital-genital) syndrome. *Am J Ophthalmol* 1990; **109**:450-456.
- 7 Van de Vooren MJ, Niermeijer MF, Hoogeboom AJM: The Aarskog syndrome in a large family, suggestive for autosomal dominant inheritance. *Clin Genet* 1983; **24**:439-445.
- 8 Grier RE, Farrington FH, Kendig R, Manunes P. Autosomal dominant inheritance of the Aarskog syndrome. *Am J Med Genet* 1983; **15**:39-46.
- 9 Bawle E, Tyrkus M, Lipman S, Bozimowski D. Aarskog syndrome. Full male and female expression associated with X-autosome translocation. *Am J Med Genet* 1984; **17**:595-602.
- 10 Berman P, Desjardins C, Fraser FC. The inheritance of the Aarskog facial-digital-genital syndrome. *J Pediatr* 1975; **86**:855-891.
- 11 Biesecker LG, Rosenberg M, Dziadzio L, Ledbetter DH, Ning Y, Sarnes C, Rosenbaum K. Detection of a subtelomeric rearrangement of chromosome 22 using molecular techniques. *Am J Med Genet* 1995; **58**:389-394.
- 12 Pui CH, Willimas J, Wang W. Evans syndrome in childhood. *J Pediatr* 1980; **97**:754-758.
- 13 Rohtstein H, Pfeferman R, Kuusminski G, Hurwitz N, Berrebi A. Evans' syndrome in Castelman's disease: unusual presentation with rectal bleeding from angiodysplasia of cecum. *Isr J Med Sci* 1992; **28**:807-809.
- 14 Scaradavou A, Bussel J. Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; **17**:290-295.
- 15 Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate day cyclosporine and prednisone. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; **16**:156-159.