Revista Mexicana de Neurociencia
Septiembre-Octubre, 2009; 10(5): 360-366

Caso de trisomía incompleta del cromosoma 8, con aplicación de la hipótesis de Lyon, para fines médico-periciales (legales)

Pando Orellana Luis Antonio*

RESUMEN
Caso sometido de la jurisdicción civil de lo familiar, para la evaluación neuropsiquiatrica, genética, imagenológica y funcional, con el propósito de deslindar capacidades parentales respecto al manejo multidisciplinario de una menor de cuatro años de edad con diagnóstico de trisomía incompleta de cromosoma 8, asociado a síndrome de línea media con trastornos severos de migración de células sub-ependimarias a corteza cerebral, hidrocefalia relativa, trastorno de neurodesarrollo severo, y trastorno psicomotor severo; sometida a una evaluación multidisciplinaria, para determinar la custodia definitiva de dicha menor a alguno de los padres, con base a diagnósticos y consecuencias.
Palabras clave: trisomía incompleta, brazo corto del cromosoma 8, trastornos de migración.

Case of Incomplete trisomy of chromosome 8, with the application of the Lyon Hypothesis, for medical-legal purposes

ABSTRACT
Case submitted to the civil jurisdiction of family affairs, for the neuropsichyatric, genetic, imaging and functional evaluation; for the purpose of releasing parental capabilities regarding the multidisciplinary handling of an underage diagnosed with chromosome 8 incomplete trisomy, associated to midline syndrome with severe disorder of sub-ependimary cells to the cortex, relative hydrocephaly, severe neurodevelopment disorder and sever psychomotor disorder; the patient was taken into multidisciplinary evaluation, to determine her definitive custody by one of the parents, based on the diagnostics and prognostic.
Key words: *Incomplete trisomy, short arm of chromosome 8, migration disorders.*

INTRODUCCIÓN

La trisomía incompleta del cromosoma 8, trastorno derivado de alteraciones de la división celular en la meiosis, ocasiona como repercusión genética inmediata la supresión de la expresión genética de uno de los dos cromosomas X (tanto paterno como materno). Esto ocasiona, mediante la hipótesis de Lyon (Bacquet, L., 2008; Shaikm G, Boyes l., 2008; Iderraabdullah FY, 2008), alteraciones en la expresión metabólica y de transcripción de dicho cromosoma X, lo cual tiene como consecuencia un trastorno migratorio subependimario severo para la población de la corteza cerebral que en este caso ocasiona, no solamente agenesia del cuerpo calloso sino falla en la comunicación neurofisiológica del tálamo en sus proyecciones corticales, particularmente al lóbulo frontal, con microgiria medio-posterior, con la consecuente severa alteración en el desarrollo de las funciones cerebrales superiores a través de la integración normal de las seis capas de corteza apareciendo desde el punto de vista de microscopia como neuronas amorfas de escasas conexiones que ponen en entredicho la función y la vida.

DATOS CLÍNICOS

Paciente del sexo femenino de cuatro años de edad que acude en septiembre del 2008 para diagnóstico y reevaluación en función de manejo y *litis* en términos de custodia, derivada de divorcio necesario de los padres.

La paciente desde el periodo postnatal inmediato (sin evidencia de diagnóstico prenatal) fue evaluada pediátricamente, encontrando anormalidades que fueron transmitidas al genetista, y evaluadas por neurólogo pediatra para control de crisis convulsivas, en número de incontables que mediante el tratamiento instalado a base de Levitiracetam, Fenobarbital, fueron parcialmente controladas. La paciente evoluciona durante su primer año con un retraso del desarrollo, lo que ameritó reevaluación pediátrica, que incluyó cardiología pediátrica, quien con los datos de imagen anexos de ultrasonografía cardiaca, detectó una comunicación interventricular de alrededor de un milímetro con corto circuito de derecha/izquierda (Figura 1), con lo que en el Hospital Español se le indicó cierre de la misma. En el postoperatorio evolucionó satisfactoriamente; sin embargo, y dada su condición inmunológica, e infectológica, la paciente prolongó su estancia hasta ser dada de alta, aproximadamente un mes después.

Las crisis convulsivas y el deterioro, si bien atenuados, continuaban prosperando, ocasionando que en dos o tres de ellas, cayera en estado de mal epiléptico y la atención se focalizara sobre la agenesia del cuerpo calloso, sin evaluaciones ulteriores, tanto estructurales como funcionales.

En estas condiciones, y en el entorno de una demanda judicial, la paciente es reevaluada:

* Director General del Centro para la Atención de Lesiones Cerebrales (CPALC).

a) Clínicamente.
b) Genéticamente.
c) Inmunológicamente.
d) Neurofisiológicamente.
e) Imagenológicamente (funcional).
h) Ultrasonido de flujos carotídeo, orbitales y transorbitarios, y tractografía, así como evaluación en términos clínicos de neurodesarrollo.

Dada la tendencia a crisis parciales y al estado de mal epiléptico, en el que con frecuencia incurría, se añadió clonasepam, con buenos resultados.

Anexo se encontrarán las preguntas de orden judicial, en las que se vacía la evaluación a partir de septiembre de 2008 hasta la fecha de entrega en el tribunal de lo familiar, lo cual ejemplifica claramente la vinculación entre las evaluaciones médicas, neuropsiquiátricas, pediátricas y el derecho.

Figura 1. Ultrasonografía cardiaca.

TÉCNICA PERICIAL

A continuación se presenta la técnica pericial neuropsiquiátrica multidisciplinaria, que parte de los antecedentes anteriores, y que surge del cuestionamiento judicial en donde se vacía la información clínica y médico-legal.

- **Pregunta A:** ¿Cuál es el estado de salud de la menor "X"?
- **Respuesta A:** La petición en detalle de la misma: "X" es consecuencia de una trisomía incompleta del cromosoma 8 que generó una lectura equívoca de la transcripción proteica con un gen silenciador vinculado al cromosoma x (Peter B. y Lee JT., 2008) de cualquiera de los dos padres conforme a la hipótesis de Lyon (Bacquet, L., 2008; Shaikm G, Boyes l., 2008; Iderraabdullah FY, 2008), que tuvo como consecuencia una severa malformación con ausencia del cuerpo calloso, alteración de la corteza cerebral en grado de paquigyria con conexiones anómalas entre el tálamo y corteza: anomalías en la anatomía de las neuronas con posible malformación de las mismas asociado a trastorno de migración hacia la corteza (Navarro P, Chambers I, 2008), lo que conlleva severos trastornos de la función, que por complicaciones pudieran comprometer la vida de la menor de tres años con diez meses a la fecha. Asimismo, presenta un síndrome de línea media con trastornos morfológicos a lo largo del eje mayor de su organismo, lo que explica las alteraciones en cara, tórax, abdomen y miembros de la menor tanto en el aspecto anatómico como en el funcional.

Las consecuencias en cuanto a disfunción global del sistema nervioso, tanto motoras como de las funciones cerebrales superiores son patentes clínicamente, en sus

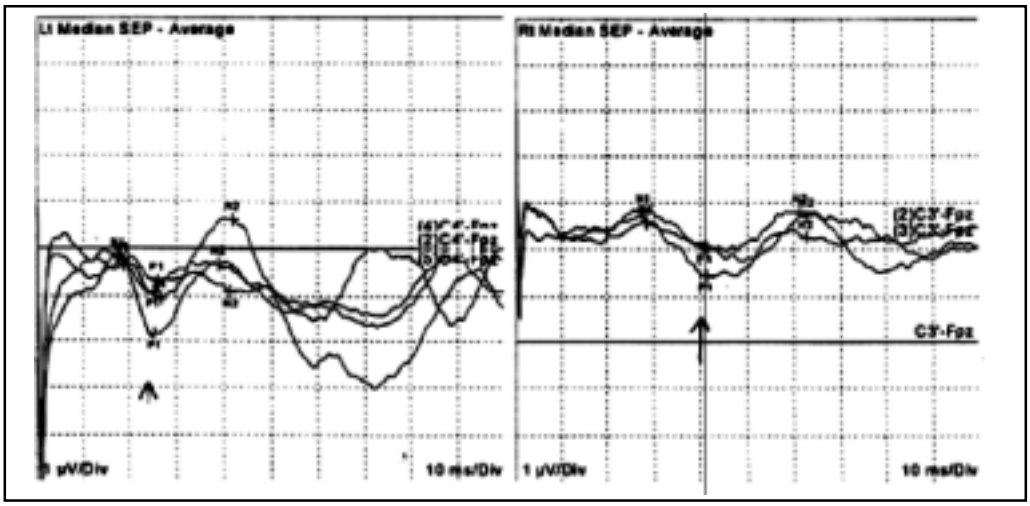

Figura 2.

estudios previos y actuales tanto anatómicos como funcionales, los que por ser del orden estructural genético crean un panorama de irreversibilidad en su condición.

Presenta evidencia de cirugía cardiaca a cielo abierto y padece problemas gastrointestinales, así como renales y vías urinarias, teniendo complicaciones de orden inmunológico con proclividad a infecciones (Plagnol V, Ue E, 2008), que por historia clínica se han hecho patentes a lo largo de su neurodesarrollo.

En el ultrasonido pre-natal no fueron detectadas las malformaciones, cariotipo 46 xx, Sp MAS /Ó inv, estudios previos neurofisiológicos tanto de electroencefalografía como potenciales evocados (Figura 2) que muestran disfunción córtico subcortical difusa, así como conexión

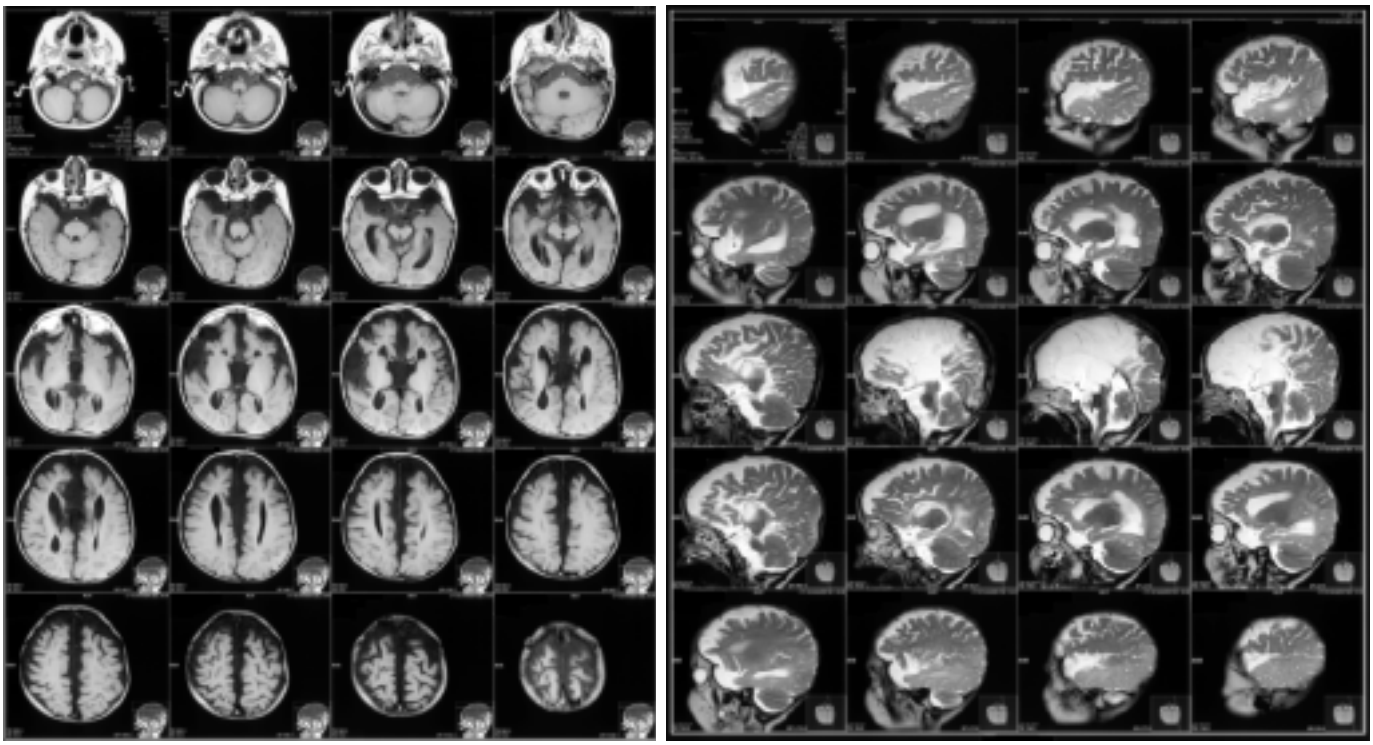

Figura 3.

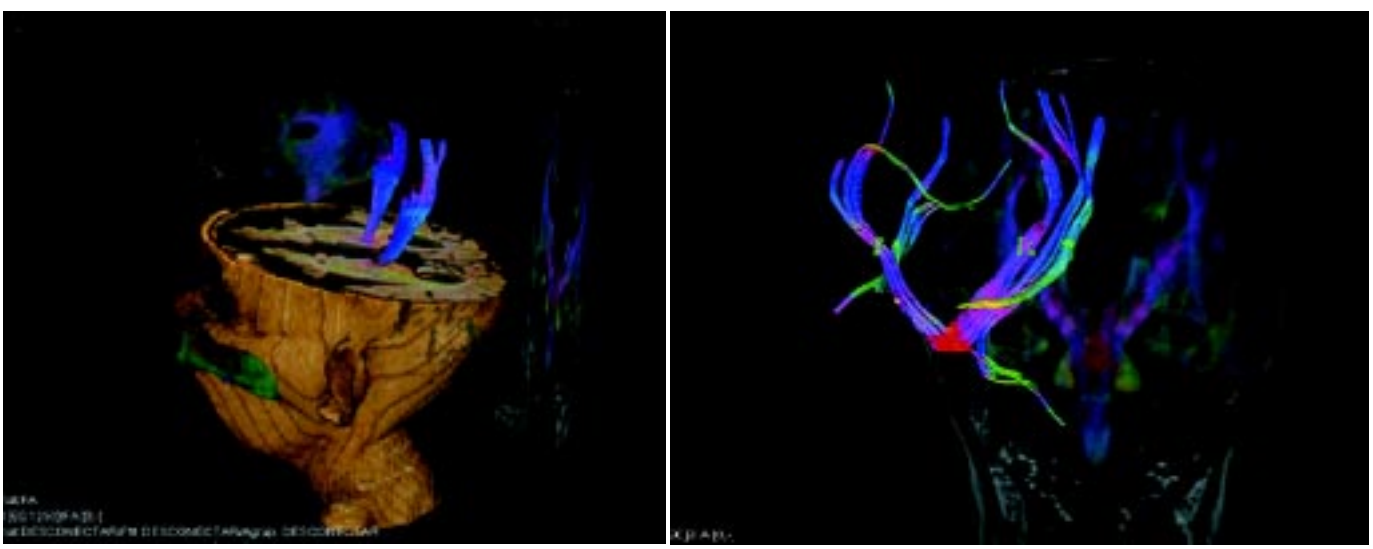

Figura 4. Tractografía axial, vista tridimensional de corte de fibras que descienden del lado derecho).

defectuosa del tálamo hacia la corteza: imagenológicos y de angiorresonancia magnética funcional, con vasos normales, paquigyria, polimicrogyria, agenesia de cuerpo calloso (Figura 3), quedando la tractografía por ser una técnica reciente en cuanto a su asociación con las pruebas funcionales; mismas que establecen en cuanto a marcadores metabólicos, alteraciones frontales de lípidos complejos dato de disfuncionalidad severa en la corteza (Figura 4).

Los datos previos por angiorresonancia magnética de cráneo indican dilatación de cisterna magna y espacios subaracnoideos de la convexidad con quiste subaracnoideo temporal izquierdo, factor estructural importante en la refractariedad en el manejo de sus crisis convulsivas.

Las alteraciones debajo de los ganglios basales y hacia tallo cerebral indican una parálisis pseudobulbar con dificultades en la deglución.

Hacia abajo transito digestivo. Dilatación de vías urinarias izquierdas en la parte del cáliz.

A esto se añaden los datos de disminución de neuronas por N-Acetilaspartato en tálamo derecho (Figura 5A) y en frontal derecho (Figura 5B); sin embargo, los lípidos mencionados son evidentes del lado izquierdo (Figura 6). Neurofisiológicamente se traduce en ondas anormales tipo punta onda parecido a la ipsarritmia, que por la prevalencia de ondas lentas simula más bien un síndrome de Lennox Gastaut que responde a valproatos (Figuras 7 y 8).

Se reporta falta de mielinización temporal izquierda lo que habla de alteraciones en la oligodendroglia encargada de la transmisión normal y uno de tantos focos epileptógenos.

La biopsia de piel no demuestra nada anormal; la biometría, incremento y consumo relativo de elementos defensivos frente a infecciones. No se buscó timo. Sin evidencia de autoinmunidad. Toxoplasma, citomegalovirus negativo y herpes 1 positivo, lo que indica contacto con el mismo con linfocitos reguladores elevados. Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa negativa y 5 hidroxiprolina negativa.

Conclusiones a la pregunta A

Como consecuencia del estado físico y mental de la menor "X", la misma presenta signos de:

1. Trisomía incompleta sin ser claro si hay inversión o no.
2. Paquigiria y multigiria
3. Agenesia cuerpo calloso.

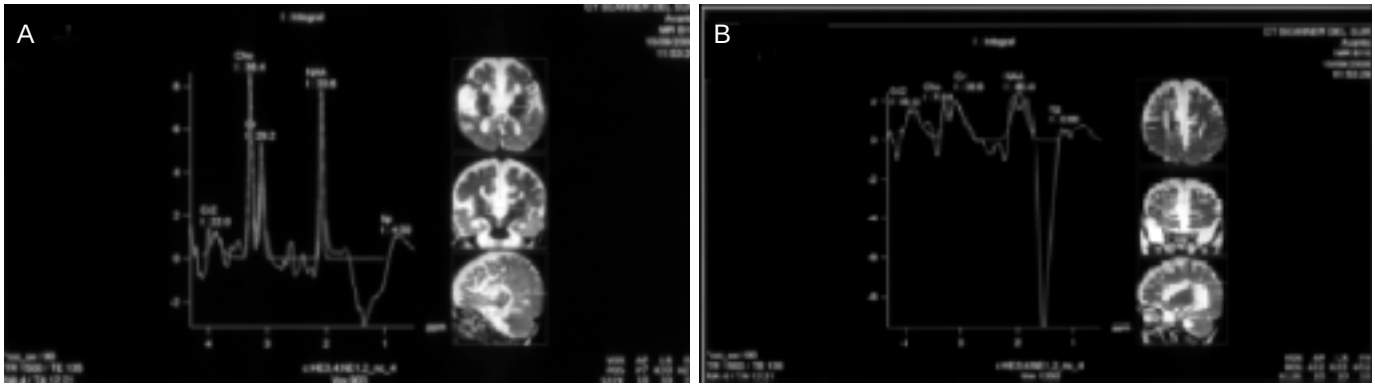

Figura 5. A. Tálamo derecho. **B.** Frontal derecho.

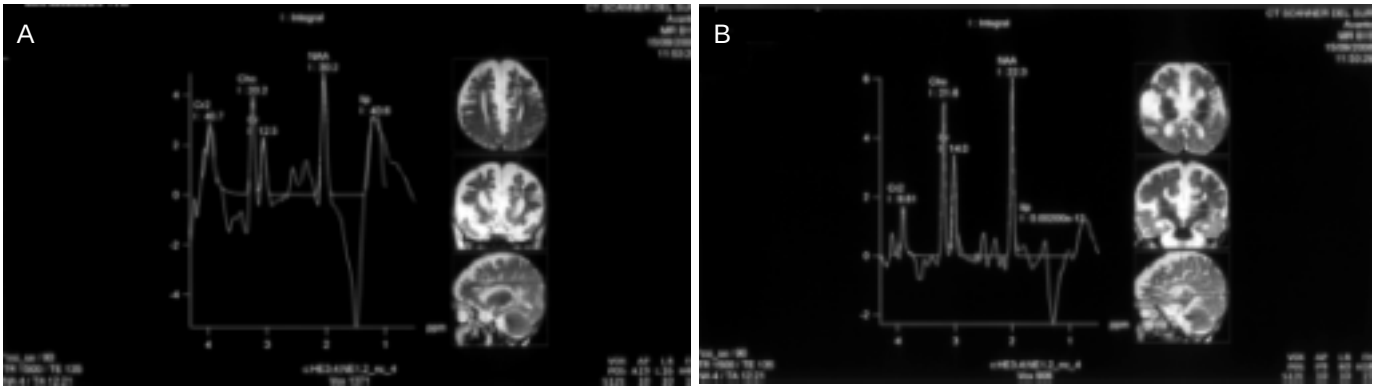

Figura 6. Lípidos complejos evidentes del lado izquierdo.

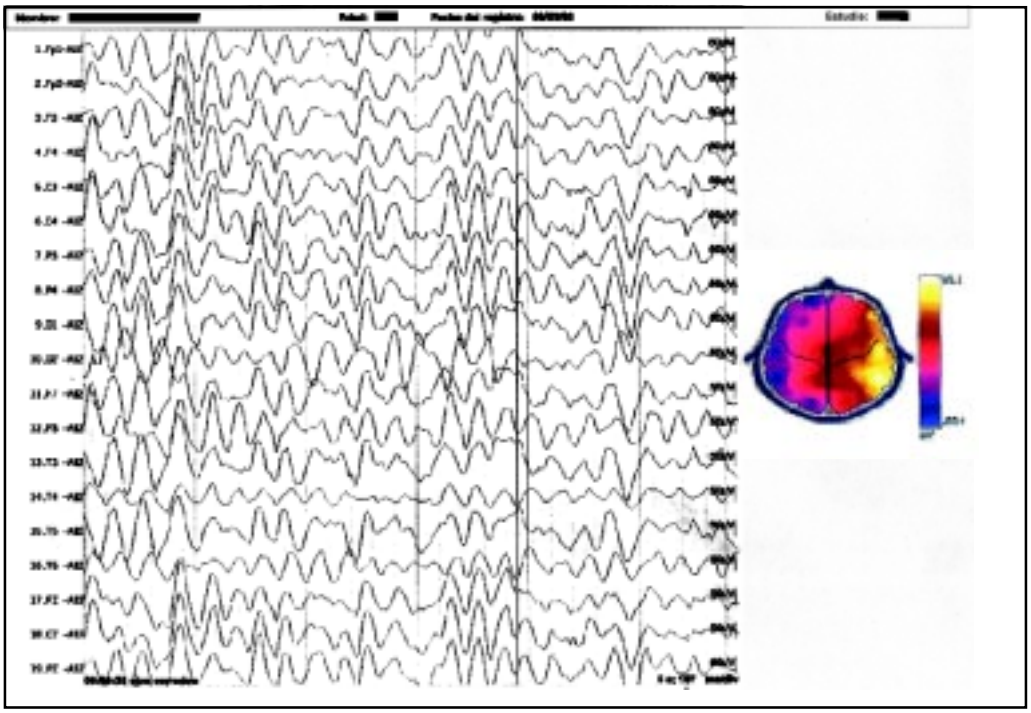

Figura 7.

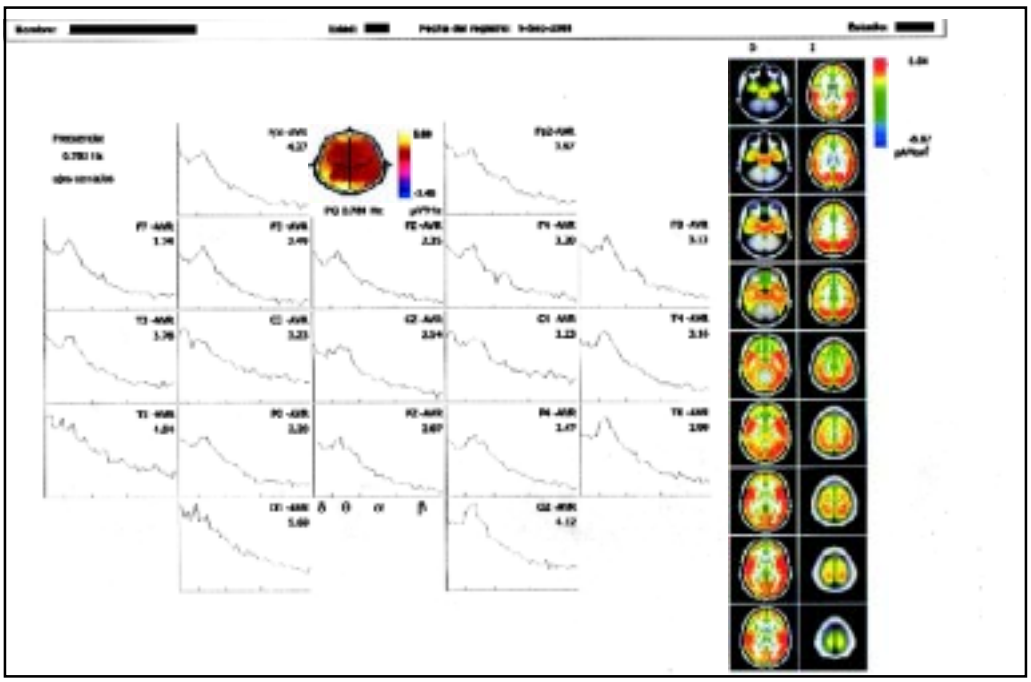

Figura 8.

4. Comunicación defectuosa tálamo cortical, con déficit severo de funciones cerebrales superiores.
5. Comunicación auricular y ventricular corregida (corazón).
6. Integración aparente hasta nivel subcortical.
7. Epilepsia de predominio espástico (circunvolución prefrontal y central).
8. Parálisis pseudo-bulbar.
9. Cuadriparesia con hipotonía.
10. Deficiencia mental profunda, secundaria a trastornos de migración.
11. Tendencia a infecciones de repetición por inmovilidad y problemas de regulación inmunológica con trastor-

nos en los sistemas de regulación e identificación particularmente por oligodendroglia.
12. Fiebre talámica en ausencia de focos infecciosos demostrables.
13. Ectasia renal y trastorno del tracto digestivo.

- **Pregunta B:** ¿Cuales son las necesidades especiales de dicha menor?
- **Respuesta:** Las necesidades especiales se dividen en dos, las profesionales y de éstas derivan las de los padres, fundamentalmente las de la madre por requerir éstas tiempo completo en horarios que la menor demande y mediante técnicas de condicionamiento operante.

Respecto a las profesionales son por área de disfunción administradas en tiempo y forma por especialistas de las mismas, las que son por lapso indefinido y generalmente costosas por tener que ser adecuadas a "X", de preferencia en su hogar, con el equipo humano adecuado, así como infraestructura necesaria en su momento, tal y cual se va haciendo necesaria: por ejemplo, para su transportación. La rehabilitación debe abarcar todas y cada una de sus disfunciones, así como cuidados colaterales como la atención oportuna de crisis convulsivas o fiebre de origen talámico.

Las de los padres: implican demostrar capacidad y dedicar tiempo personal para seguir indicaciones de profesionales por área tanto de día como de noche sin subrogar dicha atención, a menos que se demuestre la idoneidad de la o las personas que intervengan. La presencia al momento que se requiera de los padres para supervisión, atención, resolución de necesidades o problemas.

Debe contar con presupuesto y disponer de instalaciones adecuadas según las necesidades que va demandando la menor, tanto fijas como móviles y por duplicado si existen dos residencias en el caso de lo no móvil.

Conocimiento de la farmacología involucrada, del protocolo a seguir en caso de urgencia y manejo expedito de manejo desde el aseo a la alimentación, aplicación de terapias, al tiempo de atender otras necesidades y responsabilidades dada su condición de total dependencia. El ser mujer requiere de cuidados en las áreas intimas de la misma, tal y como el aseo para evitar infecciones ya sufridas o posibles.

- **Pregunta C:** ¿Cómo percibe dicha menor a sus padres?
- **Respuesta:** No es posible evaluar dicha percepción salvo por datos del bienestar de la misma "X": datos físicos, de sufrimiento o incomodidad. Tal es el efecto de ruidos intensos o imágenes que le resulten amenazadoras, el reflejo es el de retiramiento o llanto. En caso de incomodidad o dolor; el llanto o los signos generales de alteración en parámetros de los llamados vitales, el conocimiento del aviso reflejo de crisis convulsiva por presentarse y las manifestaciones de incomodidad de pañal, orina y hambre o fiebre de niños menores a la edad de "X", que se refieren a los primeros meses de vida, de las que todavía manifiesta y mantendrá "X".
  Si no se cumplen las condiciones previamente descritas amén de la expresión clara de afecto en cuanto a contacto físico, verbal: la niña lo demostrará bajo las premisas establecidas en estrés que va desde fiebre hasta inquietud y llanto, crisis, e infecciones por inmunodepresión (Lagnol 2008), el solo hecho de no ser cargada es un factor importante de estrés.

- **Pregunta D:** ¿Cuál es el efecto que causa a la menor la convivencia con el padre?
- **Respuesta:** Si no se cumplen las condiciones previamente descritas amén de la expresión clara de afecto en cuanto a contacto físico, verbal: la niña lo demostrará bajo las premisas establecidas en estrés que va desde fiebre hasta inquietud y llanto, crisis, e infecciones por inmunodepresión (Lagnol 2008), el solo hecho de no ser cargada es un factor importante de estrés.

- **Pregunta E:** ¿Cómo expresa la menor su síntomas?
- **Respuesta:** La menor, dada su condición, expresa su malestar con fiebre, inquietud, llantos, crisis e infecciones por inmunodepresión.

- **Pregunta F:** ¿El hecho de que la menor "X" tenga calentura puede significar que está expresando alguna situación estresante o molesta para ella?
- **Respuesta:** Sí, todos los signos en ella pueden significar estrés o molestia conforme a estricta definición (como la pérdida del equilibrio en cuanto a las variables bio-psico-sociales). Es la manera como "X" y cualquier niño en estas condiciones se manifiesta a falta de expresión verbal y motora.

CONCLUSIÓN

Para efectos de análisis de caso en función de ordenamientos judiciales, el formato se modifica, si bien la investigación clínica permite reunir la multidisciplina con todos los estudios al alcance en donde el problema de recursos no existe. Respecto a las conclusiones genéticas, solamente una aclaración: no se hizo diferenciación sobre cuál de los cromosomas X era el afectado, por repercu-

siones de índole legal, si bien la hipótesis de Lyon a nivel clínico queda sustentada.

Actualmente la evolución de la menor es satisfactoria, y sus respuestas emocionales, pese al trastorno cognitivo y de raciocinio, están definitivamente presentes. Desde el punto de vista epiléptico, se encuentra estable durante los últimos cuatro meses.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración de Fernando Vera García, del Centro para la Atención a Lesiones Cerebrales, por su trabajo en la edición del presente artículo.

REFERENCIAS

1. *Estivill X, Cheung J, Pujana MA, Nakabayaslii K, Scherer SW, Tsui LC. Chromosomai regions containing high-density and ambiguoush? mapped putative single nucleotide polymorphisms (SNPs) correlate with segmental duplications in the human genome. Hum Mol Genet 2002; 11(17): 1987-95.*
2. *Fantes JA, Mewborn SK, Lese CM, Hedrick J, Brown RL, Dyomin V, Chaganti RS, Christian SL, Ledbetter DH. Organisation of the pericentromeric región of chromosome 15: at least four pardal gene copies are amplífied in patients with a proximal duplication of 15q. J Med Genet 2002; 39: 170-7.*
3. *Fechtrup B, Kalhoff H, Diekmann L, Fritz B. Trisomy of the short arm of chromosome lOp; description of a female patient with de novo duplication 10pll.2-15. KlinPadiatr 2000; 212: 35-40.*
4. *Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomai rearrangements in idiopatliic mental retardation. Nat Genet 1995; 9: 132-40.*
5. *Fukushima Y, Kuroki Y, Ito T. Balanced double complex translocations [46,XX,t(lp;6p;7p;3q;llp)(llq;22p;21q)] in an infant with múltiple congenital anomalies. Am J Med Genet 1986; 25: 313-7.*
6. *Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counselling. New York: Oxford University Press.*
7. *Ghaffari SR, Boyd E, ConnorJM, Jones AM, Tolmie JL. Mosaic supernumeraty ring chromosome 19 identiñed by comparative genomic hybridisation. J Med Genet 1998; 35(10): 836-40.*
8. *Grimbacher B, Dutra AS, HoUand SM, Fischer RE, Pao M, Gallin JI, Puck JM. Analphoid marker chromosome in a patient with hyper-lgE syndrome, autism, and mild mental retardation. Genet Med 1999; 1(5): 213-8.*
9. *Guze C, Qin N, Keüy J, Yang X, Bruni R, Baker D, Hassan R. Isochromosome 22 in trisomy 22 mosaic with five cell lines. Am J Med Genet 2004; 124(1): 79-84.*
10. *Houge G, Liehr T, Schoumans J, Ness GO, Solland K, Starke H, Claussen U, Stromme P, Akre B, Vermeulen S. Ten years follow up of a boy with complex chromosomal rearrangement: goin+g from a > 5 to 15-breakpoint CCR. Am Med Genet 2003; 118A: 235-40.*
11. *Hsu LY. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism-a review and update. Prenat diagn 1989; 9: 31-48.*
12. *Lestou VS, Lomax BL, Barrett IJ, Kalousek DK. Screening of human placentas for chromosomal mosaicism using comparative genomic hybridization.* Teratology *1999; 59(5): 325-30.*
13. *Nagai T, Shimokawa O, Harada N, Sakazume S, Ohashi H, Matsumoto N, et al. Postnatal overgrowth by 15q-trisomy and intrauterine growth retardation by 15q-monosomy due to familial translocation t(13;15): dosage effect of IGF1R? AmJ Med Genet 2002; 113: 173-7.*
14. *Reichenbach H, Holland H, Dalit2 E, Demandt C, Meiner A, Chudoba I, et al. De novo complete trisomy 5p: clinical report and FISH studies. AmJ Med Genet 1999; 85(5): 447-51.*

Correspondencia: Dr. Luis Antonio Pando Orellana
Correo electrónico: drpando@cpalc.com.mx