

## Caso Clínico

# Diagnóstico Prenatal Ecográfico y Citogenético de un feto con anomalía en anillo del cromosoma 13 y demostración por Fetoscopia

Juan Ramón Cepeda García<sup>1</sup>, Roberto Ámbriz Lopez<sup>2</sup>, Beatriz E. De La Fuente Cortez<sup>3</sup>, Rosa María De La Rosa Alvarado<sup>3</sup>, María Georgina Arteaga Alcaraz<sup>3</sup>, Zulaima González Dodlis<sup>2</sup>, Juan Gerardo Carmona Martínez<sup>1</sup>, Alvarez-Martinez Carlos<sup>2</sup>, Gerardo Velazquez Gallardo<sup>1</sup>, Roberto Arroyo Sanchez<sup>1</sup>, Edgar Rodríguez Hinojosa<sup>4</sup>, Nancy G. Montemayor Gonzalez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía, Hospital Infantil de Monterrey, Servicios de Salud en Nuevo León, México

<sup>2</sup>Departamento de Perinatología, Hospital Metropolitano “ Dr. Bernardo Sepúlveda “ Servicios de Salud en Nuevo León, México.

<sup>3</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, México

<sup>4</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital Infantil de Monterrey, Servicios de Salud en Nuevo León, México

**Solicitud de sobretiros:** Dr. Juan Ramón Cepeda García, Jefatura de Cirugía, Hospital Infantil de Monterrey, Servicios de Salud en Nuevo León, Calle Isabel La Católica # 1100, Fraccionamiento Centro, Monterrey, Nuevo León, México. C.P.: 64720

## Resumen

**Introducción:** El anillo cromosómico, es una anomalía estructural que resulta de la pérdida de las porciones distales en ambos brazos y la unión de los extremos para formar una figura anular. Los cromosomas en anillo son poco comunes y el diagnóstico prenatal de los mismos, es particularmente inusual. Se ha reportado que el anillo del cromosoma 13 muestra datos relativamente constantes y asociados principalmente a la delección del brazo largo. Las dismorfias suelen consistir en anomalías craneofaciales, oculares, agencia esternal, cardiopatía, anomalías digestivas, genitourinarias, vertebrales y de extremidades, retraso mental y en el crecimiento intrauterino. Se presenta un feto femenino de 32 semanas de gestación, en quien se realizó diagnóstico prenatal citogenético de un anillo del cromosoma 13 y se demostró por fetoscopia las lesiones características de dicha lesión.



**Caso clínico:** Se revisa en el departamento de embarazo de alto riesgo a una mujer de 36 años de edad en su 3ª gesta. Con control prenatal adecuado. Los movimientos fetales se detectaron desde el tercer mes de gestación, se le practicó ultrasonido prenatal reportándose como normal; pero en el sexto mes de gestación, en ultrasonido de control se detecta polihidramnios con hidrops fetal, malformación cardíaca grave (ventrículo único), derrame pleural bilateral, microcefalia, puente nasal deprimido, anquilosis de extremidades superiores y retardo en el crecimiento intrauterino severo. Se practica amniocentesis evacuadora y se toma muestra para estudio citogenético.

Se realizaron cariotipo en amniocitos con técnica de bandas GTG, y estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH). El cariotipo final fue: 46, XX, r (13) (p11q34)[34]/46,XX[6], ishr (13) (LSI 13q14). Con lesión en anillo del cromosoma 13. A las 32 semanas de gestación se le sugiere a los padres realizar fetoscopia diagnóstica para determinar lesiones anatómicas; en la consulta de revisión y de internamiento del día previo al procedimiento propuesto, se detecta inactividad fetal (ausencia de latido cardíaco y movimientos fetales), se le sugiere a la madre la terminación del embarazo por inducción de trabajo de parto, pero la madre desea seguir con el estudio de fetoscopia sugerido inicialmente. Se decide realizar fetoscopia a la semana 32, realizando una histerotomía, utilizando lente de 3 mm., encontrando microcefalia, frente corta, hipertriosis, puente nasal amplio, nariz con base ancha, implantación baja de pabellones auriculares e hipotróficos, ambas extremidades torácicas con defecto de reducción longitudinal y anquilosis de manos, miembros pélvicos con reducción longitudinal en el derecho y pie equino varo en el izquierdo. No fue posible ver genitales ni poder pasar el lente por boca.

**Discusión:** Se complementó el estudio anatómico con la fetoscopia, demostrando la utilidad de este procedimiento que permitió ver las condiciones del feto en el estado perimortem, como se ha reportado por otros autores. En nuestro caso, la autorización de los padres para realizar la fetoscopia fue de valor incalculable, ya que nos permitirá su aplicación futura en productos viables.

La fetoscopia ha demostrado ser un procedimiento que nos permite realizar un diagnóstico y en casos elegidos adecuadamente, servir de tratamiento para la afectación que puede impedir el crecimiento, desarrollo o la viabilidad del feto. Se hace la observación, de que es la primera fetoscopia realizada y documentada en México.

**Palabras Clave:** Fetoscopia; Anillo de cromosoma 13; Malformaciones congénitas; Genético.

## Prenatal ultrasound diagnosis and cytogenetic abnormality in a fetus with ring chromosome 13 and demonstration by fetoscopy

### Abstract

**Introduction:** The ring chromosome is a structural abnormality resulting from the loss of the distal portions of both arms and joining the ends to form a ring set. Ring chromosomes are uncommon and the prenatal diagnosis of such, is particularly unusual. It has been reported that the ring chromosome 13 show relatively constant and mainly associated with the deletion of the long arm. The usually consist of dysmorphic craniofacial anomalies, ocular, sternal agenesis, heart disease, digestive abnormalities, genitourinary, vertebral and limb, mental retardation and intrauterine growth. We present a female fetus of 32 weeks of gestation, who performed cytogenetic prenatal diagnosis of a ring chromosome 13 by fetoscopy showed the characteristic lesions of the injury.

**Case report:** A review in the department of high-risk pregnancy to a woman 36 years old in his 3rd quest. With adequate prenatal care. Fetal movements were detected from the third month of pregnancy, prenatal ultrasound was performed reported as normal, but in the sixth month of gestation, ultrasound detected polyhydramnios control with hydrops fetal, severe heart malformation (single ventricle), pleural effusion bilateral, microcephaly, depressed nasal bridge, ankylosis of upper limbs and intrauterine growth retardation severe. Amniocentesis was performed evacuated and taken sample for cytogenetic studies. Karyotype in amniocytes were performed with GTG banding tech-



nique. and study of fluorescence in situ hybridization (FISH). The final karyotype was: 46, XX, r (13) (p11q34) [34] / 46, XX [6], ISHR (13) (LSI 13q14).

With injury in ring chromosome 13. At 32 weeks of gestation suggests parents make diagnostic fetoscopy to determine anatomical lesions, in the office for review and placement on the day prior to the proposed procedure, fetal inactivity is detected (absence of heartbeat and fetal movements) was mother suggested to the termination of pregnancy by inducing labor, but the mother wants to continue with the study initially suggested fetoscopy. It was decided to carry out fetoscopy to 32 weeks, performing a hysterotomy, using 3-mm lens.

Finding a small head, short face, hypertrichosis, broad nasal bridge, broad based nose, low set ears and hypotrophic, both thoracic limbs with defect longitudinal reduction and ankylosis of the hands, lower limbs with reduced longitudinal and right clubfoot on the left. It was not possible to see genitals or the lens to pass through the mouth.

**Discussion:** The anatomical study was supplemented with fetoscopy, demonstrating the usefulness of this procedure allowed to see the conditions of the fetus in the state perimortem, as has been reported by other authors. In our case, the parental consent to perform fetoscopy was invaluable, allowing us to its future application in viable products.

The fetoscopy has proven to be a procedure that allows us to make a diagnosis and in properly selected cases, serve the purpose for which treatment can prevent the growth, development or viability of the fetus. It makes the observation, that is the first fetoscopy performed and documented in Mexico.

**Index word:** Fetoscopy; Ring chromosome 13; Malformations congenital; Genetic.

## Introducción

El anillo cromosómico, es una anomalía estructural que resulta de la pérdida de las porciones distales en ambos brazos y la unión de los extremos para formar una figura anular.

Los cromosomas en anillo son poco comunes y el diagnóstico prenatal de los mismos, es particularmente inusual.

Se ha reportado que el anillo del cromosoma 13 muestra datos relativamente constantes y asociados principalmente a la deleción del brazo largo.

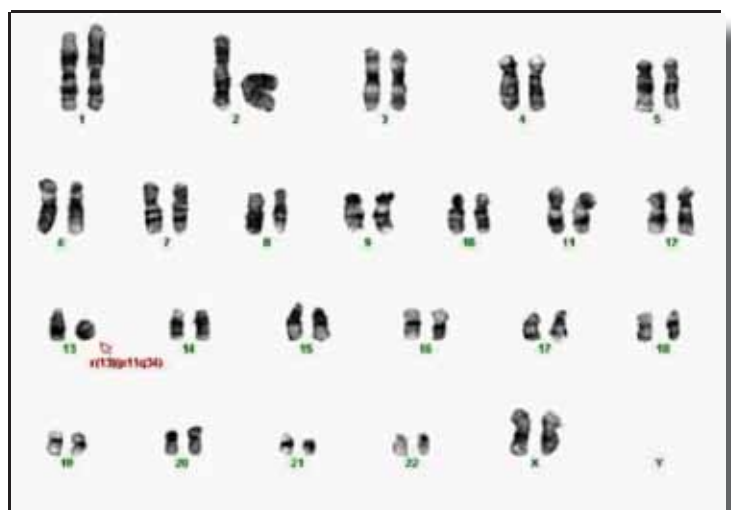
Las dismorfias del fenotipo descritas previamente acerca de esta alteración, suelen consistir en anomalías craneofaciales, oculares, puente nasal aplanado, labio y paladar hendido, micrognatia, pabellones auriculares malformados y de implantación baja, agenesia esternal, cardiopatía, anomalías digestivas, genitourinarias, oculares, vertebrales y de extremidades predominantemente manos y pies, retraso en el crecimiento intrauterino y retraso mental.

Se presenta un feto femenino de 32 semanas de gestación, en quién se realizó diagnóstico prenatal citogenético de un anillo del cromosoma 13 y se demostró por fetoscopia las lesiones características de dicha lesión.

## Caso clínico

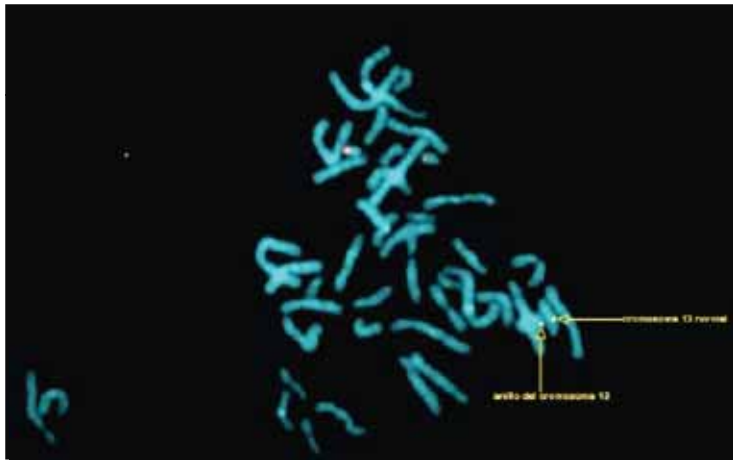
Se revisa en el departamento de embarazo de alto riesgo del Hospital Metropolitano "Dr. Bernardo Sepúlveda Amor", de los Servicios de Salud en el Estado de Nuevo León, México.

A una mujer de 36 años de edad en su 3ª gesta, el primer embarazo (de un primer matrimonio) se obtuvo producto masculino normal,



**Figura 1.** Cariotipo en amniocitos con técnica de bandas GTG: 46,XX [13%]/46,XX,r(13)(p11q34) [87%], donde se demuestra el defecto en anillo.



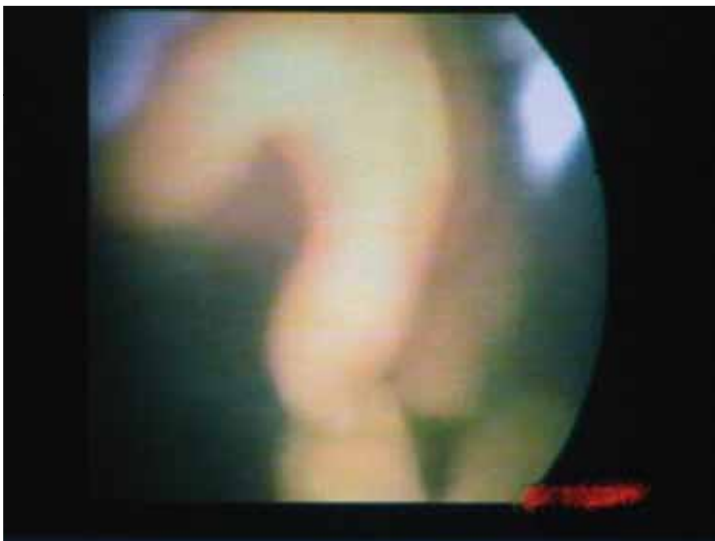


**Figura 2.** Estudio de FISH que muestra hibridación con cromosomas 21 (señal roja) y con cromosomas 13 (señal verde), corroborándose el origen del anillo

actualmente adolescente, el segundo, con su actual pareja, de 37 años y que éste, también tiene un hijo adolescente sano, en esta segunda gestación presentó un embarazo ectópico, el cual ameritó laparotomía exploradora en el primer trimestre del embarazo para su resolución y el producto no fue estudiado.

No hay consanguinidad, ambos cónyuges con tabaquismo y él con alcoholismo positivo.

El tercer embarazo que corresponde al caso estudiado, con control prenatal adecuado y desde su inicio, presentó hiperemesis en el inicio del primer trimestre; hacia finales del tercer mes presenta fiebre tifoidea manejada con antimicrobianos, posteriormente cursa con infección de vías urinarias tratada con ampicilina, y paracetamol por dolor pélvico intercurrente.



**Figura 4.** Mano izquierda con anquilosis del pulgar, visualizándose el pie derecho.



**Figura 3.** Nariz de base ancha y boca del feto

Los movimientos fetales se detectaron desde el tercer mes de gestación, se le practicó ultrasonido prenatal reportándose como normal, pero en el sexto mes de gestación, en ultrasonido de control se detecta polihidramnios con hidrops fetal, ascitis, malformación cardíaca grave por presentar ventrículo único, derrame pleural bilateral, microcefalia, puente nasal deprimido, anquilosis de extremidades superiores y retardo en el crecimiento intrauterino severo.

Se practica amniocentesis evacuadora y se toma muestra para estudio citogenético.

Se realizaron cariotipo en amniocitos con técnica de bandas GTG., el reporte fué: 46, XX, r (13) (p11q34)[34]/46,XX[6]. (Figura 1).

Y estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH), con kit de Annevysion (Vysis), mezcla de sondas LSI 21 Spectrum Orange



**Figura 5.** Pabellón auricular izquierdo hipotrofico





**Figura 6.** Se observa el esternón corto y las lesiones craneofaciales descritas

(21q22, 13-q22.2) y LSI 13 Spectrum Green (13q14). (Figura 2) .

El cariotipo final fué: 46, XX, r (13) (p11q34) [34]/46,XX[6], ishr (13)(LSI 13q14).

A las 32 semanas de gestación se le sugiere a los padres realizar fetoscopia diagnóstica para determinar lesiones anatómicas; en la consulta de revisión y de internamiento del día previo al procedimiento propuesto, se detecta inacti-



**Figura 7.** Torsión del cordón umbilical, malformaciones de extremidades y clítoris hipertrófico

vidad fetal ( ausencia de latido cardiaco y de movimientos fetales), se le sugiere a la madre la terminación del embarazo por inducción de trabajo de parto, pero la madre desea seguir con el estudio de fetoscopia sugerido inicialmente.

Se decide realizar fetoscopia a la semana 32, realizando una histerotomía, utilizando lente de 3 mm, encontrando en el feto: microcefalia, frente corta, hipertriosis, puente nasal amplio, nariz con base ancha, implantación baja de pabellones auriculares e hipotróficos, ambas extremidades torácicas con defecto de reducción longitudinal y anquilosis de manos, miembros pélvicos con reducción longitudinal en el derecho y pie equino varo en el izquierdo. No fue posible ver genitales ni poder pasar el lente por boca. (Figuras. 3,4 y 5).

Posterior al procedimiento se revisó el sitio de punción uterina, donde no se observó escape de líquido amniótico por espacio de 15mins.

Posterior a ello se realiza histerotomía amplia para la extracción del producto, obteniendo un feto femenino de 1,890 gramos de peso, en donde apreciamos las lesiones antes descritas más un tórax con un esternón corto, y cordón umbilical con torsión, genitales que semejan clítoris hipertrófico. ( Figuras. 6 y 7).

## Discusión

Un grupo de investigadores han indicado que el síndrome del anillo del cromosoma 13

existe como una entidad o entidades clínicas,<sup>1-4</sup> sugieren tres posibles síndromes clínicos distintos, basados en la pérdida variable del material genético del brazo largo del cromosoma 13 durante la formación del anillo:

Grupo I, con pérdida de los segmentos 13q34 y posiblemente 13q13, esta asociado con retardo mental severo, microcefalia, hipertelorismo verdadero, depresión del hélix en pabellones auriculares grandes;

Grupo II, con pérdida del segmento 13q32 y parte del 13q31, está asociado a los hallazgos del grupo I más aplasia o hipoplasia de los pulgares, de los pies y anomalías de

los dedos del pie, malformaciones de genitales, malformación anorectal y malformación ocular;

El grupo III, con ruptura de 13q21 es caracterizado además por un retinoblastoma.

Basado en esta clasificación nuestro paciente pertenece al grupo II.

Se complementó el estudio anatómico con la fetoscopia, demostrando la utilidad de éste procedimiento que nos permitió ver las condiciones del feto en el estado perimortem (como se ha documentado por otros autores).<sup>5</sup>

En nuestro caso, la autorización de los padres para realizar la fetoscopia fue de gran utilidad, para su aplicación en productos viables.

La fetoscopia es un procedimiento que nos permite realizar o complementar un diagnóstico y en casos elegidos adecuadamente, servir de tratamiento para la afectación que puede impedir el crecimiento, desarrollo o la viabilidad del feto.<sup>6-13</sup>

El procedimiento se realizó con anestesia epidural para la madre, sin complicaciones como se han reportado en otras series.<sup>14,15</sup>

Se hace la observación, de que en este caso, es la primera fetoscopia realizada y documentada en México.

## Referencias

1. Niebuhr E, Ottosen J: Ring chromosome D (13) associated with multiple congenital malformations. *Annals de Génétique*. 1973 16, 157-66.
2. Martin N.J., Harvey P.J., Pearn J.H.: The ring chromosome 13 syndrome. *Human Genetics*. 1982 61, 18-23.
3. Parcheta B., Wisniewski L. y cols.: Clinical features in a case with ring chromosome 13. *European Journal of Pediatrics*. 1985 144, 409-12.
4. Matsuishi T., Millar A., Yamaguchi T., Endo K.: Ring chromosome 13 syndrome in an adult male with mild mental retardation. *J. Yokohama National Univ*. 1997, Nov. (37): 229-234.
5. Quintero RA, Martinez JM, Bermudez C, Lopez J, Becerra C.: Fetoscopic demonstration of perimortem feto-fetal hemorrhage twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 dec; 20 (6): 638-9.
6. Sydorak RM, Nijagal A, Albanese CT.: Endoscopic techniques in fetal surgery. *Yonsei Med J*. 2001 Dec; 42 (6):695-710.
7. Keswani SG, Johnson MP, Adzick NS, Hori S, Howell LJ, Wilson RD, Hedrick H, Flake AW, Crombleholme TM.: In utero limb salvage: fetoscopic release of amniotic bands for threatened limb amputation. *J Pediatr Surg*. 2003 Jun; 38 (6):848-51.
8. Sydorak RM, Harrison MR.: Congenital diaphragmatic hernia: advances in prenatal therapy. *Clin perinatol*. 2003 Sep; 30 (3): 465-79.
9. Van Schoubroeck D, Lewi L, Ryan G, Carreras E, Jani J, Higuera T, Deprest J, Gratacos E.: Fetoscopic surgery in triplet pregnancies: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Nov; 191 (5): 1529-32.
10. Reece EA.: First trimester prenatal diagnosis: embryoscopy and fetoscopy. *Semin Perinatol*. 1999 Oct; 23 (5): 424-33.
11. Harrison MR.: Surgical correctable fetal disease. *Am J Surg*. 2000 Nov; 180 (5): 335-42.
12. Sydorak RM, Albanese CT.: Minimal access techniques for fetal surgery. *World J Surg*. 2003 jan; 27 (1): 95-102.
13. Crombleholme TM, Johnson MP.: Fetoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol*. 2003 Mar; 46 (1):76-91.
14. Schwarz U, Galinkin JL.: Anesthesia for fetal surgery. *Semin Pediatr Surg*. 2003 Aug; 12 (3): 196-201.
15. Myers LB, Watcha MF.: Epidural versus general anesthesia for twin-twin transfusion syndrome requiring fetal surgery. *Fetal Diagn Ther*. 2004 May-Jun; 19 (3): 286.

