

Primeros casos de monosomía 1p36 en México; diagnóstico a considerar en pacientes con retraso mental y dismorfias

First two Mexican cases of monosomy 1p36; possible diagnosis in patients with mental retardation and dysmorphism

Dr. Camilo E. Villarroel^a, Dra. Rosa M. Álvarez^a, Biol. Laura Gómez-Laguna^a, Biol. Sandra Ramos^a y Dra. Ariadna González-Del Ángel^a

RESUMEN

Se calcula que la delección distal del brazo corto del cromosoma 1 ocurre en 1 de cada 5000 recién nacidos vivos y condiciona, aproximadamente, el 1,2% de los casos de retraso mental sin causa aparente. Esta alteración habitualmente no se puede detectar en el cariotipo convencional, por lo que se requieren técnicas de citogenética molecular para evidenciarla. Además de las manifestaciones neurológicas puede ocasionar malformaciones en órganos internos, como cardiopatía congénita, y un fenotipo facial característico. En este informe se describen los hallazgos clínicos y citogenéticos de los primeros dos casos diagnosticados en México, confirmados mediante la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia, que se comparan con los descritos en la bibliografía. Además, se discute el probable subdiagnóstico de esta entidad, la importancia de su difusión y los datos clínicos útiles para la sospecha diagnóstica. **Palabras clave:** *dismorfias faciales, hibridación in situ con fluorescencia, malformaciones congénitas, monosomía 1p36, retraso mental.*

SUMMARY

It is calculated that distal deletion of the short arm of chromosome 1 occurs in one out of every 5000 live births and causes approximately 1.2% of cases of mental retardation of unknown origin. This alteration usually cannot be detected in the standard karyotype, requiring molecular cytogenetic techniques for the diagnosis. In addition to the neurological manifestations, it may cause internal organs malformations, such as congenital heart disease, and a characteristic facial phenotype. This report describes the clinical and cytogenetic findings from the first two cases diagnosed in Mexico, confirmed by fluorescence *in situ* hybridization test, and compares them to those described in the literature. The probable subdiagnosis of this entity, the importance of improves its recognition and the useful data for the clinical suspicion are also discussed.

Key words: *congenital malformations, facial dysmorphism, fluorescence in situ hybridization test, mental retardation, monosomy 1p36.*

a. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, D.F., México.

Correspondencia:
Dr. Camilo E. Villarroel Cortés
camiloevc@yahoo.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-10-10

Aceptado: 21-01-11

INTRODUCCIÓN

En 1997, Shapira y cols., describieron el síndrome relacionado con la delección 1p36.¹ Su incidencia se estima en 1 en 5000 recién nacidos vivos, por lo que actualmente se considera la delección terminal más común en los seres humanos,² y puede observarse hasta en 1,2% de los casos de retraso mental de causa desconocida o idiopático.³ El segmento involucrado frecuentemente es menor a 5 megabases (Mb) y corresponde a una región negativa con bandas G, difícil de detectar en el cariotipo convencional, por lo cual son necesarias técnicas como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por su sigla en inglés) o la hibridación genómica comparativa (CGH, por su sigla en inglés) para evidenciarla.^{4,5} Se han comunicado unos 100 casos en la bibliografía mundial⁶ y, hasta donde sabemos, ninguno en Latinoamérica. Prácticamente todos los casos presentan retraso mental con predominio en el lenguaje e hipotonía, además de dismorfias faciales y otros defectos, como cardiopatía congénita.^{6,7} En este informe presentamos dos casos mexicanos no relacionados, cuya sospecha se basó principalmente en el fenotipo facial.

INFORME CLÍNICO

Caso 1

Niña de 6 años, tercera gesta de madre sana y padre fallecido por episodio vascular cerebral. Hipomotilidad fetal. Parto vaginal a término, peso, talla y Apgar desconocidos. Al nacimiento presentó llanto débil y fontanelas amplias. Al año se diagnosticó persistencia del conducto arterioso, que ameritó corrección quirúrgica. Desarrollo psicomotor: sostén cefálico 12 meses, sedestación 18 meses, marcha independiente y bislabos a los 3 años. Evaluada por retraso mental. Exploración física: talla en percentilo (PC) 10, peso en PC 5 y perímetro cefálico debajo de PC 5, frente amplia, cejas rectas con tendencia a la sinofris, ojos de implantación profunda, hipoplasia medifacial, labio superior delgado, prognatismo con mentón

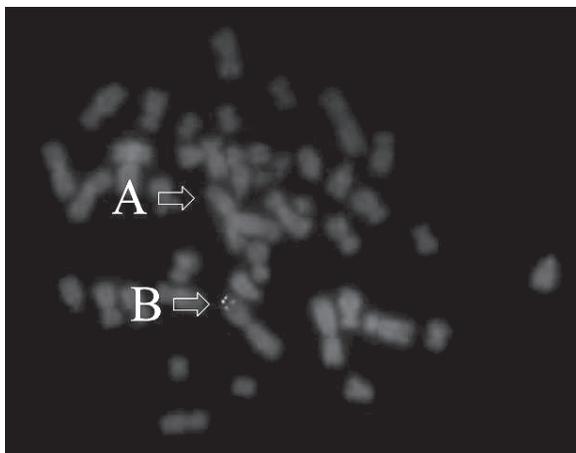
triangular, pabellones auriculares de implantación baja (Figura 1). En manos, presentó aberrantes palmares y clinodactilia bilateral del 5° dedo.

En su abordaje se realizaron tomografía cerebral y cariotipo de 600 bandas que fueron normales. Debido al fenotipo, se realizó FISH para microdelección 1p36, con sonda Vysis LSI p58 (CD-C2L1) espectro rojo/telVision1p espectro verde/LSI 1q25 espectro aqua. El resultado evidenció la delección [46,XX.ish del(1)(p36)(telVision1p-,p58-)] (Figura 2). El cariotipo y FISH de la madre fueron normales. En la paciente se descartó inmunodeficiencia primaria por infecciones respiratorias de repetición. Recibe terapia de lenguaje, no estructura frases ni controla esfínteres. Es hiperactiva, con períodos cortos de atención y contacto visual, se inflige lesiones cutáneas por rascado.

FIGURA 1. Fenotipo craneofacial de paciente con monosomía 1p36 (paciente 1). Presencia de frente amplia, cejas rectas, ojos de implantación profunda, hipoplasia mediofacial, mentón en punta



FIGURA 2. Estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) en metafase del caso 1, señales telomérica y subtelomérica ausentes en el cromosoma con la microdelección terminal 1p36 (flecha A), y presentes en el homólogo normal (flecha B)



Caso 2

Niño de 18 meses, única gesta de padres sanos y no consanguíneos. Al 6° mes de embarazo referido a centro perinatólogo al detectar hidrocefalia por ecografía. Cesárea a término, peso 2 170 g, talla 44 cm y apgar 4/8. Ameritó oxígeno por casco y hospitalización por retraso del crecimiento intrauterino y sepsis neonatal tardía; durante la internación se realizó resonancia magnética cerebral que mostró ventriculomegalia y colpocefalia izquierda, además se identificaron comunicación interventricular y persistencia del conducto arterioso, criptorquidia derecha y crisis convulsivas. Desarrollo psicomotor: fija mirada y sonrisa social 3 meses, sostén cefálico, pinza gruesa y guturalización 9 meses. Se realizó cariotipo con bandas G el cual se informó como normal 46,XY y fue derivado para continuar atención a nuestro instituto. Exploración física: peso y talla debajo de PC 3, macrocefalia relativa (PC 10) fontanela amplia, facies triangular con frente prominente, cejas rectas, ojos de implantación profunda, fisuras palpebrales cortas, epicanto, puente nasal deprimido, hipoplasia mediofacial (Figura 3). Tórax con soplo sistólico en barra. Extremidades hipotónicas, con braquidactilia y clinodactilia del 5° dedo. Se realizó FISH con sonda descrita, que demuestra la alteración: 46,XY.ish del(1)(p36)(tel-Vision1p-, p58-). Los estudios de ambos padres no revelaron anomalías. No requirió tratamiento quirúrgico para hidrocefalia. Tiene diagnóstico de epilepsia sintomática en control con levetiracetam y cardiopatía manejada con diurético e inotrópico. Ha persistido con retraso a pesar de terapia física y estimulación, logra transferir objetos, sedestación parcial y un bisílabo.

FIGURA 3. Paciente 2, fenotipo craneofacial, nótese la similitud con el caso 1



DISCUSIÓN

La monosomía 1p36 forma parte de las anomalías subteloómicas que constituyen una causa significativa de retraso mental.⁴ A pesar de la alta incidencia calculada no encontramos informes sobre esta delección en Latinoamérica.

En México se ha intentado la búsqueda formal del diagnóstico mediante CGH en una serie no publicada de 11 casos con retraso mental y dismorfias, sin identificar alguno, probablemente por el tamaño de muestra.⁸ Lo anterior sugiere un subdiagnóstico, posiblemente por falta de familiaridad con los datos fenotípicos característicos de esta entidad y, secundariamente, debido a la todavía baja disponibilidad en nuestro medio de las técnicas de citogenética molecular requeridas para detectar esta alteración submicroscópica.⁵ En series grandes se ha utilizado CGH para estudiar numerosos pacientes con retraso mental idiopático, la delección se ha detectado en alrededor del 1%,^{9,10} seguramente por lo heterogéneo de los casos. En contraste, la búsqueda diagnóstica puede mejorar si se parte del reconocimiento de las dismorfias sugestivas, tal como se llegó a identificar en nuestros casos. Destacan las craneofaciales: fontanela amplia, cejas rectas, puente nasal deprimido, ojos de implantación profunda y mentón en punta. A excepción del puente nasal deprimido, todas se detectaron en nuestros pacientes, y se describen en más del 75% de los casos.^{1,6,7} Más constantes son los datos neurológicos, como retraso mental, hipotonía y epilepsia; sin embargo, son menos específicos para sospechar el diagnóstico.

La paciente 1 no presentó crisis convulsivas, probablemente por ausencia de defectos cerebrales, los cuales se observaron en más del 50%. Entre estos, la hidrocefalia y la ventriculomegalia son comunes, junto con la atrofia cortical. La colpocefalia detectada en el paciente 2 ha sido previamente descrita.¹¹ La cardiopatía congénita se presenta en hasta un 75% de los casos, siendo frecuentes la comunicación interventricular y la persistencia del conducto arterioso,^{6,7} como en nuestros pacientes. Otras manifestaciones comunes (25-50%) son hipoacusia, estrabismo, así como obesidad y trastornos de conducta semejantes a los del caso 1. Menos del 25% pueden tener labio y paladar hendido, anomalías renales o cardiomiopatía.⁶

La mayoría de los casos presenta delecciones terminales o intersticiales de novo, pero es necesario descartar realineamientos cromosómicos en los padres, que pueden condicionar la delección en forma heredada.^{7,12} En el caso 1 no fue posible

estudiar al padre, por lo que no se descarta por completo esta posibilidad. El principal mecanismo por el cual se producen microdeleciones de novo es la recombinación desigual debido a homología de secuencias repetitivas de ADN.⁵

Cabe destacar que, dicha homología no se ha encontrado en 1p36, por lo cual tampoco es constante el tamaño de la delección, ni los sitios de ruptura.¹² Con la metodología utilizada no pudimos establecer estas características; sin embargo, debido a que ambas delecciones no fueron detectables por cariotipo y a la ausencia de señal telomérica en el estudio de FISH, inferimos que la delección en ambos casos es terminal y de tamaño menor a 5 Mb, acorde a lo encontrado en la mayoría de los casos.^{1,6,7} La haploinsuficiencia de varios de los más de 600 genes en la región debe contribuir al fenotipo, sin embargo, sólo unos pocos han sido propuestos como responsables potenciales principalmente de las alteraciones de sistema nervioso central y algunas de las craneofaciales.⁷

Recientemente, se reafirmó la probable participación del gen transductor neuronal de señales GNB1 con alteraciones de conducta, y la del gen de la subunidad delta del receptor de ácido gamma-aminobutírico GABRD, con las crisis convulsivas.¹³ PRKCZ y SKI pueden relacionarse al retraso mental, debido a que participan en la diferenciación axonal, y en la proliferación y mielinización de las células de Schwann,¹³ sin embargo, no todos los pacientes caracterizados molecularmente tienen pérdida de estos genes, lo que ilustra la participación desconocida de otros genes y la compleja relación fenotipo-genotipo de esta entidad.

Con este informe, mostramos que la monosomía 1p36 está presente en población latinoamericana y que el fenotipo de nuestros casos es concordante con el descrito previamente. Por tanto, se debe considerar como diagnóstico diferencial en aquellos casos con retraso mental o del desarrollo de causa no establecida, aun cuando el cariotipo convencional sea normal, sobre todo ante la presencia de malformaciones, como cardiopatía congénita, y fenotipo facial sugestivo. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61(3):642-50.
2. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Kashork CD, Shaffer LG. Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. *Clin Genet* 2003;64(4):310-6.

3. Battaglia A. Del 1p36 syndrome: a newly emerging clinical entity. *Brain Dev* 2005;27(5):358-61.
4. Rodríguez-Revenga L, Madrigal Bajo I, Milà-Recasens M. Retraso mental de origen genético. *Rev Neurol* 2006;43(Supl 1):S181-6.
5. Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gómez S, Baena-Díez N, Gabau-Villa E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol* 2006;42(Supl 1):S21-6.
6. Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zackai E, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: A recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics* 2008;121(2):404-10.
7. Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(4):346-56.
8. Ruiz-Esparza R, Velazquez-Wong AC, Hernández-Huerta C, Palacios-Reyes MC, et al. Identification of chromosomal rearrangements in children with mental retardation by CGH and FISH. ASHG annual meeting abstract 2007. [Citado: 21-8-2010]. Disponible en: <http://www.ashg.org/genetics/ashg07s/f20123.htm>.
9. Shaffer LG, Kashork CD, Saleki R, Rorem E, et al. Targeted genomic microarray analysis for identification of chromosome abnormalities in 1500 consecutive clinical cases. *J Pediatr* 2006;149(1):98-102.
10. Shevell MI, Bejjani BA, Srour M, Rorem EA, et al. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B(7):1101-8.
11. Campeau PM, Ah Mew N, Cartier L, Mackay KL, et al. Prenatal diagnosis of monosomy 1p36: a focus on brain anomalies and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2008;146A(23):3062-9.
12. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1200-12.
13. Rosenfeld JA, Crolla JA, Tomkins S, Bader P, et al. Refinement of causative genes in monosomy 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions. *Am J Med Genet A* 2010;152A(8):1951-9.