

Título: Presentación de un caso con diagnóstico de una aberración cromosómica estructural no balanceada: deleción (7) (p13p15.1)

Autora: Dra. Maivys Maspón Acosta

Residente cuarto año de Genética Clínica

Tutora: Dra. Araceli Lantigua Cruz

Especialista de 2do Grado en Genética Clínica, Dr. C

Resumen

Introducción: Con el desarrollo de la citogenética convencional a partir de la mitad del siglo pasado, hubo un enorme crecimiento en el entendimiento de la etiología de síndromes malformativos, siendo las anomalías cromosómicas reconocidas como causa genética muy frecuente de los defectos congénitos, alteraciones neurológicas como discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje o alteraciones conductuales. Dentro de ellas aquellas cromosopatías relacionadas con el cromosoma 7 han recibido históricamente especial atención por parte de la comunidad de genética humana, primeramente, porque se relacionó con la búsqueda del gen de la Fibrosis Quística y por la elevada frecuencia de cambios a nivel citogenético asociado con varias formas de cáncer y otras múltiples alteraciones. Objetivo: Describir el caso de una paciente adulta joven de 26 años de edad, valorada por el servicio de Genética Clínica a los 13 días de nacida donde se detecta la presencia de múltiple dismorfias acompañado de diferentes malformaciones tanto mayores como menores, lo que conllevó un sinfín de evaluaciones posteriores concluyendo en un diagnóstico de una aberración cromosómica estructural no balanceada, una del(7)(p13p15.1). Conclusiones: Se realizó la presentación del caso, con una amplia revisión acerca de las transformaciones fenotípicas que ha sufrido a lo largo de su ciclo de vida, una correlación cariotipo fenotipo, donde se relacionaron las manifestaciones clínicas con los posibles genes delecionados, así como las características de sistema inmunológico. Para la realización de esta presentación de caso se utilizaron 22 referencias bibliográficas.

Palabras Clave: //Citogenética// cromosopatías/ defectos congénitos / genes/

Presentación del caso

Adulta joven de 35 años de edad, blanca, hija de pareja no consanguínea, producto de 4ta gesta, con antecedentes prenatales de amenaza de aborto a los 2 meses, con sangramiento, nacimiento a las 40 semanas, parto eutócico, PN: 3800g (75p), Talla: 51cm (50-75p), CC: 34cm (25p), APGAR: 9/9.

Valorada por el servicio de Genética Clínica a los 13 días donde al examen físico se constata: CC: 37cm (90p) con sutura sagital abierta y fontanela anterior de 4x4 cm, fontanela posterior amplia, cabello de implantación anterior baja, hipertricosis de la frente con remolino de pelo, frente corta, sinofris, cejas bien pobladas y arqueadas, ligero hipertelorismo, glabella prominente, puente nasal ancho y deprimido, nariz corta, punta nasal bulbosa con narinas gruesas, filtro largo, vermilion del labio superior fino, labio inferior cubierto por el superior, oreja izquierda con hoyuelo pre auricular en la raíz del hélix, ambas orejas asimétricas, cuello corto, tórax con distancia intermamilar aumentada. Piel seca, decamada, hirsutismo en espalda y piernas, miembros superiores: dedos en gota y pliegues de flexión anormales, con pulgares de implantación distal y sindactilia leve entre 2do- 3er, 3er - 4to y 4to y 5to dedos bilateral y clinodactilia del 5to dedo de la mano izquierda; pies: izquierdo con polidactilia pre axial y sindactilia membranosa del 12do dedo y 2do-3er dedo, derecho con sindactilia membranosa entre 1er- 2do dedo y 2do-3er dedo, 1er dedo del pie ancho, clinodactilia del 5to dedo, uñas hipoplásicas y pie varo bilateral.

A los 5 meses, ojos pequeños y hundidos, paladar alto, llanto ronco con lateralización de la boca y micrognatia. Radiografía (Rx) de Miembros inferiores: ausencia de falanges en el pie izquierdo con polidactilia. El dedo supernumerario tiene un núcleo óseo. En el 5to artejo derecho faltan la falange distal y media. A los 13 meses CC: 47cm (90p), persiste la fontanela anterior abierta y amplia (3,5 x 4 cm) (> 95p), orejas con ausencia de lóbulo, estrabismo, escoliosis dorsolumbar discreta. RX de columna vertebral: costilla a nivel de 7ma vértebra cervical bilateral, USG renal: hipoplasia de riñón derecho y malrotado, USG cerebral: alargamiento de los ventrículos cerebrales, retraso del neurodesarrollo (no se para, no camina, no dice palabras).

Operada a los dos años de miembros inferiores, inicia rehabilitación pero logra caminar con apoyo de su madre a los 8 años. Se sentó a los 2 años, no gateó y a los 4 años se paró, a los 4 años y 6 meses pronuncia solo 4 palabras. A los 8 años, valorada por dermatología por presentar abscesos y lesiones nódulo-quísticas en la piel a nivel de los labios mayores, piernas, espalda, mamas, región glútea con contenido seropurulento que al drenar presentaban olor característico. Sus primeras lesiones aparecieron a partir de los 2 años. Hb: 128g/l, HTO: 0,41, Glicemia: 6,75mmol/l, biopsia de piel: estafilococo coagulasa negativa y exámenes inmunológicos: RA: 29% (VN 35-47%) y RE: 55% (VN 64-86%). No ha incorporado nuevas palabras. Discapacidad intelectual profunda.

Estudios realizados: cariotipo

1. 46,XX en 400 bandas(1986)
2. 46, XX, del (7) (p13p15) (500 bandas) (1996)

Reevaluación clínico-genética

Operada a los 17 años de litiasis vesicular (colecistectomía), actualmente talla: 155cm (25-50p) y CC: 58cm (90p) respectivamente, peso: no colaboró. Menarquia a los 14 años con ciclo menstrual de 4d/29, sus menstruaciones se acompañan de cólicos, desarrollo mamario: Tanner 3 y desarrollo del vello pubiano: Tanner 5. Presenta infecciones respiratorias altas a repetición. Mantiene la mayoría de las dismorfias faciales aunque no se observó el puente nasal deprimido; cabello abundante, grueso, sin hirsutismo, cuero cabelludo grasoso con presencia de pequeños nódulos con olor característico, orejas con antitrago prominente, displásicas y conducto auditivo estrecho, dientes amarillos, extremidades: manos con eminencia tenar hipoplásica, miembros inferiores con hallux valgus bilateral, tobillo valgo bilateral, pie plano; escoliosis severa de convexidad derecha con asimetría de los hombros. Con diagnóstico desde hace más de 19 años de hidradenitis supurativa , ahora con piel grasa y áspera, cicatrices atróficas en tórax, abdomen y extremidades, en la cara y cuello no han aparecido lesiones, nódulos inflamatorios en la región axilar y glútea, dolorosos; algunos presentan tractos fistulosos, lipoma en la espalda de más o menos 4 cm.

Presenta discapacidad intelectual profunda, sin control de esfínteres, vocabulario: 7 palabras, camina con apoyo, presenta poco contacto visual con las personas, movimiento de las manos estereotipados, balanceo corporal y realiza actividades repetitivas (pasar las páginas de un libro) sugestivo de trastornos del espectro autista. Este comportamiento empezó desde los 3 años. No presenta estudios imagenológicos recientes por lo que no se puede descartar la presencia de alguna malformación cerebral.

Dermatoglifos

Tabla 1. Parámetros cualitativos de los dermatoglifos en la paciente con deleción (7) (p13p15.1)

Manos	Mano izquierda					Mano derecha				
Dedos	V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V
Figuras	U	U	W	R	W	U	U	W	R	W
Interdigital	l ₄	l ₃	l ₂			l ₄	l ₃	l ₂		
Figuras	O	L	O			O	L	O		
Tenar (figuras)			O					O		
Hipotenar (figuras)			V					V		
Modal C			Radial					Radial		
Modal D			Tipo 9					Tipo11		
Trirradio Axial			T					T		

Las figuras digitales R presentes en el 2do dedo de ambas manos son raras en los controles cubanos cuyas figuras más frecuentes son U seguido de W. (1,2) El resto de los otros patrones cualitativos de los dermatoglifos coinciden con lo encontrado en estos controles. (1.2) Los dermatoglifos de las manos no presentan un patrón característico en este tipo de deleción.

Al evaluar las características evolutivas se mantuvieron presentes, como se observa en la tabla 2, la frente prominente, hipertelorismo, polidactilia corregida quirúrgicamente, sindactilia, dedo ancho, retraso del nerodesarrollo y alteraciones cognitivas. Estas se corresponden con el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig - síndrome de genes contiguos que se caracteriza por presentar múltiples malformaciones. (3, 4, 5) Los hallazgos observados en la paciente fueron descritos por Bianchi, Marks, Petigrew, Chotai, William, Kroisel, Johnston, Schwarzbraum, Zung, Montoro y Hurst. (3, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12)

Tabla 2. Evolución clínica en la paciente con deleción (7) (p13p15.1).

Valoraciones clínicas

Fenotipo	1 ^{ra}	2 ^{da}	3 ^{ra}	4 ^{ta}	Reevaluación
Edad	13 días	5 meses	13 meses	8 años	35 años
CC	37cm(90p)	-	47cm	NR	58cm(90p)
Fontanela anterior	>97p	-	90p	-	-
Retraso del neurodesarrollo	-	+	+		
Desarrollo del lenguaje	-	-	-	4 palabras	7 palabras
Grado de discapacidad intelectual	-	-	-	profundo	profundo
Trastorno del espectro autista	-	-	-	+	+

Hallazgos clínicos (malformaciones mayores, menores, signos dismórficos)

Alargamiento de ventrículos laterales	-	-	+	+	+
Hipoplasia y malrotación (Riñon derecho)	+	+	+	+	+
Varo bilateral	+	+	+	operado	-
Polidactilia Preaxial (pie I)	+	+	+	operado	-
Sindactilia membranosa (manos)	2-5	+	+	+	+
Sindactilia membranosa (pies)	1-3	+	+	+	+
1er dedo del pie ancho	+	+	+	+	+
Clinodactilia (mano D, pie I)	+	+	+	+	+
Hallus Valgus	NR	+	+	+	+
Tobillo valgo	NR	NR	NR	NR	+(bilateral)
Oídos: Hoyuelo preauricular (OI)	+	+	+	+	+
Frente corta y prominente	+	+	+	+	+
Puente nasal ancho	+	+	+	+	+
Sinofris, pestañas largas	+	+	+	+	+
Hipertelorismo	+	+	+	+	+
Filtro largo	+	+	+	+	+
Ojos pequeños y hundidos	+	+	+	+	+
Orejas dismórficas	+	+	+	+	+

Otros Hallazgos

Escoliosis	-	-	Discreta	+	Severa
Hidradenitis supurativa	-	-	+	+	+

Hallazgos radiológicos

Pies: Ausencia de falanges distal y media	+	+	+	+	+
Costilla supernumeraria	+	+	+	+	+

*Fuente: Historia clínico-genética del paciente

Se constató la presencia de costilla supernumeraria a nivel de la séptima vértebra cervical y de escoliosis que ha ido empeorando a medida que avanza la edad trayendo como consecuencia deformidad a nivel de la escápula. La presencia de escoliosis en edad temprana sugiere que sea congénita secundario a fallo en la formación o en la morfogénesis de los cuerpos vertebrales (13). Aunque en la literatura no se describen estas dos características, la interacción génica no permite descartar que se deban a la acción de genes HOXA localizados en la región delecionada con otros genes como Wnt3, Pax 1 y BMP4 que participan en la formación de los cuerpos vertebrales. (13) Los genes HOXA determinan la identidad de las somitas, estructura embriológica que participa en el establecimiento de los patrones del esqueleto axial. (13)

En la evaluación se observó la presencia de hidradenitis supurativa. (14) Esta es una enfermedad inflamatoria crónica supurativa y cicatrizal de los folículos pilosebáceos que afecta la zona de los pliegues donde predominan las glándulas sudoríparas apocrinas: regiones axilares, inguinales, infra e intermamarias, periné, región perineal y glútea. (14) Hay nódulos profundos recidivantes, dolorosos que se abscedan y supuran. Se pueden formar sinus subcutáneos y cicatrices hipertróficas. (14) Afecta principalmente a mujeres y generalmente las lesiones respetan la cara. El proceso inicia con la oclusión del folículo pilosebáceo y la posterior sobreinfección. (14) Wang B et al (14) reportaron una familia con hidradenitis supurativa y mutaciones en el gen que codifica para la alfa secretasa localizado en el cromosoma 1. Hasta el momento no se han descrito otras alteraciones cromosómicas relacionadas con la hidradenitis. Recientemente Kamp S et al (15) en un estudio realizado en pacientes con esta patología observaron que existe una disminución del volumen y del número de las glándulas sebáceas en la regiones sanas de la piel de estos pacientes. Debido a que las glándulas sebáceas tienen diversas funciones entre las cuales se encuentran la mecánica, endocrina, inflamatoria y de defensa, al haber un número disminuido de estas, se genera una predisposición a la colonización bacteriana, inflamación crónica y alteración en la capacidad de reparación de la piel afectada contribuyendo a la patogenia de la hidradenitis. (15) En la literatura revisada no se encontró ningún gen que codifique para alguna estructura de las glándulas en el cromosoma 7 por lo que no se puede hacer una clara correlación entre la aberración cromosómica de la paciente y la alteración estructural de las glándulas sebáceas aunque no se puede excluir que exista un mecanismo genético involucrado en esta monosomía parcial.

En la literatura consultada se han reportado solo dos casos en edad adulta. Müller U et al reportaron una mujer de 23 años con deleción en 7p13p21, las características fenotípicas que concordaron con la paciente en estudio fueron la sindactilia de manos y pies, trastornos del espectro autista, alargamiento de los ventrículos laterales y la displasia renal bilateral. Además es el único caso reportado con espina bífida lumbar. (3) García G et al reportaron en el año 2010 en Cuba una mujer de 36 años con una translocación t(7;3)(p12,p25), esta presentó polidactilia pre axial corregida quirúrgicamente, primer dedo ancho y sindactilia cutánea 1-2 en ambos pies.(16)

Las dismorfias craneofaciales encontradas en la paciente se corresponden con las descritas en la literatura. La frente prominente, hipertelorismo, puente nasal ancho y deprimido fueron observados en los casos reportados por Branchi, Chotai, Kroitzel, Johnston, Schwartzbraum, Zung, Montoro y Hurst. (3, 6, 7, 8, 9, 10, 11,12)

No se evidenció la macrocefalia a pesar de ser considerada un criterio diagnóstico. Otros autores como Chotai, Montoro C, Hurst y Johnston reportaron hallazgos similares. (6, 8, 11,12) Este último concluyó que no todos los pacientes presentan los criterios clínicos debido a la variabilidad de la severidad. El retraso del neurodesarrollo fue reportado por Bianchi, Chotai, PG Williams, Kroisel, Johnston, Schwarzbraum y Hurst. (3,6, 7,8, 9, 12) Este último reportó en el año 2011 un paciente con una deleción de 7p13p14.1, que no caminó de manera independiente hasta los 5 años 9 meses. En la paciente en estudio, el inicio de la deambulaci3n fue a los 8 años con ayuda.

Estudios inmunol3gicos

La paciente en estudio present3 antecedentes de tener un examen inmunol3gico donde se evidenció una disminuci3n de la respuesta celular (RA: 29% y RE: 55%). En la regi3n delecionada en 7p14.1 se localiza el gen que codifica para la subunidad gamma del receptor de las c3lulas T, TCRG. (17) Para que las c3lulas T se activen es necesario que el receptor funcione correctamente y reconozca su ligando. Estas participan en la inmunidad adquirida frente a microorganismos pat3genos. (17) Forman parte del sistema inmunitario cutáneo. (17) De la misma manera, en la regi3n 7p15.3 se localiza el gen que codifica para la interleucina 6, IL6 (18) la cual interviene en la inmunidad innata y adaptativa. En la adaptativa estimula el crecimiento de los linfocitos B. (18) El autor sugiere que la haploinsuficiencia de estos genes podría explicar la disminuci3n de la respuesta celular que presenta la paciente y concuerda con lo descrito por Gregor et al, que report3 la participaci3n de los factores inmunol3gicos en la patog3nesis de la hidradenitis. (14)

Resultados de estudios cromosómicos

Se realizó estudio cromosómico de alta resolución superior a 550 bandas siendo el resultado:

46,XX, del (7) (p13p15.1)

Correlación cariotipo-fenotipo

Johnston et al y McDonald et al han relacionado al gen *GLI3* con la causalidad de polidactilia y sindactilia (gráfico 2). Este se localiza en 7p14.1. (4, 8,19) Pertenece a una familia de genes que participan en el establecimiento de patrones de formación de tejidos y órganos durante el desarrollo embrionario (4, 8,19). Codifica para factores de transcripción cuyo dominio de unión es en dedos de zinc. (8,19) Estos factores son bifuncionales por lo que tienen actividad represora y activadora. Participa en la vía de señalización- traducción de *SHH* (19), gen que durante el desarrollo temprano es esencial en el crecimiento y especialización celular, determinando los patrones estructurales del cerebro, extremidades, así como la identidad de los dedos y el número. (19) Este gen se expresa normalmente en la zona de actividad polarizante (ZPA) localizada en la parte posterior de los esbozos de las extremidades. En presencia de mutaciones en *GLI3*, *SHH* se expresa de manera ectópica, en la cara anterior opuesta a la ZPA e induce una duplicación con forma de imagen en espejo de la extremidad. (8,19) La presencia de sindactilia se produce de manera indirecta por una sobre expresión del gen *FGF8* y una reducción de la apoptosis en los rayos interdigitales. (19) Estas características fenotípicas se evidenciaron clínicamente en la paciente estudiada.

Hurts JA et al (12) sugirieron que *GLI3* también se asocia a las características craneofaciales ya que al codificar un factor de transcripción que activa o inhibe varios genes durante el periodo embrionario pudieran afectarse otros genes relacionados con el desarrollo craneofacial.

Álvarez et al reportaron que el gen candidato relacionado con los trastornos del espectro autista es *HOXA1*, localizado en 7q15.3, cercano al punto de ruptura. Este codifica para factores de transcripción y se encarga de la remodelación de la cromatina y regulación de la expresión genética. (20) Esto se corrobora en este caso ya que la paciente presentó trastornos del lenguaje, poco contacto visual con las personas, movimiento de las manos estereotipados, balanceo corporal y realización de actividades repetitivas.

La presencia de discapacidad intelectual y trastornos severos del lenguaje se asocian a deleciones superiores a 1 Mb. (4,5 8,19) Johnston et al, Hurst et al observaron que cuando una deleción es mayor a 1 Mb el cuadro clínico es más severo, existiendo una correlación entre el tamaño de la deleción y la severidad del fenotipo. (4, 8,19) En este caso no solo el gen GLI3 se ve afectado sino genes que se encuentran en la misma región. (4, 8,19) Esto se confirma en la paciente ya que presenta una deleción de 7p13p15.1 la cual es mayor a 1 Mb, con discapacidad intelectual profunda y trastornos severos del lenguaje.

En esta región, en 7p14.3 se encuentra el gen NEUROD6 (diferenciación neurogénica) (21) que codifica para un factor de transcripción que se expresa únicamente en el cerebro; en 7p15.3 se ubica NPY un gen que codifica para el neuropéptido Y, abundante en el sistema nervioso central en las neuronas de la corteza motora que participa en la proliferación de las células precursoras multipotenciales de las neuronas postnatales. (22) Estos genes podrían estar involucrados en el fenotipo de la paciente.

Bibliografía

- 1- Lantigua Cruz Araceli, editora. Dermatoglifos 2011. Conferencia de la Especialidad de Genética clínica. 9 de febrero 2011. CNGM. Habana Cuba.
- 2- Arechaedera Álvarez Miriam E. Estudio genético del retinoblastoma. [Tesis]. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"; 1986.
- 3- Schinzel A.: Human Cytogenetics Database. Oxford University Press 1994. Chromosome 7: 295-99.
- 4- Johnston JJ, Walker RL, Sean D, Facio F, Turner JT, Bick DP et al. Zoom-in comparative genomic hybridization arrays for the characterization of variable breakpoint contiguous gene syndromes. *J Med Genet.*2007;44:e59
- 5- Biesecker LG. The Greig cephalopolysyndactyly syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:10.
- 6- Chotai KA, Brueton LA, Van Herwerden L, Garrett C, Hinkel GK, Schinzel A et al. Six cases of 7p Deletion: Clinical, Cytogenetic, and Molecular Studies. *American Journal of Medical Genetics.*1994; 51:270-276
- 7- Kroisel PM, Petek E, Wagner K. Phenotype of five patients with Greig syndrome and microdeletion of 7p13. *Am J Med Genet.* 2001; 102:243–249.
- 8- Johnston JJ, Olivos-Glander I, Turner J, Aleck K, Bird LM, Mehta L et al. Clinical and molecular delineation of the Greig cephalopolysyndactyly contiguous gene deletion syndrome and its distinction from acrocallosal syndrome. *Am J Med Genet.* 2003; 123A:236–242.
- 9- Schwarzbraun T, Windpassinger C, Ofner L, Vincent JB, Cheung J, Scherer SW et al Genomic analysis of five chromosome 7p deletion patients with Greig cephalopolysyndactyly syndrome (GCPS). *Eur J Med Genet.* .2006; 49:338– 345.
- 10- Zung A, Petek E, Ben-Zeev B, Schwarzbraun T and Ben-Zeev J. MODY Type 2 in Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome (GCPS) as Part of a Contiguous Gene Deletion Syndrome. *Am J Med Genet Part A.*2011; 155:2469–2472.
- 11- Montoro CD, Manchón TI, Botella LV, Alcaraz ML, García M MR y Galán S F. Microdelección 7p14.1 y cefalopolisindactilia de Greig. *An Pediatr (Barc).*2011;74(4):266-269
- 12- Hurst JA, Jenkins D, Vasudevan PC, Kirchoff M, Skovby F, Rieubland C et al. Metopic and sagittal synostosis in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: Fine cases with intragenic mutations or complete deletions of GLI3. *European Journal of Human Genetics.* 2011; 19, 757-762.
- 13- Peter G A and Rocky S. Tuan. Role of environmental Factors in Axial Skeletal Dysmorphogenesis. *Birth Defects Research (Part C).*2010; 90:118-132
- 14- Gregor B.E, M.D Jemec. Hidradenitis Suppurativa. *The New England Journal of Medicine.*2012.366;2

- 15- Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, Rosada SB, Pakkenberg B, Kemp K et al. Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2011; 164:1017-22.
- 16- García Gómez D, Rojas Betancourt I, González García N, Barrios MA, Méndez Rosado LA, García Rodríguez M et al. Diagnóstico de translocación t(3;7)(p25;p12) en una familia afectada por el Síndrome de Cefalopolisindactilia de Greig. Revista Cubana de Genética Comunitaria.2010; 3(3):57-61
- 17- TCRG gene. OMIM [en línea] (fecha de acceso 28 de Febrero del 2012). URL disponible en <http://omim.org/entry/186970>
- 18- IL6 gene. OMIM [en línea] (fecha de acceso 28 de Febrero del 2012). URL disponible en <http://omim.org/entry/147620> IL6
- 19-McDonald-McGinn DM, Feret H, Nah H-D, Bartlett SP, Whitaker LA and Zackai EH. Metopic craniosynostosis due to mutations in GLI3: A novel association. Am J Med Genet. 2010; 152A:1654–1660
- 20- Álvarez Ileana, Camacho-Arroyo Ignacio. Bases genéticas del autismo. Acta Pediatr Mex 2010;31(1):22-28
- 21- NEUROD6 gene. OMIM [en línea] (fecha de acceso 28 de Febrero del 2012). URL disponible en <http://omim.org/entry/611513> neurod6
- 22- NPY gene.OMIM [en línea] (fecha de acceso 28 de Febrero del 2012). URL disponible en <http://omim.org/entry/162640>