

CARTAS AL EDITOR

Síndrome de microdelección 1p36

1p36 microdeletion syndrome

Sr. Editor:

El retraso mental (RM) aislado o asociado a otras malformaciones afecta al 2-3% de la población general. Muchas de las causas que originan RM todavía se desconocen. Con los métodos de estudio actuales se puede llegar a identificar la etiología en, aproximadamente, el 50% de los pacientes afectados¹⁻³.

Las anomalías cromosómicas representan un grupo importante entre las causas de RM de base genética, de forma que, por ejemplo, las reorganizaciones subteloméricas son causantes de aproximadamente el 5% de los casos³.

La monosomía 1p36 es el síndrome de microdelección terminal (no visible mediante cariotipo convencional) más frecuente y por ello mejor caracterizado con una incidencia de aproximadamente 1 cada 5.000 nacidos vivos, y puede determinar entre el 0,5-1,2% de los RM de origen idiopático⁴⁻⁷.

Presentamos el caso de un niño diagnosticado a los 10 meses de edad de síndrome de delección 1p36, con el objetivo de dar a conocer este síndrome entre los pediatras y otros profesionales para ayudar a orientar su diagnóstico y evitar la realización de exploraciones complementarias innecesarias (como cribado de metabolopatías, neuroimagen, etc.), orientar mejor el pronóstico, ofrecer asesoramiento genético adecuado y proponer un seguimiento apropiado.

Recién nacido varón, de padres no consanguíneos, precedentes de Filipinas. Gestación controlada con detección prenatal de ectasia piélica izquierda. Parto eutócico a las 37,4 semanas, con un peso de 2.970 g (– 0,18 DE), talla de 48 cm (– 0,6 DE) y perímetro craneal de 34 cm (– 0,18 DE). A la exploración neonatal presenta hipotonía generalizada y soplo cardíaco. La ecocardiografía muestra foramen oval permeable, persistencia del ductus arterial y comunicación interventricular membranosa con hipertensión pulmonar severa. El ductus requiere cierre quirúrgico a los 3 meses de edad y posterior tratamiento farmacológico con digoxina durante 3 meses y diuréticos hasta la actualidad. La ecografía renal confirma la dilatación que ha desaparecido en controles posteriores.

La primera visita por neurología pediátrica a los 7 meses de edad pone de manifiesto estancamiento ponderal y



Figura 1 Rasgos faciales del paciente.

del perímetro cefálico (43 cm; – 1,23 DE) con fontanelas amplias (anterior de 8 x 8 cm y posterior de 3 x 3 cm), retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía generalizada y rasgos faciales particulares. Ante la sospecha de cuadro sindrómico, se solicita visita con genética clínica. En la valoración dismorfológica (fig. 1) destacan frente abombada, hipertelorismo, hendiduras palpebrales de inclinación descendente, pliegue epicántico inverso, hipoplasia mediofacial, puente nasal plano, labio superior fino y mentón en punta. Tórax, abdomen, genitales y extremidades, sin anomalías llamativas.

El conjunto de las características orienta hacia una posible cromosomopatía, por lo que se realizan cariotipo que resulta normal (46, XY) y MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) de regiones subteloméricas (*kit* comercial de MRC-Holland P036), donde se aprecia delección 1p36, de la región terminal o subtelomérica del brazo corto del cromosoma 1, descartada en los padres mediante la misma prueba, por lo tanto, *de novo*.

Se realizó seguimiento del paciente, iniciando estimulación precoz y realizando las siguientes exploraciones complementarias para descartar las anomalías asociadas más frecuentemente: ecografía transfontanelar sin hallazgos significativos, no se realizó resonancia magnética craneal por precisarse anestesia para su

Tabla 1 Principales características clínicas del síndrome de microdelección 1p36 descritas en la literatura^{5,9}

Clínica	Porcentaje (%)
Rasgos faciales dismórficos	
Cejas rectas	100
Filtro largo	100
Ojos hundidos	73-100
Puente/raíz nasal amplios	67-100
Mentón en punta	63-100
Hipoplasia mediofacial	51-100
	74-85
Fontanela anterior amplia con retraso de cierre	
Microcefalia	60-65
Braquicefalia	54-65
Orejas implantación baja/posteriores/anormales	40-53
Epicanthus	50
Implantación baja del cabello	48
Hipertelorismo	38
Fisuras palpebrales pequeñas	27
Fisuras inclinación ascendente	27
Fisuras inclinación descendente	26
Sinofridia	21
Fisura palatina	17
Defectos esqueléticos/extremidades	
Braquidactilia/camptodactilia	80
Pies/manos pequeños	80
Clinodactilia	40-63
Anomalías esqueléticas	41
Anomalías viscerales	71-75
Defectos cardíacos congénitos (FOP, DAP, def. septal ventricular o auricular, válvula bicúspide, anomalía de Epstein)	
Miocardopatía	23-31
Anomalías gastrointestinales (estreñimiento, reflujo, úlcera, disconfort)	4-65
Defectos tracto genitourinario	
Anomalías genitales externos (criptorquidia)	25
Anomalías renales	22
Hallazgos neurológicos	
Anomalías EEG	100
Hipotonía	87-95
Anomalías cerebrales (RM/TC)	88
(polimicrogiria, leucoencefalopatía, atrofia, ventrículos prominentes)	
Convulsiones	44-56
Dificultad para la alimentación	47-77
Disfagia orofaríngea	49-72
Problemas auditivos (sordera neurosensorial o de conducción)	28-82
Problemas oculares/visión (hipermetropía, miopía, estrabismo)	17-67
Inatención visual	30-64
Hallazgos en el desarrollo	
Retraso del desarrollo	100
Lenguaje (pobre/ausente)	98-100
RM	95-100

Tabla 1 (Continuación)

Clínica	Porcentaje (%)
<u>Retraso del crecimiento</u>	85
Alteraciones del comportamiento	47-55
Hallazgos endocrinos	
Pubertad precoz	75
<u>Hipotiroidismo</u>	20
Obesidad	15

Modificado de Battaglia⁵ y Gajecka et al⁹.

*Subrayadas las características presentadas por nuestro paciente.

realización, y se consideró que, dada la cardiopatía severa que presentaba, era mayor el riesgo que diagnosticar malformaciones cerebrales asociadas; hormonas tiroideas que se normalizaron tras un hipotiroidismo transitorio en el período neonatal; potenciales evocados auditivos de tronco que fueron normales. En la actualidad, está pendiente de la valoración oftalmológica.

El síndrome de delección 1p36 se caracteriza por hipotonía, RM y/o RDPM, una serie de rasgos faciales característicos y anomalías estructurales, los más frecuentes de los cuales se muestran en la [tabla 1](#)^{4,5,7-9}. Algunos de los genes incluidos en la región delecionada se han relacionado con características fenotípicas: SKI con fisura palatina, KCNAB2 con epilepsia, MMP23 con fontanelas amplias y GABRD con la alteración del neurodesarrollo^{5,7-9}.

La edad de diagnóstico suele ser en los primeros meses de vida y la mayoría antes de los 10 años. Los métodos diagnósticos son el FISH (*fluorescent in situ hybridisation*) (dirigido o de cribado de regiones subteloméricas) y las técnicas moleculares como la MLPA. El *array*-CGH (hibridación genómica comparada) y los *microarrays*, que analizan con alta resolución más regiones del genoma, son mucho más costosos^{2,3}.

El diagnóstico prenatal es posible utilizando las técnicas referidas arriba ante un feto con anomalías compatibles^{4,5,10}.

El manejo clínico de estos pacientes debe ser multidisciplinar, incluyendo de forma obligada seguimiento neurológico (RDPM y riesgo de convulsiones), cardiológico (cardiopatía congénita) y eventualmente valoración visual y auditiva (mediante audiometría y potenciales evocados de tronco). Es fundamental la estimulación precoz y posteriormente el apoyo logopédico^{6-8,10}, y siempre el seguimiento es individualizado, dependiendo de la clínica presente en cada paciente, para no someter al niño a exploraciones innecesarias.

El riesgo de recurrencia de este síndrome para parejas sanas (con cariotipo normal) es inferior al 1%, igual a la población general, debido a que se suele producir *de novo* por recombinación homóloga no alélica.

Proponemos que los niños con RDPM o RM, trastorno del crecimiento, tanto por falta como por exceso, rasgos dismórficos, microcefalia con o sin anomalía congénita mayor, que en conjunto son sugerentes de cromosomopatía, sean valorados por parte de genética clínica, ya que esta visita,

unida a la aplicación de las nuevas técnicas de citogenética y genética molecular, permite un avance espectacular en el diagnóstico del RM idiopático y evita la realización de exploraciones excesivas.

Bibliografía

- Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gomez S, Baena-Diez N, Gabau-Vila E. Chromosomal causes that produce mental retardation: chromosome disorders that can be diagnosed in the patient. *Rev Neurol*. 2006;42 Suppl 1: 21–6.
- De Vries BB, Winter R, Schinzel A, Van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet*. 2003;40:385–98.
- Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. 2003;13:310–6.
- Campeau PM, Ah Mew N, Cartier L, Mackay KL, Shaffer LG, Der Kaloustian VM, et al. Prenatal diagnosis of monosomy 1p36: a focus on brain abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2008;146:3062–9.
- Battaglia A. Del 1p36 syndrome: a newly emerging clinical entity. *Brain Dev*. 2005;27:358–61.
- Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zackai E, Hudgins L, McDonald-McGinn D, 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;121:404–10.
- Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1p36. *J Med Genet*. 1999;36:657–63.
- Slavotinek A. Chromosome 1p36 deletions [consultado 8/6/2010]. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/deletion1p36-FRenPro1738.pdf>.
- Gajęcka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145:346–56.
- Lissauer D, Larkins SA, Sharif S, MacPherson L, Rhodes C, Kilby MD. Prenatal diagnosis and prenatal imaging features of fetal monosomy 1p36. *Prenat Diagn*. 2007;27:874–8.

S. Ortigosa Gómez^{a,*}, V. Seidel Padilla^a, I. Cuscó^b y G. Aznar Lain^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona, España
^b Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sandraorti@hotmail.com

(S. Ortigosa Gómez).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.09.033

Panhipopituitarismo congénito como parte del síndrome de incisivo único medial

Congenital panhypopituitarism as part of the solitary median incisor syndrome

Sr. Editor:

El hipopituitarismo congénito es una alteración muy poco frecuente¹. Los neonatos con esta enfermedad, pueden estar asintomáticos al nacimiento o presentar síntomas inespecíficos que incluyen hipoglucemia, letargia, apnea, ictericia, colestasis neonatal, convulsiones, dificultad para la alimentación, hiponatremia con potasio normal, sepsis o shock, y en algunos casos, anomalías anatómicas como la presencia de micropene, testes no descendidos, malformaciones craneofaciales o apariencia sindrómica².

Las mutaciones en genes implicados en el desarrollo de estadios tempranos de la hipófisis, tienden a resultar en formas sindrómicas de hipopituitarismo en asociación con otros defectos congénitos y anomalías de la línea media^{3–6}.

Presentamos a un recién nacido a término y peso adecuado para la edad gestacional, embarazo de riesgo por diabetes gestacional, sospecha de macrosomía fetal y polihidramnios. Parto por vía vaginal, con puntuación de Apgar en el primer minuto de 1, precisando reanimación con bolsa mascarilla, recuperando signos vitales, pero manteniendo un importante distrés respiratorio, por lo que se decidió intubación endotraqueal en paritorio.

Se traslada a nuestro hospital a los 6 días de vida, por fracaso en varias ocasiones de la extubación programada, junto con coagulopatía e ictericia colestática.

El paciente llega intubado, presentando una exploración física en la que destacaba un fenotipo peculiar con facies tosca, cuello corto y pliegue simiesco bilateral, ictericia grisácea y edema en extremidades. Sopló sistólico II/VI rítmico (comunicación interventricular de 3 mm en ecocardiograma), aceptable ventilación y un abdomen blando, con hepatomegalia de 2-3 cm. Genitales externos masculinos, micropene < 0,5 cm y testes palpables en canal inguinal. La fontanela anterior era normotensa con diámetro máximo normal y tendencia a la hipertonia. Pérdida de un 17% del peso al nacimiento. En los estudios iniciales destacaba una glucosa de 14 mg/dl, a pesar de tener aportes de glucosa parenterales de 11 mg/kg/min, y una bilirrubina total 27,1 mg/dl, (directa 4,1 mg/dl, GGT 995 UI/L). Ante los hallazgos encontrados se recogieron muestras biológicas para el estudio de errores innatos del metabolismo y microbiológico (que fueron normales), cariotipo (46 XY) y estudio hormonal: prolactina < 2 ng/ml (3,9-29), cortisol 1,8 mcg/dl (5-15), T4L 0,4 ng/dl (0,7-1,8), TSH 1,96 mcUI/ml (0,47-5,01), IGF-I < 25 ng/ml (114-490), FSH y LH < 1 mU/ml (1-12) y testosterona 0,7 ng/ml (2,54 ± 0,78). Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) donde se observó una hipoplasia hipofisaria con ausencia de tallo y neurohipófisis ectópica, que confirmó el diagnóstico.

Al segundo día de ingreso se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona iv (dosis inicial 25 mg/m²). A los 7 días se añadió tratamiento con levotiroxina oral, continuando con una dosis de mantenimiento de hidrocortisona oral de 17,5 mg/m², con evolución favorable hasta el alta.

Continuó su seguimiento en consulta con controles clínicos y analíticos dentro de la normalidad, iniciando a los dos meses de vida tratamiento con hormona de crecimiento