

Síndrome de Phelan-McDermid: un caso clínico con una deleción de 1,7 Mb en 22q13.3

A. Lafuente-Sanchis¹, G. Pi², M. Ortiz¹, Á. Zúñiga¹

¹Servicio de Biología Molecular. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Comunidad Valenciana)

Resumen

Introducción: El síndrome de Phelan-McDermid está producido por una microdeleción en la región 22q13.3. Esta microdeleción se ve asociada a una gran variabilidad fenotípica, y recientemente se ha sugerido una correlación entre el tamaño de la deleción y la gravedad de la sintomatología.

Caso clínico: En el presente trabajo describimos el caso clínico de un niño atendido en nuestro hospital con un importante retraso en el área del lenguaje y el aprendizaje, en el que se realizó un análisis genético mediante MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) y microarray.

Resultados: Se detectó en el paciente una deleción terminal de 1,7 Mb en el cromosoma 22 con una pérdida de los genes *ARSA-1*, *SHANK3* y *RABL2B*.

Conclusión: El análisis de las microdeleciones en el cromosoma 22q13.3 mediante la técnica de microarray permite determinar qué genes están afectados en los casos de síndrome de Phelan-McDermid, y establecer una mejor correlación genotipo-fenotipo para predecir la evolución de cada paciente de una forma más precisa

Palabras clave: Phelan-McDermid, microdeleciones, MLPA, microarray, fenotipo.

Abstract

Title: Phelan-McDermid syndrome: a case with a 1.7 Mb deletion in 22q13.3

Introduction: Phelan-McDermid syndrome is caused by a microdeletion in the 22q13.3 region that has been related to high phenotypic variability. Recently, it has been suggested a correlation between the size of the deletion and the severity of the symptoms presented by patients.

Case report: We report the case of a child treated at our Hospital with a significant delay in the area of language and learning, and the results of the genetic analysis performed using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and microarray techniques.

Results: A 1.7 Mb terminal deletion was detected on chromosome 22 with a loss of *ARSA-1*, *SHANK3* and *RABL2B* genes.

Fecha de recepción: 22/12/15. Fecha de aceptación: 3/03/16.

Correspondencia: A. Lafuente Sanchis. Hospital Universitario de La Ribera. Ctra. Corbera, km 1. 46600 Alzira (Comunidad Valenciana). Correo electrónico: alafuente@hospital-ribera.com

Cómo citar este artículo: Lafuente-Sanchis A, Pi G, Ortiz M, Zúñiga Á. Síndrome de Phelan-McDermid: un caso clínico con una deleción de 1,7 Mb en 22q13.3. Acta Pediatr Esp. 2016; 74(8): e195-e199.

Conclusion: Microdeletion analysis of 22q13.3 region should be performed by microarray technique in order to detect which genes are involved in Phelan-McDermid syndrome, finding a better phenotype-genotype correlation that will allow predicting patient's prognosis more accurately.

Keywords: Phelan-McDermid, microdeletions, MLPA, microarray, phenotype.

Introducción

El síndrome de Phelan-McDermid (OMIM 606232), o monosomía 22q13.3, es un síndrome cromosómico causado por una microdeleción que origina hipotonía neonatal, un profundo retraso en el desarrollo, ausencia o retraso en la adquisición del lenguaje y rasgos dismórficos menores¹.

La mayoría de las deleciones 22q13.3 son terminales. La pérdida del gen *SHANK3* sería la principal causa que explicaría las alteraciones neurológicas del síndrome². Sin embargo, se han descrito diversos casos con deleciones intersticiales, en 3 de los cuales se ha comprobado que no está afectado el gen *SHANK3*³⁻⁵, lo que sugiere el papel de otros genes situados en una zona más proximal de la región en algunos síntomas del síndrome. En este sentido, la gran variabilidad fenotípica del síndrome de Phelan-McDermid se ha relacionado recientemente con el tamaño de las diversas deleciones que puede ocasionar la enfermedad; se ha observado una mayor severidad de la sintomatología en pacientes con deleciones de tamaño más grande^{2,5,6}.

En el presente trabajo describimos el caso clínico de un niño con síndrome de Phelan-McDermid atendido en nuestro hospital, al que se le realizó un análisis genético mediante microarray y MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*).

Caso clínico

Lactante varón de 15 meses de edad, con un peso de 12.340 g (pc 75), talla 87 cm (pc >97) y perímetro craneal de 45,5 cm (pc 5), seguido en la consulta de neuropediatría por presentar un retraso psicomotor y del lenguaje. Es el primer hijo de una pareja de origen español, no consanguínea; el embarazo fue controlado y el parto eutócico a término (3.210 g, Apgar 9/10). Se derivó a la consulta a los 6 meses por ausencia de sedestación. En el examen clínico no se observaba la presencia de rasgos dismórficos pero destacaba ya una facies poco expresiva que se mantendría posteriormente, así como una hipotonía axial con buena evolución. Durante el seguimiento se apreciaban dificultades para el aprendizaje, fundamentalmente un retraso muy importante en el lenguaje.

Se realizó un estudio genético mediante la técnica de MLPA de reordenamientos subteloméricos (P036 y P070), retraso mental ligado al X (P106) y síndromes microdelecionales (P245), detectándose la presencia en 22q de una pérdida de dosis génica del gen *ARSA-1* con el kit P070-B2, y de los genes *SHANK3* y *RABL2B* con el kit P245. Posteriormente se realizó un estudio de microarray empleando la plataforma HD CYTOSCAN (Affymetrix).

Para su análisis bioinformático se siguieron las recomendaciones del *software* del fabricante, y se estableció en 50 el número mínimo de marcadores consecutivos para considerar una alteración en el número de copias (CNV). La resolución media en las regiones introgénicas es de 1 marcador cada 880 pb y en el resto del genoma 1 cada 1,737 pb; con una resolución de un mínimo de 150 Kb para las pérdidas y 200 Kb para las ganancias, y un mínimo de 50 marcadores.

El resultado fue de un cariotipo molecular: arr[hg19] 22q13.33(49,461,763-51,197,838) x 1, detectándose una pérdida de 1,7 Mb en la región subtelomérica del brazo largo de un cromosoma 22 (figura 1).

Discusión

La deleción terminal de 1,7 Mb en el cromosoma 22 afectando a los genes *ARSA-1*, *SHANK3* y *RABL2B* observada en este paciente confirma el diagnóstico de síndrome de Phelan-McDermid. La sintomatología clásica de este síndrome ligada a la pérdida del gen *SHANK3*² se manifiesta en este caso durante el periodo lactante con hipotonía leve, inexpresividad facial y retraso motor con buena evolución, puesto que consigue la deambulacion independiente, y en el seguimiento posterior con dificultades para el aprendizaje, fundamentalmente en el habla.

Según los estudios que sugieren la relación entre la severidad de los síntomas del síndrome de Phelan-McDermid y el tamaño de las deleciones en 22q13^{1,2,5,6}, el fenotipo menos severo que presenta este paciente podría deberse al tamaño de la deleción detectada, que podría explicarse por una menor pérdida de genes y elementos reguladores en las pequeñas deleciones. En concordancia con estos datos, en un estudio realizado en 32 pacientes⁶ se observó que los que presentaban mayores deleciones tenían un mayor número de características dismórficas y peores habilidades motoras. En este sentido, la macrocefalia sólo se ha encontrado en pacientes con deleciones mayores de 5 Mb, en las que se pierde el gen *WNT7B*¹. Sin embargo, la relación fenotipo-genotipo muestra una gran complejidad, dado el amplio rango de tamaños de deleción que podemos encontrar y el ancho espectro de variabilidad fenotípica. Por ello, actualmente se recomienda identificar las microdeleciones en el cromosoma 22q13.3 mediante técnicas de microarray, con el fin de determinar los genes afectados y poder establecer correlaciones con las características clínicas del paciente. La identificación de la relación fenotipo-genotipo en el síndrome Phelan McDermid permitiría predecir la evolución y el pronóstico de la enfermedad en cada paciente según la alteración genética detectada.

Conclusión

El análisis de las microdeleciones en la región 22q13.3 mediante técnica de *microarray* permite identificar qué genes están afectados en los casos clínicos de síndrome de Phelan-McDermid, establecer una mejor correlación genotipo-fenotipo y un mejor pronóstico de la evolución del paciente.

Bibliografía

1. Sarasua SM, Boccuto L, Sharp L, Dwivedi A, Chen CF, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *DuPont Hum Genet.* 2014; 133(7): 847-859.
2. Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse WY, Stapleton GA, Phelan MC, et al. Molecular characterization of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/ PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet.* 2003; 40: 575-584.
3. Romain DR, Goldsmith J, Cairney H, Columbano-Green LM, Smythe RH, Parfitt RG. Partial monosomy for chromosome 22 in a patient with del(22)(pter----q13.1::q13.33----qter). *J Med Genet.* 1990; 27(9): 588-589.
4. Fujita Y, Mochizuki D, Mori Y, Nakamoto N, Kobayashi M, Omi K. Girl with accelerated growth, hearing loss, inner ear anomalies, delayed myelination of the brain, and del(22)(q13.1q13.2). *Am J Med Genet.* 2000; 92(3): 195-199.
5. Wilson HL, Crolla JA, Walker D, Artifoni L, Dallapiccola B, et al. Interstitial 22q13 deletions: genes other than SHANK3 have major effects on cognitive and language development. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 1.301-1.310.
6. Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism.* 2013; 4(1): 18.

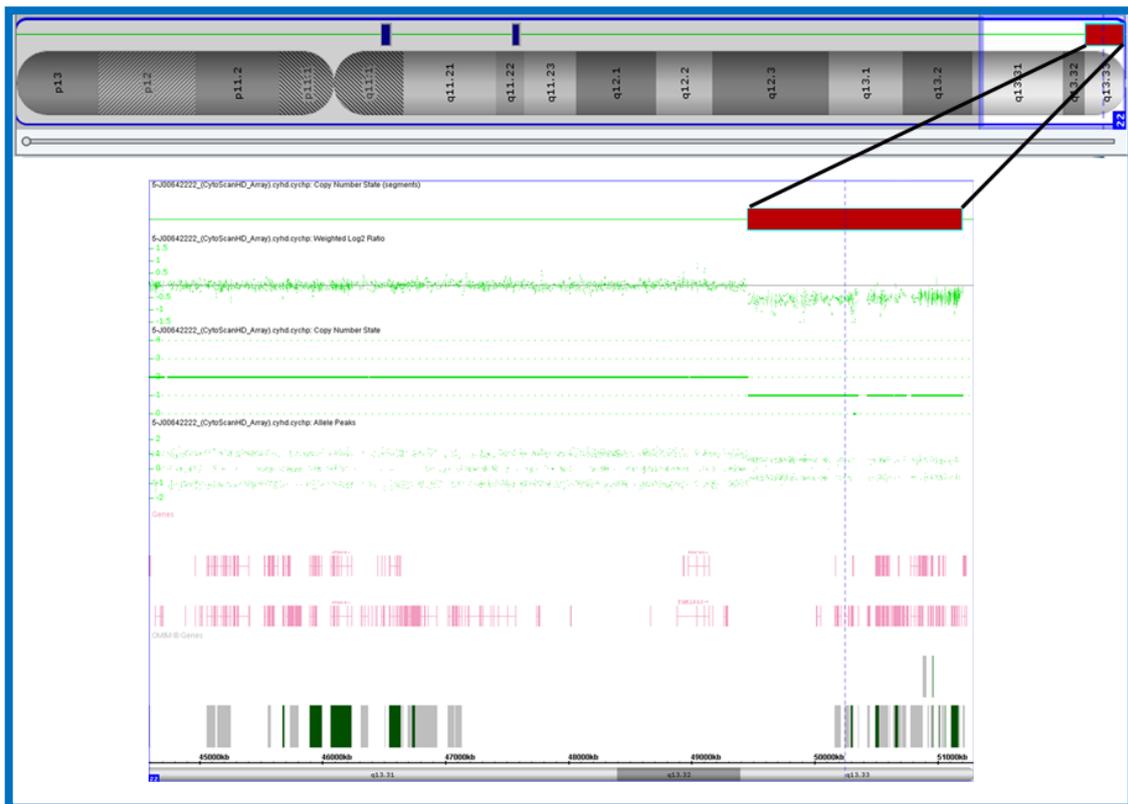


Figura 1. Resultado del análisis de microarray que muestra marcado en rojo una deleción terminal de 1,7 Mb en la región 13.3 de un cromosoma 22 de este paciente, y que afecta a los siguientes genes: *C22orf34, BRD1, LOC90834, ZBED4, ALG12, CRELD2, PIM3, IL17REL, MLC1, MOV10L1, PANX2, TRABD, SELO, TUBGCP6, HDAC10, MAPK12, MAPK11, PLXNB2, FAM116B, PPP6R2, SBF1, ADM2, MIOX, LMF2, NCAPH2, SCO2, TYMP, ODF3B, KLHDC7B, SYCE3, CPT1B, CHKB-CPT1B, CHKB, LOC100144603, MAPK8IP2, ARSA, SHANK3, ACR, RPL23AP82*