

Agenesia del cuerpo caloso como forma de presentación de un síndrome de delección y duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8

C. Sánchez-Villares Lorenzo, C. Martín Bahamontes, P. García González, R. Torres Peral, A. Hernández Fabián
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Resumen

Introducción: La agenesia del cuerpo caloso (ACC) se caracteriza por la ausencia total o parcial de la principal comisura interhemisférica, y puede presentarse de forma aislada o asociada a otras anomalías. El síndrome de delección y duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8, o invdupdel(8p), es una cromosomopatía rara, y la ACC es una de sus principales características. Cursa con discapacidad intelectual leve-moderada, retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía con tendencia a desarrollar hipertonia progresiva y anomalías ortopédicas.

Caso clínico: Presentamos el caso de una recién nacida pretérmino de 31 semanas de edad gestacional, que precisó ingreso hospitalario por prematuridad y dificultad respiratoria. Carecía de antecedentes obstétricos de interés, y entre sus antecedentes familiares destacaban varias muertes neonatales de causa desconocida (en la descendencia de la abuela materna). Presentaba escasa movilidad espontánea e hipotonía generalizada, junto con artrogriposis de las articulaciones, especialmente de las muñecas y las manos. Preciso fisioterapia respiratoria y soporte respiratorio hasta el alta, a los 3 meses de vida. En la ecografía cerebral se observó una ACC, que se confirmó en la resonancia magnética. Se descartaron enfermedades metabólicas e infecciosas, y el estudio genético fue informado como síndrome de delección/duplicación del brazo corto del cromosoma 8, que se confirmó mediante hibridación genómica comparada mediante microarrays.

Conclusiones: Destacamos la importancia del diagnóstico prenatal de anomalías como la ACC que pueden orientar a la presencia de cromosomopatías poco frecuentes, como invdupdel(8p), así como realizar un cariotipo a todos los pacientes con anomalías congénitas. Ante la presencia de ACC junto con hipotonía, debe descartarse la cromosomopatía invdupdel(8p).

Palabras clave

Agenesia del cuerpo caloso, duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8, invdupdel(8p)

Abstract

Title: Agenesis of corpus callosum as presentation of short arm of chromosome 8 (8p) inverted duplication/deletion syndrome

Introduction: Agenesis of the corpus callosum (ACC) is characterized by total or partial absence of the main interhemispheric commissure, and may occur alone or associated with other anomalies. The deletion syndrome and inverted duplication of the short arm of chromosome 8, or invdupdel(8p), is a rare chromosomal disorder in which the ACC is one of its main features. Coursing with intellectual disabilities from mild to moderate, psychomotor retardation, hypotonia with progressive tendency to develop hypertony and orthopedic anomalies.

Clinical case: We report a case of preterm newborn of 31 weeks gestational age requiring admission by prematurity and respiratory distress. Obstetric history without interest and highlighted several relatives neonatal deaths of unknown cause by the maternal grandmother. He showed little spontaneous mobility and generalized hypotonia with arthrogryposis of joints, especially wrists and hands. She said respiratory physiotherapy and respiratory support to discharge, at 3 months of life. Cerebral ultrasound showed ACC and was confirmed on magnetic resonance imaging. Metabolic and infectious diseases were discarded and the genetic study was reported as syndrome deletion/duplication of the short arm of chromosome 8 which was confirmed by array-CGH.

Conclusions: We highlight the importance of prenatal diagnosis of abnormalities such as ACC that can guide rare chromosomal abnormalities as invdupdel(8p) as well as perform karyotype all patients with congenital anomalies. In the presence of ACC with hypotonia should be excluded invdupdel(8p) chromosomopathy.

Keywords

Agensis of the corpus callosum, inverted duplication of the short arm of chromosome 8, invdupdel(8p)

Introducción

La agenesia del cuerpo calloso (ACC) se caracteriza por la ausencia total o parcial de la principal comisura interhemisférica: el cuerpo calloso. Puede aparecer de forma aislada o asociada a otras anomalías. Ante un caso de ACC, se debe descartar la presencia de anomalías cromosómicas, enfermedades metabólicas, embriopatía viral, intoxicación por drogas o alcohol, síndrome malformativo específico, como los síndromes de Aicardi u orofaciodigitales, u otros síndromes sin definir. Entre las anomalías cromosómicas, se ha descrito que los cromosomas 1, 8, 13, 15, 18, 21 y X están implicados en la ACC; sin embargo, todavía no se ha identificado ningún gen específico¹.

El síndrome de delección y duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8, o invdupdel(8p), es una cromosopatía rara, y la ACC es una de sus principales características. Cursa con discapacidad intelectual leve-moderada, retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía con tendencia a desarrollar hipertensión progresiva y anomalías ortopédicas con el tiempo².

Presentamos el caso de una recién nacida pretérmino con esta cromosopatía.

Caso clínico

Recién nacida pretérmino, con una edad gestacional de 31 semanas y 5 días, que precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales por prematuridad. El embarazo fue controlado y con un curso normal en las ecografías. Tuvo un test de Apgar de 7/8/9 y pesó al nacer 1.670 g. Entre los antecedentes familiares destacaban varias muertes neonatales de causa desconocida en la descendencia de la abuela materna.

En la exploración física destacaba un escaso panículo adiposo, poca movilidad espontánea e hipotonía generalizada, predominantemente en las extremidades superiores, así como suturas cabalgadas, aplanamiento occipital, retrognatia, artrogriposis con articulaciones de las muñecas flexionadas y manos en garra, con el segundo y el tercer dedos de ambas manos flexionados y parcialmente reductibles. Las articulaciones de las falanges de las manos y las rodillas estaban engrosadas. El resto de la exploración no mostró alteraciones.

En la ecografía cerebral se observó una encefalopatía malformativa con probable ACC, y no se visualizaban las arterias pericallosa y pericallosa marginal. La ACC se confirmó en la resonancia magnética (RM) cerebral, en la que se asociaba una atrofia cortical corticosubcortical (figura 1). En la ecocardiografía se apreciaba una vena cava superior izquierda persistente, con buena función biventricular, sin otras anomalías. El fondo de ojo y el electroencefalograma (EEG) fueron compatibles con la normalidad. En la monitorización de la función cerebral mediante EEG integrado por amplitud no se observaron crisis clínicas ni eléctricas. Los cultivos periféricos, los hemocultivos, el análisis de citomegalovirus en orina, el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), la reacción en cadena de la polimerasa del virus herpes y el enterovirus en el LCR fueron negativos.



Figura 1. *Agenesia del cuerpo calloso. Resonancia magnética: corte sagital en secuencia T1*



Figura 2. *Artrogriposis de las articulaciones de las manos*

La paciente precisó intubación con ventilación mecánica invasiva durante 7 días, pasando posteriormente a ventilación no invasiva con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), que precisó durante el primer mes de vida. Con una edad gestacional de 35 semanas y 2 días se pudo mantener con gafas nasales de alto flujo, persistiendo algunas apneas obstructivas que recuperaba con estimulación y aumento de la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂). La paciente fue adquiriendo una mayor movilidad espontánea y ante estímulos, aunque persistía la hipotonía generalizada mayor en la zona proximal y la limitación para la extensión del segundo y tercer dedos de la mano izquierda (figura 2). A partir de las 37 semanas fue experimentando una mejoría progresiva de la alimentación oral y un descenso del flujo hasta su suspensión antes del alta hospitalaria.

Se realizó un estudio metabólico, en el que se descartó una enfermedad congénita del metabolismo, y el estudio genético fue informado como invdupdel(8p), que se confirmó mediante hibridación genómica comparada mediante microarrays (microarray-CGH).

Actualmente la paciente tiene 5 meses de edad (3 meses y 1 semana de edad corregida), no necesita oxígeno en reposo ni con las tomas y presenta un retraso del desarrollo global. Recibe lactancia artificial por boca, con episodios de atragantamiento en algunas tomas. La evolución de las contracturas de los miembros inferiores fue favorable debido al tratamiento de rehabilitación continuado desde el ingreso. Está en periodo de seguimiento por parte del equipo de atención temprana para estimulación global, neurología infantil, gastroenterología infantil y neonatología.

Discusión

El invdupdel(8p) es una anomalía rara, cuya prevalencia estimada es de 1/22.000-1/30.000 casos². En España se publicaron 2 casos en 2001³.

Se produce por una duplicación invertida con deleción terminal del brazo corto del cromosoma 8. Uno de los cromosomas es normal, pero en el otro cromosoma 8 se produce una deleción de la parte terminal del brazo corto (8p23.1 hasta 8p23.3) y una duplicación invertida del resto de brazo corto⁴. Entre ambas regiones (de deleción y duplicación invertida) existe un segmento que no presenta ninguna anomalía. El tamaño de la duplicación/inversión es variable en cada caso, de 20 a 31 Mbp⁵, y la mayoría de las anomalías clínicas son consecuencia de la duplicación invertida, y no de la deleción. La paciente de este caso presentaba una deleción 8p23.3p23.1, con una pérdida de 6.804 Mbp y una duplicación invertida 8p23.1p11.1, con una ganancia de 31.291 Mbp.

Hasta el momento, todos los casos descritos de invdupdel(8p) han ocurrido *de novo*. Sin embargo, los progenitores pueden portar como variante una inversión común que afecta al segmento 8p23.1 (prevalencia de 1/4 a 1/5) que, en raras ocasiones, puede conducir al reordenamiento invdupdel(8p) en su descendencia². En el estudio de García-Santiago et al.⁵, realizado en 2015, en 5 de los 7 casos revisados la madre era portadora de la inversión del brazo corto del cromosoma 8. Sin embargo, la elevada frecuencia de heterocigotos para esta inversión en la población normal (hasta el 27% en población japonesa) hace pensar que la inversión de 8p23 no conlleva anomalías en los portadores⁶. En el caso aquí expuesto, los padres presentaron un estudio genético normal, lo que confirma la mutación *de novo* de la paciente.

En el fenotipo son características las anomalías faciales, la ACC con retraso mental de grado variable, la hipotonía y la hipoactividad al nacimiento, los problemas neonatales con la alimentación, las anomalías renales y cardíacas y otras anomalías menores. En este caso la paciente presentó todas las alteraciones descritas, salvo las renales.

Entre otras anomalías menores, se encuentran la dismorfia facial, más evidente en la infancia, con frente prominente, cara redonda o cuadrada, orejas grandes displásicas, epicantus, nariz antevertida, labio inferior evertido y cuello corto². Los problemas neonatales con la alimentación se basan en la escasa succión y la mala coordinación succión-deglución. Por este motivo, muchos pacientes necesitan ser alimentados por sonda orogástrica o nasogástrica, o incluso a través de gastrostomía. También es frecuente que presenten reflujo gastroesofágico⁴.

Sin embargo, puede haber cierta variabilidad según los pacientes, y se han descrito diferentes grados de afectación en función del tamaño de la duplicación de 8p⁵. Cuanto más amplia sea la región duplicada del 8p, mayor discapacidad intelectual y mayor número de malformaciones cerebrales y de las extremidades. Fisch et al.⁷ describen que el tamaño de la duplicación se correlaciona claramente con el grado de déficit cognitivo y la probabilidad de desarrollar autismo. Papanikolaou et al.⁸, en 2006, estudiaron a 426 pacientes con autismo, 27 de los cuales tenían una mutación *de novo* (una de ellas afectaba al gen *DLGAP2* del 8p23.3). Además, se ha descrito que los genes *MCPH1* y *NEF3* también se asocian al autismo⁹.

Los genes localizados en la región 8p 21-23, *MTMR7*, *CTSB*, *SGCZ*, *MTMR9* y *ATP6V1B2*, están involucrados en el desarrollo del cerebro y, probablemente, relacionados con el desarrollo de epilepsia¹⁰. En este caso, el gen *MTMR7* sí estaba afectado.

La ACC es un hallazgo frecuentemente encontrado en la invdupdel(8p)^{11,12}. Se correlaciona con un retraso del aprendizaje y el lenguaje y una discapacidad intelectual de grado variable, que contribuyen a un retraso psicomotor grave¹³. En una revisión de 33

pacientes con esta cromosomopatía se describe la presencia de ACC hasta en el 77% de los casos, y el retraso mental aparece en el 100% de los pacientes³.

Otro de los genes afectados en la paciente del caso aquí descrito es el *NRG1*, que tiene un importante papel en la propiocepción y el tono muscular, cuya alteración puede provocar una hipotonía severa (presente en la niña en el nacimiento)¹⁴. En los pacientes con duplicación del *FGFR1*, como en este caso, se podrían explicar las malformaciones faciales y de las extremidades debido a que este gen tiene un papel importante en la migración neuronal y las anomalías craneofaciales¹⁵.

Las anomalías cardíacas no son muy frecuentes, se han relacionado con la delección de la región 8p23 y aparecen en el 19% de los casos³. La paciente de este caso sí presentaba una delección del 8p23, y en ella se constató la persistencia de la vena cava superior izquierda en la ecocardiografía realizada al nacimiento.

A pesar de todas las anomalías descritas, en el carácter de estos niños destaca la sociabilidad, el sentido del humor, la curiosidad, la comunicación no verbal y el optimismo.

Otras características que se pueden desarrollar durante la infancia, que no están presentes al nacer, son las siguientes: escoliosis y/o cifosis, anomalías en las extremidades, hipertensión con contracturas de las articulaciones y dificultades para el movimiento, anomalías dentales, anomalías oculares (estrabismo, coloboma, cataratas), ptosis palpebral, cierre temprano de fontanelas y pubertad precoz⁴.

El diagnóstico es clínico y se lleva a cabo mediante pruebas de imagen cerebral (ecografía transfontanelar y RM). Se confirma mediante un estudio genético, la determinación del cariotipo en primer lugar y algunas técnicas moleculares más específicas, como hibridación *in situ* fluorescente, MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) o microarray-CGH, como en este caso. Esta última es una técnica moderna y revolucionaria, mediante la cual es posible detectar ganancias o pérdidas de material genético en todas las regiones del genoma, en general de casi todo el genoma, excluidas las regiones repetitivas, cuyo análisis no es interpretable. Las ventajas de esta técnica son su mayor sensibilidad y poder de resolución para detectar delecciones, duplicaciones o reordenamientos desbalanceados, además de su menor tiempo de entrega de resultados, ya que no se requiere cultivo celular para la obtención del ADN¹⁶.

No existe un tratamiento médico específico para esta afección. Se recomienda realizar fisioterapia desde el periodo neonatal, terapia ocupacional y logopedia. La mayoría de los pacientes son dependientes en grado variable a lo largo de su vida.

Conclusiones

Destacamos la importancia del diagnóstico prenatal de las anomalías como la ACC que pueden orientar la detección de cromosomopatías poco frecuentes, como la invdupdel(8p), así como realizar un cariotipo a todos los pacientes con anomalías congénitas. Ante la presencia de ACC junto con hipotonía, debe descartarse la cromosomopatía invdupdel(8p). ■

Bibliografía

1. Moutard ML. Agenesia aislada del cuerpo calloso [internet]. Orphanet. 2007 [consultado en mayo de 2016]. Disponible en: http://www.orphanet/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=200
2. Fryns JP. Síndrome de duplicación/delección invertida 8p [internet]. Orphanet. 2013 [consultado en mayo de 2016]. Disponible en: http://www.orphanet/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=96092
3. Rodríguez L, Jiménez N, Nieto C, Martínez A, López F, Martínez L. Duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8. *Ann Pediatr (Barc)*. 2001; 55(5): 458-462.
4. Barber J, Hulten M. 8p inverted duplication and deletion [internet]. Understanding chromosome disorders. Unique. 2009 [consultado en mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.rarechromo.org/html/DisorderGuideConfirm.asp?ch=Chromosome%20%208&fn=8p%20inverted%20duplication%20and%20deletion%20FTNW.pdf&folder=information>
5. García-Santiago FA, Martínez-González V, Santos F, García-Miñaur S, Mansilla E, González Meneses A, et al. Analysis of invdupdel(8p) rearrangement: clinical, cytogenetic and molecular characterization. *Am J Med Genet A*. 2014; 167A(5): 1.018-1.025.
6. Shimokawa O, Kurosawa K, Ida T, Harada N, Kondoh T, Miyake N, et al. Molecular characterization of inv dup del(8p): analysis of five cases. *Am J Med Genet Part A*. 2004; 128: 133-137.
7. Fisch GS, Davis R, Youngblom J, Gregg J. Genotype-phenotype association studies of chromosome 8p inverted duplication deletion syndrome. *Behav Genet*. 2011; 41: 373-380.
8. Papanikolaou K, Paliokosta E, Gyftodimou J, Kolaitis G, Vgenopoulou S, Sarri C, et al. A case of partial trisomy of chromosome 8p associated with autism. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36: 705-709.

9. Ozgen HM, Van Daalen E, Bolton PF, Maloney VK, Huang S, Cresswell L, et al. Copy number changes of the microcephalin 1 gene (MCPH1) in patients with autism spectrum disorders. *Clin Genet.* 2009; 76: 348-356.
10. Baulac S, Gourfinkel-An I, Couarch P, Depienne C, Kaminska A, Dulac O, et al. A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol.* 2008; 65: 943-951.
11. Hutchinson R, Wilson M, Voullaire L. Distal 8p deletion (8p23.1-8pter): a common deletion? *J Med Genet.* 1992; 29: 407-411.
12. Yenamandra A, Perrone R, McLaughlin J, Mehta L. Inverted duplication/deletion of chromosome 8p: mild clinical phenotype. *Am J Med Genet.* 1999; 82: 91-93.
13. Badaruddin DH, Andrews GL, Bölte S, Schilmoeller KJ, Schilmoeller G, Paul LK, et al. Social and behavioral problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2007; 38: 287-302.
14. Hippenmeyer S, Shneider NA, Birchmeier C, Burden SJ, Jessell TM, Arber S. A role for neuregulin 1 signaling in muscle spindle differentiation. *Neuron.* 2002; 36: 1.035-1.049.
15. Riley BM, Schultz RE, Cooper ME, Goldstein-McHenry T, Daack-Hirsch S, Lee KT, et al. A genome-wide linkage scan for cleft lip and cleft palate identifies a novel locus on 8 p11-23. *Am J Med Genet Part A.* 2007; 143: 846-852.
16. Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med.* 2012; 18(7): 1.041-1.051.