

Delección intersticial del brazo largo del cromosoma 4(4q12q21.1): comunicación de un nuevo caso

A. Claver Monzón, E. Geán Molins¹, M. Salvatierra Arrondo, R. Ranz Angulo, J.P. García Iñiguez, J. López-Pisón², A. Marco Rived³, J.I. Labarta Aizpún⁴, V. Rebage Moisés
Unidad Neonatal. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza. ¹Genética Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Unidad de Neuropediatría. ³Unidad de Neumología Infantil. ⁴Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

Resumen

Se comunica un nuevo caso de delección proximal del brazo largo del cromosoma 4 *de novo*, en un niño de 3 años de edad con rasgos fenotípicos compatibles con un síndrome de Waardenburg tipo II. Presentaba mechón de pelo blanco frontal, hipocucua neurosensorial bilateral, desplazamiento lateral de cantos internos, heterocromía de iris, fisura velopalatina, lesiones hipocrómicas en tronco, hipotonía axial, extremidades cortas, deformidades de cuerpos vertebrales, retraso mental y ponderoestatural, reflujo gastroesofágico, síndrome de malabsorción, panhipopituitarismo, comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, hipermetropía (11 dioptrías) y dificultad para la deglución. El cariotipo de alta resolución realizado en células de sangre periférica y piel hipo/hiperpigmentada puso de manifiesto una delección intersticial en el brazo largo del cromosoma 4(4q12-q21.1). El estudio mutacional del gen *MITF* (Waardenburg II) fue normal.

Se revisan los casos similares descritos anteriormente en la bibliografía y se resalta que la asociación retraso mental y ponderoestatural en niños con rasgos fenotípicos que recuerdan al síndrome de Waardenburg o al piebaldismo aislado deben alertar sobre posibles delecciones en la estructura del brazo largo del cromosoma 4.

Palabras clave

Delección 4q, síndrome de Waardenburg, retraso mental, piebaldismo

Abstract

Title: Interstitial deletion of the long arm of chromosome 4(4q12-q21.1): report of a new case

We report a new case of a *de novo* interstitial deletion of the long arm of chromosome 4, in a three-year-old boy, with phenotypic features compatible with Waardenburg syndrome type II. Clinical examination disclosed the following abnormalities: white forelock, sensorineural hearing loss, hypertelorism, iris heterochromia, cleft palate, hypotonia, depigmented areas in trunk, short limbs and deformities in vertebral bodies, mental retardation and developmental delay. Further studies showed gastroesophageal reflux, malabsorption syndrome, panhypopituitarism, atrial septal defect, hypermetropia (11 diopters) and swallowing difficulties. Chromosome analysis of peripheral blood cells and hypopigmented and hyperpigmented skin cells showed an interstitial deletion of the long arm of chromosome 4(4q12-q21.1). The results of the mutational study of the *MITF* gene (Waardenburg II) were normal. Genetic studies of the parents also produced normal results.

We have reviewed similar cases previously published in the literature, and we stress the fact that the association of growth failure and mental retardation in children with a phenotype resembling piebald trait or Waardenburg syndrome should alert us to the possibility of deletions in the structure of the long arm of chromosome 4.

Keywords

4q deletion, Waardenburg syndrome, mental retardation, piebaldism

Introducción

Las delecciones intersticiales del brazo largo del cromosoma 4 son anomalías cromosómicas de escasa frecuencia en la población general, que dan lugar a fenotipos clínicos muy diversos. La mayoría de las descritas en la bibliografía están localizadas en la región distal 4q33-4qter, y son causa de entidades sindrómicas bien definidas en la práctica clínica¹. Sin embargo,

cuando el material deleccionado se sitúa en la región proximal, resulta difícil describir un fenotipo único, dada la gran variabilidad de signos y síntomas que podemos encontrar entre los distintos pacientes afectados.

Comunicamos un nuevo caso de delección proximal en el brazo largo del cromosoma 4, que consideramos de interés por su baja prevalencia y por la importancia que tiene para el pediatra el conocimiento de estos cuadros sindrómicos. Se

revisan los principales aspectos clínicos y citogenéticos de la afección, así como los casos descritos con anterioridad en la bibliografía.

Caso clínico

Primer hijo varón de padres de 29 años, sanos y no consanguíneos. La gestación transcurrió sin incidentes hasta la semana 35, en que se detecta un envejecimiento prematuro de placenta, oligoamnios y longitud del fémur disminuida. Se realizó una cesárea programada a las 38 semanas de edad gestacional. El peso al nacimiento fue de 2.650 g (P3), talla de 45 cm (<P3), el perímetro cefálico de 35 cm (P25-50) y el test de Apgar de 9/10.

En la exploración física destacaba un fenotipo peculiar con asimetría craneofacial, fisura palatina completa, desplazamiento lateral de cantos internos, puente nasal amplio con ausencia del ángulo frontonasal, heterocromía en iris derecho, mechón de pelo blanco en la zona frontal, tortícolis derecha, áreas de hipopigmentación cutánea en el tronco, ligera hipotonía axial, micropene, criptorquidia bilateral y extremidades cortas, hallazgos que hicieron pensar en un posible síndrome de Waardenburg tipo II (figura 1). El estudio citogenético realizado en sangre periférica al nacimiento no mostró alteraciones (cariotipo 46 XY).

Los estudios complementarios pertinentes y la evolución clínica pusieron de manifiesto la existencia de una leve hipoacusia neurosensorial bilateral, hipermetropía de 11 dioptrías y astigmatismo, comunicación interauricular (CIA) tipo *ostium secundum* de 4-5 mm, anomalías de cuerpos vertebrales, reflujo gastroesofágico, síndrome de malabsorción intestinal y panhipopituitarismo, por lo que el paciente precisó tratamiento con LT4 y hormona del crecimiento desde los 3 años de edad. Fueron frecuentes los episodios de atragantamiento por problemas de incoordinación deglutoria.

El paciente presentaba un claro retraso del desarrollo psicomotor y ponderoestatural. La resonancia magnética realizada a los 18 meses de vida mostró asimetría craneal, dilatación ventricular y adelgazamiento del rodete posterior del cuerpo calloso.

Fue intervenido de reflujo gastroesofágico, fisura velopalatina y criptorquidia.

A los 2 años de edad, se realizó un estudio mutacional del gen *MITF* mediante secuenciación bidireccional de las regiones codificantes de los exones 1-9 de dicho gen, incluidas las zonas de empalme exón/intrón, sin encontrarse alteraciones.

Debido a la normalidad del estudio molecular del gen *MITF*, se realizó un nuevo estudio citogenético en sangre periférica con técnicas de alta resolución (cariotipo de 550 bandas), que puso de manifiesto una deleción del brazo largo del cromosoma 4 que abarca el segmento cromosómico comprendido entre 4q12 y 4q21.1.



Figura 1. Paciente a los 2 años y medio de edad



Figura 2. Cariotipo de alta resolución. Deleción 4q(4q12-4q21.1)

Se realizó también un estudio citogenético en biopsia de piel normal e hipopigmentada, y en ambas muestras se halló la misma deleción que la detectada en sangre periférica; por tanto, se trataba de una anomalía cromosómica constitucional (figuras 2 y 3).

El estudio del cariotipo realizado a los padres en sangre periférica no mostró anomalías, de lo que se deduce que nuestro paciente presenta una mutación *de novo*.

Discusión

En el año 2003, Strehle et al¹, describieron bajo el término de «síndrome 4q» los distintos cuadros de deleciones localizadas

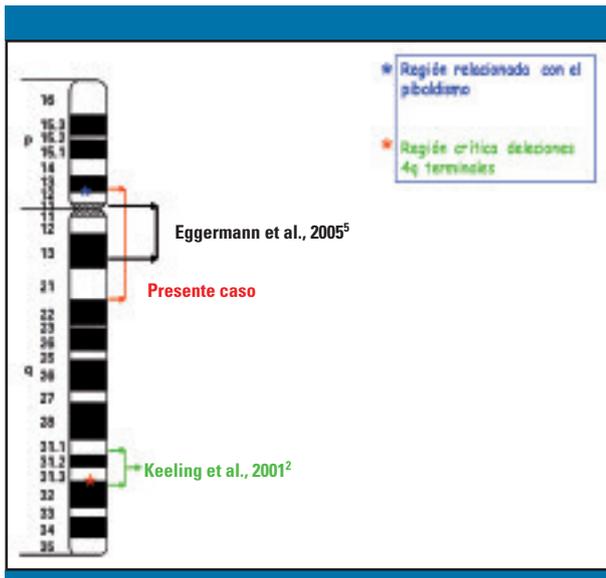


Figura 3. Estructura del cromosoma 4

a lo largo del brazo largo del cromosoma 4, cuya incidencia es de 1/100.000. En su mayor parte se trata de deleciones en el extremo más distal del brazo largo del cromosoma 4 que dan lugar a un fenotipo clínico bien descrito, caracterizado por anomalías de las extremidades, más frecuentes en la extremidad superior izquierda, con defectos cubitales, clinodactilia, hipo-

plasia ungueal y defectos postaxiales en las manos y los pies. Se ha propuesto 4q33 como la región crítica para las deleciones terminales 4q².

Sin embargo, en un número más reducido de pacientes, la delección puede también localizarse en segmentos proximales de 4q, observándose en estos casos una gran variabilidad fenotípica, incluso en aquellos con deleciones en puntos de rotura muy próximos, lo que dificulta su agrupación bajo un único síndrome. No se ha determinado la región crítica en las deleciones proximales.

La delección proximal con más prevalencia es la misma que la observada en nuestro paciente: del 4(4q12-q21.1), de la que han sido descritos 7 casos (5 varones y 2 mujeres). Las características clínicas más frecuentes presentes en todos ellos son el retraso mental y el dismorfismo facial. Un solo paciente afectado de malformación renal no presentaba retraso ponderoestatural. Los defectos septales cardíacos, como la CIA de nuestro caso, sólo habían sido descritos con anterioridad en otro de los pacientes estudiados. Cuatro de los 7 casos presentan malformaciones óseas de diversa índole, aunque la más frecuente es el acortamiento de las extremidades. El mechón de pelo blanco frontal u otros rasgos característicos del piebaldismo se describe en tres de ellos (tabla 1). La delección en la región 4q12 presente en nuestro paciente se ha relacionado con la presencia de piebaldismo³.

Como sucede en este paciente, la mayoría de los casos publicados con deleciones en 4q suelen ser esporádicas, con ex-

TABLA 1

Deleciones de 4q y fenotipos clínicos de cada caso

	BT	AC	RM	H	EC	MC	MTGU	ME	RP
Frecuencia de hallazgos en portadores de delección proximal de 4q (n= 18) ^{3,6}	14/18	17/17	18/18	10/11	16/18	4/18	2/18	9/18	6/12
Hoo et al., 1986 ⁶	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Beall et al., 1988 ⁷	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Yamamoto et al., 1989 ⁸	-	+	+	?	+	-	+	-	+
Curtis et al., 1990 ⁹	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Schinzel et al., 1997 ¹⁰	+	+	+	-	+	-	-	+	+
Hsu et al., 1998 ¹¹	+	+	?	?	+	+	-	+	?
Fujimoto et al., 1998 ¹²	+	+	+	-	+	-	-	-	+
Caso actual	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Del4q12q21 (n= 5) ³	4/4	5/5	5/5	2/5	5/5	2/5	1/5	3/5	1/2
Del4q11q21 ¹⁴	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Del4q13q21 ¹⁵	+	+	-	?	+	+	+	+	-
Del4q13q22 ¹⁶	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Del4q13.2q21.22 ⁶	+	+	+	-	+	-	-	-	-
Del4q13.2q23 ¹⁷	+	+	+	+	+	+	-	+	-

AC: alteraciones craneofaciales; BT: baja talla; EC: extremidades cortas; H: hipotonía; MC: malformación cardíaca; ME: malformación esquelética; MTGU: malformación del tracto genitourinario; RM: retraso mental; RP: rasgos de piebaldismo.

[†]No se incluye el caso actual.

cepción del caso comunicado por Curtis et al en 1989 (incluido en la tabla de revisión bibliográfica), en el que existía una historia familiar positiva con la madre afectada. Cuando se trata de casos esporádicos, el riesgo de recurrencia para nuevas gestaciones es el mismo que el de la población general, aunque es aconsejable la realización de estudios prenatales citogenéticos.

Todas estas alteraciones cromosómicas con sus correspondientes fenotipos, que Strehle engloba bajo el término de síndrome 4q, constituyen un ejemplo más de los denominados síndromes MCA/MR⁴ (*multiple congenital anomaly/mental retardation*), que comparten varias de las características definidas en otros niños con retraso mental y malformaciones derivadas de origen cromosómico, y añaden otras nuevas en relación con el material deleciónado, los genes contenidos en él y la expresión o no de éstos en los diferentes tejidos. Con la descripción de nuevos casos se va realizando un esbozo de la región afectada que ayuda a conocer su contenido génico. Las correlaciones fenotipo-genotipo y futuros estudios moleculares y citogenéticos serán la clave que permita concretar la patogenia y el grado de repercusión clínica de estas deleciones, así como proporcionar información sobre el pronóstico y la evolución esperada en estos pacientes.

Como comentario final, es importante resaltar que el retraso mental y ponderoestatural en niños con rasgos fenotípicos sindrómicos pueden orientarnos hacia posibles trastornos cromosómicos como los derivados de las deleciones descritas. En nuestro caso, estos hallazgos clínicos, al no ser concordantes con el síndrome de Waardenburg, motivaron nuevos estudios que concluyeron con el diagnóstico definitivo, muy distinto al que se planteó inicialmente. El estudio genético de los padres constituye una pieza fundamental en el diagnóstico de cada paciente, y es importante la aplicación de técnicas citogenéticas y moleculares (FISH, CHG, estudio de marcadores moleculares) para poder conocer con exactitud la región deleciónada y los genes contenidos en ella.

El consejo genético cuando la deleción 4q ha sido diagnosticada prenatalmente en una pareja sin antecedentes de cromosopatía, plantea un serio e importante problema. Es difícil predecir el cuadro clínico que va a presentarse en el recién nacido, aunque basándonos en los casos descritos hasta el momento, puede pensarse que el retraso mental y psicomotor será muy probable.

El pronóstico de los pacientes con síndrome de deleción 4q debe valorarse en cada caso particular en función de la afectación del niño. El tratamiento requiere una atención y un seguimiento multidisciplinarios, y será paliativo atendiendo a las necesidades que vayan surgiendo. Es muy importante facilitar a la familia el asesoramiento genético y psicológico necesario. ■

Bibliografía

1. Strehle EM, Bantock HM. The phenotype of patients with 4q-syndrome. *Genet Couns.* 2003; 14: 195-205.
2. Keeling SL, Lee-Jones L, Thompson P. Interstitial deletion 4q32-34 with ulnar deficiency: 4q33 may be the critical region in 4q terminal deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001; 99: 94-98.
3. Giebel LB, Spritz RA. Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Nat Acad Sci.* 1991; 88: 8.696-8.699.
4. Coco R, Penchaszadeh VB. Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause. *Am J Med Genet.* 1982; 12: 155-173.
5. Eggermann K, Bergmann C, Heil I, Eggermann T, Zerres K, Schüller HM. Rare proximal Interstitial deletion of chromosome 4q, del(4)(q13.2q21.22): new case and comparison with literature. *Am J Med Genet.* 2005; 134: 226A-228A.
6. Hoo JJ, Haslam RHA, Van Orman C. Tentative assignment of piebald trait gene to chromosome band 4q12. *Hum Genet.* 1988; 73: 230-231.
7. Beall MH, Falk RE, Ying KL. A patient with an interstitial deletion of the proximal portion of the long arm of chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 1988; 31: 553-557.
8. Yamamoto Y, Nishimoto H, Ikemoto S. Interstitial deletion of the proximal long arm of chromosome 4 associated with father-child incompatibility within the Gc-system: probable reduced gene dosage effect and partial piebald trait. *Am J Med Genet.* 1989; 32: 520-523.
9. Curtis MA, Quarrell OWJ, Cobon AM, Cummins M. Interstitial deletion of chromosome 4, del(4)(q12q21.1), in a child with multiple congenital abnormalities. *J Med Genet.* 1990; 27: 64-66.
10. Schinzel A, Braegger CP, Brecevic L, Dutly F, Binkert F. Interstitial deletion, del(4)(q12q21.1), owing to de novo unbalanced translocation in a 2 year old girl: further evidence that the piebald trait maps to proximal 4q12. *J Med Genet.* 1997; 34: 692-695.
11. Hsu TY, Kung FT, Ou CY, Hsiao PY, Huang FJ, Changchien CC, et al. Prenatal diagnosis of de novo interstitial deletion of proximal 4q by maternal serum screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1998; 18: 1.323-1.327.
12. Fujimoto A, Reddy KS, Spinks R. Interstitial deletion of chromosome 4, del (4)(q12q21.1), in a mentally retarded boy with a piebald trait, due to maternal insertion, ins(8;4). *Am J Med Genet.* 1998; 75: 78-81.
13. Lacassie Y, Thurmon TF, Tracy MC, Pelias MZ. Piebald trait in a retarded child with interstitial deletion of chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 1977; 29: 641-642.
14. Mascari MJ, Mowrey PN, Ramer JC, Ladda RL. Severe mental retardation and mild dysmorphism: association with an uncommon interstitial deletion of chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 1989; 45: 82A.
15. McDermott A, Cain R, Howell R. Partial monosomy of long arm of chromosome 4 due to interstitial deletion. *Hum Genet.* 1980; 53: 305-307.
16. Nowaczyk MJM, Teshima IE, Siegel-Bartelt J, Clarke JTR. Deletion 4q21/4q22 syndrome: two patients with de novo 4q21.3q23 and 4q13.2q23 deletions. *Am J Med Genet.* 1987; 69: 400-405.
17. Sijmons RH, Kristoffersson U, Tuerlings JHAM, Ljung B, Dijkhuis-Stoffelsma R, Breed APSM. Piebaldism in a mentally retarded girl with rare deletion of the long arm of chromosome 4. *Pediatr Dermatol.* 1993; 10: 235-239.