

MONOSOMIA 1P36: UN SÍNDROME CLÍNICAMENTE RECONOCIBLE*

F. López-Grondona¹, L. Rodríguez¹, E. Mansilla¹, M.L. Martínez-Fernández¹, R.M. Arteaga³,
J. Gómez-Ullate⁴, M. L. Martínez-Frías.^{1,2}

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

³ Departamento de Pediatría, Neuropediatría, Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

⁴ Departamento de Pediatría, Neonatología, Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Summary

Title: Monosomy 1p36: A clinically recognizable syndrome

Pure 1p36 deletion is considered a new delineated syndrome that probably is a contiguous gene syndrome, presenting a pattern of clinical manifestation that may be recognizable. This includes moderate to severe psychomotor retardation, hypotonia, microcephaly, postnatal growth retardation, seizures and craniofacial dysmorphism (deep set eyes, low nasal bridge, large anterior fontanelle, midface hypoplasia) which should lead to perform a chromosomal study particularly focussed on this type of deletion.

Terminal region 1p is difficult to visualize and its alterations will only be detected in a High Resolution G-band karyotype, followed by Fluorescence in situ Hybridization techniques (FISH).

Here we present a case which was diagnosed as having a 1p36.22 deletion with High Resolution G-band karyotype confirmed by telomeric FISH.

Introducción

Es ya ampliamente reconocido que las anomalías estructurales terminales de los cromosomas son una importante causa de retraso mental [DeVries y cols., 2003]. Con el avance de las técnicas de citogenética y los cariotipos de alta resolución, en la actualidad se pueden identificar anomalías que no se reconocían con cariotipos de baja resolución, como es el caso de la monosomía 1p36. Esta alteración se considera hoy como un síndrome de genes contiguos [Slavotinek y cols., 1999]. Sus características clínicas, si bien no contienen rasgos específicos del síndrome, sí se manifiestan como un patrón fenotípico que muchas veces permite sospechar la anomalía. Reconocer este patrón clínico orientará al diagnóstico citogenético, ya que la pequeña deleción involucrada se puede visualizar en un cariotipo de alta resolución y con técnicas de FISH.

Caso clínico

Recién nacido de sexo femenino, hija de madre sana de 32 años secundípara y padre de 36 años, sano, no consanguíneos. La hermana anterior, que tiene actualmente 6 años, es sana.

El embarazo, que fue deseado, cursó sin patologías y, según refiere la madre, sin exposición a teratógenos conocidos. El parto se produjo a las 41+2 semanas y fue cefálico y eutócico. La recién nacida tuvo un Apgar 9-9, no precisando reanimación. El peso al nacimiento fue de 2.760 g (p<10), la talla 50 cm (p50-75) y el perímetro cefálico 34,5 cm (p50-75). La niña presentó al nacer hipotonía severa, por lo que a los 3 días ingresa en la unidad de neonatos.

En la exploración clínica presentó: orejas bajas con hélix anómalo, raíz nasal ancha, leve hipertelorismo, implantación baja de pelo frontal, pliegue palmar transversal en mano derecha, 2º dedo de ambos pies supraaductus, fosa coxígea ciega, dos manchas café con leche en pierna y muslo izquierdos de 0,3x0,3 cm.

La evaluación neuropsiquiátrica mostró: hipotonía generalizada, reflejos osteotendinosos disminuidos, respuestas auditivas y a estímulos luminosos normales, no fasciculaciones. Durante el sueño presentaba ligeras bradicardias (80-90 latidos por minuto) de recuperación espontánea, por lo que se solicitó evaluación cardiológica que fue normal (ecocardiografía y electrocardiograma normales), la succión y la tolerancia alimentaria fueron buenas. Se inicia estimulación temprana.

Al 5º día de vida presentó dos episodios de crisis tónico-clónicas de 2 minutos de duración. Se descartó infección y

*Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Proyecto PI020028).

se inició tratamiento con fenobarbital a dosis habituales. El EEG, los exámenes bioquímicos, las hormonas tiroideas, las enzimas hepáticas y el estudio electromiográfico fueron normales.

No vuelve a presentar crisis después de suspender el fenobarbital, por lo que se da de alta a los 22 días de vida, con un peso de 3.410 g (p<10), talla de 53 cm (p50-75) y perímetro cefálico de 36 cm (p50).

Al mes y 25 días de vida reingresa en la unidad de neuropediatría por presentar episodio de mirada fija, movimientos tónico-clónicos de las 4 extremidades de 10 segundos de duración, con pérdida de conciencia y estado post ictal de cansancio. Comienza tratamiento con valproato sódico a dosis progresiva según tolerancia, permaneciendo ingresada durante 7 días. Una vez en casa continúa presentando de forma esporádica episodios de rigidez, con dilatación pupilar.

Al 3^{er} mes de vida es evaluada de nuevo, mostrando: Peso 4.280 g (< p3). Talla 57 cm (p10). PC 38,5 cm (p10). Llanto escaso, con poca modificación ante estímulos. Hipotonía generalizada, nulo sostén cefálico, reflejos osteotendinosos disminuidos de forma generalizada, no fasciculaciones, escasa movilidad activa, ojos profundos, frente prominente y fontanela amplia (Figura 1).

El electroencefalograma con vídeo de una hora y 10 minutos de duración, mostró anomalías focales de morfología epileptiforme localizadas en áreas frontocentrales del hemisferio izquierdo. El estudio de tránsito intestinal mostró el cardias permanentemente abierto con reflujo gastroesofágico continuo, por lo que comienza tratamiento con domperidona. La resonancia magnética de cerebro evidenció pequeñas cavidades intramedulares en región dorsal baja. Los potenciales evocados auditivos, troncoencefálicos y visuales fueron normales.

Estudio citogenético

El estudio cromosómico fue solicitado al nacimiento por dismorfias e hipotonía, junto con la sospecha de Prader Willi. Se efectuó el estudio para la microdelección 15q11-13 (Locus Prader Willi / Angelman, Sonda SNRPN, Cytocell) que fue normal.

En el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) se visualiza probable delección terminal en un cromosoma del par 1. Se realiza FISH, con Cromoprobe Multiprobe-T system de Cytocell, que marca los telómeros de todos los cromosomas, confirmándose la ausencia de un telómero 1p y estando el resto de los telómeros en su posición normal, lo que descarta otros reordenamientos teloméricos. El cariotipo es, por tanto, **46,XX,del(1)(p36.22).ish(tel 1p - / tel 1q+)**. Los cariotipos de alta resolución y el estudio de los telóme-

ros de los cromosomas 1 fueron normales en ambos padres, por lo que la alteración de esta paciente se ha producido de novo (Figuras 2-4).

Comentarios

El síndrome de la delección 1p36 fue delineándose en los primeros años de la década de los 90 [Reish y cols., 1995], fundamentalmente en casos que combinaban la delección con una trisomía parcial al provenir de un cromosoma derivado de una traslocación. En los años posteriores, ha habido un aumento de casos con la delección 1p36 pura. Este incremento se debe sin duda a la mejora en la resolución de los cariotipos y a los casos detectados entre pacientes con retraso mental no filiado en los que se estudiaban rearrreglos subtelo méricos [Girardeau y cols., 1997; Knight y cols., 1999].

Existen alrededor de 50 casos descritos de monosomía 1p36 pura, estimándose su frecuencia en 1/10.000 RN vivos, por lo que parece que es más frecuente que otros síndromes de delección terminal, por ejemplo, la monosomía 5p que tiene una frecuencia de 1/45.000 [Shapira y cols., 1997].

En los cariotipos de baja resolución el diagnóstico citogenético pasa fácilmente desapercibido, dado que la delección es muy pequeña y se encuentra en una región de bandas claras difícil de visualizar. Por todo esto, al tener un patrón clínico que permite su sospecha, es posible la realización del cariotipo de alta resolución, analizando preferentemente el cromosoma 1, y/o la aplicación de técnicas de FISH que permitan confirmar la existencia de la delección. Se ha cuantificado que uno de cada 30 afectados proviene de una traslocación en los padres [Wu y cols., 1999] por lo que siempre debe realizarse el cariotipo a ambos progenitores.

Como ya hemos comentado, los pacientes con delecciones terminales del brazo corto del cromosoma 1 presentan unas características clínicas que, aunque no son específicas del síndrome, presentan un patrón fenotípico que permite la sospecha de la alteración cromosómica. Este patrón consiste en:

Retraso psicomotor: Se presenta en más del 90% de los casos, con un amplio rango que va de moderado a severo y con un importante compromiso del lenguaje en la mayoría de los casos. Suele haber hipotonía al nacimiento y/o durante la infancia, también en el 90% de los casos [Shapira y cols., 1997].

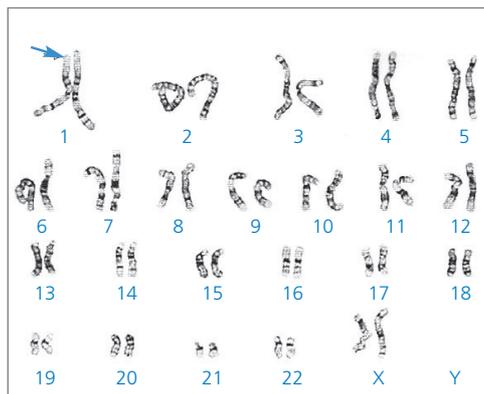
Microcefalia y Retraso del crecimiento: Ambos signos pueden estar presentes al nacimiento e invariablemente aparecen durante el primer año de vida, suponiendo un compromiso generalmente severo para el niño. Se han des-

FIGURA 1



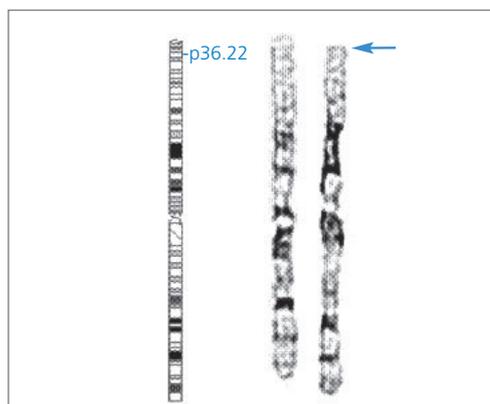
Paciente a los tres meses de edad

FIGURA 2



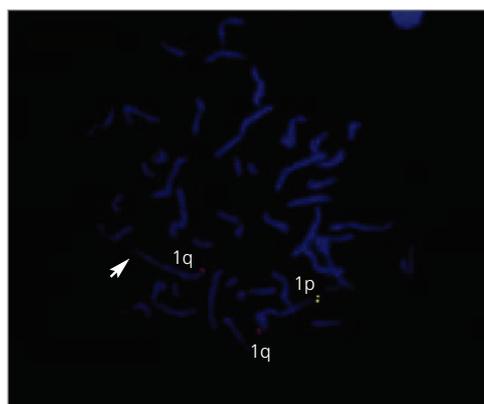
Cariotipo de alta resolución de la paciente, la flecha indica el cromosoma 1 delecionado

FIGURA 3



Ideograma del cromosoma 1 y cromosomas 1 de la paciente. A la derecha el delecionado

FIGURA 4



FISH con la sonda para los telómeros p y q de ambos cromosomas 1, que muestra ausencia de una señal amarilla, correspondiente a uno de los telómeros 1p

critos casos con la monosomía 1p36 que tenían obesidad y un fenotipo similar al síndrome de Prader Willi, planteándose la posibilidad de imprinting para explicar la variabilidad en la expresión [Keppler-Noreuil y cols., 1995]. No obstante, Shapira y cols. [1997] no confirmaron esa suposición.

Epilepsia: Puede presentarse en forma de crisis simples, complejas, focales o generalizadas, generalmente es de aparición precoz y a veces de difícil control, aunque se han descrito casos en que desaparece a los pocos años de vida.

Dismorfias craneofaciales: La más comúnmente descrita es una fontanela amplia con frente prominente, los ojos son profundos de apertura palpebral estrecha con hipertelorismo. El puente nasal bajo y la hipoplasia mediofacial también son características frecuentes. Las orejas son displásicas o pequeñas y bajas. Se han descrito también fisuras orales, prognatismo y asimetrías faciales.

Otras alteraciones incluyen: cardiopatías de todo tipo, anomalías del sistema nervioso central, compromiso visual y auditivo, cifoescoliosis, alteraciones del comportamiento (autismo, autoagresiones), acortamientos dactilares y sobreposición de dedos. En casos aislados se han descrito también: fístula rectovaginal y ano imperforado, polidactilia, lobulación pulmonar anómala, estenosis espinal congénita y síndrome de Sturge Weber.

Los estudios moleculares han relacionado la severidad de la expresión clínica con la mayor extensión de la deleción [Shapira y cols., 1997; Wu y cols., 1999]. Además, hay claras evidencias de que en la región 1p36.1-1p36.3 habría uno o más genes supresores de tumores [Martinsson y cols., 1995; Cheng y cols., 1995], ya que se han publicado al menos tres niños con distintas alteraciones de esta región y neuroblastoma. No obstante en un estudio publicado con mayor número de casos con deleción 1p36, ninguno de los niños, entre 6 meses y 17 años, había desarrollado neuroblastoma [Wu y cols., 1999].

En el caso que presentamos el diagnóstico se hizo directamente con el cariotipo de alta resolución, confirmándose posteriormente con FISH. El patrón fenotípico de la niña a los tres meses de edad concuerda con el descrito en la monosomía 1p36, con una frente abombada, fontanela anterior amplia, ojos profundos y puente nasal bajo, además de un reflujo gastroesofágico severo que requiere medicación. Sin embargo, otros signos clínicos como las manchas café con leche y la fosita sacra, presentes en nuestro caso, no aparecen descritos en casos anteriores. La niña presentaba al nacimiento hipotonía severa, crisis epilépticas de difícil control, y un retraso en el desarrollo pondoestatural que ha sido progresivo, de modo que su peso pasó desde el p10 al nacimiento a menos del p3 a los tres meses. La talla al nacimiento estaba en el p50-75 y pasó al p10, y el perímetro cefálico del p50-75 al p10. En estos niños debe realizarse

estimulación precoz y estudios complementarios visuales y auditivos.

En conclusión, creemos que la posibilidad de que el neonatólogo/pediatra pueda sospechar la existencia de esta alteración cromosómica (deleción 1p36) por el aspecto clínico, es de una gran utilidad para orientar la búsqueda directa de la alteración. Ello redundará en una mayor rapidez diagnóstica con el consiguiente efecto para el pronóstico, tratamiento y para una información correcta a la familia.

Referencias

- Cheng NC, Van Roy N, Chan A, et al. (1995): Deletion mapping in neuroblastoma cell lines suggests two distinct tumor suppressor genes in the 1p35-36 region, only one of which is associated with N-myc amplification. *Oncogene* 10:291-7.
- De Vries BBA, Winter R, Schinzel A, Van Ravenswaaij-Arts C (2003): Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 40:385-98.
- Girardeau F, Taine L, Biancalana V, Delobel B, Journel H, Missirian C, Lacombe D, Bonneau D, Parent P, Aubert D, Hauck Y, Croquette MF, Toutain A, Mattei MG, Loiseau HA, David A, Vergnaud G (2001): Use of a set of highly polymorphic minisatellite probes for the identification of cryptic 1p36.3 deletions in a large collection of patients with idiopathic mental retardation. *J Med Genet* 38:121-5.
- Keppler-Noreuil KM, Carroll AJ, Finley WH, Rutledge SL (1995): Chromosome 1p terminal deletion: report of new findings and confirmation of two characteristic phenotypes. *J Med Genet* 32:619-22.
- Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SB, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J (1999): Subtle chromosomal rearrangement in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 354:1676-81.
- Martinsson T, Sjöberg RM, Hedborg F, Kogner P (1995): Deletion of chromosome 1p loci and microsatellite instability in neuroblastomas analyzed with short-tandem repeat polymorphisms. *Cancer Res* 55:5681-6.
- Reish O, Berry SA, Hirsch B (1995): Partial monosomy of chromosome 1p36.3: characterization of the critical region and delineation of a syndrome. *Am J Med Genet* 59:467-475.
- Riegel M, Castellan C, Balmer D, Brecevic L, Schinzel A (1999): Terminal deletion, del(1)(p36.3), detected through screening for terminal deletions in patients with unclassified malformation syndromes. *Am J Med Genet* 82:249-53.
- Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FFB, Sutton VR, Korenberg JR, Greenberg F, Shaffer LG (1997): Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 61:642-45.
- Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK (1999): Monosomy 1p36. *J Med Genet* 36:657-63.
- Wu YQ, Heilstedt HA, Bedell JA, May KM, Starkey DE, McPherson JD, Shapira SK, Shaffer LG (1999): Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. *Hum Mol Genet* 8:313-21.
- Zenker M, Rittinger O, Grosse KP, Speicher MR, Kraus J, Rauch A, Trautmann U (2002): Monosomy 1p36 - A recently delineated, clinically recognizable syndrome. *Clin Dysmorphol* 11:43-48.