

SÍNDROME 4Q- POR DELECIÓN INTERSTICIAL 4(Q22Q25) DE NOVO EN UN NEONATO A TÉRMINO

Sergio Talavera Vargas Machuca¹, Ismenia Gamboa Oré², Jackeline Zevallos Murgado³
Dina Torres González³, Ruth Barrientos Marca³, Leonor Contreras Aguilar³, María Luisa Fajardo Loo⁴

RESUMEN

Se describe el caso de un neonato a término de sexo masculino con anomalías del desarrollo psicomotor, defectos craneofaciales, anomalías de las extremidades y de los genitales, nacido en el Instituto Nacional Materno Perinatal en quien se halló una delección cromosómica intersticial en el brazo largo del cromosoma 4. El cariotipo del neonato fue 46,XY, del (4) (q22q25) *de novo*. Los rasgos fenotípicos observados en el propositus fueron compatibles con síndrome 4q-.

Palabras clave: Síndrome 4q-, Cromosoma 4, Delección intersticial 4q, del 4q

4Q- SYNDROME BY INTERSTITIAL DELETION 4 (Q22Q25) DE NOVO IN A TERM NEWBORN

ABSTRACT

We describe the case of a male term neonate with psychomotor development anomalies, craniofacial defects, limbs and genital anomalies, born at Instituto Nacional Materno Perinatal in which an interstitial chromosomal deletion was found in the long arm of chromosome 4. The karyotype of the newborn was 46, XY, del (4) (q22q25) *de novo*. The phenotypic traits observed in the propositus were compatible with 4q- syndrome.

Key words: 4q- syndrome, Chromosome 4, Interstitial deletion 4q, del 4q

INTRODUCCIÓN

Una delección intersticial es un tipo de anomalía cromosómica estructural que implica la pérdida de una región interna por una doble ruptura en un determinado brazo cromosómico. Esta pérdida de material genético implica una monosomía parcial causando un desbalance genómico en los individuos afectados, y como consecuencia de ello, defectos de desarrollo que varían en intensidad dependiendo de la extensión del fragmento cromosómico ausente. Las delecciones cromosómicas entre los segmentos q11 y q31 del cromosoma 4 se conocen como delecciones proximales (intersticiales) mientras que las comprendidas entre q31 y q35 pueden ser intersticiales o terminales.¹ La mayoría de veces esta condición aparece por primera vez en un individuo de manera aleatoria (*de novo*) por quiebres cromosómicos que pueden ser inducidos por diferentes mutágenos, entre ellos las radiaciones ionizantes, virus y algunos químicos. En otros casos es heredado por una recombinación anómala durante la división de los gametos de un progenitor portador de reordenamientos balanceados tipo inversión o translocación recíproca, en cuyo caso el riesgo de recurrencia de engendrar otro individuo afectado se incrementa significativamente.

Las delecciones del brazo largo (brazo q) del cromosoma 4 son conocidas como síndrome 4q- y comprenden a todas las pérdidas visibles en la extensión del brazo q, siendo las anomalías más comunes las craneofaciales (99%) digitales (88%), esqueléticas (54%) y cardíacas (50%) casi todos los supervivientes presentan retardo mental y aproximadamente dos tercios de los casos estudiados muestran un retardo del crecimiento postnatal, la mortalidad total se estima en 28%.² Es una condición rara con una incidencia estimada de 1 en 100,000 individuos.³

Esta condición genética ha sido caracterizada por estudios cromosómicos convencionales y por técnicas de bandeado G de alta resolución hallándose diversos cuadros clínicos en función al segmento cromosómico comprometido.⁴ De esta manera se ha hallado una correlación entre la pérdida de regiones específicas y ciertas características comunes en los individuos afectados; así, la pérdida de la banda 4q31 se relaciona a retardo mental, orejas deformadas, paladar hendido, hipoplasia de huesos faciales y anomalías del dedo meñique, por consiguiente, se considera este segmento perdido como una región crítica para el síndrome de delección intersticial del brazo largo del cromosoma 4^{5,6}.

¹ Biólogo. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres y de Ciencias de la Salud de la Universidad Norbert Wiener. Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional Materno Perinatal Lima Perú.

² Bióloga. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Federico Villarreal y San Martín de Porres. Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima Perú.

³ Bióloga. Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima Perú.

⁴ Médico Genetista. Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima, Perú.

Con respecto a pérdidas de segmentos terminales del brazo q del cromosoma 4 la delección de la banda 4q35 se ha vinculado a distrofia muscular fascioescapulohumeral, pérdida de la audición, retardo mental y epilepsia⁷, por lo tanto, esta sería otra región crítica para el síndrome 4q-.

En este reporte describimos el caso de un neonato a término de sexo masculino, con una delección intersticial que compromete el brazo largo del cromosoma 4 entre las bandas 2 y 5 de la región 2 [del (4)(q22q25)] nacido en nuestra institución con defectos del sistema nervioso central, anomalías craneofaciales, defectos de las extremidades y de órganos genitales. El estudio cromosómico de los progenitores tuvo un resultado normal por lo que el cariotipo del neonato queda establecido como 46,XY, del (4) (q22-q25) *de novo*.⁸ Una delección con compromiso de los mismos segmentos de nuestro caso reportada en 1987 por Butler⁹ et al describe a una niña con múltiples malformaciones que incluyen epicanto, frente abombada, esternón corto, polidactilia, laringe hendida, quistes renales y dermatoglifos extraños. Consideramos que este reporte será de utilidad para comparar los aspectos fenotípicos y citogenéticos de nuestro caso con otros reportados en la literatura de modo que ayude a definir una nueva región crítica para el síndrome de delección intersticial 4q-.

REPORTE DEL CASO

El propositus, un neonato de sexo masculino nacido por cesárea por sufrimiento fetal a las 40 semanas de edad gestacional, de madre segundigesta de 30 años de edad, con 7 controles prenatales, sin antecedentes familiares de infecciones o enfermedades genéticas, valor de hemoglobina 13.1 gramos por dL, grupo sanguíneo "O" Rh+, serología negativa para HIV y sífilis, una ecografía realizada a las 35 semanas se observa macrocefalia, hidrocefalia y ventriculomegalia, sospechándose de síndrome de Dandy Walker. La placenta, el cordón umbilical y el líquido amniótico fueron de aspecto normal. El niño nació con un peso igual a 2634 gramos, la talla fue de 45 centímetros, un perímetro cefálico de 36.5 centímetros, y el perímetro torácico midió 30 centímetros. La valoración de Apgar fue de 7 al primer minuto y 9 a los cinco minutos. La frecuencia cardíaca igual a 128 latidos por minuto, su frecuencia respiratoria 62 por minuto, la saturación de oxígeno de 98%. Durante el examen físico se observó piel descamativa en manos y pies, fontanelas amplias, implantación baja de orejas, cara dismórfica e inexpresiva, hipertelorismo, micrognatia, criptorquidia derecha e hipotonía generalizada. La piel rosada, tibia y elástica, un llenado capilar menor de 3 segundos, al examen cardiovascular manifestó ruidos rítmicos, sin soplos, abdomen plano, sin presencia de masas o visceromegalia, la impresión diagnóstica concluye con un recién nacido a término de 40 semanas, pequeño para la edad gestacional, síndrome dismórfico, dificultad

respiratoria por taquipnea transitoria del recién nacido versus síndrome de adaptación pulmonar, y síndrome de Dandy Walker por ecografía prenatal. La figura 1 nos detalla algunas características morfológicas del propositus.

Durante su estancia en cuidados intermedios fue ventilado con oxígeno a un flujo de 2 litros por minuto con cánula binasal, fue monitoreado el patrón respiratorio, llegando a estabilizarse hasta ventilar espontáneamente. Al cuarto día de nacido su valor de hemoglobina fue de 11 g/dL y el valor hematocrito igual a 32%, fue estabilizado hemodinámicamente. También manifestó una ligera ictericia con bilirrubina total de 14.8 mg % que no requirió de fototerapia. Mediante diagnóstico por imágenes se obtuvo una ecografía abdominal concluyente en un abdomen superior evaluable normal, y también una ecografía renal que informó riñones de características normales, la ecocardiografía estuvo dentro de los límites normales. Solicitada la evaluación por la especialidad de neurología se observó piel sin lesiones, macrocefalia, con una fontanela anterior amplia de aproximadamente 4 x 3 cm y una postura con flexión de extremidades superiores, extremidades inferiores en extensión, el tono y los reflejos osteotendinosos fueron conservados, se hizo evidente un débil reflejo de succión, los reflejos de presión palmar y plantar al igual que la sensibilidad también eran conservados, la ecografía cerebral concluyó en megacisterna magna, hipoplasia cerebelosa, y desplazamiento del tentorio, el diagnóstico presuntivo fue Síndrome de Dandy Walker lo cual posteriormente fue confirmado mediante resonancia magnética.



Figura 1. Aspectos fenotípicos del propositus. En (a) obsérvese la frente abombada, las orejas malformadas y de implantación baja. En (b) se destaca el hipertelorismo, el puente nasal amplio y la micrognatia. (c) Línea simiana y clinodactilia del dedo meñique. (d) criptorquidia en testículo derecho.

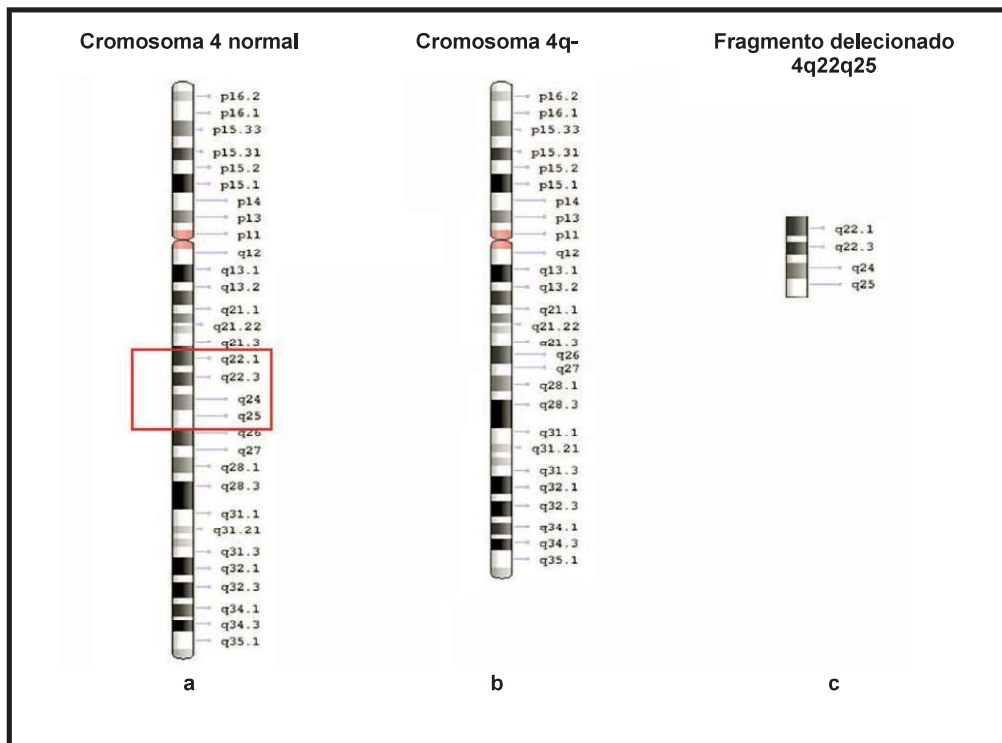


Figura 2. Idiograma del cromosoma 4. En (a) se muestra un cromosoma 4 normal a una resolución de 550 bandas, El recuadro indica la localización del segmento deletado. (b) el cromosoma 4 con la delección 4(q22q25). (c) Fragmento deletado acéntrico que se pierde durante la división meiótica en los gametos.

Evaluado por el servicio de genética, se observó macrocefalia, hipertelorismo, implantación baja y posterior de las orejas, clinodactilia bilateral, surco palmar único en la mano izquierda, al sospecharse de una posible alteración cromosómica se solicitó el cariotipo obteniéndose un resultado de 46, XY, del (4)(q22q25) *de novo* en todas las metafases analizadas. (Figuras 2 y 3) para descartar la posibilidad de herencia se realizó el estudio de cariotipo a los progenitores obteniéndose un patrón cromosómico normal en ambos casos. El niño permaneció hospitalizado durante 36 días siendo dado de alta para sus controles por consultorios externos de pediatría, genética y terapia física y rehabilitación.

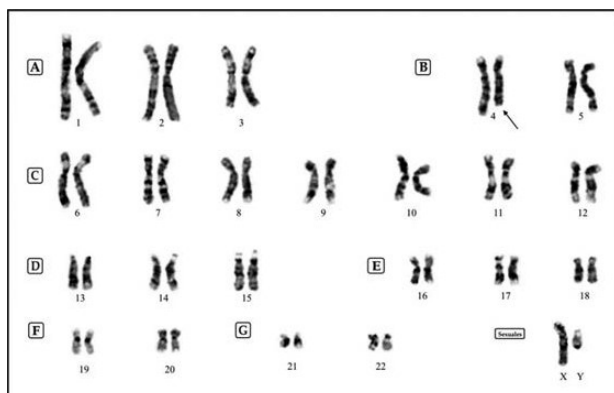


Figura 3. Cariograma del propositus que establece un cariotipo 46,XY,del (4)(q22q25) *de novo*. La flecha indica al cromosoma con la delección 4q-.

DISCUSIÓN

Las delecciones que involucran pérdidas en el brazo largo del cromosoma 4 son conocidas en forma genérica como síndrome 4q- y se sabe que están relacionadas con alteraciones en el desarrollo psicomotor y en la aparición de diversas malformaciones congénitas. Los primeros reportes de casos de pacientes con malformaciones congénitas relacionadas a pérdidas de segmentos cromatinicos en el brazo largo del cromosoma 4 están catalogados como 4q- debido a que aún no era posible la identificación por bandeado cromosómico, así Ockey¹⁰ y colaboradores en 1967 refieren el caso de un niño de 3 ½ meses de aspecto inexpresivo, implantación baja de orejas, puente nasal deprimido, inclinación mongoloide en los ojos, cardiomegalia, defectos de los septos atrial y ventricular, ductus arteriosus cerrado, ausencia de radio izquierdo, del carpo y de la mayoría de metacarpianos y de las falanges, dislocación de cadera derecha y sindactilia del segundo y tercer dedo de los pies. La identificación del cromosoma 4 deletado se hizo mediante medición de la ratio del brazo y autoradiografía cuantitativa.

Posteriormente, en 1973, Golbus⁴ *et al.* mediante técnica de bandeado Giemsa identifican una delección terminal en el brazo q del cromosoma 4 (4q-) en una niña con occipucio prominente, orejas en punta con hélix incompleto, septo nasal corto, paladar hendido, úvula bífida, leve micrognatia, pobre tono muscular

orofaríngeo, hepatomegalia, hernia umbilical, anomalías de los dedos en manos y pies, duplicación del sistema colector renal izquierdo.

Mientras que el fenotipo asociado a la pérdida de la banda 4q31-33 tiene un fenotipo característico que como ya se mencionó, incluye defectos del desarrollo como retardo mental, orejas deformadas, paladar hendido, hipoplasia de huesos faciales y anomalías del dedo meñique.^{5,6} Mientras más distales son las delecciones las características de anomalía y retardo mental suelen ser menores, de esta manera, las delecciones que comprometan la banda 4q33 sugieren a esta pérdida como otra región crítica para el síndrome 4q- ya que contienen genes responsables del desarrollo cubital, del sistema nervioso central y para el labio y paladar hendido.^{11,12} El fenotipo de las delecciones proximales suele ser más variado, así se puede delinear un fenotipo que incluye la pérdida total de la banda 4q21 por delección intersticial desde q13 hasta q22 donde se observa retardo mental, microcefalia, fontanela anterior amplia, puente nasal deprimido, convulsiones, pobre crecimiento, extremidades cortas, manos y pies cortos, dedos superpuestos, hernia umbilical, e hipotonía¹³. También se ha propuesto que la pérdida total de la banda 4q22 presenta ciertas características fenotípicas como macrocefalia, con forma de cráneo característica y anomalías faciales, hipotonía profunda, manos y pies pequeños, dificultad para alimentarse, retardo mental y retardo en el desarrollo, una esperanza de vida reducida falleciendo durante el primer año de vida. Otras anomalías incluyen quistes renales, defectos del septo atrioventricular, coartación de la aorta, agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia de vermis cerebeloso, anomalías genitales, labio y paladar hendido, ocasionalmente presentan convulsiones.¹⁴ En 1987, Butler⁹ utilizando métodos de bandeado G, y fotometría de escaneo rápido automatizado, reporta una delección intersticial en 4q que involucra los segmentos comprendidos entre q22 y q25 en una niña con hipotonía generalizada, retardo en el crecimiento intrauterino, llanto débil y reducida movilidad de extremidades, macrocefalia, fontanela anterior amplia, frente abombada, ojos con inclinación mongoloide y ligero epicanto. Puente nasal aplanado, orejas deformadas con lóbulos pequeños. La boca pequeña y paladar arqueado. Tórax amplio y aplanado con esternón corto. Hepatomegalia, extremidades, manos y pies cortos. La niña fallece a los tres meses de edad y en la necropsia se pudo constatar una hendidura en la laringe, malrotación intestinal y quistes renales. Sin embargo, a diferencia de nuestro caso que compromete los mismos segmentos delecionados, a nivel encefálico no se presentó ninguna anomalía.

Actualmente, los estudios realizados para análisis genotipo-fenotipo del síndrome de delección 4q para determinar regiones críticas se valen de métodos citogenéticos más precisos como el empleo de sondas fluorescentes (hibridación in situ por fluorescencia o FISH por sus siglas en inglés), ya que las técnicas citogenéticas

de alta resolución no detectan delecciones menores de 3-5 millones de pares de bases. Los métodos de diagnóstico a nivel molecular como la amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples (MLPA) y la hibridación genómica comparativa basada en micromatrices (microarrays) o CGH-array, constituyen las herramientas estándares para la localización y extensión del material genómico delecionado y de los genes comprometidos¹⁵⁻¹⁷.

De este modo Strehle et al en un estudio realizado a 20 pacientes entre niños y adultos, con delecciones en 4q proximales y terminales, por análisis de microarray basado en oligonucleótidos y FISH en metafases utilizando clones de cromosomas artificiales bacterianos (BAC). La mitad de estos pacientes presentaban hipotonía y compromiso digital. Menos de la mitad de los pacientes tenían compromiso cardíaco, características menos comunes pero distintivas fueron el retardo en el desarrollo y problemas de conducta. La delección más pequeña hallada fue de 160 kb (3 genes OMIM) y la más grande de 25,7 Mb (45 genes OMIM) cubriendo una región desde 4q21.1 a 4q35 siendo la mayor agrupación (8 pacientes) la delección terminal de q32.2 a q35.2. Seis de los pacientes tuvieron delecciones entre las bandas 4q22.1 y 4q25, en ellos se halló delecciones de los genes *BMP3* (proteína morfogenética del hueso 3) que se relaciona a estatura corta y anomalías esqueléticas, *MAPK10* (proteína cinasa activada por mitógeno 10) relacionada con epilepsia, *PKD2* (policistina 2) vinculado a displasia renal poliquística unilateral, *DMP1* (fosfoproteína 1 de la matriz de la dentina) y *IBSP* (sialoproteína de unión a integrina) asociadas ambas a déficit en el crecimiento, *TACR3* (receptor de taquiquinina 3) relacionado con hipogonadismo, *NEUROG2* (neurogenina 2) se le relaciona a trastornos neurológicos como hipotonía, convulsiones, distonía y retardo en el desarrollo motor finalmente *ANK2* (anquirina 2) responsable de arritmias cardíacas¹⁸.

Para la preparación de este reporte se ha hecho la consulta de fuentes literarias antiguas y contemporáneas debido a la complejidad de las características que pueden tener los diferentes individuos afectados, y a la variable extensión de segmentos comprometidos, sin embargo, los hallazgos citogenéticos y el fenotipo descrito del propositus, comparado con otros reportados, ofrecen suficiente evidencia que se trata de un nuevo caso de síndrome 4q-.

CONCLUSIÓN

El caso presentado en este artículo coincide con las características reportadas por Butler⁹ en cuanto a hipotonía, retardo en el crecimiento intrauterino, reducida movilidad, la macrocefalia, fontanela anterior amplia, frente abombada, puente nasal aplanado y orejas malformadas. Sin embargo, Butler no halla anomalías del sistema nervioso central como en nuestro caso que sí presenta megacisterna magna, hipoplasia cerebelosa, y

desplazamiento del tentorio. Es probable que el síndrome de Dandy Walker en nuestro caso pueda estar relacionado a la cromosomopatía hallada. Cabe destacar que la deleción hallada por Butler⁹ y nuestro caso, compromete a las mismas regiones 4q22-4q25 y es hasta el momento el único caso que conocemos con dicha coincidencia. La macrocefalia, las anomalías faciales y la hipotonía profunda, el retardo psicomotor y las anomalías encefálicas como la agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia de vermis cerebeloso y anomalías de los genitales también coincide con la propuesta de Nowaczyk et al de que la pérdida total de la banda 4q22 constituye una región crítica para el síndrome 4q-¹⁴.

Debido a las limitaciones de nuestro estudio a nivel citogenético clásico por técnicas de bandeado GTG, aún quedan muchas interrogantes, con respecto a la identificación de mutaciones puntuales por ausencia de los genes *BMP3*, *MAPK10*, *PKD2*, *DMP1*, *IBSP*, *TACR3*, *NEUROG2* y *ANK2* que en la actualidad se realizan mediante técnicas modernas como FISH, MLPA o CGH-array y con las cuales no cuenta nuestra institución, y que podrían afinar el diagnóstico definitivo de síndrome 4q-. Sugerimos que se implementen dichas pruebas con un equipamiento y capacitación adecuados en nuestro laboratorio.

AGRADECIMIENTOS

A los padres del pequeño T.L.A. quienes brindaron todas las facilidades de autorización para la publicación del presente trabajo. A todo el personal profesional asistencial y administrativo del Instituto Materno Perinatal que colaboraron directa o indirectamente con esta publicación. Y a mis colegas del Laboratorio de Citogenética que sin su apoyo este reporte no se hubiera concretado. A todos ellos, muchas gracias.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuldeep CM, Khare AK, Anubhav Garg, Asit Mittal and Lalit Gupta. Terminal 4q Deletion Syndrome Indian J Dermatol. 2012;57(3): 222–224.
2. Strehle EM, and Bantock, H. The phenotype of patients with 4q-syndrome. Genetic counseling (Geneva, Switzerland). 2003;14:195-205.
3. Strehle EM, Ahmed OA, Hameed M, Russell A.. The 4q-syndrome. Genet Couns. 2001;12:327–339.
4. Golbus MS, Conte FA, Daentl DL. Deletion from the long arm of chromosome 4 associated with congenital anomalies. J Med Genet. 1973;10:83-5.

5. Lipson A, Collist J, Green C, Partial deletion of the long arm of chromosome 4: a clinical syndrome J Med Genet. 1982;19: 155-157
6. Robertson S P, O'Day K, Bankier A. The 4q-syndrome: delineation of the minimal critical region to within band 4q31. Clin Genet. 1998;53: 70-73.
7. Trevisan C.P., Pastorello E, Tomelleri G., Vercelli L, Bruno C, Scapolan S., Siciliano G., Comacchio F. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: hearing loss and other atypical features of patients with large 4q35 deletions European Journal of Neurology. 2008;15(12):1353–1358
8. ISCN An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Editor(s): Shaffer L.G. (Spokane, Wash.) McGowan-Jordan J. (Ottawa, Ont.) Schmid M. (Würzburg) Karger 2013.
9. Butler L.J., Palmer A.V., Spencer T., Tabios-Broadway R., Wall W.J, A new interstitial deletion of chromosome No. 4 del (4) (q22;q25). Clinical Genetics. 1987;31: 199-205
10. Ockey C.H., Feldman G.V. Macaulay M. E., and Delaney M.J. A Large Deletion of the Long Arm of Chromosome No. 4 in a Child with Limb Abnormalities, Arch. Dis. Childh. 1967; 42: 428.
11. 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.
12. Giuffrè M, La Placa S, Carta M, Cataliotti A, Marino M, Piccione M, Pusateri F, Meli F, Corsello G. Hypercalciuria and kidney calcifications in terminal 4q deletion syndrome: Further evidence for a putative gene on 4q. Am J Med Genet Part A. 2004;126A:186–190.
13. McDermott A., Cain R., and Howell R. Partial Monosomy of Long Arm of Chromosome 2 due to Interstitial Deletion. Hum. Genet. 1980;53:305-307.
14. Nowaczyk M., Teshima I., Siegel-Bartelt J., Clarke J. *de novo* 4q22 deletion: report of two patients and delineation of clinical syndrome. Pediatric Research. 1996;39:83.
15. Sensi A, Prontera P, Buldrini B, Palma S, Aiello V, Gruppioni R, Calzolari E, Volinia S, Martini A. Cytogenetic and array CGH characterization of an intrachromosomal complex rearrangement of 4q in a patient with a 4q-phenotype. Am J Med Genet Part A. 2008;146A:110–115.
16. Quadrelli R, Strehle EM, Vaglio A, Larrandaburu M, Mechoso B, Quadrelli A, Fan YS, Huang T. A girl with del(4)(q33) and occipital encephalocele: Clinical description and molecular genetic characterization of a rare patient. 2007b. Genet Test 11:4–10.
17. Kaalund SS, Møller RS, Tészás A, Miranda M, Kosztolanyi G, Ullmann R, Tommerup N, Türmer Z. Investigation of 4q-deletion in two unrelated patients using array CGH. Am J Med Genet Part A. 2008;146A:2431–2434.
18. Strehle E-M, Yu L, Rosenfeld JA, Donkervoort S, Zhou Y, Chen T-J, Martinez JE, Fan Y-S, Barbouth D, Zhu H, Vaglio A, Smith R, Stevens CA, Curry CJ, Ladda RL, Fan Z (Jane), Fox JE, Martin JA, Abdel-Hamid HZ, McCracken EA, McGillivray BC, Masser-Frye D, Huang T. Genotype–phenotype analysis of 4q deletion syndrome: Proposal of a critical region. Am J Med Genet Part A. 2012; 158A (9):2139-51.

Correspondencia: Sergio Hugo Talavera Vargas Machuca, Instituto Nacional Materno Perinatal, Jr. Antonio Miro Quesada 941 Lima, Teléfono 51-1-991568878 e-mail: stalavera35@hotmail.com