

E. Casado de Frías¹, J.L. Ruibal Francisco¹,
G. Bueno Lozano¹, G. Pinel Simón²,
F. Reverte Blanc¹, J. Benítez Ortiz³

An Esp Pediatr 1997; 47:639-642.

Síndrome de delección de genes contiguos en Xp-21 (déficit complejo de glicerol-quinasa). Asociación de distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol-quinasa e hipoplasia suprarrenal congénita

Introducción

En la actualidad se conoce la situación exacta de grupos de genes en diversos cromosomas, cuya ausencia ocasiona diferentes enfermedades. Por lo tanto, cuando se presente una determinada patología que sea inducida por la falta de un gen conocido, será importante descartar que no existan otras enfermedades secundarias a delecciones que contengan otros vecinos⁽¹⁾. Estos cuadros se denominan como síndromes de genes contiguos y forman entidades clínicamente reconocibles. Se conocen dos situaciones en el cromosoma X, y al menos siete en diversos autosomas^(2,3).

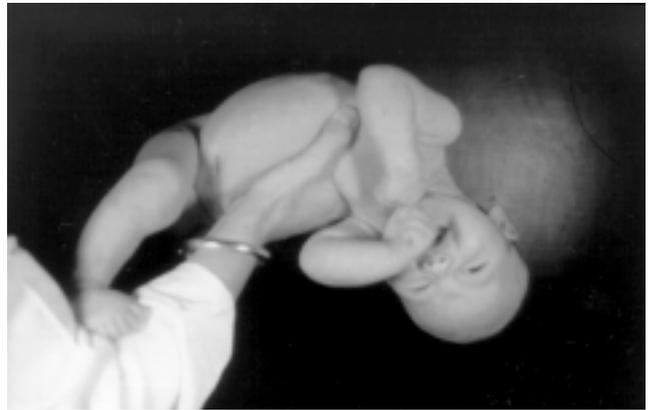
Uno de los grupos de genes mejor estudiados en el momento actual es el que se encuentra situado en la banda p-21 del cromosoma X. Cuando se produce una pérdida genética en esa zona, en varones, tienen lugar diversas enfermedades, dependiendo del número y naturaleza de los genes que se hayan perdido⁽³⁾.

Presentamos un lactante, con una amplia delección de aquella banda, que le ha ocasionado una distrofia muscular de Duchenne, un déficit de la enzima glicerol-quinasa y una hipoplasia suprarrenal congénita.

Observación clínica

Paciente. Niño de 1 mes de edad sin antecedentes familiares ni personales de interés, cuya historia actual comienza a los 10 días de vida en que presenta un cuadro de ausencia de ganancia de peso, deshidratación moderada e hipodinamia generalizada. No tenía ni vómitos, ni diarrea, ni otros síntomas relevantes. En la exploración física no se observaron alteraciones hemodinámicas. Su estado de nutrición era regular, y mostraba una marcada hipotonía generalizada, que era más evidente en el plano axial, como puede observarse en la figura 1. No se le apreció ni hiperpigmentación, ni macrogenitosomía ni criptorquidia, ni tampoco ambigüedad genital. Su cara no presentaba ningún rasgo dismórfico especial ni destacable (Fig. 2).

En los estudios complementarios realizados destacaba la presencia de hiponatremias (Na entre 124-126 mEq/L), de hiper-



potasemias (K entre 5,6 y 8 mEq/L), y de natriurias elevadas con **Figura 1.** Se puede observar la hipotonía axial que presentaba el paciente.

pruebas de función renal normales. Se le realizaron determinaciones plasmáticas de diferentes hormonas para valorar su función suprarrenal. Se encontraron unas cifras disminuidas de aldosterona (40 pg/ml; N = 120-250) y cortisol (24 ng/ml; N = 56-231), junto a elevaciones de renina (1.900 ng/ml; N = 35-135) y de ACTH (450 pg/ml; N = 9-52), pero normales de 17-OH-progesterona (2,4 ng/ml; N = 0,3-3,3). Ello era concordante con un fallo suprarrenal global.

Asimismo, presentó cifras elevadas de creatín-fosfo-quinasa (CK) que oscilaron entre 5.200 y 16.200 UI/L (N = < 179), por lo que se le realizó un electromiograma que resultó normal, y una biopsia muscular en la que se constató una ausencia total de distrofina, característica de la enfermedad de Duchenne (Figs. 3 y 4).

Se encontraron además cifras elevadas de triglicéridos en plasma, que oscilaron entre 500 y 650 mg/dl (N = 45-150). Por ello, se le determinaron tasas de glicerol en sangre y en orina que resultaron muy elevadas, siendo éstas de 0,48 μ mol/L (N = indetectable) y de 14.766 mmol/mol de creatinina (N = 0-9), respectivamente. Ello traducía la presencia de un déficit de glicerol-quinasa.

Se realizó un estudio citogenético de linfocitos procedentes de sangre periférica al paciente y a su madre. Además, un cariotipo de alta resolución con bromodioxiuridina según técnicas estandarizadas previamente. El estudio molecular se hizo extrayendo una muestra también de sangre periférica. Se utilizó un

¹Departamento de Pediatría, Hospital Universitario «San Carlos», Madrid.

²Hospital «San Rafael», Madrid. ³Departamento de Genética, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

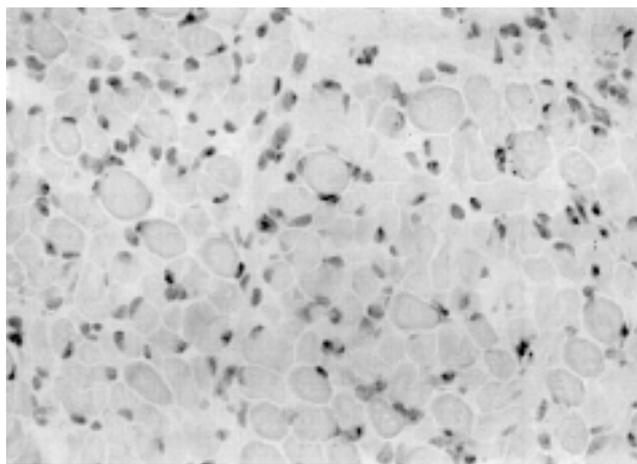
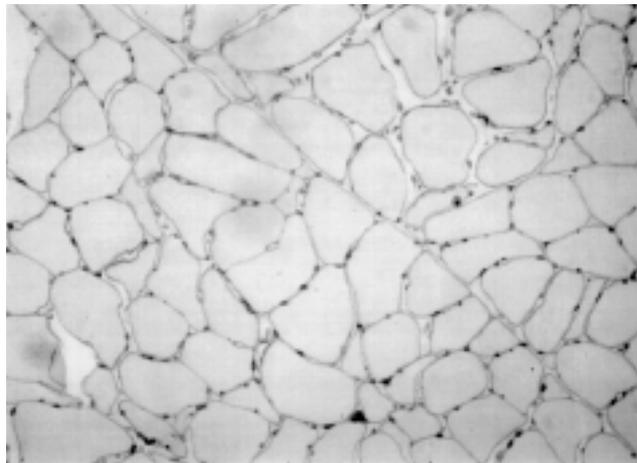
Correspondencia: José Luis Ruibal Francisco. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «San Carlos». Pza. de Cristo Rey, s/n. 28040 Madrid.

Recibido: Febrero 1997

Aceptado: Junio 1997



Figura 2. Cara del niño a los 18 meses de edad donde no se aprecian rasgos dismórficos relevantes.



Figuras 3 y 4. Biopsia muscular de un sujeto normal y del paciente donde se observa ausencia de distrofina.

panel de sondas y microsatélites que cubren las regiones Xp-21.1, Xp-21.2 y Xp-21.3 para filiar la zona delecionada. Los marcadores en dirección cent-tel analizados fueron los siguientes: OTC y DXS1068 (Xp-21.1); 5', exones, intrones 45-50, 3' (Xp-21.2); DXS1214 (Xp-21.3). Todos ellos se amplificaron a partir de PCR (Perkin Elmer), con Taq-polimerasa (Boehringer Mannheim) y ciclos estándar de amplificación. Para el gen de la enfermedad de Duchenne se utilizó un panel de 18 exones que le cubren y que identifican las regiones más frecuentemente delecionadas mediante dos PCR múltiples.

El estudio citogenético en ambas personas mostró un cariotipo normal. Con técnicas de alta resolución tampoco se apreciaron microdeleciones en Xp-21. El molecular constató los siguientes resultados:

1. Xp-21.1. Los marcadores OTC y DXS1068 mostraron presencia de dichos alelos, lo que descarta deleción a nivel molecular en esa región.

2. Xp-21.2. Dicho estudio demostró ausencia de todos los exones del gen de la enfermedad de Duchenne, excepto de su promotor. Esto indica que la deleción cubre todo el gen hasta el extremo 5' del mismo. En la madre, sin embargo, se encontraron

diferentes intrones, lo que revela que su gen es normal (Fig. 5).

3. Xp-21.3 El estudio con DXS1214 evidenció ausencia de alelos, lo que indica deleción de ese locus. Este hecho, unido a la clínica del paciente, sugiere que la pérdida de genes abarca también a esa región. Está pendiente de filiar distalmente la región Xp-21.3.

Los datos moleculares pusieron de manifiesto la presencia de una deleción que abarca al menos 3.000 Kb y afecta las regiones Xp-21.2 y Xp-21.3. Un resumen de ello se representa en la figura 6.

El niño ha sido tratado con hidroaltresona a 20 mg/m²/día, con fludrocortisona a 0,1 mg/día y suplemento de ClNa, normalizándose los niveles de renina, ACTH, cortisol y aldosterona. No existe tratamiento efectivo para sus otras dos enfermedades.

Discusión

La situación de determinados genes en la banda Xp-21 está bien establecida en el momento actual. En orden proximal-distal se encuentran localizados los que codifican la distrofina, la enzima glicerol-quinasa y la que previene una forma de hipoplasia suprarrenal congénita⁽⁴⁻⁶⁾. Aunque cada una de estas enti-

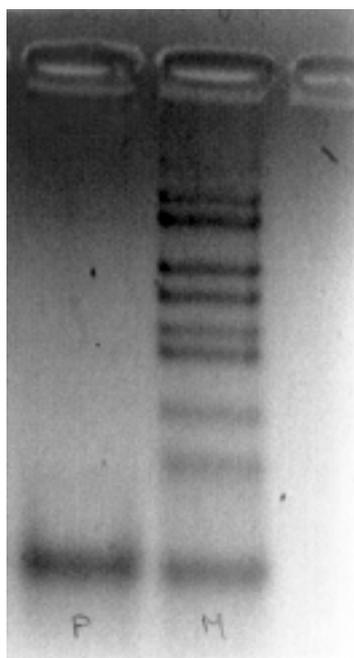


Figura 5. Autorradiografía del ADN del gen de la enfermedad de Duchenne (nueve exones), del paciente (P) y de su madre (M), donde puede verse su ausencia y presencia, respectivamente.

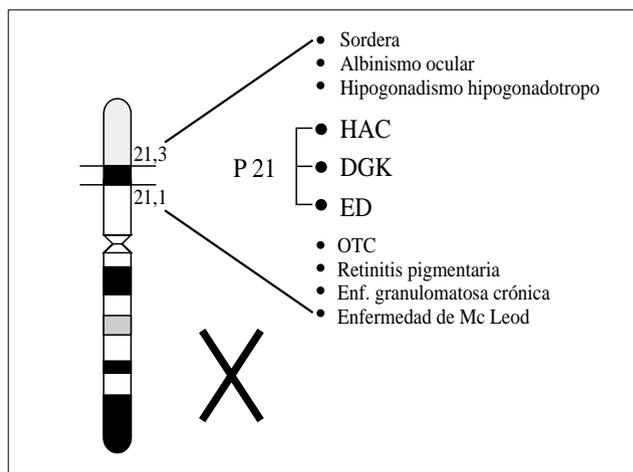


Figura 6. Diagrama donde se muestra la delección de la banda Xp-21.2 que tenía el paciente. Se han resaltado en negrita los genes perdidos y se han representado los genes vecinos proximales y distales más importantes de las regiones 21.1 y 21.3. HAC. Gen de la hipoplasia adrenal congénita. GK. Gen del enzima glicerol-quinasa. ED. Gen responsable de la enfermedad de Duchenne. OTC. Gen del enzima ornitín-transcarbamilasa.

dades aparecen de forma aislada, un paciente que presente cualquiera de ellas puede tener asociada alguna de las otras dos, habiéndose publicado combinaciones de déficit de glicerol-quinasa e hipoplasia suprarrenal congénita^(7,8), y de las tres juntas^(3,6,9-11). Como el gen que codifica la enzima glicerol-quinasa se encuentra entre las otros dos, pueden encontrarse asimismo, pacientes con una enfermedad de Duchenne y un déficit de esa enzima, por lo que este síndrome ha sido también denominado como déficit complejo de glicerol-quinasa⁽¹²⁾.

En la mayoría de los casos publicados hasta la fecha, el diagnóstico de estas asociaciones ha sido realizado tardíamente con el paso del tiempo a medida que se han ido manifestando clínicamente las diferentes patologías. En todos ellos, los primeros síntomas han estado en relación con síndromes pierde-sal que traducían una alteración de las glándulas suprarrenales, realizándose el diagnóstico tras descartar otras causas más frecuentes de fallo suprarrenal en el período neonatal, como las debidas a hiperplasia suprarrenal congénita, o las producidas por déficit aislados de mineralocorticoides.

En nuestro paciente la primera manifestación clínica fue también debida a un fallo suprarrenal global. En este caso el diagnóstico diferencial debía realizarse con formas de hiperplasia suprarrenal congénita que afectaran de manera concomitante la producción de glucocorticoides, de mineralocorticoides y de esteroides sexuales, como las deficiencias de citocromo p-450-desmolasa o de 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, en cuyo caso el niño debiera haber nacido con genitales externos feminizados. Igualmente quedó excluida la deficiencia de 21-hidroxilasa dada la normalidad de los niveles de 17-OH-progesterona. En consecuencia, parecía claro que el fallo suprarrenal global era debido a una hipoplasia suprarrenal congénita.

Aunque raro (se han publicado unos 30 casos)⁽¹²⁾, este pro-

ceso es más frecuente que lo comunicado en las diversas publicaciones, puesto que algunos sujetos fallecen al no ser diagnosticados correctamente y tratados de manera adecuada⁽¹³⁾. Por eso, algunos autores^(14,15) han intentado llamar la atención sobre aspectos dismórficos faciales que pudieran ser característicos de este síndrome y facilitar su diagnóstico precoz. Son: línea media en reloj de arena, hipertelorismo, fisuras palpebrales redondeadas, lóbulos auriculares aplanados y boca en V invertida. Wise y cols., repasando 17 casos de los publicados hasta ese momento, los encontraron en cuatro⁽¹⁵⁾. Nuestro paciente, no obstante, no presentaba ninguno de estos rasgos; quizá lóbulos auriculares algo planos pero no demasiado llamativos, como puede verse en la figura 2, por lo que sus rasgos faciales no ayudaron a realizar el diagnóstico. Algunos de estos niños tienen también anomalías genitales, y desarrollan posteriormente retraso mental, osteoporosis e hipoprecimiento⁽¹⁵⁾.

Por otra parte, nuestro enfermo presentó una gran elevación en las cifras de CK. Una biopsia muscular mostró una ausencia completa de distrofina. Ello afirmaba inequívocamente un diagnóstico de miopatía tipo Duchenne, enfermedad que habitualmente es descubierta hacia el segundo año de vida cuando los niños comienzan a deambular, y aún más tarde. Característicamente esta enfermedad se hereda de manera recesiva ligada al cromosoma X. Por ello, y al asociarse a una hipoplasia adrenal, indujo a realizar un estudio genético que demostró una delección de Xp-21.

En ella está incluido el gen que codifica la enzima glicerol-quinasa, por lo que el paciente debía presentar una pseudohipertrigliceridemia, como así fue. La constatación de una hipertriglicerolemia y de una hipergliceroluria confirmó indirectamente el diagnóstico de ese déficit enzimático. Si bien esta alteración puede ser asintomática y encontrarse en sujetos sanos⁽¹⁶⁾, en su forma juvenil puede provocar cuadros de vómitos inco-

ercibles, somnolencia y acidosis metabólica relacionados con ingesta de grandes cantidades de grasas. Estas descompensaciones metabólicas pueden también precipitar un fracaso suprarrenal agudo⁽¹⁷⁾. Debido a ello, es importante restringir las grasas en estos enfermos y evitar fármacos con excipientes grasos.

Además, aunque clínicamente no se han detectado otras anomalías en este niño, deberá ser periódicamente monitorizado con el objeto de diagnosticar posibles alteraciones producidas por defectos de otros genes contiguos situados distalmente al de la hipoplasia adrenal congénita, como el que condiciona la enfermedad de Aland o síndrome de Forsius-Eriksson, que consiste en un tipo de ceguera nocturna o albinismo ocular⁽¹⁸⁾, el que produce una forma de sordera⁽¹⁹⁾, el que conduce a un hipogonadismo hipogonadotropo⁽²⁰⁾, u otras más ocasionadas por nuevos genes que se vayan descubriendo en esa región⁽²¹⁾.

Si bien nuestro paciente no tenía perdidos más genes proximales al de la distrofina, este síndrome puede también asociarse a otros procesos como el déficit de ornitil transcarbamilasa, a una forma de retinitis pigmentaria, a la enfermedad granulomatosa crónica, etc., puesto que estos genes están situados proximalmente a la región Xp-21, y ocasionalmente incluirse en grandes deleciones contiguas a dicha zona (Fig. 6).

Este síndrome puede diagnosticarse intraútero determinando los niveles de glicerol-quinasa en las células del líquido amniótico, que estarán ausentes. También pueden medirse los niveles de glicerol, que estarán elevados. Está indicado el diagnóstico prenatal en familias que hayan tenido algún hijo afectado⁽¹²⁾.

Indudablemente, nuestro caso debe ser incluido dentro del grupo de procesos descritos por Schmickel⁽¹⁾ como «síndrome de deleción de genes contiguos». La ausencia de deleción en su madre nos induce a pensar que la mutación en el niño pueda haberse producido «de novo».

Bibliografía

- Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986; **109**:231-241.
- Ramos Fuentes FJ, Olivares López JL, Bueno Sánchez M. Síndromes de genes contiguos. XXVI Reunión Nacional de la AEP. Libro de Actas I: 25-29. *An Esp Pediatr* 1996.
- Cole DE, Clarke LA, Riddell DC, Samson KA, Seltzer WK, Salisbury S. Congenital adrenal hypoplasia, Duchenne muscular dystrophy, and glycerol-kinase deficiency: Importance of laboratory investigation in delineating a contiguous gene deletion syndrome. *Clin Chem* 1994; **11**:2099-2103.
- Francke U, Harper JF, Darras DT y cols. Congenital adrenal hypoplasia, miopathy, and glycerol-kinase deficiency: molecular genetic evidence for deletions. *Am J Hum Genet* 1987; **40**:212-227.
- McCabe ERB, Towbin J, Chamberlain J y cols. Complementary DNA probes for the Duchenne muscular dystrophy locus demonstrate a previously undetectable deletion in a patient with dystrophy myopathy, glycerol-kinase deficiency, and congenital adrenal hypoplasia. *J Clin Invest* 1989; **83**:95-99.
- Stuhrmann M, Heilbronner H, Reis A, Wegner RD, Fischer P, Schmidtko J. Characterization of a Xp-21 microdeletion syndrome in a 2 year-old boy with muscular dystrophy, glycerol-kinase deficiency and adrenal hypoplasia congenita. *Hum Genet* 1991; **86**:414-415.
- Oleesky DA, Hakeem V. Congenital adrenal hypoplasia and glycerol-kinase deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1989; **78**:893-895.
- Bartley JA, Miller DK, Hayford JT, McCabe ERB. Concordance of X-linked glycerol-kinase deficiency with X-linked congenital adrenal hypoplasia. *Lancet* 1992; **II**:733-736.
- Dumgerg DB, Pembrey M, Pearson P y cols. Deletion on the X chromosome detected by direct DNA analysis in one of two unrelated boys with glycerol-kinase deficiency, adrenal hypoplasia and Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1986; **I**:585-587.
- Guggenheim MA, McCabe ERB, Roig M y cols. Glycerol-kinase deficiency with neuromuscular skeletal and adrenal abnormalities. *Ann Neurol* 1980; **7**:441-449.
- Bartley JA, Shivanand P, Davenport S, Goldstein D, Pickens J. Duchenne muscular dystrophy, glycerol-kinase deficiency and adrenal insufficiency associated with Xp-21 interstitial deletion. *J Pediatr* 1986; **108**:189-192.
- McCabe ERB. Disorders of glycerol metabolism. En: Scriver et al. (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. McGraw Hill Eds. New York, 1996; **48**:1631-1652.
- Kohlschütter A, Willig HP, Schlamp D y cols. Infantile glycerol-kinase deficiency. A condition requiring prompt identification: clinical biochemical and morphological findings in two cases. *Eur J Pediatr* 1987; **146**:575-581.
- Wise JE, Matalon R, Morgan MM, McCabe E. Phenotypic features of patients with congenital adrenal hypoplasia and glycerol-kinase deficiency. *AJDC* 1987; **141**:744-747.
- Scherleue A, Greenberg F, McCabe ERB. Dysmorphic features in patients with glycerol-kinase deficiency. *J Pediatr* 1995; **126**:764-767.
- Goussault Y, Turpin E, Neel D y cols. Pseudohypertriglyceridemia caused by hyperglycerolemia due to congenital enzyme deficiency. *Clin Chem Acta* 1982; **123**:269-274.
- Ginns EI, Barranger JA, McClean SW y cols. A juvenile form of glycerol-kinase deficiency with episodic vomiting, acidemia and stupor. *J Pediatr* 1984; **104**:734-736.
- Welewer RG, De-Ann Pillers M, Berkley RP. Aland island eye disease (Forsius-Eriksson syndrome) associated with contiguous deletion syndrome at X-21. Similarity to incomplete congenital stationary night blindness. *Arch Ophthalmol* 1989; **107**:1170-1179.
- Zachmann M, Fuchs E, Prader A. Progressive high frequency hearing loss: an additional feature in the syndrome of congenital adrenal hypoplasia and gonadotrophin deficiency. *Eur J Pediatr* 1991; **151**:167-169.
- Muscattelli F, Strom TM, Walker AP y cols. Mutations in DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994; **372**:672-676.
- Ferrero GB, Franco B, Jill Roth E y cols. An integrated physical and genetic map of a 35 Mb region on chromosome Xp-22.3 Xp-21.3. *Human Molecular Genetics* 1995; **4**:1821-1827.