

I. Arroyo Carrera<sup>1</sup>, A.R. Barrio Sacristán<sup>1</sup>,  
F.J. Romero Sala<sup>1</sup>, A. López Lafuente<sup>1</sup>,  
A. Villa Milla<sup>2</sup>

*An Esp Pediat* 1998;48:412-414.

### Introducción

El cromosoma 22 se asocia con varias anomalías estructurales bien conocidas: la traslocación balanceada t(11;22) es la más frecuente no robertsoniana en humanos y se asocia con fracaso reproductivo, la tetrasomía 22q11 se encuentra en los pacientes con síndrome del ojo de gato, el cromosoma en anillo presenta gran variabilidad fenotípica en relación con la longitud del segmento deleciónado y la deleción o microdeleción 22q11 define el CATCH-22. Sin embargo, existen muy pocos casos descritos en la literatura con deleciones terminales de su brazo largo<sup>(1-8)</sup>.

Presentamos un paciente con una deleción 22q13.1 de la que no existen casos previos publicados en España y revisamos la literatura con especial énfasis en los datos sobre correlación fenotipo-genotipo y la definición de la región crítica de este síndrome.

### Caso clínico

Varón, producto de la primera gestación espontánea de una madre de 34 años de edad con antecedente de esterilidad. No consanguinidad. No historia familiar de alteraciones cromosómicas ni malformaciones. Embarazo controlado de curso normal, no ingesta o contacto con fármacos o teratógenos conocida. Serología de infección congénita negativa. Parto hospitalario, espontáneo, eutócico, a las 38 semanas de edad gestacional. Apgar 1' = 9; 5' = 10.

Antropometría al nacimiento: Peso 2.555 g (P 10-25). Talla 48 cm (P 50). Perímetro cefálico 34 cm (P 50-75). Rasgos fenotípicos menores faciales: raíz nasal hundida con discreto hipertelorismo, filtrum largo y leve implantación baja de orejas (Fig. 1) y distales de miembros: dedos de manos y pies anchos y toscos con pliegues palmares profundos (Fig. 2). Anomalías asociadas: ureterohidronefrosis bilateral secundaria a válvulas de uretra posterior confirmadas quirúrgicamente, hipospadias balánico y hemivértebra incompleta D10 desplazada anteriormente. Desde el punto de vista neurológico marcada hipotonía

## Deleción terminal 22q: Descripción de un caso y revisión de la literatura



**Figura 1.** Fotografía clínica del aspecto facial del paciente.

con retraso psicomotor profundo, a los 3 años de vida afectación motora muy severa sin sostén cefálico completo y del lenguaje expresivo emitiendo únicamente sonidos guturales. El perímetro cefálico creció progresivamente en los primeros meses de vida con ganancia de percentiles en la curva hasta los 7 meses (P 90-97) con posterior regresión espontánea (P 25-50 a los 18 meses de vida manteniéndose posteriormente en los mismos percentiles). TAC cerebral a los 13 meses de vida: dilatación de los ventrículos cerebrales con signos de atrofia córtico-subcortical. Crecimiento ponderoestatural normal para su edad.

<sup>1</sup>Sección de Neonatología. Hospital "San Pedro de Alcántara". Cáceres. <sup>2</sup>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

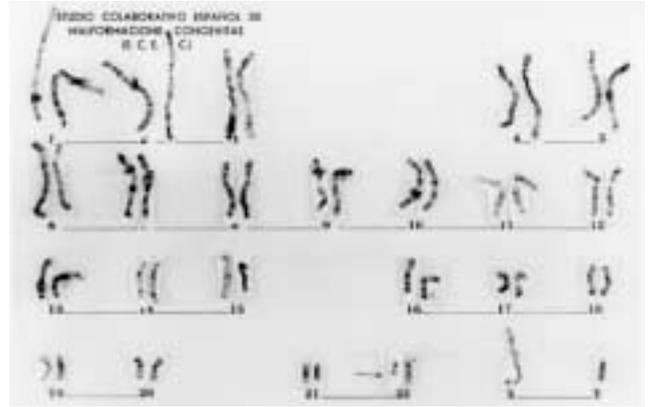
Correspondencia: Ignacio Arroyo Carrera. Sección de Neonatología. Hospital "San Pedro de Alcántara". Avda. Millán Astray s/n. 10003 Cáceres.

Recibido: Agosto 1997

Aceptado: Diciembre 1997



**Figura 2.** Mano y pie del paciente donde se observan los dedos anchos y toscos.



**Figura 3.** Cariotipo del propositus.

Cariotipo: 46, XY, del(22) (q13.1-qter) (Fig. 3). Cariotipo de los padres normal.

## Discusión

Existen en la literatura por nosotros revisada trece casos con delación terminal 22q<sup>(1-8)</sup>. Los primeros seis casos publicados<sup>(1-6)</sup> son descripciones clínicas de los pacientes. Nesslinger et al<sup>(7)</sup> describen 7 pacientes que incluyen el último caso publicado previamente<sup>(6)</sup> realizando estudio molecular de los mismos. El caso más reciente descrito<sup>(8)</sup> tiene un gran interés para la definición del síndrome, por tratarse de una microdelación subtelomérica no detectable en el cariotipo.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes (Tabla I) incluyen retraso psicomotor con marcada hipotonía y severo retraso en el lenguaje expresivo, y crecimiento normal o acelerado, hallazgo muy poco frecuente en los síndromes con delación que suelen cursar con retraso de crecimiento. Estos hallazgos están presentes en todos los pacientes descritos.

Existen otros hallazgos descritos en un porcentaje elevado de casos (orejas displásicas y/o mal implantadas, 71,4% incluyendo nuestro caso, pliegues epicánticos 57,1%, dolicocefalia 50% y ptosis 28,6%), que conforman una dismorfia facial, descrita como característica del síndrome<sup>(7)</sup>, aunque se trata de malformaciones menores frecuentes en múltiples patrones malformativos.

Hay otras manifestaciones clínicas sólo descritas en un número pequeño de pacientes que no podemos incluir dentro del síndrome, al menos hasta que haya un mayor número de casos descritos. Entre ellas incluimos los dedos anchos y toscos presentes en nuestro paciente ya descritos previamente en otro caso<sup>(3)</sup>. Hemos de destacar la presencia en nuestro paciente de anomalías genitourinarias, válvulas de uretra posterior e hipospadias, no descritas previamente aunque uno de los casos que presenta un complejo de Goldenhar tenía una ureterohidronefrosis bilateral con reflujo vesicoureteral severo sin obstrucción distal<sup>(2)</sup>.

Al igual que nuestro paciente en doce<sup>(2-8)</sup> de los trece casos

descritos previamente se trataba de una delación *de novo*, el restante es resultado de una recombinación meiótica de una inversión pericéntrica materna<sup>(1)</sup> y otro paciente, como se cita previamente, presenta un complejo de Goldenhar típico siendo los padres fenotípicamente normales así como sus cariotipos<sup>(2)</sup>. El punto de rotura está, como en nuestro caso, en la banda más distal 22q13 en diez de los pacientes<sup>(2,4-8)</sup> encontrándose más proximal (22q12) en los dos restantes<sup>(1,3)</sup>.

La mínima región común (región crítica) en siete pacientes con delación 22q13.3 a los que se realizó estudio molecular<sup>(7)</sup> se extendía desde el locus D22S94 hasta una región distal al gen de arilsulfatasa A (ARSA), cuya sonda de reconocimiento era la más distal localizada en dicho momento en el brazo largo del cromosoma 22.

El gran tamaño de esta región crítica hacía imposible la búsqueda de genes involucrados en el síndrome, pero la aparición del paciente NT<sup>(8)</sup> con retraso mental y del lenguaje expresivo, sin anomalías faciales y portador de una microdelación subtelomérica ha permitido la identificación molecular de la misma<sup>(9-10)</sup> encontrándose el punto de rotura dentro de D22S163, locus distal a ARSA. La clonación de la secuencia del punto de rotura ha demostrado su reparación por repeticiones teloméricas, demostrándose la localización terminal de la microdelación<sup>(10)</sup>. El orden de los locus terminales de 22q conocidos es ARSA-D22S163-ACR-telómero. Se ha demostrado la delación de ACR en el paciente NT referido y también en todos los pacientes con delaciones terminales de 22q que han podido ser analizados<sup>(10)</sup>, lo que refuerza que en la microdelación encontrada en el paciente NT se encuentran los genes críticos para las manifestaciones presentes en todos los pacientes descritos, el retraso mental y del lenguaje. En esta región terminal de 130 kb del 22q debe haber al menos uno o dos genes además del ACR identificado que serán los responsables de las referidas manifestaciones clínicas porque el ACR, serin proteasa presente en el acrosoma de la cabeza espermática, no debe estar relacionado con las mismas<sup>(10)</sup>.

Puede postularse que las demás manifestaciones fenotípicas del síndrome, si es que forman parte del mismo, son consecuencia

Tabla I Manifestaciones clínicas de los casos publicados

Manifestación clínica	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	%
Bajo peso	?	-	?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	?	-	0
Edad gestacional a término	?	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	100
Retraso psicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Hipotonía	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	100
Macrocefalia	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	35,7
Dolicocefalia	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	50
Dilatación ventrículos cerebrales	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	42,9
Convulsiones	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	21,4
Talla > P 95	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	21,4
<b>Rasgos dismórficos faciales:</b>															
Ptosis	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	28,6
Angulación superior de aperturas palpebrales y micrognatia	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,1
Angulación inferior de aperturas palpebrales	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	7,1
Epicanto	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	57,1
Orejas displásicas y/o mal implantadas	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	71,4
<b>Anomalías de extremidades:</b>															
Pliegue simiesco	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	14,3
Sindactilia	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	14,3
Dedos anchos	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	14,3
Pie en mecedora	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,1
Alteraciones esqueléticas	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	14,3
Anomalías génito-urinarias	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	14,3
Caso 1: Watt et al. 1985 (referencia bibliográfica nº 1)															
Caso 2: Herman et al. 1988 (referencia bibliográfica nº 2)															
Caso 3: Kirshenbaum et al. 1988 (referencia bibliográfica nº 3)															
Caso 4: Romain et al. 1990 (referencia bibliográfica nº 4)															
Caso 5: Narahara et al. 1992 (referencia bibliográfica nº 5)															
Caso 6: Phelan et al. 1992 (referencia bibliográfica nº 6)															
Casos 7-12: Nesslinger et al. 1994 (referencia bibliográfica nº 7)															
Caso 13: Flint et al. 1995 (referencia bibliográfica nº 8)															
Caso 14: Nuestro paciente															

de genes situados proximalmente a la microdelección aunque en los siete casos con estudio molecular<sup>(7)</sup> no se encontró correlación entre la severidad del fenotipo y la extensión proximal de la delección.

Hemos de tener en cuenta esta alteración cromosómica dentro de la etiología del retraso mental.

## Bibliografía

- Watt JL, Olson IA, Johnston AW, Ross HS, Couzin DA, Stephen GS. A familial pericentric inversion of chromosome 22 with a recombinant subject illustrating a «pure» partial monosomy syndrome. *J Med Genet* 1985; **22**:283-287.
- Herman GE, Greenberg F, Ledbetter DH. Multiple congenital anomaly/mental retardation(MCA/MR) syndrome with Goldenhar complex due to a terminal del(22q). *Am J Med Genet* 1988; **29**:909-915.
- Kirshenbaum G, Chmura M, Rhone DP. Long arm deletion of chromosome 22. *J Med Genet* 1988; **25**:780.
- Romain DR, Goldsmith J, Cairney H, Columbano-Green LM, Smythe

- RH, Parfitt RG. Partial monosomy for chromosome 22 in a patient with del(22) (pter(q13.1::q13.33(qter). *J Med Genet* 1990; **27**:588-589.
- Narahara K, Takahashi Y, Murakami M et al. Terminal 22q deletion associated with a partial deficiency of arylsulphatase A. *J Med Genet* 1992; **29**:432-433.
- Phelan MC, Thomas GR, Saul RA et al. Cytogenetic, biochemical, and molecular analyses of a 22q13 deletion. *Am J Med Genet* 1992; **43**:872-876.
- Nesslinger NJ, Gorski JL, Kurczynski TW et al. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. *Am J Hum Genet* 1994; **54**:464-472.
- Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 1995; **9**:132-140.
- Ning Y, Rosenberg M, Biesecker LG, Ledbetter DH. Isolation of the human chromosome 22q telomere and its application to detection of cryptic chromosomal abnormalities. *Hum Genet* 1996; **97**:765-769.