

Síndrome de Phelan McDermid: descripción de cinco pacientes e informe del primer caso descrito en gemelas siamesas

Phelan McDermid Syndrome: five patients description and report on the first case described in conjoined twins

Méd. Ivana Canonero^{ab}, Méd. Cecilia Montes^{ab}, Biól. Alicia Sturich^{ab}, Lic. Mariana Boterón^a, Bioq. Mariana Asinari^a, Dr. Eduardo Cuestas^{cd} y Dra. Norma Rossi^{ab}

RESUMEN

El síndrome de Phelan McDermid es producido por una pérdida de material genético, en un cromosoma del par 22, a nivel de la banda q13.3.

Se describieron cinco pacientes con deleción 22q13.3 para correlacionar genotipo-fenotipo y comunicar el primer caso descrito en gemelas siamesas. Se registraron antecedentes perinatales, psicomotores, conducta, lenguaje y presencia de dismorfias. Se realizó cariotipo e hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para región crítica 22q13.3.

Presentaron hipotonía, dismorfias menores, retraso madurativo y retraso o ausencia del lenguaje. Se confirmó deleción 22q13.3 en los cinco pacientes, encontrándose una deleción en dos casos y un anillo del cromosoma 22 en tres, siendo uno con línea pura, y las siamesas, con mosaicismo, con una línea celular normal.

En pacientes con clínica sugestiva y fenotipo evocador de síndrome velo-cardio-facial, se debe realizar cariotipo y FISH para región crítica 22q11.2 con sonda control 22q13.3, para detectar la deleción del Síndrome de Phelan McDermid.

Palabras clave: *síndrome de deleción 22q13.3, retraso del desarrollo, ausencia de lenguaje, hipotonía.*

SUMMARY

Phelan McDermid Syndrome is caused by the loss of genetic material in a chromosome from pair 22, at the band q13.3.

We describe five patients with deletion 22q13.3 in order to establish a genotype-phenotype association, and report the first case described in conjoined twins.

We analyzed the perinatal history, psychomotor behavior, language, and the presence of minor dysmorphism. Karyotypes and *in situ* hybridization (FISH) for critical region 22q13.3 were performed to all patients.

There were hypotonia, developmental delay, and delay or absence of language. A 22q13.3 deletion was detected in all patients described, two cases had a deletion and the other three had a ring of chromosome 22, one in a pure cell line, while the twins presented mosaicism.

Karyotype and FISH for 22q11.2 critical region should be performed, with 22q13.3 control probe to detect the deletion of Phelan McDermid syndrome in all patients with clinical phenotype suggestive and evocative of velo-cardio-facial syndrome.

Key words: *22q13.3 deletion syndrome, developmental delay, absent speech, hypotonia.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e50>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Phelan McDermid, descrito en 1988 por Phelan et al,¹ es conocido también como deleción 22q13.3 o monosomía 22q13.3, y presenta un trastorno causado por la pérdida de material genético en el extremo terminal del brazo largo de un cromosoma del par 22, a nivel de la banda 22q13.3.^{2,3} Esta pérdida puede deberse a una deleción,^{2,4,5} una translocación desbalanceada,² o a la formación de un anillo del cromosoma 22. El 80% de las deleciones se producen de novo,⁶ aunque un 10% resultan de una translocación parental y encierran un mayor riesgo de recurrencia.²

Esta entidad se caracteriza por hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo, ausencia o grave retraso en la adquisición del lenguaje, autismo y dismorfias menores.^{2,3,7}

El diagnóstico se realiza mediante estudio citogenético, hibridación *in situ* fluorescente (FISH), hibridación genómica comparada (HGC), MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*) o microarrays.

Nuestro objetivo fue intentar correlacionar genotipo y fenotipo en cinco pacientes con deleción 22q13.3, agrupar las características distintivas y comunicar el primer caso diagnosticado, en gemelas siamesas.

- Servicio de Genética Médica, Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba.
- Cátedra de Genética Médica. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.
- Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba.
- Cátedra de Estadística Médica. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

Correspondencia:

Méd. Ivana Canonero: ivanacanonero@hotmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-10-2011

Aceptado: 1-2-2012

CASOS CLÍNICOS

Se presentan casos clínicos asistidos en el Servicio de Genética Médica del Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, desde el año 2004 hasta el 2010.

Se incluyeron pacientes que presentaron sospecha clínica de síndrome velo-cardio-facial (VCF), con hipotonía, retraso del desarrollo y del lenguaje, a los que se les realizó FISH para microdelección en la banda 22q11.2, con una sonda control en la banda 22q13.3.

Las variables en estudio fueron: sexo, edad al diagnóstico, antecedentes perinatólogicos, parámetros de crecimiento, desarrollo, conducta, fenotipo, resultados de estudios complementarios, cariotipo y FISH para la región 22q13.3.

Se realizó cariotipo con bandeado G y FISH a todos los pacientes y a los progenitores de los casos en que se confirmó la delección 22q13.3.

Para la técnica de FISH, se empleó una sonda locus específica, para identificar la región crítica 22q13.3, de laboratorios Abbott Molecular Inc. (LSI ARSA, región 22q13.3 espectro verde y LSI TUPLE1, región 22q11.2 espectro naranja como sonda control). Se registró el patrón de señales fluorescentes y se estableció un patrón de dos señales verdes y dos anaranjadas como patrón normal, en tanto que el patrón de una señal verde y dos anaranjadas se estableció como patrón anormal indicador de pérdida de material en la región crítica 22q13.3.

El estudio contó con la aprobación del Comité Hospitalario de Ética de la Investigación, y con el consentimiento de los padres. Se asegura la confidencialidad de los datos según normas nacionales e internacionales.

De un total de 287 pacientes evaluados por fenotipo evocador de síndrome VCF, solamente en 5 pacientes se diagnosticó una delección 22q13.3, a través de la sonda control del FISH 22q11.2.

Cuatro de los 5 pacientes fueron mujeres y las edades al momento del diagnóstico fueron de 2 a 3,5 años.

Todos los pacientes presentaron hipotonía al nacimiento, retraso del desarrollo y trastorno de succión en los primeros meses. Hubo ausencia del lenguaje en 3 pacientes y retraso en su adquisición, en los otros 2. Un paciente resultó hiperactivo, con conducta autista y otro presentó movimientos estereotipados. Sólo 3 pacientes lograron la deambulación, aunque retrasada, y luego de los 24,7 meses.

No hubo consanguinidad ni antecedentes familiares de retraso mental en ningún caso. El intervalo de edad materna fue de 22-34 años y la edad paterna de 24-35 años.

Las siamesas nacieron prematuras de 35 semanas de gestación, pesando entre ambas, 4,600 kg al nacer. Nacieron unidas por el tórax, desde el borde inferior del manubrio esternal hasta por debajo del ombligo, con pericardio común y ductus arterioso permeable, con cavidades cardíacas

FIGURA 1: Cariotipo que evidencia delección terminal del brazo largo del cromosoma 22 (del 22q) en la paciente (RV)

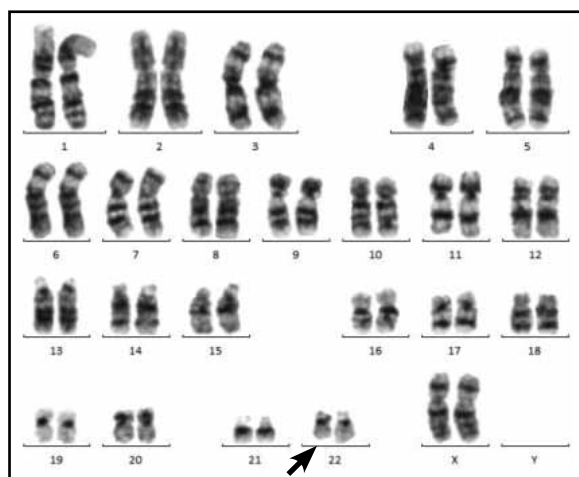


FIGURA 2: FISH que evidencia delección de región crítica 22q13.3 (dos señales anaranjadas y una sola señal verde) en el paciente (MB)

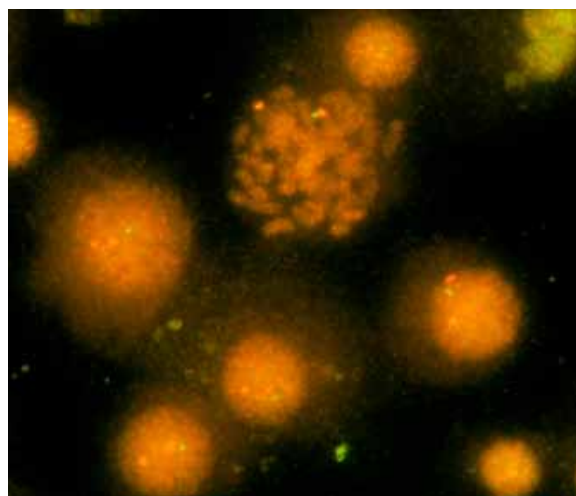


TABLA 1: *Descripción de pacientes con delección 22q13.3*

	Pacientes				
	RV	MB	FG	GA	GC
Sexo (M: masculino / F: femenino)	F	M	F	F	F
Edad (años)	8	2	3	17	17
Perinatal					
RN término	+	+	+	-	-
RCIU	-	-	-	-	-
Parto por cesárea	+	+	+	+	+
Parto podálico	-	+	+	-	-
Siameses toracófagos	-	-	-	+	+
Desarrollo neurológico					
Hipotonía	+	+	+	+	+
Trastorno de succión	-	+	+	+	+
Retraso madurativo	+	+	+	+	+
Retraso del lenguaje	+	+	+	+	+
Ausencia del lenguaje	+	+	+	-	-
Macrocefalia	+	-	+	-	-
Microcefalia	-	+	-	+	+
Hiperactividad/autismo/convulsiones	+	-	-	-	-
Movimientos estereotipados	-	-	+	-	-
Control de esfínteres	-	-	-	+	+
Labilidad emocional	-	-	-	+	-
Dismorfias					
Dolicocefalia	+	-	-	-	-
Frente amplia	+	+	-	+	+
Epicanto	+	+	+	-	-
Hipertelorismo	+	+	-	-	-
Estrabismo	-	+	+	-	-
Orejas displásicas	+	+	-	+	+
Nariz de punta bulbosa	+	+	-	+	+
Filtrum corto	+	-	-	+	+
Paladar alto	-	+	-	+	+
Micrognatia	-	+	-	+	+
Dedos largos	-	+	-	+	+
Pliegues profundos	+	-	-	-	-
Talones procidentes	+	+	-	-	-
Hiperlaxitud articular	+	-	-	-	-
Hiperpigmentación	+	-	-	-	-
Manos y pies grandes	+	-	-	-	-
Crecimiento acelerado	+	-	+	-	-
Crecimiento retrasado	-	+	-	+	+
Trastornos asociados					
Reflujo gastroesofágico	+	+	-	-	-
Ectasia pielocalicial derecha	-	+	-	-	-
Agnesia renal izquierda	-	+	-	-	-
Criptorquidia bilateral	-	+	-	-	-
Infecciones recurrentes	+	-	-	-	-
Reflujo vesicoureteral bilateral	-	-	+	-	-
Leucoencefalomalacia periventricular	-	-	+	-	-
Afinamiento cuerpo calloso	+	-	-	+	+
Dilatación III ventrículo	-	-	-	+	+
Dilatación ventrículos laterales	+	-	-	-	-

normales e independientes. Los hígados se mantenían unidos en la línea media, con vías biliares independientes. Fueron separadas quirúrgicamente en el Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, en el año 1994, a los 10 meses de vida, presentando en la actualidad 17 años de edad. Estas pacientes, lograron la deambulacion a partir de los dos años, desarrollaron un lenguaje con palabras aisladas y con adaptación curricular terminaron la escuela primaria. Controlaron esfínteres a los 8 años de edad y desarrollaron menarca a los 12 años. En la RMN presentaron hipoplasia del cuerpo caloso, con dilatación del III ventrículo.

FIGURA 3: Hermanas siamesas toracófagas (AG)/(CG) con delección 22q13.3. en la actualidad



En la *Tabla 1* figuran las demás características de los pacientes y trastornos asociados.

Los cariotipos (*Tabla 2*) evidenciaron delección 22q terminal (*Figura 1*) en dos pacientes (RV y FG), y anillo del cromosoma 22 en tres, siendo uno de línea celular pura (MB) y en las siamesas (GA y GC) con presencia de dos líneas celulares, una normal, y otra línea con un anillo del cromosoma 22.

Los cariotipos de los padres resultaron normales en todos los casos.

Con técnica de FISH, se confirmó delección de la región crítica 22q13.3 (*Figura 2*) en los cinco pacientes descriptos.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que reporta, según nuestro conocimiento, la presencia de síndrome de Phelan Mcdermid en gemelas siamesas.

En relación a los otros pacientes de nuestra serie, estas hermanas tuvieron una clínica más leve, atribuible, quizás, al mosaicismo de la delección, aunque no se logró determinar si las variaciones en el tamaño de la delección en los distintos niños, influyó en la expresión clínica, ya que con las técnicas diagnósticas empleadas no se puede determinar el tamaño del segmento deleccionado.

Al igual que en otras series publicadas,⁴ en todos nuestros pacientes la delección 22q13.3 fue diagnosticada fortuitamente tras buscar la delección 22q11.2 del síndrome VCF, debido a que ambas entidades comparten características comunes, y, además, la sonda locus específica para la región crítica 22q11.2 marca también la región 22q13.3 como sonda locus control.

Como los estudios en los padres de los pacientes resultaron normales, las delecciones se interpretaron como de novo.

Nuestra serie mostró un fenotipo clínico común (*Tabla 1*) presentando monosomía en línea pura o mosaicismos, al igual que los casos informados previamente.^{2,3,7-12}

TABLA 2: Características citogenéticas y moleculares (FISH) de los pacientes

Pacientes	Citogenética	FISH
RV	46,XX, del(22)(q13.1q13.31)	ish del (22)(q13.3q13.3)(ARSA-)
MB	46,XY,r(22),	ish del (22)(q13.3q13.3)(ARSA-)
FG	46,XX, del(22)(q13.1q13.31)	ish del (22)(q13.3q13.3)(ARSA-)
GA	46,XX[66]/46,XX;r(22)[34],	ish 22q13.3 (ARSA x 2) [344] / del (22)(q13.3q13.3)(ARSA-) [75]
GC	46,XX[72]/46,XX;r(22)[28],	ish 22q13.3 (ARSA x 2) [341] / del (22)(q13.3q13.3)(ARSA-) [75]

del (delección); r (anillo); ish (hibridación *in situ*).

Al igual que JJ Luciani,¹⁰ que compara pacientes con r(22), y con deleción 22q13.3, al comparar nuestros dos pacientes con la deleción (RV)/(FG), con los 3 pacientes con r(22) (MB), (AG), (CG), no encontramos diferencias en cuanto a las características fenotípicas y del desarrollo, aunque coincidimos en las diferencias de los dos grupos en cuanto al crecimiento. Los pacientes con la deleción presentaron un crecimiento acelerado, con macrosomía, que llevó a descartar en uno de ellos síndrome de Sotos [NSD1 5q35(-)], y el otro presentó macrocefalia (RV). Por el contrario, los pacientes con r(22) presentaron retraso del crecimiento y microcefalia (Tabla 1). Teniendo en cuenta lo anterior, habría que contemplar no solamente un crecimiento normal o acelerado, asociado a las deleciones, sino también un retraso del crecimiento, asociado con la presencia de anillos del cromosoma 22.¹³

Entre los diagnósticos diferenciales³ figuran: síndrome VCF, Williams, Prader Willi/Angelman, X frágil, TRF, Smith-Magenis, FG y síndrome de Sotos.

Resulta dificultoso establecer una adecuada correlación entre el tamaño de la deleción y el fenotipo,¹⁴ debido a que pacientes con igual pérdida presentan diferente gravedad. Esto podría deberse a factores epigenéticos o a variaciones en la secuencia alélica, que ante una deleción pueden tener diferentes efectos en la expresión.¹⁴ Solo cuando se comuniquen más pacientes, y en la medida en que se logre determinar el tamaño de la deleción, con técnicas de HGC, microarrays, o MLPA, se podrá establecer el papel que juegan los genes que contribuyen al fenotipo de la deleción 22q13.3.

CONCLUSION

En pacientes que reúnen las características del síndrome, como hipotonía neonatal, retraso madurativo, ausencia o grave compromiso del lenguaje, autismo, dismorfias menores, y semejanza con VCF, debe realizarse, además del cario-

tipo, FISH para la región 22q13.3, CGH, MLPA, o microarrays, con el fin de detectar la deleción, determinar su tamaño, establecer la correlación genotipo-fenotipo y conocer la incidencia real del síndrome. De especial interés sería realizar estas técnicas en gemelos siameses, a fin de establecer una eventual relación entre ambos eventos. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Phelan MC, Rogers RC, Stevenson RE. A de novo terminal deletion of 22q. *Am J Hum Genet* 1988;43:A118.
2. Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2001;101(2):91-9.
3. Phelan MC. Review Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet J Rare Diseases* 2008;3:14.
4. Precht KS, Lese CM, Spiro RP, Huttenlocher PR, et al. Two 22q telomere deletions serendipitously detected by FISH. *J Med Genet* 1998;35(11):939-42.
5. Anderlid BM, Schoumans J, Anneren G, Tapia-Páez I, et al. FISH-mapping of a 100-Kb terminal 22q13 deletion. *Hum Genet* 2002;110(5):439-43.
6. Jeffries AR, Curran S, Elmslie F, Sharma A, et al. Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22. *Am J Med Genet A* 2005;137(2):139-47.
7. Nesslinger NJ, Gorski JL, Kuczynski TW, Shapira SK, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. *Am J Hum Genet* 1994;54(3):464-72.
8. Lindquist SG, Kirchoff M, Lundsteen C, Pedersen W, et al. Further delineation of the 22q13 deletion syndrome. *Clin Dysmorphol* 2005;14(2):55-60.
9. Phelan MC, Thomas GR, Saul RA, Rogers RC, et al. Cytogenetic, biochemical, and molecular analyses of a 22q13 deletion. *Am J Med Genet* 1992;43(5):872-6.
10. Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, et al. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 33 new observations. *J Med Genet* 2003;40(9):690-6.
11. Frizzley JK, Stephan MJ, Lamb AN, Jonas PP, et al. Ring 22 duplication/deletion mosaicism: clinical, cytogenetic, and molecular characterization. *J Med Genet* 1999;36(3):237-41.
12. Phelan MC, Brown EF, Rogers RC. Prenatal diagnosis of mosaicism for deletion 22q13.3. *Prenat Diagn* 2001;21(12):1100.
13. Jeffries AR, Curran S, Elmslie F, Sharma A, et al. Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22. *Am J Med Genet* 2005;137(2):139-47.
14. Ching TT, Maunakea AK, Jun P, Hong C, et al. Epigenome analyses using BAC microarrays identify evolutionary conservation of tissue-specific methylation of SHANK3. *Nat Genet* 2005;37(6):645-51.