

Deleción del brazo largo del cromosoma 4(q34→qter). Reporte del hallazgo citogenético de un caso.

Deletion of the long branch of the 4(q34→qter) chromosome. Report of cytogenetic finding in one case.

Marilyn del Sol González,^I Nereida González García,^{II} Denia Tasé Vila,^{III} Ursulina Suárez Mayedo,^{IV} Yohandra Calixto Robert.^V

Resumen

El síndrome de deleción del cromosoma 4q presenta un amplio rango de manifestaciones clínicas en el fenotipo, con una incidencia estimada 1:100 000 y un índice de mortalidad del 28 %. La severidad de las malformaciones varía ampliamente y depende del tamaño y la posición de la deleción en el cromosoma. El objetivo de este trabajo es describir el hallazgo citogenético de un niño de 11 años de edad con manifestaciones clínicas severas. La muestra proviene de la consulta de genética clínica del Hospital Juan Manuel Márquez. Se realizó el cariotipo en sangre periférica utilizando la micro técnica de cultivo de linfocitos y el bandeo GTG según técnicas estandarizadas en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica. Las 15 metafases analizadas mostraron un cariotipo masculino con una deleción terminal en el brazo largo del cromosoma 4 correspondiendo a la fórmula cromosómica 46, XY, del (4) (q34→qter) según el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética 2013. El estudio citogenético resultó de especial interés para la detección de un síndrome cromosómico raro.

Palabras clave: Síndrome de deleción del cromosoma 4q, estudio citogenético.

Abstract

The 4q chromosome deletion syndrome presents a wide range of clinical manifestations in phenotype, showing an estimated impact equal to 1:100 000 and 28 % mortality. The severity of malformations varies widely and depends of the deletion site size and position in the chromosome. The objective of this work is to describe the cytogenetic finding of an 11 years old boy with severe clinical manifestations. The sample was received from the clinical genetics consulting service of the Juan Manuel Márquez Hospital in Havana. The karyotype in peripheral blood was carried out by means of the lymphocytes culture technique and GTG banding following the standardized techniques applied in the Cytogenetics Laboratory of the National Center for Medical Genetics in Cuba. The 15 metaphases analyzed showed a male karyotype with a terminal deletion in the long branch of chromosome 4, corresponding to the chromosomal formula 46, XY, del (4) (q34→qter) according to the International System of Cytogenetic Nomenclature 2013. The cytogenetic study showed it to be particularly interesting for the detection of a rare chromosomal syndrome.

Keywords: 4q chromosome deletion syndrome, cytogenetic diagnosis.

^I Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba. E-mail: marilyndelsol@cngen.sld.cu.

^{II} Máster en Ciencias en Genética Médica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

^{IV} Técnico en Microbiología. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

^V Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

Introducción

Las aberraciones cromosómicas estructurales se caracterizan porque siempre existen puntos de ruptura del ADN que determinan rearrreglos lo suficientemente importantes para ser observados por las técnicas citogenéticas y las más importantes son no balanceadas, es decir, siempre el individuo afectado expresa en su fenotipo alguna anomalía cuya severidad depende del cromosoma involucrado y la magnitud del defecto.¹

Las deleciones son una aberración estructural que consiste en la pérdida de un fragmento del cromosoma, puede ser terminal si el fragmento distal es el que se pierde e intersticial si es un fragmento intermedio entre el centrómero y el extremo terminal del cromosoma.²

El síndrome de deleción 4q tiene un amplio rango de manifestaciones clínicas en el fenotipo. Ockey y colaboradores, en 1967, reportaron en este síndrome una incidencia estimada de 1/100 000 y un índice de mortalidad de 28 %. Las anomalías observadas más frecuentes incluye deficiencia mental (92 %), deficiencia en el crecimiento craneo facial primario (83 %), puente nasal ancho (94 %), rotación de las orejas (56 %), fisura del paladar y micrognatia (94 %), además de defectos congénitos del corazón (50 %), incluyendo defecto del septo ventricular. Durante el periodo neonatal los niños tienen dificultad respiratoria, hipotonía e incoordinación y un 50 % muere antes de los 15 meses de edad.^{2,3}

La severidad de las malformaciones en el individuo es muy variable y depende del tamaño y la posición de la deleción en el cromosoma, por lo que expertos plantean que en individuos con hallazgos físicos menores la banda comprometida es la 4(q34), no siendo así en casos con anomalías severas que la banda comprometida es la 4(q31). Sin embargo, la carencia de la delineación genómica de la región detectada citogenéticamente y la heterogenicidad de aberraciones cromosómicas impiden realizar la caracterización genotipo-fenotipo.³ La incidencia de la deleción terminal del cromosoma 4 es de una estimación muy baja y es por esto que existe un número limitado de reportes descritos.⁴

En este trabajo se describe el hallazgo citogenético en un niño de 11 años de edad con manifestaciones

clínicas severas asociadas a esta deleción que incluyen: retraso mental moderado, retraso del lenguaje y del desarrollo psicomotor, llanto débil al nacer, hipotonía, pliegue simiano unilateral izquierdo, displasia de orejas, cruz del hélix poco desarrollado en ambas orejas (6,2 cm), hernia diafragmática operada, quinto dedo afilado, defectos genitourinarios y epilepsia.

Presentación de caso

Estudio Citogenético

Se realizó el estudio cromosómico en sangre periférica en el Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica, para la obtención del cariotipo se realizó cultivo de linfocitos con suero exógeno y técnicas de bandas GTG, según las técnicas estandarizadas en el laboratorio. Se observaron 15 metafases al microscopio óptico y se digitalizaron imágenes de 5 cariotipos. Se imprimieron 2 metafases de mejor calidad.

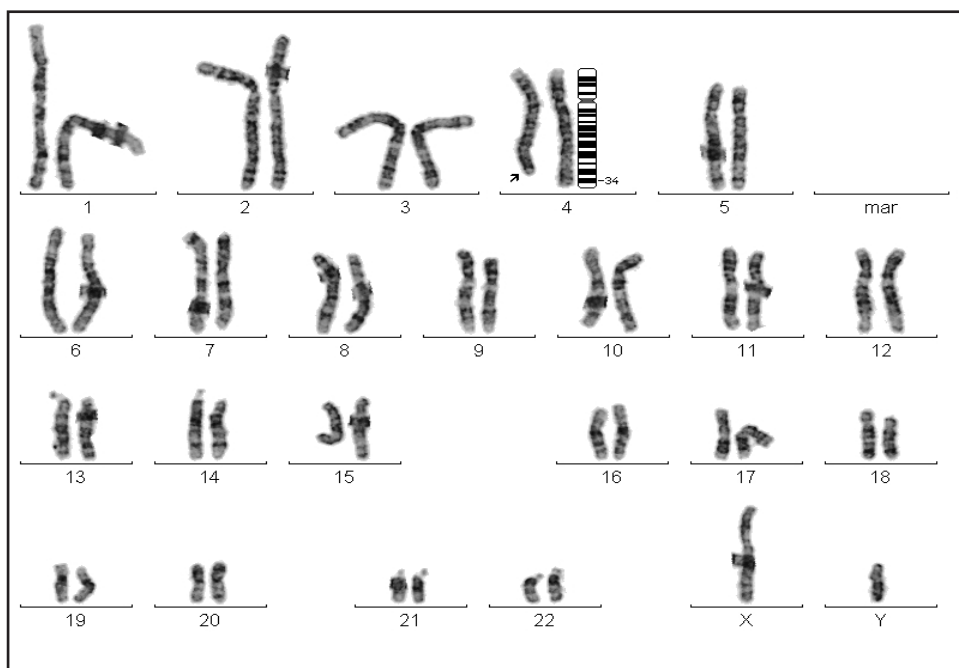
Discusión

Al enfrentar el diagnóstico de este caso se sospechó inicialmente en el síndrome de deleción 4q, dado que el 5to dedo con uña afilada en forma de gancho es una característica que distingue a la deleción distal 4q34⁹ y estaba presente en el paciente.

Las 15 metafases analizadas mostraron un cariotipo masculino con una deleción terminal en el brazo largo del cromosoma 4 en la región (q34→qter) lo que corresponde con la fórmula cromosómica 46, XY, del(4)(q34→qter) según el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética 2013, (Figura 1).

Son escasos los reportes de casos en la literatura y la frecuencia de aparición de este síndrome es baja, los pacientes que presentan deleción intersticial y terminal del brazo largo del cromosoma 4 presentan una diversidad de características clínicas y están condicionadas al punto de ruptura y al tamaño de la deleción involucrada.

En la tabla 1 se relacionan las características clínicas presentes en el propósito con respecto a otros pacientes con este síndrome descritos en la literatura. En este caso se identifican 9 de las 19 manifestaciones clínicas que están descritas en la literatura, lo que representa un 47,3 %.

Figura 1. Cariotipo que muestra la deleción (4)(q34→qter).**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas descritas en el síndrome 4q y hallados en el paciente.

Manifestaciones clínicas del síndrome 4q	Porcentaje (%)	Presencia/Ausencia en el caso
Déficit del crecimiento postnatal	83	Ausencia
Retraso mental moderado -grave	92	Presencia
Hipotonía	28	Presencia
Convulsiones	17	Presencia
Hipertelorismo ocular	56	Ausencia
Nariz corta	56	Ausencia
Puente nasal ancho	94	Ausencia
Paladar alto hendido	94	Ausencia
Micrognatia	94	Ausencia
Orejas bajas y rotación posterior	86	Ausencia
Displasia de orejas	67	Presencia
Clinodactilia del quinto dedo	44	Ausencia
Quinto dedo afilado	50	Presencia
Uña del quinto dedo afilada, duplicada	33	Presencia
Pliegue simiano unilateral izquierdo	61	Presencia
Defectos cardiovasculares complejos	61	Ausencia
Defectos genitourinarios	50	Presencia
Defectos gastrointestinales	22	Ausencia
Asimetría facial	17	Presencia

Fuente: de León N, Soriano MT, Cabrera MJ, Benítez DR. Novel Vascular Malformation in an Affected Newborn with Deletion del(4)(q31.3). Case Reports in Genetics. 2012.

Wenbo Xu y colaboradores en el 2012 reportaron una deleción intersticial 4q(32.2;34.3) con defectos congénitos del corazón, displasia pulmonar con mediana estenosis y moderada regurgitación pulmonar.² En un artículo publicado por Strehle EM y cols en el 2012, analizaron la relación genotipo-fenotipo en 20 pacientes con el síndrome de deleción 4q; en estos se destacan principalmente los defectos congénitos del corazón, el retraso mental y el paladar hendido.⁵

Un reporte realizado por Kuldeep CM y colaboradores en el 2012 muestra el cariotipo de una paciente de 11 meses con fórmula cromosómica 46,XX,del (4)(q31.2;q35.2). La misma presenta defectos congénitos del corazón, retraso mental, anomalías craneofaciales y defectos del sistema genitourinario.⁶

Lall y colaboradores en el 2012⁷ reportaron un paciente con dismorfismo, anomalías congénitas y retraso mental, correspondiendo a un cariotipo 46, XX;

del (4)(q31.2), resultado de una inversión paracéntrica (4)(q31.2;q35.2) pat.

Uttine GE y Aktas D en el 2006, reportaron una variedad de defectos clínicos en dos niños con una aberración cromosómica *de novo* por deleción terminal del cromosoma 4(q33-qter) en forma de mosaico.^{8,9}

Llama la atención que, además de algunas de las características clínicas similares a las reportadas, nuestro caso presenta epilepsia, trastorno de conducta y agresividad, lo que no está en correspondencia con lo descrito en este síndrome según la literatura consultada. Resulta de especial interés sugerir estudios posteriores de citogenética molecular, debido a que los genes involucrados en el punto de ruptura pueden quedar inactivados, perderse alguno de ellos o continuar sus funciones, lo que pudiera justificar la aparición de estas manifestaciones clínicas en nuestro propósito.

Referencias bibliográficas

1. Lantigua A. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
2. Xu W, Ahmad A, Dagenais S, Iyer RK, Innis JW. Chromosome 4q deletion syndrome: narrowing the cardiovascular critical region to 4q32.2-q34.3. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158^a (3):635–640.
3. Rossi MR, DiMaio MS, Xiang B, Lu K, Kaymakcalan H, Seashore M, et al. Clinical and Genomic Characterization of Distal Duplications and Deletions of Chromosome 4q: Study of Two Cases and Review of the Literature. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(12):2788-2794.
4. de León N, Soriano MT, Cabrera MJ, Benítez DR. Novel Vascular Malformation in an Affected Newborn with Deletion Del(4)(q31.3). *Case Reports in Genetics*. 2012. Article ID 321569.
5. Strehle E-M, Yu L, Rosenfeld JA, Donkervoort S, Zhou Y, Chen T-J, Martinez JE, et al. Genotype-phenotype analysis of 4q deletion syndrome: Proposal of a critical region. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A:2139–2151.
6. Kuldeep CM, Khare AK, Garg A, Mittal A, Gupta L. Terminal 4q Deletion Syndrome. *Indian J Dermatol*. 2012;57(3):4-222.
7. Lall M, Puri R, Pushpa S, Verma I. A familial deletion 4q syndrome: An outcome of a paracentric inversion. *Indian J Hum Genet*. 2012; 18(2): 238–240.
8. Uttine GE, Aktas D. Mosaicism for terminal deletion of 4q. *Genetic Counselin*. 2006;17(2):205-209.
9. Vogt J, Ryan E, Tischkowitz MD, Reardon W, Brueton LA. The tale of a nail sign in chromosome 4q34 deletion syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2006 Jul;15(3):127-32.