



- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

**Microdelección 8p23.1 en un
paciente con trastorno
generalizado del desarrollo y
diagnóstico
genético**

**Microdelección 8p23.1 en
un paciente con trastorno
generalizado del desarrollo y
diagnóstico genético**

**Microdeletion 8p23.1 In a patient
with generalized developmental
disorder and genetic diagnosis**

Microdelección 8p23.1 en un paciente con trastorno generalizado del desarrollo y diagnóstico genético

Microdeletion 8p23.1 In a patient with generalized developmental disorder and genetic diagnosis

M.^ª Elena Pineda Ciscar¹, Laia Segrelles Vaya² y Pilar López García P¹
Servicios de ¹Análisis Clínicos y ²Pediatría. Hospital General de Ontinyent y Centro de Especialidades. Departamento de Salud Xativa- Ontinyent. Ontinyent, Valencia

Recibido: 06/11/2020

Aceptado: 04/02/2021

Correspondencia: M.^ª Elena Pineda Ciscar. Servicio de Análisis Clínicos. *Hospital General de Ontinyent y Centro de Especialidades. Avinguda de Francisco Cerdà, 3. Laboratorio 1.^ª planta. 46870 Ontinyent, Valencia*
e-mail: pineda_mar@gva.es

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 32 meses de edad remitido desde atención primaria a la consulta de neuropediatría de nuestro hospital por presentar un cuadro de retraso madurativo y trastorno generalizado del desarrollo. Duerme de forma inquieta y tiene dificultades en seguir las rutinas de clase. Además le cuesta centrarse y mantener la atención y no sigue las instrucciones dadas al grupo, teniendo que hablarle individualmente. En los últimos meses ha mejorado el habla lingüística y está más comunicativo pero con dificultades en la interacción social.

Respecto a sus antecedentes personales, es hijo único de padres sanos no consanguíneos sin historial clínico relevante. El embarazo fue normal con parto

eutócico pretérmino (36 + 5). El test APGAR (aspecto, pulso, irritabilidad (en inglés "Grimace"), actividad, respiración), utilizado para evaluar la salud del bebé, fue de 9/10. Su peso fue de 3 kg, su talla de 47,5 cm y el perímetro cefálico de 34 cm (percentil 35). El grupo sanguíneo fue O Rh+. En su exploración física destacó una pobre comunicación, una leve hipotonía y estereotipias. Además presentaba alteraciones faciales con braquicefalia, endotropía, nariz bulbosa, fisuras palpebrales hacia abajo y orejas grandes. En la auscultación se observó buena ventilación bilateral sin dificultad respiratoria. El abdomen se encontraba blando y depresible y sin megalias. No se observaron estigmas neurocutáneos en la piel y la otoscopia, y exploración genitourinaria y osteoarticular estaban dentro de la normalidad.

Dados los antecedentes del paciente, se le realizan exploraciones complementarias tales como EEG y RMN y cribado del X-frágil, sin hallazgos de interés. Posteriormente, desde la consulta de neuropediatria se solicita al laboratorio un cariotipo convencional con el siguiente resultado:

Cariotipo convencional en sangre periférica:

46,XY,del(8)(p?). Norma ISCN (Internacional System for human Cytogenomics Nomenclature) 2016.

En las 20 metafases estudiadas y con la resolución alcanzada se observa un cromosoma 8 con posible pérdida de material cromosómico en el brazo corto (Fig. 1).

Después de este informe, el laboratorio clínico y neuropediatria consensuaron cuál podría ser la técnica más recomendable en este caso para un diagnóstico definitivo. Con el objeto de descartar que una región del brazo corto del cromosoma 8 pudiese estar translocada en otro cromosoma y dicha traslocación fuese críptica en el cariotipo, se solicitó el estudio genético:

FISH (hibridación fluorescente *in situ*) subtelomérica 8p en sangre periférica, resultando:

ish subtel(8p,8q)x2[30] Norma ISCN 2016 (*Centro Inmunológico de Alicante*)

Mediante la utilización de 3 sondas: 1. TelVysion 8p G; 2.TelVysion 8q O; y 3. Control: TelVysion 17p G/O//CEP 17 Aq, se demuestra la colocalización de los telómeros 8p y 8q en el mismo cromosoma en las 30 metafases estudiadas, descartándose posible traslocación críptica no detectable por citogenética convencional.

Para confirmar o descartar la sospecha de deleción intersticial en 8p tras recomendación del laboratorio y considerando la idoneidad del estudio, el neuropediatra solicitó:

aCGH (*Array Hibridación Genómica Comparada*) de 750 k cuyo resultado fue:

Deleción intersticial en heterocigosis de 3,8 Mb en citobanda 8p23.1, coordenadas genómicas: chr8:8,093065-11935.465 en la región cuya pérdida se encuentra asociada al síndrome de microdeleción 8p23.1 (*sistemas genómicos*) (Fig. 2).

La alteración molecular detectada se interpreta como *patogénica* según la clasificación CNV (variación en el número de copias) y es compatible con el cuadro clínico del paciente. Se confirma pues la sospecha citogenética que permite explicar el fenotipo referido del paciente y establecer el diagnóstico de SD (síndrome de microdeleción) 8p23.1.

Tras realización de cariotipos a los padres que resultaron normales, se determinó que se trataba de una deleción *de novo* no requiriéndose estudios familiares adicionales.

DISCUSIÓN

Se considera microdeleción genética a la pérdida de un fragmento cromosómico menor a 5 millones de pares de bases (5 Mb) de ADN. Esto puede originar síndromes en los que se pierden genes contiguos que, al tener una cantidad incorrecta de material genético, aumentan el riesgo de padecer retraso del desarrollo, dificultades de aprendizaje y anomalías congénitas.

En el caso expuesto se presenta un paciente pediátrico con SD 8p23.1 (1) que presenta una única microdeleción intersticial en heterocigosis en 8p23.1. Es

decir, uno de sus dos cromosomas 8 carece de un segmento del brazo corto (p) cuyo punto de ruptura está en la citobanda cromosómica 8p23.1. Se trata de un síndrome muy raro en nuestro entorno debido a deleciones de aproximadamente 3,4 Mb que afectan a la región 8p23.1. Según el documento de revisión Deleción 8p23 de la fundación *Unique Understanding Chromosome Disorders* (2009) (<http://rarechromo.org>), la microdeleción parcial 8p23.1 está probablemente causada por la recombinación homóloga no alélica por repeticiones de bajo número de copias. Además, se desconoce la prevalencia del SD 8p23.1 siendo un desorden raro con una relación hombres/mujeres 1:1 y cuya deleción generalmente aparece de forma espontánea (mutación *de novo*). Sin embargo, existen casos de padres portadores que transmiten a su descendencia el reordenamiento cromosómico de forma autosómica dominante. En cualquier caso, su diagnóstico requiere de asesoramiento genético.

Aunque existen varios casos de SD 8p23.1 descritos en la literatura, no todos son deleciones parciales intersticiales puras, sino que existen deleciones parciales junto con otra alteración molecular, duplicaciones o inversiones, o deleciones terminales (2). Dependiendo del tipo de deleción encontrada, las características pueden ser diferentes. De modo que la deleción intersticial de la subbanda 8p23.1 suele asociarse con anomalías fenotípicas, mientras que la deleción más distal 8p23-pter presenta individuos aparentemente normales y la deleción terminal 8p23.1 se relaciona con una elevada incidencia de defectos cardíacos. Con todo ello, las manifestaciones clínicas de la monosomía parcial 8p23.1 son variadas. Normalmente dependen del tamaño del segmento ausente de los genes implicados y las más comunes son: trastorno del desarrollo, alteraciones del comportamiento como falta de concentración e hiperactividad, déficit intelectual leve (a veces inteligencia normal), anomalías craneofaciales, déficit de crecimiento postnatal, criptorquidia e hipospadia en varones y posibles anomalías cardíacas. Por lo tanto, es importante conocer las posibles implicaciones clínicas del SD 8p23.1 y su actual diagnóstico genético.

La caracterización detallada tanto del fenotipo como del genotipo del *SD 8p23.1* puede aportar datos muy relevantes en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. Asimismo, identificar el tipo y extensión de la microdeleción permite realizar un adecuado consejo genético y diagnosticar/prever posibles

patologías o complicaciones asociadas. Así, en los casos más patológicos de este síndrome, es posible una anomalía cardíaca congénita o hernia diafragmática (3) si existe haploinsuficiencia en el gen del corazón *GATA-4* proximal o *SOX7*, situados en 8p23.1. Además, en algunos casos el SD 8p23.1 puede confundirse clínicamente con otros como el SD 22q11.2 (4). Ambos pueden tener trastornos del comportamiento, pero mientras que el SD 8p23.1 puede ser más leve y con desarrollo intelectual normal, el SD 22q11.2 se relaciona más con alteraciones psiquiátricas, siendo más grave. Por ello es importante un diagnóstico temprano y diferencial que conlleve el establecimiento de una rehabilitación precoz y un tratamiento adecuado, según las características clínicas de cada entidad.

Es importante resaltar la importancia de la aportación del analista en el conocimiento y recomendación de las técnicas genéticas más oportunas para cada caso. La colaboración entre el laboratorio y servicio de pediatría a la hora de establecer cuál sería el estudio genético y las pruebas analíticas más adecuadas a realizar, fue de gran ayuda para la resolución diagnóstica del caso. Esto contribuyó a la instauración precoz del tratamiento y control de esta enfermedad. En el caso del SD 8p23.1 es necesario el seguimiento clínico periódico por pediatría, cardiología y terapeutas que mejoren el desarrollo y aprendizaje personal.

La estrategia diagnóstica genética ante un paciente con sospecha de discapacidad intelectual debería iniciarse con la solicitud de un cariotipo convencional y cribado del X-frágil (principal causa genética de discapacidad intelectual en niños) (5). En el caso de una deleción terminal grande será fácilmente detectable por análisis cromosómico de rutina, pero para la detección de microdeleciones intersticiales, es recomendable solicitar análisis citogenéticos más precisos como MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), FISH (6) y aCGH (7).

En el caso presentado se destaca la aplicación de los dos últimos, ya que:

- La FISH, mediante el marcaje e hibridación de los cromosomas con sondas específicas que emiten fluorescencia, permite la visualización, distinción y estudio de los cromosomas y anomalías que puedan presentar (puede determinar aneuploidías, microdeleciones, duplicaciones e inversiones).

- El aCGH es muy empleado para la detección de ganancias y pérdidas de material genético, como microdeleciones y duplicaciones en el ADN (analizando las variaciones en el número de copias (CNV) en relación con el nivel de ploidía del ADN de una muestra, en comparación con una muestra de referencia sin la necesidad de realizar un cultivo celular). Estas CNV a menudo son causa de discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y/o múltiples malformaciones congénitas.

La utilización cada vez más asequible y eficiente de técnicas citogenéticas moleculares ha permitido definir mejor los síndromes de microdelección y poder diferenciarlos de otras patologías, contribuyendo a establecer el pronóstico e instaurar el tratamiento más apropiado para cada paciente. Además, el análisis molecular de las microdeleciones así como el hallazgo de los genes responsables de fenotipos de haploinsuficiencias, ayudan en el conocimiento de las bases embriológicas y genéticas de estos síndromes, así como en la búsqueda de enfermedades relacionadas con ellos.

PUNTOS A RECORDAR:

- Las manifestaciones clínicas de los SD pueden ser muy variables dependiendo de la extensión de la deleción afectada, lo que puede dificultar su diagnóstico. De modo que ante casos de retraso mental leve en niños, la estrategia diagnóstica debería comenzar por la solicitud de cariotipo convencional y estudio del cromosoma X-frágil.
- Con el análisis cromosómico junto a técnicas de citogenética molecular como FISH, MLPA, y en especial el aCGH, se pueden detectar microdeleciones cromosómicas y propiciar el diagnóstico diferencial con otros desórdenes genéticos.
- La aparición de técnicas de diagnóstico genético molecular cada vez más asequibles ha favorecido la detección genética de casos como el SD 8p23.1 que anteriormente podrían estar infradiagnosticados y actualmente podrían aumentar su incidencia.
- Para una apropiada elección en la solicitud de análisis citogenéticos moleculares es imprescindible una fluida comunicación entre el facultativo solicitante, en este caso el pediatra, y el facultativo del laboratorio, que

debería tener un conocimiento actualizado de las pruebas genéticas adecuadas para cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballarati L, Cereda A, Caselli R, Selicorni A, Recalcati MP, Maitz S, et al. Genotype-phenotype correlations in a new case of 8p23.1 deletion and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2011;54(1):55-9. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.10.003
2. Reddy KS. A paternally inherited terminal deletion, del(8)(p23.1)pat, detected prenatally in an amniotic fluid sample: a review of deletion 8p23.1 cases. *Prenat Diagn* 1999;19(9):868-72. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(199909)19:9<868::aid-pd641>3.0.co;2-a
3. Wat MJ, Shchelochkov OA, Holder AM, Breman AM, Dagli A, Bacino C, et al. Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1661-77. DOI: 10.1002/ajmg.a.32896
4. Molck M, Monteiro F, Simioni M, Gil-da-Silva-Lopes V. 8p23.1 Interstitial Deletion in a Patient with Congenital Cardiopathy, Neurobehavioral Disorders, and Minor Signs Suggesting 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2015;36(7):544-8. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000197
5. Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro Gómez S, Baena Díez N, Gabau Vila E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental. *Rev Neurol* 2006;42(Suppl 1):S21-6.
6. Baialardo, Edgardo M. El estudio cromosómico y la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) en el diagnóstico de síndromes de microdelección. *Medicina Infantil* 2012;19;(2):137-43.
7. Oostlander AE, Meijer GA, Ylstra B. Microarray-based comparative genomic hybridization and its applications in human genetics. *Clin Genet* 2004;66:488-95.

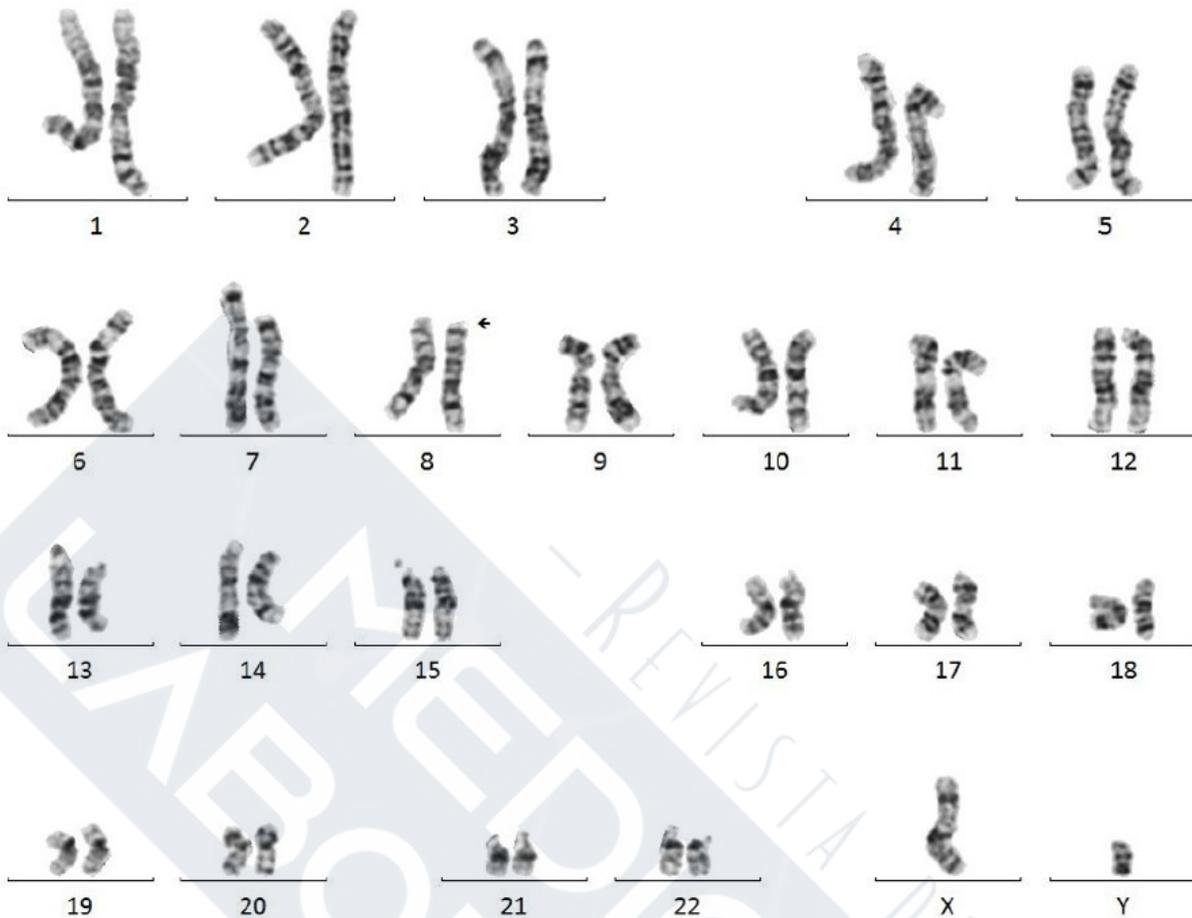
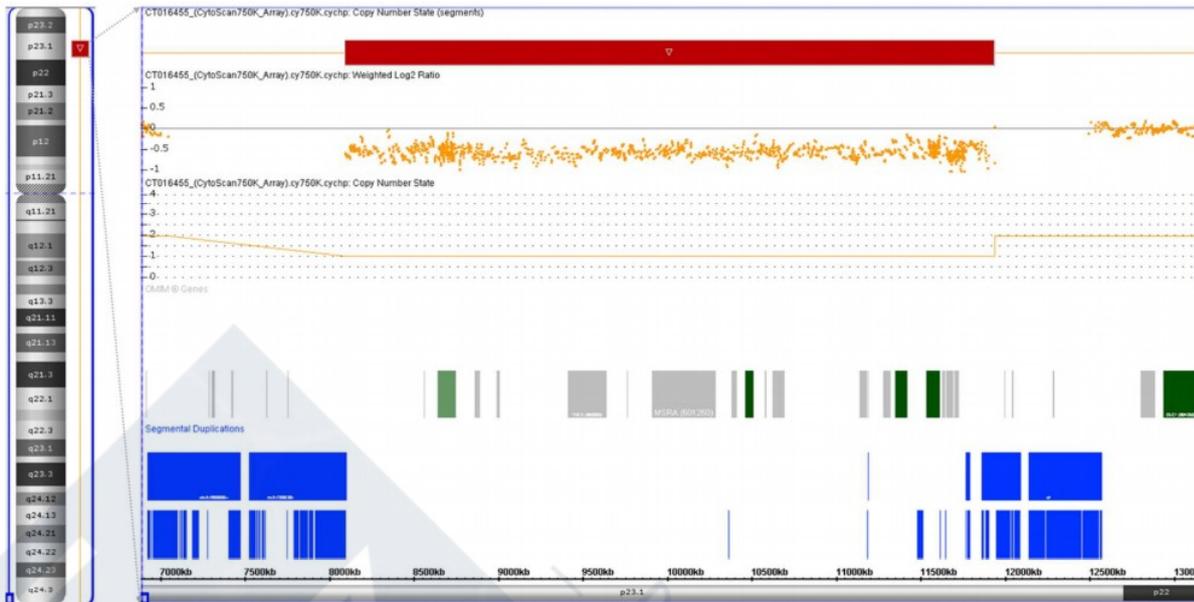


Fig. 1. Cariotipo constitucional en sangre periférica con deleción interticial en un cromosomas 8. La flecha indica el punto de ruptura en el cromosoma de la deleción.



Fórmula ISCN 2016	Tipo	Cigosisidad	Tamaño (Mb)	Genes contenidos en la región (asociados a enfermedad en OMIM)	Clasificación CNV
arr[GRCh37] 8p23.1 (8093065_11935465)x1	Pérdida	Hete	3,842	FAM86B3P, SGK223, CLDN23, MFHAS1, ERI1, MIR4660, PPP1R3B, LOC101929128, LOC157273, TNKS, MIR597, LINC00599, MIR124-1, MSRA, LINCR-0001, PRSS55, RP111 , MIR4286, C8orf74, SOX7, PINX1, MIR1322, LOC101929229, XKR6, MIR598, LOC101929269, MTMR9, SLC35G5, TDH, FAM167A-AS1, FAM167A, BLK , LINC00208, GATA4 , SNORA99, C8orf49, NEIL2, FDFT1 , CTSB , DEFB136, DEFB135, DEFB134, DEFB130, LOC100133267	Patogénica

Fig. 2. Array-CGH en sangre periférica con alteración genética detectada en el cromosoma 8 (protocolo de Applied Biosystems® para Array CytoScan® 750K). Resultados del array-CGH: se observa dentro del recuadro la relación de CNV encontradas en la muestra, los genes contenidos en la región estudiada y en negrita los genes asociados a enfermedad en OMIM*.

Definiciones: *Pérdida*: disminución del n.º de copias de la región indicada respecto a la referencia utilizada. *CNV* (variación en el número de copias): segmento de ADN igual o mayor de 1 kb cuyo número de copias es variable comparándolo con un genoma de referencia. *Clasificación CNV*: *variante patogénica*: CNV previamente descrita en la literatura como patogénica, asociada a un fenotipo clínico definido, o CNV visibles a nivel citogenético. ISCN: Internacional System for human Cytogenomics Nomenclature. *OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men): <https://omim.org/>