

SÍNDROME DE DELECCIÓN 7Q TERMINAL

Jairo Alonso Sierra Avendaño (1), María Luisa Beltrán Quintero (2),
Gustavo Adolfo Contreras García (3), Daniella Chacón Valenzuela (4)

Recibido: 28/7/2014
Aceptado: 20/12/2014

Resumen

El síndrome de delección terminal 7q se presenta por una pérdida de un fragmento distal del brazo largo del cromosoma 7, siendo variable dependiendo del tamaño de la región comprometida. Su espectro clínico es amplio con alteración en varios sistemas. Reporte del caso: Paciente de 8 años quien presenta retardo del desarrollo psicomotor, lenguaje verbal ausente, pabellones auriculares en copa, sobreplegamiento del hélix, retrognatia, incisivos prominentes, hiperplasia gingival, mal oclusión dental, hernia umbilical y pie equinovaro. El cariotipo bandeado G (25 metafases analizadas, 550-600 bandas) reporta: 46, XX, del (7) (q35); 46, XX, del (7) (pter→q35:). Las alteraciones fenotípicas varían según el punto de corte cromosómico. Se comparan los hallazgos de la paciente con lo descrito en la literatura. Se establece la importancia de la caracterización clínica y realizar estudio citogenético y molecular para poder tener un diagnóstico oportuno y con esto indicar manejo preventivo y asesoría genética.

Palabras clave: aberración cromosómica; anomalías congénitas; cromosoma 7; delección cromosómica; trastornos cognitivos.

7q35 terminal deletion syndrome**Summary**

7q terminal deletion syndrome is due to a loss of the distal portion of the long arm of chromosome 7; it is variable and depends on the size of the compromised region. Its clinical spectrum is wide and includes several anatomic systems. Case report: The patient is an eight-year-old girl who shows neurodevelopmental delay, absence of speech, cupped ears with overfolding helix, retrognathia, prominent incisors with gingival hyperplasia, dental malocclusion, umbilical hernia and clubfoot. The G-banding karyotype (25 metafases analyzed, 550-600 bands) reported: 46, XX, del (7) (q35), 46, XX, del (7) (pter → q35:). Phenotypic alterations differ due to chromosomal breakpoints. We compare clinical findings of the patient with case reports published in the worldwide literature. It is important to establish a clinical characterization and to perform molecular and cytogenetic studies in order to have a well-timed diagnosis and prescribe preventive management and genetic counseling.

Key words: chromosomal aberrations; congenital abnormalities; chromosome 7; chromosome deletion; cognition disorders.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de delección 7q es una alteración cromosómica que compromete la porción terminal del brazo largo del cromosoma 7 (1). Los casos con deleciones terminales en 7q varían en su punto de corte, encontrándose desde 7q32→qter hasta 7q36→qter (2). El primer caso se reportó en 1968 por de Grouchy (2) cuya alteración estructural estaba en 7q32. Hasta la fecha, la literatura cuenta con 77 casos, predominantemente en ese punto de corte (1, 3).

Se han reportado alteraciones craneofaciales con relación al desarrollo de la línea media tales como: el síndrome del in-

cisivo central único, causado por una mutación sin sentido del gen SHH localizado en la región 7q36 (4); holoprosencefalia (HPE) de severidad variable, (5) involucrando los genes SHH, En2, SIX3 y HTR5A igualmente ubicados en 7q36; el síndrome de Currarino, (6) en el cual se afecta el gen HLXB9 ubicado también en 7q36. Este último puede presentarse con delección 7q35→qter (7). Las características neurológicas que se reportan en los pacientes son principalmente retardo del neurodesarrollo, déficit de atención con hiperactividad, convulsiones, trastorno cognitivo (8).

La delección terminal desde 7q35→qter es la que se presenta en este reporte. El caso reviste especial importancia debido a que sus características fenotípicas presentan variabilidad al compararlo con los casos previamente publicados. Adicionalmente, hasta la fecha en Latinoamérica no se tiene un caso publicado con este tipo de alteración citogenética. Hasta los momentos actuales, no se ha logrado establecer una correlación cariotipo-fenotipo debido a la variabilidad de expresión del síndrome.

REPORTE DE CASO

Paciente de 8 años, adoptada desde el año y medio de edad, con antecedentes familiares de importancia dados por madre y tío materno con patología psiquiátrica no precisada por la madre que la adoptó. Del padre no se tiene ninguna in-

- 1 Médico y cirujano, Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica de la Universidad Industrial de Santander. Sociedad Estudiantil de Investigación Médica (SEIMED-UIS). Teléfono: (+057) 318 518 3631. Correo electrónico: jairosierramd@gmail.com.
- 2 Médica y cirujana, Grupo de Genética Humana de la Universidad Industrial de Santander. Sociedad Estudiantil de Investigación Médica (SEIMED-UIS).
- 3 Médico especialista en Genética Médica, Docente, Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander, Grupo de Genética Humana de la Universidad Industrial de Santander.
- 4 Médica y cirujana, residente de cirugía pediátrica, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Grupo de Genética Humana de la Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia:
Teléfono: (+057) 634 5496. Correo electrónico: jairosierramd@gmail.com.

formación, aparentemente sin consanguinidad parental (Figura 1). Es producto de cuarta gestación, embarazo y parto aparentemente sin complicaciones.

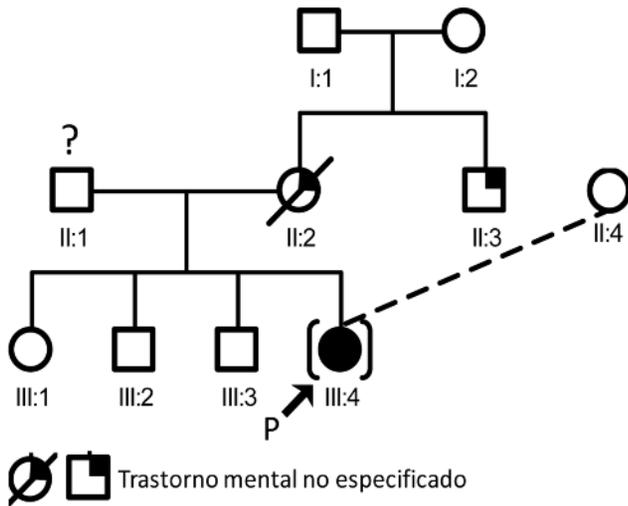


Figura 1. Árbol genealógico de la paciente.

La madre (II:2) falleció por causas desconocidas, tenía una patología psiquiátrica que no fue precisada por la persona que la adoptó (II:4), así como un tío materno (II:3) con las mismas características. Los tres hermanos no presentan la enfermedad que, al parecer, surge como una delección de novo. No hay datos del padre.

Desde su adopción evidencian retardo del desarrollo psicomotor, con sostén cefálico, rolado y gateo a los dos años; sedestación a los 3 años; bipedestación a los 5 años; marcha a los 5 años y control de esfínteres a los 7 años. No desarrolló lenguaje verbal. Tiene antecedentes personales de importancia dados por corrección quirúrgica de pie equinvaro a los 5 años y neumonía en dos oportunidades.

En un control en la consulta de Neuropediatría, en vista de la evolución y al apreciar anomalías menores, se decide remitir para valoración por Genética. Al examen físico en la primera consulta de genética presenta: peso: 23 Kg (percentil 25-50), talla: 119,5 cm (percentil 10-25), perímetro cefálico (PC) 49,5 cm (percentil 25-50), distancia intercantal interna (DICI) 2,9 cm (percentil 25-50), distancia interpupilar (DIP) 5 cm (percentil 25), distancia intercantal externa (DICE) 7,5 cm (percentil 3-25), distancia intermamilar (DIM) 12,5 (percentil 3-25) (9). Normocéfala, pabellones auriculares normoimplantados en copa y con sobre-plegamiento del hélix (Figuras 2 y 3). Ojos sin alteraciones, nariz bulbosa. Boca: micro/retrognatia, macrostomía, incisivos prominentes con hiperplasia gingival, mal oclusión dental (Figura 3). Abdomen con hernia umbilical. Cicatriz en pie derecho debida a corrección quirúrgica de pie equinvaro. Neurológico: establece contacto visual, obedece algunas órdenes, pares craneales normales, reflejos osteotendinosos +/+ +/+ +/+, fuerza muscular 5/5, marcha sin alteración, diadococinesia.



Figura 2. A la izquierda se observa el sobre-plegamiento del hélix. En el lado derecho se muestra el pabellón auricular en copa con implantación normal.



Figura 3. Se aprecia nariz bulbosa, presencia de macrostomía, incisivos maxilares centrales prominentes e hiperplasia gingival.

Se establece diagnóstico de trabajo: 1) Trastorno cognitivo. 2) Anomalías menores asociadas: Pabellón auricular en copa con sobreplegamiento, nariz bulbosa, incisivos prominentes, pie equinvaro derecho. Se decide iniciar protocolo de estudio, por lo que se solicita estudio citogenético y estudios de extensión. El Cariotipo bandeó G (25 metafases analizadas, 550-600 bandas) reportó: “46, XX, del (7) (q35); 46, XX, del (7) (pter→ q35:)”. Se decide solicitar estudio FISH para cromosoma 7 y estudio de Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH) para poder establecer el punto exacto de la delección pero no fue autorizado por su aseguradora de salud. No fue posible realizar estudio citogenético a los padres ya que la paciente es adoptada. Los estudios de extensión que incluyeron valoración por Oftalmología, ecocardiograma, ecografía renal y vías urinarias, tomografía axial computarizada de cráneo, potenciales evocados auditivos y radiografía de columna fueron normales descartando anomalías en otros sistemas. Se firma consentimiento informado por parte de la representante legal para reportar el caso.

DISCUSIÓN

El síndrome de deleción 7q constituye un conjunto de hallazgos fenotípicos asociados a la deleción terminal del cromosoma 7 en su brazo largo. Muchos de los casos concuerdan con un evento de novo (1, 10), generando una deleción terminal, o puede producirse mediante una translocación (no balanceada) en los progenitores. En este caso, no es posible determinar el origen de la deleción ya que no se cuenta con estudio citogenético de los padres.

Las alteraciones fenotípicas reportadas varían según el punto de corte en los diferentes casos descritos. La European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Aberrations (ECARUCA) (11), refiere los siguientes hallazgos más frecuentes para el síndrome: bajo peso al nacer, re-

tardo en el crecimiento, retardo en el desarrollo psicomotor y microcefalia (Tabla 1) (1, 3, 10-12), signos que se presentan una gran cantidad de trastornos genéticos diferentes, por lo que no sería exclusivo de esta patología. Sin embargo, la microcefalia se describe como el hallazgo fenotípico más prevalente en todos los puntos de corte (1, 3, 11), rasgo ausente en esta paciente, condición que es compartida por pocos casos reportados (3).

Desde el punto de vista neurológico se ha relacionado la deficiencia en el desarrollo caudal HPE. El gen SHH se ha identificado como uno de los principales causantes de HPE, ubicándose en la región 7q36 (10) asociado a manifestaciones como retardo en el desarrollo psicomotor y anomalías de línea media que no se manifiestan claramente en el fenotipo de la población afectada, razón por la cual son denominadas

TABLA 1. Revisión de las características clínicas encontradas en pacientes con deleción terminal de 7q.

Punto de corte	7q32	7q33	7q34	7q35	Paciente reportada 7q35→qter	7q36	TOTAL	% total*
Número de casos reportados	(N=28)	(N=1)	(N=13)	(N=10)	(N=1)	(N=25)	(N=78)	100%
Signos clínicos								
Holoprosencefalia	12	-	-	6	-	8	26	34%
Microcefalia	22	-	11	10	-	22	65	83%
Hipoplasia medio-facial	9	+	1	1	-	7	19	25%
Frente prominente	13	-	2	5	-	2	22	29%
Anomalías de pabellón auricular	8	+	10	8	+	11	39	51%
Hipertelorismo	8	-	5	3	-	6	22	29%
Hipotelorismo	3	-	1	1	-	9	14	18%
Anomalías oculares	12	-	6	4	-	11	33	43%
Puente nasal ancho y deprimido	13	-	6	7	-	11	37	48%
Punta nasal bulbosa	13	-	6	5	+	10	35	45%
Labio fisurado/paladar hendido	12	+	6	2	-	9	30	39%
Microstomía	2	-	4	-	-	5	11	14%
Macrostomía	7	-	2	1	+	2	13	17%
Micro/retrognatía	9	+	5	5	+	8	29	38%
Anormalidades en extremidades	16	+	7	6	+	10	41	53%
Cardiopatía	4	-	5	2	-	4	15	19%
Hernias/Onfalocele	8	+	1	-	+	2	13	17%
Anomalías genitourinarias	5	-	3	1	-	9	18	23%
Deficiencia caudal	5	-	4	4	-	13	26	34%
Dificultades para alimentarse	12	-	2	2	-	9	25	32%
Retardo en el crecimiento pre y post natal	24	+	12	9	+	16	63	81%
Retardo mental	14	-	5	10	+	16	46	59%
Hipotonía/hipertonía	8	-	1	5	-	4	18	23%

En la tabla se realiza una comparación con los hallazgos encontrados en la paciente. Nótese que la microcefalia es el hallazgo más prevalente en todos los puntos de corte, seguido del retardo en el crecimiento.

* Los porcentajes se obtuvieron a partir del total de casos de pacientes con deleción terminal del cromosoma 7 encontrados (N=78) y el total de casos que se presentan con cada uno de los hallazgos clínicos enunciados.

N, número de casos -, no reportado. Adaptado y modificado a partir de los reportes y series de casos de pacientes con deleciones terminales del cromosoma 7 en la literatura.

microformas del espectro holoprosencefálico (6). La paciente reportada no tiene signos clínicos ni antropométricos para HPE y tiene un estudio de imagen cerebral normal.

Se han descrito anomalías faciales como hipertelorismo, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba (2, 3) y otras como puente nasal ancho, nariz bulbosa, macrotia de implantación baja, macrostomia, micrognatia, labio fisurado y paladar hendido, frecuentemente encontradas en delecciones 7q32→qter y 7q34→qter y rara vez en 7q36→qter de acuerdo a los trabajos de Frints y Lukusa (1, 3). Las hernias umbilicales se han encontrado en pacientes con delección 7q32→qter (2, 3). Malformaciones en el sistema genitourinario se presentan principalmente en varones (8).

Los hallazgos que presenta la paciente, similares a lo anteriormente descrito son: retardo en el desarrollo psicomotor, nariz bulbosa, macrostomia, malformaciones en los pabellones auriculares en copa con sobreplegamiento del hélix y hernia umbilical (Tabla 1). Los incisivos maxilares centrales prominentes asociados a hiperplasia gingival y mal oclusión dental, también han sido reportados previamente vinculados a otros defectos de línea media (13). Sin embargo, los casos con alteraciones de incisivos están principalmente relacionados con incisivo central único, presente en microformas de HPE (14, 15).

Las anomalías de las extremidades están relacionadas con delección 7q36→qter (2, 3, 7); se ha reportado pie equinvaro izquierdo en un caso letal de delección 7q32→qter (16); en otro reporte con esa misma delección se presentó talón prominente (2). Algunos casos han reportado delección terminal 7q describiendo oligodactilia, acortamiento ulnar distal y pie equino varo (8).

Otro aspecto fundamental que se debe aclarar es que en la literatura existen varios casos relacionados con arreglos que incluyen otros cromosomas y alteraciones como translocaciones, duplicaciones e inserciones. Éstas pueden generar un fenotipo diferente al involucrar material de otras partes del genoma (17). Otros trabajos que describen delecciones intersticiales difieren del presente reporte en la conservación la porción distal del brazo largo del cromosoma 7 y la relación con el fenotipo, pues dicha relación se establece con los genes involucrados con la región deletada, pudiendo ser valorado sólo con técnicas más avanzadas como el estudio de Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH) (18, 19).

Una limitación que tiene el reporte de este caso es no haber podido realizar un estudio con mayor detalle de la región deletada, en vista que los estudios solicitados no fueron autorizados por su aseguradora. Esta es una problemática que se debe tener en cuenta en América Latina, ya que los costos para este tipo de estudios son elevados. Los reportes de estos casos generan información para poder apoyar la justificación de realizar estos estudios, ya que se da una mayor comprensión a estas patologías y con esto se pueden comenzar a diseñar guías de manejo preventivo.

Actualmente no existen guías específicas para el manejo, por lo cual se debe intervenir integralmente teniendo en cuenta cada una de las comorbilidades. La solicitud de exámenes como resonancia magnética cerebral, se hará sí cumple con los criterios de sospecha (hipotelorismo, incisivo central único, paladar hendido o labio fisurado) (5, 14). Otros estudios que se pueden requerir son: electroencefalograma, potenciales evocados, ecocardiograma, ecografía abdominal.

En conclusión, el síndrome de delección 7q no tiene aún criterios mayores definidos que permitan facilitar la sospecha clínica. Nuevos hallazgos como la presencia de incisivos maxilares centrales prominentes, hernias abdominales, pie equinvaro, pabellones auriculares en copa y con sobreplegamiento del hélix y la ausencia de microcefalia, deben ser evaluados por más autores para así poder delimitar claramente el espectro tan variable de esta patología.

El diagnóstico diferencial en este caso se debe plantear con todas aquellas patologías que generen retardo del desarrollo psicomotor, trastorno del lenguaje, trastorno cognitivo asociado a anomalías menores y mayores, por esta razón todo paciente con estos hallazgos debe tener estudio citogenético.

REFERENCIAS

1. Frints SG, Schoenmakers EF, Smeets E, Petit P, Fryns JP. De novo 7q36 deletion: breakpoint analysis and types of holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 1998; 75 (2): 153-158.
2. Harris EL, Wappner RS, Palmer CG, Hall B, Dinno N, Seashore MR, et al. 7q deletion syndrome (7q32 leads to 7qter). *Clin Genet* 1977; 12 (4): 233-238.
3. Lukusa T, Vermeesch JR, Fryns JP. De novo deletion 7q36 resulting from a distal 7q/8q translocation: phenotypic expression and comparison to the literature. *Genet Couns* 2005; 16 (1): 1-15.
4. Hall RK. Solitary median maxillary central incisor (SMMCI) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 12 [serie en internet]. Disponible en: <http://www.ajrd.com/content/1/1/12>. Fecha de consulta: 17/8/2014
5. Gurrieri F, Trask BJ, Van den Engh G, Krauss CM, Schinzel A, Pettenati MJ, et al. Physical mapping of the holoprosencephaly critical region on chromosome 7q36. *Nat Genet* 1993; 3 (3): 247-251.
6. Horn D, Tonnies H, Neitzel H, Wahl D, Hinkel GK, von Moers A, et al. Minimal clinical expression of the holoprosencephaly spectrum and of Currarino syndrome due to different cytogenetic rearrangements deleting the Sonic Hedgehog gene and the HLXB9 gene at 7q36.3. *Am J Med Genet A* 2004; 128A (1): 85-92.
7. Masuno M, Imaizumi K, Aida N, Tanaka Y, Sekido K, Ohhama Y, et al. Currarino triad with a terminal deletion 7q35-->qter. *J Med Genet* 1996; 33 (10): 877-878.
8. Bernstein R, Dawson B, Morcom G, Wagner J, Jenkins T. Two unrelated children with distal long arm deletion of chromosome 7: clinical features, cytogenetic and gene marker studies. *Clin Genet* 1980; 17 (3): 228-237.
9. Hall JG, Allanson JE, Gripp KW, Slavotinek AM. *Handbook of Physical Measurements*. Oxford University Press. New York 2007. p 82.
10. Su PH, Chen JY, Chen SJ, Tsao TF, Lai YJ. Sacral dysgenesis

- associated with terminal deletion of chromosome 7 (q36-qter). *Pediatr Neonatol* 2008; 49 (5): 189-192.
11. Feenstra I, Fang J, Koolen DA, Siezen A, Evans C, Winter RM, et al. European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations (ECARUCA); an online database for rare chromosome abnormalities. *Eur J Med Genet* 2006; 49 (4): 279-291.
 12. Zen PR, Riegel M, Rosa RF, Pinto LL, Graziadio C, Schwartz IV, et al. Esophageal stenosis in a child presenting a de novo 7q terminal deletion. *Eur J Med Genet* 2010; 53 (5): 333-336.
 13. Pavone P, Ruggieri M, Lombardo I, Sudi J, Biancheri R, Castellano-Chiodo D, et al. Microcephaly, sensorineural deafness and Currarino triad with duplication-deletion of distal 7q. *Eur J Pediatr* 2010; 169 (4): 475-481.
 14. Rosenfeld JA, Ballif BC, Martin DM, Aylsworth AS, Bejjani BA, Torchia BS, et al. Clinical characterization of individuals with deletions of genes in holoprosencephaly pathways by aCGH refines the phenotypic spectrum of HPE. *Hum Genet* 2010; 127 (4): 421-440.
 15. Masuno M, Fukushima Y, Sugio Y, Ikeda M, Kuroki Y. Two unrelated cases of single maxillary central incisor with 7q terminal deletion. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1990; 35 (4): 311-317.
 16. McMorrow LE, Toth IR, Gluckson MM, Leff A, Wolman SR. A lethal presentation of de novo deletion 7q. *J Med Genet* 1987; 24 (10): 629-631.
 17. Pelegriño K de O, Sugayama S, Catelani AL, Lezirovitz K, Kok F, Chauffaille Mde L. 7q36 deletion and 9p22 duplication: effects of a double imbalance. *Mol Cytogenet* 2013; 6 (1): 1-7.
 18. Rush ET, Stevens JM, Sanger WG, Olney AH. Report of a patient with developmental delay, hearing loss, growth retardation, and cleft lip and palate and a deletion of 7q34-36.1: review of distal 7q deletions. *Am J Med Genet Part A* 2013; 161 A (7): 1726-1732.
 19. Palka C, Alfonsi M, Mohn A, Cerbo R, Guanciali Franchi P, Fantasia D, et al. Mosaic 7q31 deletion involving FOXP2 gene associated with language impairment. *Pediatrics* 2012; 129 (1): e183-e188.