

## Revisión del síndrome de microdeleción 1q43q44 a raíz de un caso

Miriam Gutiérrez Moreno\*, Natalio Hernández González\*\*, Víctor Manuel Marugán Isabel\*\*, Teresa Gil Rivas\*\*\*.

\*LES. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)

\*\*LES. Servicio de Pediatría( Unidad de Neonatología). Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)

\*\*\*Jefe de Servicio. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

Correspondencia: Miriam Gutiérrez Moreno; [migutierrezm@saludcastillayleon.es](mailto:migutierrezm@saludcastillayleon.es)

### RESUMEN

**Introducción:** Patología recientemente descrita que asocia dismorfia facial, microcefalia y discapacidad intelectual (principalmente retraso del lenguaje, hipotonía y convulsiones). Prevalencia de < 1/1000000 recién nacidos, con herencia desconocida.

**Exposición del caso:** neonata mujer con alteraciones al nacimiento de perímetro cefálico (PC) con valor en p 3 (-1,93 DS), raíz nasal ancha, retrognatia, quiste branquial en zona laterocervical derecha y fosita izquierda en tercio inferior de esternocleidomastoideo, ruidos respiratorios de laringomalacia.

Se objetiva a los 4 meses PC < 1 (-2.75 DS) y moldeamiento craneal derecho, ojo derecho con hendidura palpebral mayor que la izquierda con discreto estrabismo divergente, ingurgitación mamaria bilateral, mancha café con leche en pierna derecha y sinequias vulvares, pies y manos con leve edema en dorso, pies planos con antepie aducto. A nivel neurológico presenta ligera hipotonía axial con desarrollo neurológico retrasado.

**Diagnóstico y discusión:** A los ocho meses de vida se evidencia sutura metópica marcada y abultamiento interparietal con PC < 1 (- 3,47 DS), confirmándose en la tomografía computerizada craneal la craneosinostosis de sutura metópica y coronal. Resonancia magnética: aspecto microcéfalo. Estudio genético C-HCG arrays con alteraciones compatibles con microdeleción 1q44.

La microdeleción 1q44 es una patología que se considera del grupo de enfermedades raras con implicación de varios órganos especialmente a nivel neurológico, por lo que el diagnóstico debería

hacerse con la mayor celeridad posible y con un seguimiento multidisciplinar para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes afectos.

### PALABRAS CLAVE

microdeleción 1q43q44, discapacidad intelectual, microcefalia.

### CASO CLÍNICO

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de microdeleción 1q43q44 es un síndrome recientemente descrito en la bibliografía asociado a dismorfia facial y discapacidad intelectual (destacando el retraso del lenguaje y epilepsia), así como a convulsiones e hipotonía [1,2]. Las alteraciones faciales más comunes incluyen microcefalia, hipertelorismo y labio superior delgado. Todos los pacientes diagnosticados comparten anomalías del cuerpo caloso (hipogenesia, agenesia o ligero adelgazamiento). Mediante la realización de microarrays de hibridación genómica comparativa (HCG) se ha podido llegar a identificar esta microdeleción.

#### EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una neonata mujer de 40 semanas de edad gestacional procedentes de un embarazo espontáneo de padres no consanguíneos con un hijo varón previo normal.

**Antecedentes obstétricos-neonatales:** Fue un embarazo controlado con ecografías seriadas sin hallazgos patológicos. Serologías maternas: rubéola inmune, resto negativo. Streptococo grupo B vaginal negativo. Nace mediante parto inducido, eutócico, con líquido amniótico de características normales. Apgar 9/10 y pH de cordón al nacimiento 7,39 la muestra arterial y 7,43 la muestra venosa. Somatometría al nacimiento: peso 3200 gr (p42, -0,22 DE), longitud 48 cm (p14, -1,09 DE) y perímetro cefálico (PC) 32 cm (p3, -1,93 DE) (Figura 1).

En la exploración física al nacimiento llama la atención un fenotipo peculiar, impresiona de microcefalia con raíz nasal ancha y narinas antevertidas, microrretrognatia, vestigio puntiforme de arco branquial derecho de consistencia cartilaginosa y pequeña fosita en el tercio inferior del esternocleidomastoideo (ECM), manos pequeñas, pulgares y halluces anchos, linfedema de dorso de pies, estridor inspiratorio con llanto sugestivo de laringomalacia.

**Antecedentes familiares:** madre PC 53 cm (p10) y bisabuela materna con microcefalia leve sin filiar. No otros familiares con enfermedades neurológicas, sordera o alteraciones destacables.

Exploraciones complementarias previas al alta de la Unidad de Maternidad según protocolo: potenciales auditivos superados, cribado de cardiopatía congénita cianosante superado, realización de screening metabólico con resultado sin alteraciones. Además, ante la exploración física descrita, se solicita ecografía transfontanelar siendo informada sin hallazgos patológicos; ecografía de partes blandas de la zona del ECM donde evidencian quiste branquial y descartando la presencia de nódulos ni otros hallazgos ecográficos de significado patológico (Figura 2). Analítica básica, gasometría, amonio, coagulación, cuerpos reductores en orina con valores dentro de la normalidad. Se recoge muestra para serología para citomegalovirus (CMV), herpes simple, toxoplasma y Antígeno de CMV en orina negativos.

**Seguimiento en consultas externas de Neonatología:** se realizan revisiones seriadas al mes de vida, los dos y cuatro meses, donde se evidencia ralentización de la velocidad de crecimiento del PC (a los 4 meses PC < 1 (-2.75 DE)), sutura metópica marcada y abombamiento interparietal (Figura 3), fontanela anterior casi cerrada al 4º mes, índice cefalométrico de 86 (braquicefalia moderada). Se objetiva un retraso en la adquisición de los hitos motores (3 meses: inicia sostén cefálico inestable, en prono le cuesta sacar los brazos) aunque los

movimientos generales de Fidgety son de rico repertorio. Impresiona de hipotonía axial leve y dudoso estrabismo divergente derecho (en interconsulta a Oftalmología informan de exotropía con asimetría de hendiduras, astigmatismo hipertrópico compuesto). Se solicita TC craneal con reconstrucción 3D que se realiza a los 4 meses de vida y es informado como sospecha de craneosinostosis de sutura metópica y coronal (Figura 4), por lo que se deriva al Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario 12 de Octubre, quienes desestiman la cirugía por no confirmarse la craneosinostosis coronal. Se completa el estudio radiológico con una RMN craneal donde describen un aspecto microcefálico sin otras alteraciones significativas. Se solicita analítica para determinar CGH Arrays (hibridación genómica comparada) donde se detecta delección de 2,6 Mb en la región 1q43q44.

**Evolución clínica:** a los 15 meses la paciente presenta retraso psicomotor global (sedestación, no bipedestación, no señala con el dedo, no ha adquirido la pinza manual, no pronuncia palabras referenciales, aunque sí entiende órdenes sencillas y reconoce a los familiares). Los padres y el otro hijo están pendientes de los resultados del CGH Arrays para, si deciden tener otro hijo, realizar consejo genético.

## DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

Los síndromes de microdelección 1q44 y 1q43q44 se caracterizan por un fenotipo peculiar acompañado de retraso en el desarrollo de grado variable, así como estatura baja, rasgos faciales característicos, microcefalia y alteraciones de la línea media siendo las anomalías del cuerpo calloso las más importantes y típicas (agenesia, hipogenesia o ligera reducción de su espesor). Aunque el diagnóstico clínico no es fácil, puesto que el fenotipo clínico de estas microdelecciones es bastante variable, debido seguramente a una penetrancia incompleta con efectos de posición y factores multigénicos [3,4].

El tamaño de las delecciones y el fenotipo resultante varía entre los pacientes, la región 1q44 está ubicada al final del brazo largo del cromosoma 1, siendo lo pacientes con delecciones terminales las que parecen asociar una pérdida de volumen cerebral más grave en comparación con los pacientes que presentan delecciones intersticiales. La gran mayoría de las delecciones 1q4 son terminales. Las personas con una delección 1q4 tienen un cromosoma 1 intacto, pero falta un trozo del brazo largo del otro cromosoma 1; la pérdida de estos genes puede afectar al

aprendizaje y el desarrollo físico de una persona. En nuestro caso en concreto, existen 2 puntos de ruptura, uno en la banda 1q43y otro en la 1q44 [5].

El síndrome de microdelección 1q43q44 es un síndrome recientemente descrito con pocos casos en el mundo (actualmente menos de 200 casos conocidos), siendo una enfermedad rara (<1/1000000 recién nacidos) con diferente penetrancia clínica, desconocido aún el modo de herencia que posee.

En época prenatal parece que, como hallazgos de estos síndromes de microdelección, se han reportado casos de quistes del plexo coroideo y arteria umbilical única visible por ultrasonografía en la semana 22 de gestación. En época postnatal los pacientes muestran signos fenotípicos sobretodo centrales, rasgos faciales característicos, microcefalia, además de otros síntomas más raros como el síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, polidactilia preaxial, patrón de giro frontoparietal simplificado, defectos adicionales de la línea media que causan las anomalías neurológicas ya descritas u otras como anomalías cardíacas, gastroesofágicas y urogenitales (extrofia vesical, hipogenitalismo). Al presentarse a veces como alteraciones sutiles e inespecíficas, su diagnóstico puede pasar desapercibido.

Los rasgos dismórficos en el período neonatal y la microcefalia nos obligan a realizar un seguimiento exhaustivo del desarrollo psicomotor de nuestros pacientes. Los estudios genéticos como el CGH Array nos permite identificar alteraciones genéticas que ayudan al diagnóstico de enfermedades y realizar un adecuado consejo genético a los padres. Con este tipo de estudios es posible precisar con mayor intensidad los puntos de deleciones microscópicas afectadas, permitiendo así la caracterización de anomalías adicionales.

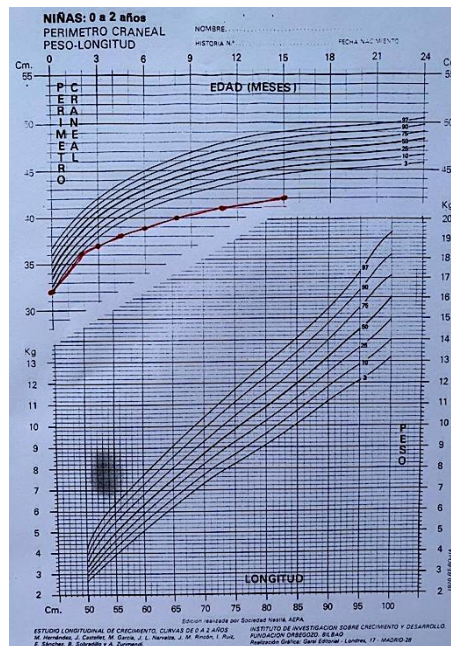
Seguramente, aparezcan más casos en los próximos años gracias a los avances en estudios genéticos, pero no debemos olvidar que el primer paso para tener en cuenta siempre es la sospecha clínica tras una exploración física detallada. Dada la implicación de varios órganos que pueden verse afectados

especialmente a nivel neurológico, el diagnóstico de sospecha debería hacerse con la mayor celeridad posible y con un seguimiento multidisciplinar para intentar mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados, proporcionando en la mayor brevedad posible los diferentes apoyos para conseguir el mayor desarrollo intelectual del paciente.

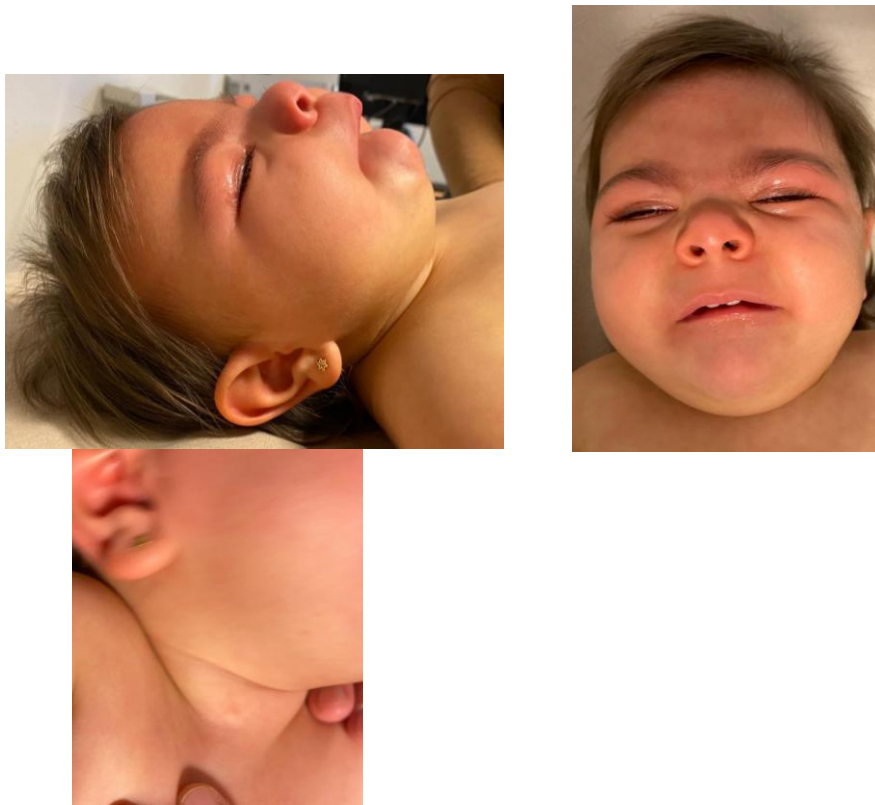
## BIBLIOGRAFÍA

1. Ballif BC, Rosenfeld JA, Traylor R, et al. High-resolution array CGH defines critical regions and candidate genes for microcephaly, abnormalities of the corpus callosum, and seizure phenotypes in patients with microdeletions of 1q43q44. *Hum Genet.* 2012;131(1):145-156.
2. Lloveras E, Canellas A, Barranco L, et al. A New Case with Corpus Callosum Abnormalities, Microcephaly and Seizures Associated with a 2.3-Mb 1q43-q44 Deletion. *Cytogenet Genome Res.* 2019;159(3):126-129.
3. Hemming IA, Forrest ARR, Shipman P, et al. Reinforcing the association between distal 1q CNVs and structural brain disorder: A case of a complex 1q43-q44 CNV and a review of the literature. *Am J Med Genet Part B, Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 2016;171B(3):458-467.
4. Pelle A, Modena P, Cavallini A, Selicorni A. Haploinsufficiency of AKT3 gene causing microcephaly and psychomotor delay in a patient with 1q43q44 microdeletion. *Clin Dysmorphol.* 2020;29(2):97-100.
5. Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, et al. Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet.* 2012;57(9):593-600.

**TABLAS Y FIGURAS**



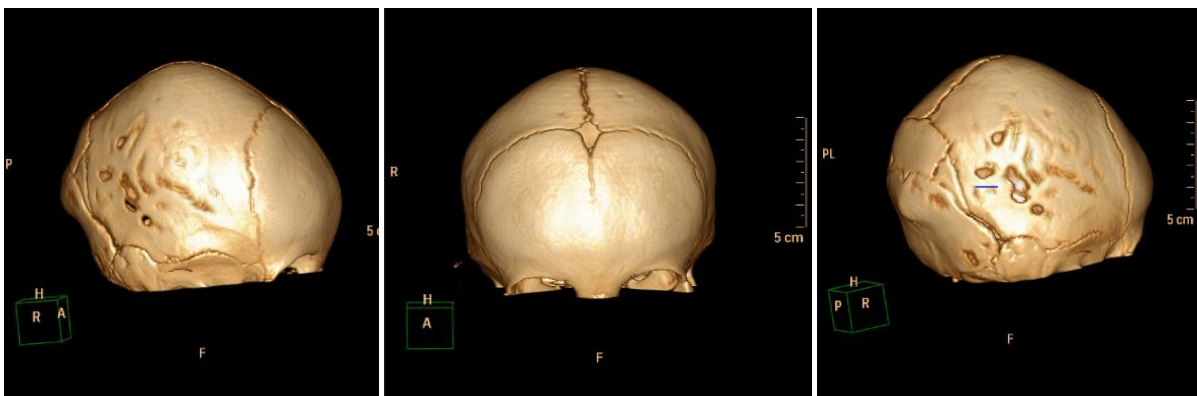
**FIGURA 1:** Gráfica de seguimiento de percentiles de perímetro cefálico



**FIGURA 2:** Malformaciones en cara con hendidura palpebral derecha aumentada, raíz nasal ancha, retrognatia; pies y manos con edema en dorso y pies planos con antepie aducto; quiste branquial en zona laterocervical derecha.



**FIGURA 3:** Foto en consulta de sutura metópica y abultamiento interparietal



**FIGURA 4:** Imágenes de Tomografía computerizada confirmando la craneosinostosis de sutura metópica y coronal