

## Síndrome por deleción 18p diagnosticado por *array* de hibridación genómica comparada. Presentación de un caso con fenotipo leve

*Deletion on the short arm of chromosome 18 syndrome diagnosed by array comparative genomic hybridization. Presentation of one case with a mild phenotype*

Dr. Harry Pachajoa<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

El síndrome por deleción del brazo corto del cromosoma 18 es poco frecuente. Se caracteriza por retardo mental, retardo en el crecimiento, malformaciones craneofaciales, que incluyen orejas largas, microcefalia y cuello corto. La variabilidad fenotípica va desde anomalías congénitas menores a holoprosencefalia. Se presenta un caso de una niña de 10 años con deleción del brazo corto del cromosoma 18 (18p11.32-p11.21), caracterizado por citogenética convencional e hibridación genómica comparada. **Palabras clave:** cromosoma 18, síndrome 18p, deleción cromosómica.

### ABSTRACT

Deletion on the short arm of chromosome 18 is an infrequent syndrome and it is characterized by the following features: mental retardation, growth retardation, craniofacial malformations such as large ears, microcephaly, and short neck. The phenotypical spectrum is a wide range of abnormalities including minor congenital abnormalities to holoprosencephaly. We present a case of a 10 year old girl who is found to have a deletion on the short arm of chromosome 18 (18p11.32-p11.21), by conventional cytogenetic analysis and comparative genomic hybridization.

**Key words:** chromosome 18, 18p syndrome, chromosome deletion.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e448>

### INTRODUCCIÓN

El síndrome por deleción del brazo corto del cromosoma 18 (del 18p, MIM 146390) fue descrito por primera vez por De Grouchy y colaboradores en 1963.<sup>1</sup> Es un síndrome con una prevalencia estimada de 1 en 50 000 recién nacidos vivos. Su variabilidad fenotípica lo hace difícil de

reconocer; sin embargo, las características clínicas más frecuentemente observadas son retardo mental, retardo en el crecimiento, talla baja, pectus excavatum, malformaciones craneofaciales, que incluyen orejas largas, ptosis, microcefalia, holoprosencefalia y cuello corto.<sup>2,3</sup>

Se reporta una paciente con una deleción del brazo corto del cromosoma 18 con un fenotipo leve, que incluía déficit cognitivo e incisivos centrales anchos, diagnosticado, en el inicio, con cariotipo bandeado G y caracterizado molecularmente a través de hibridación genómica comparada (*comparative genomic hybridization*; CGH, por sus siglas en inglés) con el fin de determinar los genes delecionados para evaluar si existía una correlación genotipo-fenotipo.

### Reporte de caso

Paciente de 10 años, de sexo femenino, hija de madre de 35 años y padre de 61 años, producto de tercer embarazo, a término. Padres no consanguíneos, ambos sin antecedentes relevantes de importancia y con examen físico normal. Ecografías prenatales en el primer, segundo y tercer trimestre reportadas como normales. Al nacer, no hubo datos de medidas antropométricas. El crecimiento y desarrollo presentó retardo, con sostén cefálico a los 6 meses, y no gateó y caminó sostenida a los 18 meses.

Consultó al Servicio de Genética a los 10 años por historia de retardo en el desarrollo sicomotor y del lenguaje. Al momento del examen físico, las medidas antropométricas fueron las siguientes: peso de 21,7 kg (percentil 3-25), talla de 125 cm (percentil 3), perímetro cefálico de 50 cm. Presentaba cara alargada, sinofris, arcos cigomáticos prominentes, incisivos centrales anchos, hiperpigmentación de los dientes, que semejaban amelogenesis imperfecta, hipoplasia del hemitórax izquierdo, pectus excavatum, clinodactilia del quinto dedo bilateral, sindactilia del segundo y tercer artejo bilateral. Por lo anterior, se solicitaron estudios paraclínicos.

- Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi. Cali, Colombia.
- Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

### Correspondencia:

Dr. Harry Pachajoa: [hmpachajoa@icesi.edu.co](mailto:hmpachajoa@icesi.edu.co)

**Financiamiento:** Universidad Icesi.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 5-4-2016

Aceptado: 18-7-2016

**Exámenes paraclínicos:** resonancia cerebral simple, ecocardiograma y ecografía renal normal. Test de Wechsler total: 40, verbal 44 y manipulativa 44.

Hallazgos citogenéticos (cariotipo bandeado G, resolución de 750 bandas): 46, XX, del (18) (p11.2). Se realizó un *array* de CGH, utilizando una plataforma CGX-HD *array* (4x180K). Se obtuvo una resolución media a lo largo del genoma de, aproximadamente, 100 kb y una resolución media de 20 kb en las regiones de interés y se encontró una deleción 18p11.32-p11.21 (chr18:146484-12110135) de 11 964 Mb.

Se realizó asesoramiento genético a los padres y se comenzó un manejo interdisciplinario con rehabilitación, que incluía terapia ocupacional física y de lenguaje acorde con la edad y las características clínicas de la paciente.

## DISCUSIÓN

Cerca de 200 casos se han reportado con el síndrome por deleción del brazo corto del cromosoma 18, y, en el 85% de los casos, se han originado en una deleción *de novo* y, menos frecuentemente, familiar.<sup>2</sup>

En el caso expuesto, la paciente presentó una deleción 18p11.32-p11.21, y llamó la atención un fenotipo leve, en el que se incluyó el retardo mental y de lenguaje, así como las anomalías orofaciales.<sup>3-6</sup>

Aproximadamente, la mitad de los casos han sido asociados a puntos de quiebre de la región centromérica (el lugar del cromosoma en el cual ambas cromátidas se tocan).<sup>7</sup> Pacientes con deleciones más grandes cercanas a la región centromérica tienden a tener mayor discapacidad motora y déficit cognitivo, y trastornos psiquiátricos, faciales y malformaciones cerebrales graves.<sup>8-10</sup>

Aunque el diagnóstico se realizó y fue suficiente con cariotipo convencional, el uso de *array* CGH, en este caso, permitió evaluar los genes involucrados en la zona delecionada.

Las características clínicas o la gravedad del cuadro clínico no están relacionadas con la extensión de la deleción del brazo corto del cromosoma 18. A pesar de encontrarse puntos de deleción idénticos, una gran cantidad de variabilidad fenotípica se mantiene en diferentes estudios, lo que sugiere que muchos de los genes involucrados en el brazo corto del cromosoma 18 causan fenotipos de baja penetrancia cuando están presentes en un estado hemicígote, como

se puede apreciar en la descripción de los casos reportados por el grupo de Schaub en 1982, de Hadedank en 1983, de Sebold y el de Hasi-Zogaj en 2015.<sup>6,11,12</sup> La relación entre mujeres y hombres es de 3 a 2, en ellas se ha reportado disgenesia gonadal, trastornos menstruales y de fertilidad.<sup>2</sup>

El diagnóstico prenatal de este síndrome es posible realizarlo por amniocentesis y debe considerarse en los casos de holoprosencefalia.<sup>2</sup>

El asesoramiento genético para los padres y familias de pacientes con deleción 18p debe hacerse por un equipo especializado que incluya un médico genetista para estimar el riesgo de recurrencia según cada caso y, en especial, para los casos que se presentan por translocaciones o heredadas; pediatría para el control del desarrollo y evaluación de patologías concomitantes y otras especialidades según las necesidades y la edad del paciente. ■

## REFERENCIAS

1. De Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, Arthuis M, Salmon C. Dismorphie complexe avec oligophrénie: Déletion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C R Acad Sci (Paris)* 1963;258:1098-102.
2. Turleau C. Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:4.
3. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. 18p- syndrome: Presentation of two cases with alobar holoprosencephaly. *Colomb Med* 2010;41(4):367-72.
4. Zumel RM, Dranaude MT, Delicado A, Díaz de Bustamante A, et al. Te 18p- síndrome. Report of five cases. *Ann Génét* 1989;32(3):160-3.
5. Portnoi MF, Gruchy N, Marlin S, Finkel L, et al. Midline defects in deletion 18p syndrome: clinical and molecular characterization of three patients. *Clin Dysmorphol* 2007;16(4):247-52.
6. Hasi-Zogaj M, Sebold C, Heard P, Carter E, et al. A review of 18p deletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169(3):251-64.
7. Schaub RL, Reveles XT, Baillargeon J, Leach RJ, Cody JD. Molecular characterization of 18p deletions: Evidence for a breakpoint cluster. *Genet Med* 2002;4(1):15-9.
8. Willoughby BL1, Favero M, Mochida GH, Braaten EB. Neuropsychological function in a child with 18p deletion syndrome: a case report. *Cogn Behav Neurol* 2014;27(3):160-5.
9. Babovic-Vuksanovic D, Jenkins SC, Ensenauer R, Newman DC, Jalal SM. Subtelomeric deletion of 18p in an adult with paranoid schizophrenia and mental retardation. *Am J Med Genet A* 2004;124A(3):318-22.
10. Wester U, Bondeson ML, Edeby C, Annerén G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet A* 2006;140(11):1164-71.
11. Hadedank M, Trost-Brinkhues G. Monosomy 18p- and pure 18p- in a family with translocation (7, 18). *J Med Genet* 1983;20(5):377-9.
12. Sebold C, Soileau B, Heard P, Carter E, et al. Whole arm deletions of 18p: medical and developmental effects. *Am J Med Genet A* 2015;167A(2):313-23.