

Síndrome de delección de genes contiguos en Xp21: una forma inusual de presentación

I. Sanz-Ruiz^a, J.R. Bretón-Martínez^{a,c}, C. del Castillo-Villaescusa^a,
A. Cánovas-Martínez^a, F. Martínez-Castellano^b, J.M. Millán-Salvador^{b,d},
R. Hernández-Marco^{a,c}, P. Codoñer-Franch^{a,c}

SÍNDROME DE DELECCIÓN DE GENES CONTIGUOS EN Xp21: UNA FORMA INUSUAL DE PRESENTACIÓN

Resumen. Introducción. Describimos el caso de un lactante en el que la asociación de distrofia muscular de Duchenne (DMD) y una pseudohipertrigliceridemia condujeron al diagnóstico de un síndrome de delección de genes contiguos en Xp21. Caso clínico. Niño de 7 meses de edad remitido por retraso psicomotor. En la exploración destacaba una hipotonía axial marcada. La analítica mostró una elevación de las enzimas musculares con niveles de creatinfosfocinasa de 12.829 UI/L, junto con cifras elevadas de triglicéridos en sangre. Los hallazgos del electromiograma fueron compatibles con afectación miopática. El estudio genético de distrofinopatías mostró la existencia de una delección en el gen de la distrofina. La analítica ampliada identificó concentraciones elevadas de glicerol tanto en sangre como en orina, compatibles con un déficit de glicerolcinas. El estudio genético confirmó la existencia de una delección en Xp21 de los genes responsables de la DMD, del déficit de glicerolcinas, de la hipoplasia suprarrenal congénita (gen DAX1) y del retraso mental (gen IL1RAPL1). Conclusiones. En lactantes y niños pequeños con afectación miopática, la elevación de las cifras de creatinfosfocinasa y pseudohipertrigliceridemia debe considerarse el síndrome de delección de genes contiguos en Xp21 para prevenir y tratar las complicaciones metabólicas derivadas de la hipoplasia suprarrenal. [REV NEUROL 2009; 49: 472-4]

Palabras clave. Cromosoma humano par 21. Déficit de glicerolcinas. Distrofia muscular de Duchenne. Insuficiencia suprarrenal congénita. Retraso mental. Síndrome de genes contiguos en Xp21.

INTRODUCCIÓN

La pérdida de varios genes situados de forma adyacente en una región cromosómica da lugar a los denominados síndromes de delección de genes contiguos. Uno de los más estudiados es el que resulta de una delección de genes localizados en el brazo corto del cromosoma X en la región Xp21 [1]. En esta entidad se pierde el *locus* de la glicerolcinas (GK) junto con el de la hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) y/o el de la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Dado que la mayoría de delecciones en esta región asocian déficit de GK a estos síndromes, se suelen denominar 'complejo GKD'. Con menor frecuencia pueden verse implicados otros genes situados en dicha región, bien de forma proximal (enfermedad de McLeod, enfermedad granulomatosa crónica, retinosis pigmentaria, déficit de ornitil-transcarbamilasa) o de forma distal (hipogonadismo hipogonadotrofo, albinismo ocular de Forsius-Eriksson o enfermedad ocular de la isla de Aland, sordera) [2].

La forma habitual de inicio de esta entidad es un cuadro de insuficiencia suprarrenal durante el período neonatal [3-5], y es la evolución la que hace sospechar la afección de otros genes adyacentes y la que conduce al diagnóstico final.

Presentamos el caso de un lactante con un síndrome de delección de genes contiguos en Xp21 y una forma de presentación inusual, en la que predomina la afectación muscular, sin las manifestaciones características de la HSC.

Aceptado tras revisión externa: 30.09.09.

^a Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. ^b Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal. Hospital La Fe. ^c Universidad de Valencia. ^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia, España.

Correspondencia: Dr. José Rafael Bretón Martínez. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. E-46017 Valencia. Fax: +34 961 622 501. E-mail: jbreton@medynet.com

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

CASO CLÍNICO

Niño de 7 meses de edad remitido por su pediatra a la consulta de neuropediatría por retraso psicomotor. Entre sus antecedentes familiares destaca la presencia de consanguinidad en la rama materna, con un retraso mental leve no filiado en la madre. No hay antecedentes de interés en la rama paterna. Tiene una hermana de 8 años sana. Los antecedentes obstétricos y perinatales eran normales. En la exploración destacaba una hipotonía axial con retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo, sostén cefálico casi estable pero con tendencia a la flexión anterior, tronco en cifosis, sedestación inestable, en decúbito prono no levantaba la cabeza ni los hombros, no presentaba volteo en la cuna ni intención de arrastre. El aspecto facial del niño mostraba una frente abombada y estrabismo. Asociaba criptorquidia izquierda y el resto era normal. El estudio bioquímico mostró una elevación de las enzimas musculares con niveles de creatinfosfocinasa (CPK) de 12.829 UI/L (normal: < 170 UI/L), aldolasa de 84 UI/L (normal: < 7,6 UI/L), aspartatoamino-transferasa de 158 UI/L (normal: 5-37 UI/L), transaminasa glutamicopirúvica de 252 UI/L (normal: 5-41 UI/L), junto con hipertrigliceridemia de 544 mg/dL (normal: 50-200 mg/dL); eran normales otros parámetros bioquímicos analizados, incluido el amonio, el lactato, el bicarbonato y las hormonas tiroideas. Los hallazgos del electromiograma fueron compatibles con la afectación miopática moderada sin signos de denervación. En la resonancia magnética cerebral se identificó una leve afectación focal de la mielina periaxial bilateral con retraso de maduración de la mielina en regiones subcorticales. El electroencefalograma y los potenciales evocados auditivos y visuales fueron normales. El estudio genético de distrofinopatías mostró la existencia de una delección del gen de la distrofina desde el exón 64 hasta el último exón del gen (exón 79). Durante su evolución presentó un episodio de neumonía atelectasia del lóbulo inferior izquierdo y bacteriemia por *Salmonella* spp. que cursó a su ingreso con hipoglucemia (17 mg/dL) cetósica y se trató con la administración de glucosa intravenosa. La asociación de DMD, hipertrigliceridemia e hipoglucemia asociada a estrés infeccioso motivó la realización posterior de un estudio metabólico ampliado en el que se identificaron niveles elevados de glicerol tanto en sangre (1.065 µM/L; normal: 12-244 µM/L) como en orina (12.332 µM/mol de creatinina; normal: 17-281 µM/mol de creatinina), compatibles con un déficit de GK. El estudio genético para la búsqueda de un síndrome de delección de genes contiguos al gen de la DMD confirmó la existencia de una delección de genes contiguos en Xp21.3-p22.1 de unas 3 Mb y pérdida de los genes responsables de la DMD, del déficit de GK, de la HSC (gen DAX1) y del gen IL1RAPL1 (Figura). En

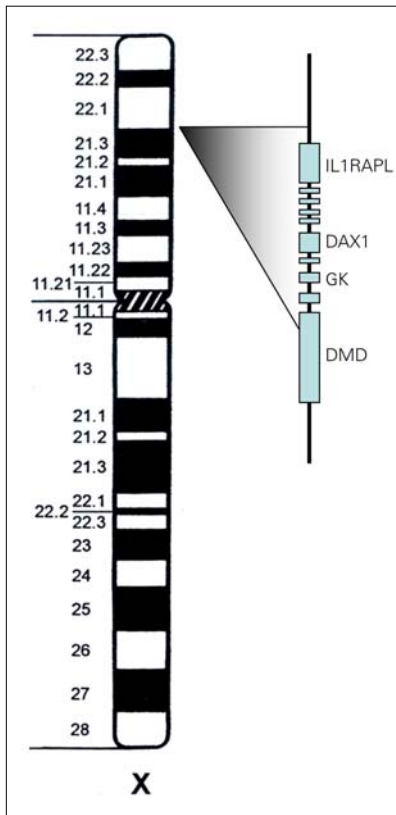


Figura. Diagrama del cromosoma X en el que se señala ampliada la deleción que presenta el paciente y sólo indica aquellos genes con repercusión clínica conocida.

DISCUSIÓN

En la región Xp21 se encuentran localizados los genes que codifican la distrofina, la enzima GK y el que previene una forma de HSC. Aunque cada una de estas entidades puede aparecer de forma aislada, un paciente que presente cualquiera de éstas puede tener asociada alguna de las otras dos en el contexto de un síndrome de genes contiguos en Xp21. Sin embargo, lo más frecuente es la asociación de las tres entidades [2], que se suelen manifestar en las primeras semanas de vida con un cuadro de pérdida salina. Es posible, como ocurrió en nuestro caso, que el diagnóstico de estas asociaciones se realice de forma más tardía a medida que se manifiestan clínicamente las diferentes entidades.

La DMD se transmite también de forma recesiva ligada al cromosoma X, por alteraciones en el gen de la distrofina, que da lugar a una miopatía primaria por degeneración y muerte progresiva de las fibras musculares. Los síntomas no suelen estar presentes al nacer o en los primeros meses de vida. No produce incapacidad importante hasta los 7-12 años y hacia los 18 años causa la muerte por complicaciones respiratorias. El fenotipo de la afectación miopática depende del tipo de mutación. Aquellas deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales que dan lugar a un codón de parada prematuro y, por tanto, una proteína truncada, conducen generalmente a las formas más graves. En nuestro caso, la deleción implica la pérdida de los últimos 16 exones, lo que explicaría la precocidad de las manifestaciones musculares.

No existe un tratamiento curativo eficaz, aunque se ha observado que los corticoides (prednisona, prednisolona y defla-

zorcort) frenan la necrosis muscular y mejoran la fuerza y la funcionalidad, a la vez que enlentecen la progresión de la enfermedad. Aunque no se conocen bien las bases moleculares de su mecanismo de acción, parece que el efecto beneficioso radicaría en su efecto estabilizador sobre la membrana citoplasmática, inhibiendo con ello la destrucción de las células musculares, así como en su efecto antiinflamatorio. Sin embargo, se deben tener en cuenta los efectos secundarios (incremento de riesgo de fracturas, aumento de peso, talla baja, cataratas, diabetes, insomnio, cambios de carácter, gastritis, hipertensión arterial y, en ocasiones, síndrome de Cushing). Se recomienda el inicio del tratamiento hacia los 5 años de edad, cuando el paciente conserva aún la capacidad de caminar [6-8].

El déficit de GK es un trastorno metabólico de la neoglucogénesis de carácter recesivo ligado al cromosoma X, con tres formas clínicas de presentación. La forma infantil o compleja, que es la que aparece en el síndrome de genes contiguos, cursa con cuadros de hipoglucemia cetósica con acidosis metabólica y grados variables de retraso psicomotor. Existen dos formas aisladas: la juvenil, que cursa de modo similar al tipo infantil pero sin afectación de otros genes, y la benigna o adulta, que se trata de una forma asintomática de hipertrigliceridemia. No existe tratamiento específico para esta patología. Con el fin de evitar las crisis de hipoglucemia se administra una dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas, y se debe procurar que no haya períodos prolongados de ayuno [9].

La HSC por mutación del gen *DAX1* se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X. Origina un desarrollo inadecuado en la etapa embrionaria y da lugar a una corteza suprarrenal desestructurada. El fallo puede ser completo o selectivo, con déficit de las distintas hormonas suprarrenales y con sintomatología secundaria a dicho déficit hormonal.

La presentación habitual del síndrome de genes contiguos es durante el período neonatal en forma de pérdida salina secundaria a la insuficiencia suprarrenal [2,5,9] con deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica, que puede llevar a la muerte si no recibe tratamiento a tiempo. En nuestro caso, sin embargo, la clínica predominante fue la afectación miopática con gran elevación de las cifras de CPK, que llevó al diagnóstico de DMD tras confirmar el defecto en el gen de la distrofina. La hipertrigliceridemia y la tendencia a la hipoglucemia con el ayuno y el estrés infeccioso fueron claves para la sospecha diagnóstica de déficit de GK y de un síndrome de deleción de genes contiguos en Xp21. La elevación de los triglicéridos es, en realidad, una pseudohipertrigliceridemia, un artefacto del laboratorio derivado de las concentraciones elevadas de glicerol en sangre [10]. Sin embargo, su observación en un contexto clínico como el de nuestro paciente debe sugerir el déficit de GK y, en consecuencia, iniciar la investigación hormonal de la HSC, con el objetivo de comenzar el tratamiento sustitutivo.

A pesar del defecto genético, nuestro caso no mostró síntomas ni alteraciones hidroelectrolíticas características de la insuficiencia suprarrenal, lo que podría explicarse por la presencia de actividad mineralocorticoidea y glucocorticoidea residual en la corteza adrenal hipoplásica [11-13]. La marcada elevación de la concentración plasmática de ACTH fue posiblemente la manifestación fenotípica de la HSC, ya que interpretamos la hipoglucemia como una manifestación del déficit de GK, aunque no podemos excluir la posible implicación de un déficit glucocorticoideo. La concentración de ACTH se normalizó tras el tratamiento con prednisolona.

El retraso mental aparece en prácticamente todos los casos de deficiencia de GK. Su causa todavía no se ha esclarecido, aunque se ha asociado a microdeleciones en Xp21 que afectan al gen *IL1RAPL1* [14] y que corresponden a una forma inespecífica de retraso mental ligado al cromosoma X o bien a variaciones de isoformas de distrofina expresadas en el cerebro. Las secuelas neurológicas de las hipoglucemias pueden empeorar el retraso mental.

Nuestro caso, aunque con un aspecto facial peculiar, no presenta los rasgos dismórficos descritos como característicos (no siempre presentes) como el aspecto de la región facial media 'en reloj de arena', el hipertelorismo, las fisuras palpebrales redondeadas o la boca en V invertida.

El estudio genético de la madre confirma que no se trata de una mutación *de novo*, sino que la madre es portadora y, por

tanto, el riesgo de recurrencia de la enfermedad es del 50% en el caso de una nueva gestación de un varón. Es importante realizar el estudio para detectar portadoras y poder efectuar un adecuado consejo genético con el fin de prevenir la enfermedad [15].

Por tanto, conviene recordar que en lactantes y niños pequeños con afectación miopática y gran elevación de las cifras de CPK es recomendable realizar el estudio de triglicéridos en sangre. La pseudohipertrigliceridemia pondrá sobre la pista del déficit de GK asociado y la posibilidad de una HSC que puede haber cursado asintomática, como ocurrió en nuestro caso. La elevación de las concentraciones de glicerol en sangre y orina, el estudio hormonal del eje hipofisis-suprarrenal y el análisis genético de la deleción en Xp21 establecerán el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Casado-De Frías E, Ruibal-Francisco JL, Bueno-Gonzalo G, Pinel-Simón G, Reverte-Blanc F, Benítez-Ortiz J. Síndrome de deleción de genes contiguos en Xp-21 (déficit complejo de glicerol-quinasa). Asociación de distrofia muscular de Duchenne, déficit de glicerol-quinasa e hipoplasia suprarrenal congénita. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 639-42.
- Pantoja-Martínez J, Martínez-Castellano F, Tarazona-Casany I, Buesa-Ibáñez E, Ardid-Encinar M, Esparza-Sánchez MA, et al. Síndrome de deleción de genes contiguos en Xp21: asociación de deficiencia de glicerolquinasa, hipoplasia suprarrenal congénita y distrofia muscular de Duchenne. *Rev Neurol* 2007; 44: 606-9.
- Verrijn Stuart AA, Ozisik G, De Vroede MA, Giltay JC, Sinke RJ, et al. An amino-terminal DAX1 (NROB1) missense mutation associated with isolated mineralocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 755-61.
- Ahmad I, Paterson WF, Lin L, Adlard P, Duncan P, Tolmie J, et al. A novel missense mutation in Dax-1 with an unusual presentation of X-linked adrenal hypoplasia congenital. *Horm Res* 2007; 68: 32-7.
- García-Arias MJ, Del Pino-De la Fuente A, López-Siguero JP, Arias MJ, Martínez-Aedo Ollero MJ. Insuficiencia suprarrenal primaria por mutación del gen *DAX-1*. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60 (Supl 2): S106-7.
- López-Hernández LB, Vázquez-Cárdenas NA, Luna-Padrón E. Distrofia muscular de Duchenne: actualidad y perspectivas de tratamiento. *Rev Neurol* 2009; 49: 369-75.
- Rafia S, Pascual-Pascual SI, Martínez-Granero MA, Pascual-Castroviejo I. Efecto de los corticoides en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 518-23.
- Manssur AY, Kuntzer T, Pike MG, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD003725.
- Sharif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 529-47.
- Cole DEC, Clarke LA, Riddell DC, Samson KA, Seltzer WK, Salisbury S. Congenital adrenal hypoplasia, Duchenne muscular dystrophy and glycerol kinase deficiency: importance of laboratory investigations in delineating a contiguous gene deletion syndrome. *Clin Chem* 1994; 40: 2099-13.
- Vilain EJ. X-Linked adrenal hypoplasia congenita. *Gene Reviews*. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene-261k. [26.03.2009].
- Agente J, Ozisik G, Pozo J, Muñoz MT, Soriano-Guillén L, Jameson JL. A novel single base deletion at codon 434 (1301delT) of the DAX1 gene associated with prepubertal testis enlargement. *Mol Genet Metab* 2003; 78: 79-81.
- Pérez-Rodríguez O, Rubial-Francisco JL, Loidi-Fernández de Trocóniz L, Pajares-Castro S, Martín Rojas-Marcos P. Hipoplasia adrenal, hipogonadismo y talla baja por una nueva mutación del gen *DAX-1* (pGly168fsX17). *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 591-4.
- Martínez F, Oltra S, Berges M, Orellana C, Prieto F, Martínez-Garay I, et al. Screening for microdeletions of the X-chromosome in non-specific mental retardation. *Am J Med Genet* 2004; 124: 99-101.
- González-Herrera L, Gamas-Trujillo PA, García-Escalante MG, Castillo-Zapata I, Pinto-Escalante D. Identificación de deleciones en el gen de la distrofina y detección de portadoras en familias con distrofia muscular de Duchenne/Becker. *Rev Neurol* 2009; 48: 66-70.

CONTIGUOUS GENE DELETION SYNDROME IN Xp21: AN UNUSUAL FORM OF PRESENTATION

Summary. Introduction. We report a case of an infant where the association of Duchenne's muscular dystrophy (DMD) and pseudohypertriglyceridaemia led to the diagnosis of contiguous gene deletion syndrome in Xp21. Case report. A 7-month-old male infant who was referred due to psychomotor retardation. The examination revealed pronounced axial hypotonia. Lab findings showed high levels of muscular enzymes with creatine phosphokinase levels of 12,829 IU/L, together with high blood levels of triglycerides. Electromyogram findings were consistent with myopathic compromise. The genetic study for dystrophinopathies revealed the existence of a deletion in the dystrophin gene. Further lab findings identified high glycerol concentrations both in blood and in urine that were compatible with a glycerol kinase deficiency. The genetic study confirmed the existence of a deletion in Xp21 of the genes responsible for DMD, the glycerol kinase deficiency, the congenital adrenal hypoplasia (gene DAX1) and mental retardation (gene IL1RAPL1). Conclusions. In infants and small children with myopathic compromise, increased levels of creatine phosphokinase and pseudohypertriglyceridaemia it is essential to take into account contiguous gene deletion syndrome in Xp21 to be able to prevent and treat the metabolic complications arising from adrenal hypoplasia. [*REV NEUROL* 2009; 49: 472-4]

Key words. Congenital adrenal insufficiency. Contiguous gene syndrome in Xp21. Duchenne's muscular dystrophy. Glycerol kinase deficiency. Human chromosome 21. Mental retardation.