

Interrupción del Arco Aórtico Tipo B en una Paciente con Síndrome del Ojo de Gato

Sintia Iole Nogueira Belangero¹, Fernanda Teixeira da Silva Bellucco¹, Mirlene C. S. P. Cernach¹, April M. Hacker², Beverly S. Emanuel², Maria Isabel Melaragno¹

Universidade Federal de São Paulo¹, São Paulo, SP - Brasil; Children's Hospital of Philadelphia (University of Pennsylvania)², Filadélfia, Pensilvânia - Estados Unidos

Informamos un caso de paciente con Síndrome de Ojo de Gato (Cat Eye Syndrome-CES) e Interrupción del Arco Aórtico tipo B, un hallazgo típico en el síndrome de la deleción 22q11.2. El análisis cromosómico y la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) mostraron un cromosoma marcador isodiccéntrico supernumerario bisatelitado derivado del cromosoma 22. El segmento de 22pter a 22q11.2 en el cromosoma supernumerario encontrado en nuestro paciente no estaba en sobreposición con la región deletada en pacientes con el síndrome de la deleción 22q11.2. Con todo, el hallazgo de interrupción del arco aórtico tipo B no es usual en el CES, sino que es un defecto cardíaco frecuente en el síndrome de deleción 22q11.

Introducción

El Síndrome de Ojo de Gato (Cat Eye Syndrome - CES; OMIM #115470) es un síndrome raro clínicamente caracterizado por fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, coloboma ocular, malformaciones anorrectales, cardíacas y renales, depresiones o pliegues preauriculares y retardo mental^{1,2}. El CES está frecuentemente asociado con variabilidad fenotípica significativa, variando en pacientes con fenotipo casi normal a aquellos con anormalidades graves¹. Ninguna de las características está presente de forma consistente. Sólo un 41% de los pacientes con CES presentan una combinación clásica de coloboma de iris, anomalías anales y anomalías preauriculares¹. Siendo así, muchos pacientes no pueden ser identificados como portadores de CES, sólo a través del fenotipo. El diagnóstico se basa en la presencia de un cromosoma marcador supernumerario, derivado del cromosoma 22. Ese cromosoma marcador es usualmente isodiccéntrico, contiene un único centrómero activo, y frecuentemente exhibe satélites en ambas extremidades. Así, los pacientes presentan tetrasomía parcial de 22-pter a 22q11.2³. Los puntos de ruptura molecular que originan el cromosoma de la CES (CEC) usualmente están en clusters

Palabras clave

Aorta torácica, Síndrome de Ojo de Gato, deleción cromosómica, cardiopatías congénitas.

Correspondencia: Sintia Iole Nogueira Belangero •

Rua Botucatu, 740 - Vila Clementino - 04023-900 - São Paulo, SP, Brasil
E-mail: sintia.morf@epm.br

Artículo recibido el 21/09/2007, revisado recibido el 05/12/2007; aceptado el 12/02/2008.

en dos intervalos.^{2,3} Los puntos de ruptura menor CES (CEC) usualmente están en clusters en dos intervalos. El punto de ruptura proximal es el más común y corresponde al intervalo del punto de ruptura de deleción proximal encontrado para la deleción 22q11.

El punto de ruptura más distal se sobrepone al punto de ruptura de deleción distal común de la deleción de 3 Mb visto en el síndrome de deleción 22q11⁴. De esta forma, en base a la localización de dos puntos de ruptura, el CED puede ser clasificado en tres tipos: Éstos pueden ser idodiccéntricos con ambos puntos de ruptura proximales o ambos distales, resultando en un cromosoma menor, o un cromosoma simétrico mayor, respectivamente. El CED también puede originarse a través de un punto de ruptura proximal y uno distal, resultando en un CEC asimétrico. En este último caso, hay una copia adicional de la región cromosómica DiGeorge (DGCR), mientras que en el CED mayor isodiccéntrico hay dos, y en el CEC menor no hay una copia extra de la DGCR.

La frontera distal de la región cromosómica de la CES es proximal a la DGCR³. Ésta cubre aproximadamente 2 Mb de 22q11.2 con su frontera distal. No se encontró ninguna correlación obvia entre la gravedad del fenotipo asociado y el tamaño de la región duplicada en el CES^{4,5}. En el presente estudio, describimos un paciente con un cromosoma marcador supernumerario, síndrome de ojo de gato e interrupción del arco aórtico tipo B.

Informe de caso Paciente

El Comité de Ética en Investigación de la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP) aprobó este estudio y los padres del paciente dieron su consentimiento informado. El paciente era del sexo femenino y la primera hija de padres jóvenes (madre 22 y padre 26 años). El parto fue por cesárea con 39 semanas de gestación. El peso al nacer era de 2760 g, longitud 47 cm y perímetro cefálico, 34 cm. La madre observó que la niña parecía cansada después de alimentarse. A los tres meses de edad se realizó un ecocardiograma y mostró comunicación interventricular (CIV), hipoplasia moderada del anillo y válvula aórticos, dilatación moderada del tronco pulmonar, arco aórtico hacia la izquierda, presencia de interrupción del arco aórtico tipo B y presencia de un canal arterial de buen calibre con shunt arterial aórtico pulmonar. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por otros ecocardiogramas. A los 4 meses de edad (Figura 1), el peso era 4410 g (<3^oile), longitud 61.5 cm (50^oile) y el perímetro

cefálico era 41 cm (50%ile). La niña presentaba una cabeza ancha y prominente, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, hipertelorismo, pliegues epicánticos internos, depresiones preauriculares bilaterales, orejas anormales, puente nasal achatado, anteversión de las narinas, filtrum largo, boca en carpa e hipoplasia maxilar discreta. La niña falleció a los 5 meses de edad. La causa de la muerte fue una infección (bronconeumonía) que no permitió la corrección quirúrgica de la cardiopatía.

Análisis Citogenético

El análisis cromosómico reveló un cromosoma marcador supernumerario bisatelitado en todas las metafases analizadas. Los cariotipos de los padres eran normales. La técnica de FISH usando la sonda centromérica 14,22 (D14Z1/D22Z1) (Vysis®) fue positiva en el cromosoma marcador. La hibridación con la sonda DiGeorge/VCFS-Tuple1 (Cytocelλ®) mostró ausencia de la región cromosómica DGS/VCFS en el cromosoma

marcador. La técnica FISH con sondas cósmidas mostró que el cromosoma marcador hibridaba con la sonda c106E4 (proximal), pero no con la c103A2 (distal). Este hecho identificó el marcador como un cromosoma 22 isodivicéntrico con punto de ruptura en la región de baja repetición de copia A (LCR A) (Figura 2).

Discusión

Considerando el fenotipo de la niña y que aproximadamente el 50% de los casos con interrupción del arco aórtico tipo B están asociados con la microdelección de 22q11.2, el diagnóstico inicial de la paciente fue el síndrome de la deleción de 22q11.2⁶⁻⁸. No obstante, la paciente presentaba un cariotipo con un cromosoma supernumerario y fue diagnosticada como siendo portadora de CES. Una revisión de 74 pacientes con CES mostró la presencia de defectos cardíacos en 37, de los cuales 16 tenían un retorno venoso pulmonar anómalo total y tres tenían Tetralogía de Fallot. Otras anomalías cardíacas



Figura 1 - Paciente a los 4 meses de edad. La flecha muestra una depresión preauricular.

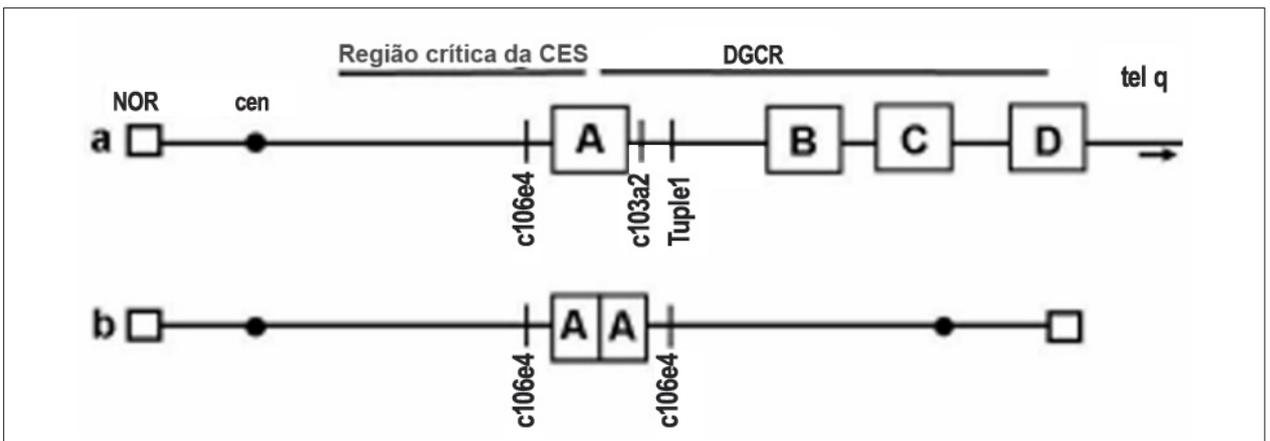


Figura 2 - Esquema del cromosoma 22, no a escala. Los centrómeros están representados por círculos oscuros y NORs por cuadrados; a - segmento 22pter a 22q11.2 de un cromosoma 22 normal. Las líneas anteriores del esquema muestran la localización de las regiones cromosómicas DiGeorge (DGCR) e y CES. Las cajas representan los LCRs A a D que flanquean la DGCR9. Las regiones que corresponden a las sondas FISH se representan por líneas verticales; b - Esquema del cromosoma isodivicéntrico bisatelitado encontrado en la paciente con CES con punto de ruptura en la LCR A entre las sondas c106e4 y c103a2.

Informe de Caso

incluían defecto del septo atrial, hipoplasia de la válvula mitral, atrio o ventrículo, monoventrículo y persistencia de la vena cava superior izquierda¹.

Otro estudio relató que 51 pacientes con CES tenían defectos cardíacos congénitos². Dieciocho de ellos presentaban defecto del septo ventricular, 15 tenían conexión venosa pulmonar anómala, 16 tenían defecto de septo, 7 tenían Tetralogía de Fallot, 8 pacientes tenían persistencia del canal arterial, 5 tenían malformaciones aórticas, 5 tenían estenosis pulmonar, 3 tenían atresia tricúspide y 3 tenían síndrome del corazón izquierdo hipoplásico.

Nuestra paciente presentó un cromosoma CES simétrico que no contenía la región deletada en pacientes con el síndrome de la deleción 22q11.2. Estudios anteriores indicaron que la mayoría (6/9) de las duplicaciones cromosómicas de la CES no se extendían a la región comúnmente deletada de pacientes con el síndrome de la deleción 22q11.2⁵. Sin embargo, nuestra paciente presentaba interrupción del arco aórtico tipo B, un defecto cardíaco frecuente en el síndrome de la deleción 22q11.2, pero todavía no descrita en el CES. De esta forma, aunque la etiología para esta lesión cardíaca sea probablemente el resultado de una anomalía cromosómica, otras etiologías potenciales, como las otras

regiones genómicas involucradas, etiologías o interacciones ambientales en tener factores genéticos y ambientales deberán ser exploradas.

Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo financiero del CNPq y CAPES, Brasil y fondos DC02027, CA39926 del NIH (BSE) y de Charles E.H. Upham endowed chair (BSE).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por CNPq, CAPES y DC02027, CA39926 (Grants) de NIH (BSE) y de Charles E. H. Upham endowed chair.

Vínculo Académico

Este artículo es parte de la tesis de Doctorado de Sintia Iole Nogueira Belangero en la Universidad Federal de São Paulo.

Referencias

1. Berends MJ, Tan-Sindhunata G, Leegte B, van Essen AJ. Phenotypic variability of Cat-Eye syndrome. *Genet Couns.* 2001; 12: 23-34.
2. Rosias PR, Sijstermans JM, Theunissen PM, Pulles-Heintzberger CF, De Die-Smulders CE, Engelen JJ, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome: case report and review of the literature. *Genet Couns.* 2001; 12: 273-82.
3. Mears AJ, el-Shanti H, Murray JC, McDermid HE, Patil SR. Minute supernumerary ring chromosome 22 associated with cat eye syndrome: further delineation of the critical region. *Am J Hum Genet.* 1995; 57: 667-73.
4. McTaggart KE, Budarf ML, Driscoll DA, Emanuel BS, Ferreira P, McDermid HE. Cat eye syndrome chromosome breakpoint clustering: identification of two intervals also associated with 22q11 deletion syndrome breakpoints. *Cytogenet Cell Genet.* 1998; 81: 222-8.
5. Mears AJ, Duncan AM, Budarf ML, Emanuel BS, Sellinger B, Siegel-Burtelt J, et al. Molecular characterization of the marker chromosome associated with cat eye syndrome. *Am J Hum Genet.* 1994; 55: 134-42.
6. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003; 112: 101-7.
7. Takahashi K, Kuwahara T, Nagatsu M. Interruption of the aortic arch at the isthmus with DiGeorge syndrome and 22q11.2 deletion. *Cardiol Young.* 1999; 9: 516-8.
8. Goldmuntz E, Clark B, Mitchell L, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 492-8.
9. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 489-501.