

Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 15 (Actualización)

Julio 2010

## Síndrome de delección 5p\*

M. L. Martínez-Fernández<sup>1,2</sup>, D. Sánchez Izquierdo<sup>2</sup>, M. L. Martínez-Frías<sup>1,2,3</sup>

(1) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

(2) Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) - Instituto de Salud Carlos III

(3) Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

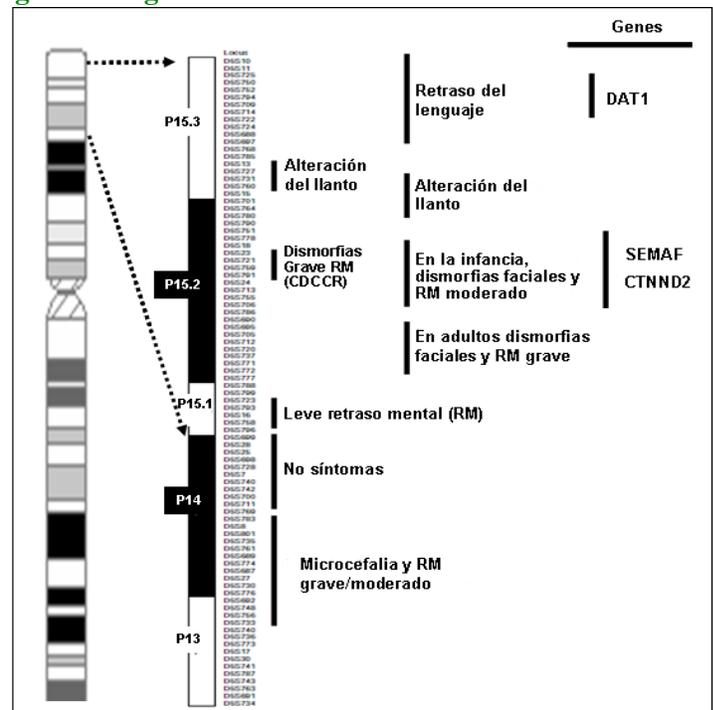
### DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME

En el año 1963 Lejeune y colaboradores describieron un síndrome cromosómico consistente en la delección de gran parte del brazo corto del cromosoma 5 (5p-), siendo el tipo de llanto de los recién nacidos una de las características más llamativas para su diagnóstico precoz<sup>1</sup>. Ese llanto se describe como similar al maullido de un gato, razón por la que se le denominó “síndrome de Cri du chat”, aunque en la actualidad se considera más adecuada la denominación de **síndrome de delección 5p**. Éste es considerado como uno de los síndromes de microdelección más frecuentes, si no el más frecuente. Sin embargo, como las características clínicas y la gravedad e intensidad de sus manifestaciones son muy variables entre los diferentes pacientes, la estimación de su frecuencia varía mucho de unos trabajos a otros. De hecho, por los datos publicados se estima que la frecuencia del **síndrome de delección 5p** se encuentra en un rango que varía entre uno de 15.000 y uno de 50.000 recién nacidos vivos.

### CITOGENÉTICA

Hoy sabemos que el tamaño de la pérdida del brazo corto del cromosoma 5p varía desde la ausencia de casi todo el brazo (fueron los primeros casos detectados), hasta la pérdida de una pequeña parte distal o de diferentes zonas intersticiales. Por tanto, las manifestaciones clínicas del síndrome pueden ser diferentes en los distintos pacientes, en función del tamaño de la zona perdida y de los genes afectados. La delección 5p puede producirse de diferentes formas, lo que también va a influir en los aspectos clínicos y de riesgo de repetición en la familia. Así, alrededor del 85% de los casos con **síndrome de delección 5p** son *de novo*, es decir, que se producen por primera vez en uno de los cromosomas 5 del niño; y entre un 10-15% se produce por translocaciones. En este caso, uno de los padres tiene una translocación balanceada en la que parte del brazo 5p se ha intercambiado con otro cromosoma. Sus hijos pueden heredar diferentes tipos de alteraciones, siendo una de ellas un cromosoma 5 con pérdida 5p, en cuyo lugar lleva un fragmento de otro cromosoma<sup>1</sup>. Como es lógico, en los casos en los que intervienen otros cromosomas, las manifestaciones clínicas de los niños suelen ser mucho más variadas<sup>2</sup>. Por último, menos del

Figura 1. Región crítica. Localización de ciertos defectos



5% de los casos se deben a la existencia de una inversión del cromosoma 5 (esto es que dentro de un cromosoma 5 un fragmento invierte su posición), que también suele ser heredada de uno de los padres.

## GENES ASOCIADOS

La gran variabilidad de expresión clínica y las diferencias en el tamaño de las deleciones llevó al intento de relacionar las distintas regiones perdidas con las diferentes anomalías del síndrome, como primer paso para la identificación de los genes potencialmente causales. La pérdida de la zona 5p15.2-p15.3 se consideró la región crítica del cuadro clásico de este síndrome (Figura 1) llamada CdCCR (o CDCCR). En el 2005 se definió una región mínima, la 5p15.2, que también lo produce<sup>3</sup>, y diferentes zonas de la CdCCR relacionadas con algunas alteraciones de este síndrome<sup>4</sup>. Por ejemplo, la región 5p15.31-p15.33, se relaciona con el retraso del lenguaje y otras dos regiones con el tipo de llanto, entre otras (Figura 1). En cuanto a la identificación de genes en estas regiones, se han destacado los siguientes (Figura 1): a) En la región asociada al retraso del lenguaje se encuentra el gen DAT1 (transportador de dopamina tipo 1). b) En las regiones asociadas con el llanto típico se incluyen genes involucrados en la fisiología de la laringe. c) una región relacionada con retraso mental y dismorfias faciales incluye dos genes: el gen SEMAF (Semaforina F) que en ratones participa en el proceso de migración de precursores neuronales durante el desarrollo cortical; y el gen CTNND2 (Delta Catenina 2), que codifica una proteína específica también relacionada con el desarrollo neuronal.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Es difícil establecer una guía de manifestaciones clínicas del **síndrome de deleción 5p** porque, como ya se ha dicho, dependerá del tamaño y localización de la zona cromosómica que se pierda. En la actualidad, con la aplicación de las técnicas moleculares de CGH array, es de esperar un progresivo incremento del conocimiento en las características de este síndrome. En la Tabla 1, se especifican las alteraciones más frecuentes observadas en los pacientes, sin tener en cuenta el tamaño de la pérdida de brazo corto del cromosoma 5. Además, varias de ellas cambian con el crecimiento del niño y el manejo médico-social-familiar de cada paciente.

## EVOLUCIÓN Y MANEJO

La evolución de los pacientes está relacionada con el tipo de defectos que presenten y la gravedad de los mismos. Por tanto, además de un tratamiento sintomático y lo más precoz posible, la identificación de los demás problemas se debe tratar de hacer y atender en cuanto se presenten. En este sentido anticipatorio, es fundamental la atención a los problemas de comportamiento y establecer el soporte educativo y psicológico que sea necesario lo antes posible para atenuar, cuando no se pueda corregir, las alteraciones del comportamiento. Cuanto más pronto se identifique cada problema y se instaure la atención adecuada, la evolución y calidad de vida de estos niños será mucho mejor. Un aspecto muy importante a destacar es la comunicación que debe haber entre los médicos y los padres de estos niños. Los padres deben comunicar a los médicos cualquier alteración que observen, así como los distintos efectos de cada tratamiento que perciban en su hijo. Al ser éste un síndrome muy poco frecuente, la experiencia diaria de los padres debe servir para que el médico aumente su conocimiento sobre estos pacientes, tanto en sus manifestaciones y aspectos clínicos como en sus respuestas a los distintos tratamientos, sean del tipo que sean. Así, entre todos, se podrá avanzar en el conocimiento no sólo de las causas, sino de todos los aspectos que supongan el mayor beneficio para estos pacientes.

**REFERENCIAS y Web:** (<http://www.fundacionsindrome5p.org>). ORPHANET: <http://www.orpha.net>

1. Mainardi PC, Pastore G, Castronovo C, Godi M, Guala A, Tamiazzo S, Provera S, Pierluigi M, Bricarelli FD. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register. Eur J Med Genet. 2006;49:363-83.
2. Niebuhr E. Cytologic observations in 35 individuals with a 5p- karyotype. Hum Genet 1978;42:143-56.
3. Zhang X, Snijders A, Segraves R, Zhang X, et al. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. Am J Hum Genet. 2005;76:312-26.
4. Mainardi PC, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, Zara F, Overhauser J, Pierluigi M, Bricarelli FD. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. J Med Genet. 2001;38:151

\* Este Propositus se ha realizado con ayuda del Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad y Política Social y de la Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos ([www.fundacion1000.es](http://www.fundacion1000.es))

**Tabla 1: Características clínicas: Todas pueden mostrar un rango de manifestación de leve a muy grave**

MUY FRECUENTES	FRECUENTES	INFRECUENTES
Microcefalia	Hipoacusia	Labio leporino
Cara redonda	Problemas visuales	Fisura del paladar
Hipertelorismo	Autoagresiones	Microsomía hemifacial
Epicanthus	Otros problemas de comportamiento	Defectos cardiacos
Micrognatia	Hipotonía	Defectos intestinales
Problemas de lenguaje	Problemas respiratorios	Anomalías renales
Retraso psicomotor		Pies zambos
Retraso mental		
Otros defectos y malformaciones según tamaño de la deleción		