



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Una revisión actualizada del síndrome de deleción (monosomía) 1p36



Sabina Bello* y Antonio Rodríguez-Moreno

Laboratorio de Neurociencia Celular y Plasticidad, Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, Spain

Recibido el 13 de agosto de 2015; aceptado el 21 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 12 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedades raras;
Cromosoma 1;
Síndrome de monosomía 1p36;
Microdeleción subtelomérica;
Discapacidad intelectual

Resumen El síndrome de monosomía 1p36 forma parte del grupo de enfermedades conocidas como «enfermedades de baja prevalencia» o «enfermedades raras». El objetivo del presente trabajo es revisar los hallazgos de los principales estudios realizados en niños diagnosticados con el síndrome de monosomía 1p36.

El *fenotipo* del síndrome de deleción (monosomía) 1p36 delineado desde 1997 incluye rasgos craneofaciales dismórficos: fontanela anterior grande, cejas rectas, ojos hundidos, epicanto, raíz/puente nasal anchos, hipoplasia del tercio medio facial, orejas implantadas anormalmente, filtrum largo y barbilla puntiaguda; alteraciones neurológicas: convulsiones e hidrocefalia (en casos aislados); malformaciones cerebrales observadas en imágenes por resonancia magnética (IRM): ensanchamiento ventricular, ensanchamiento de espacios subaracnoideos, alteraciones morfológicas del cuerpo calloso, entre otras. La IRM evidencia en algunos pacientes atrofia cortical, retraso en la mielinización, áreas multifocales hiperintensas, leucomalacia periventricular y heterotopia periventricular. Estos pacientes cursan con discapacidad intelectual, retrasos en el desarrollo motor, de la comunicación, del lenguaje, en el área personal-social y en la conducta adaptativa. También se observan alteraciones en el sistema auditivo, visual, cardiaco, endocrino, genitourinario, dermatológico y esquelético.

Conclusiones: Existen datos de aproximadamente 100 casos en el mundo desde 1981. Esta enfermedad rara es el síndrome más común de microdeleción subtelomérica. La técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia y la técnica de hibridación genómica comparativa (array-CGH) son las que mejor permiten su diagnóstico. Por el momento no existe ningún tratamiento médico efectivo para esta enfermedad.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sabina.bello@gmail.com (S. Bello).

KEYWORDS

Rare diseases;
Chromosome 1;
Monosomy 1p36
syndrome;
Sub-telomeric
micro-deletion;
Intellectual disability

An updated review of 1p36 deletion (monosomy) syndrome

Abstract The Monosomy 1p36 deletion syndrome is part of the group of diseases known as Rare Diseases. The objective of the present work is to review the characteristics of Monosomy 1p36 deletion syndrome.

The monosomy 1p36 deletion syndrome phenotype includes: dysmorphic craniofacial features; large anterior fontanelle, unibrow, deep-set eyes, epicanthus, wide nasal root/bridge, mandible hypoplasia, abnormal location of the pinna, philtrum and pointed chin; neurological alterations: seizures and hydrocephalus (in some cases). Cerebral malformations: ventricular hypertrophy, increased subarachnoid space, morphological alterations of corpus callosum, cortical atrophy, delays in myelination, periventricular leukomalacia and periventricular heterotopia. These alterations produce intellectual disability and delays in motor growth, communication skills, language, social and adaptive behaviour. It is Hearing and vision impairments are also observed in subjects with this syndrome, as well as alterations of cardiac, endocrine and urinary systems and alterations at skin and skeletal level.

Conclusions: Approximately 100 cases have been documented since 1981. This rare disease is the most common subtelomeric-micro-deletion syndrome. *In situ hybridization* with fluorescence (FISH) and array-comparative genomic hybridization (CGH-array) are at present the two best diagnostic techniques. There is currently no effective medical treatment for this disease. © 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de monosomía 1p36 forma parte del grupo de enfermedades conocidas como «enfermedades de baja prevalencia» o «enfermedades raras» (ER). Las ER han sido definidas en el marco de la Comunidad Europea como aquellas con riesgo vital o de carácter crónico debilitante, cuya prevalencia es inferior a 5 casos por 10.000 habitantes. La tasa de prevalencia por debajo de la cual se acepta la calificación de ER varía según el país que otorgue dicha calificación, y oscila entre uno (Australia) y 7 (Estados Unidos) casos por cada 10.000 individuos¹.

La mayoría de ER son genéticas, pero no todas tienen esta etiología, también existen ER que tienen un origen infeccioso o parasitario, o incluso pueden ser secundarias a la acción de productos químicos¹. La monosomía 1p36 tiene origen genético. Al igual que ocurre con el resto de las ER, algunos casos se diagnostican tardíamente. Los pacientes muestran disfunciones en órganos diversos y enfermedades asociadas, y no cuentan con tratamientos globales, por lo que necesitan atención particularizada de diferentes especialidades médicas.

El síndrome de monosomía 1p36 es una ER poco conocida, existen estudios en los que se presentan algunos aspectos particulares de la enfermedad a nivel de diferentes especialidades médicas. El presente trabajo incluye características del desarrollo evolutivo, así como características clínicas neurológicas, de rasgos craneofaciales dismórficos, cardíacas, esqueléticas, genitourinarias, endocrinológicas, dermatológicas y los genes responsables implicados. También se mencionarán los diagnósticos diferenciales relacionados con el síndrome y aspectos generales del tratamiento.

Para la escritura del presente manuscrito han sido revisadas las bases de datos PubMed, SCOPUS, Google Scholar e ISI web of Knowledge, utilizando las palabras clave: *enfermedades raras, monosomía 1p36 y delección 1p36*. Así mismo se ha utilizado el *Internacional System for Human Cytogenetics Nomenclature* publicado en *Cytogenetics and genome Research* (2009, 2013) y la base de genes *Online Mendelian Inheritance in Man*.

Definición y diagnóstico del síndrome monosomía 1p36

Es considerado el síndrome más común de microdelección subtelomérica, no visible mediante cariotipo convencional. Se estima que su incidencia está entre 1:5.000 a 1:10.000 nacimientos^{2,3}, y se han citado cerca de 100 casos en el mundo⁴. Se han descrito 2 casos en Latinoamérica y 2 en España⁵⁻⁷. El síndrome es causado por la delección de la región p36 por uno o varios mecanismos genéticos. Se caracteriza por una marcada variabilidad en el tamaño de las delecciones sin puntos de rotura comunes. Se estima que el 52-67% de individuos con este síndrome tienen una delección terminal en la banda 6 de la región 3 *de novo*, que el 10-29% tienen una delección intersticial de tamaño variado, el 7-12% reordenamientos complejos del cromosoma que pueden incluir más de una delección 1p36 o una delección 1p36 con una duplicación 1p36, y aproximadamente el 7-12% tienen un cromosoma derivado 1⁸.

El diagnóstico requiere de análisis genético. Las citogenéticas convencionales no pueden detectar estos diferentes reordenamientos, particularmente los que son cromosomas derivados. La mayoría de las delecciones visibles involucran las bandas teloméricas de los cromosomas. Los

reordenamientos de estas regiones son frecuentemente difíciles de identificar por técnicas rutinarias de bandeado. La mayoría de los extremos de los cromosomas se tiñen con GTG-banding (G-banding). Esto es especialmente cierto para la banda terminal del brazo corto del cromosoma 1. Las técnicas que mejor permiten el diagnóstico del síndrome son la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y la técnica de hibridación genómica comparativa (array-CGH). La técnica FISH, utilizando sondas para las regiones subteloéricas de todos los extremos terminales del cromosoma, excluyendo los brazos cortos acrocéntricos, ha sido de mucha ayuda en la identificación de deleciones terminales que antes eran difíciles de visualizar, incluida la monosomía 1p36 (fig. 1). Algunos estudios refieren el uso de técnicas moleculares en el proceso de diagnóstico, específicamente *Multiple Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA)⁶.

La técnica array-CGH es también capaz de detectar la complejidad de algunas deleciones propias del síndrome^{8,9}. Un número creciente de pequeñas deleciones intersticiales están siendo identificadas a lo largo de los 30 Mb de ADN que comprenden el cromosoma 1p36 usando esta técnica, lo cual ha permitido determinar que los fenotipos de pacientes con deleciones intersticiales son distintos de aquellos con deleciones terminales, ya que son causados por haploinsuficiencia de un conjunto discreto de genes^{10,11}.

En una paciente española el diagnóstico genético se realizó mediante la técnica MLPA. Tras el análisis de todas las regiones subteloéricas se observó una hemidosis para la sonda que hibrida con la región subteloérica del brazo corto del cromosoma 1 localizada en el gen *tnfrf54* (1p36.33). Asimismo, se validaron estos resultados mediante el análisis por MLPA de otros síndromes microdelecionales, observándose una hemidosis para las 3 sondas que hibridan con la región 1p36, concretamente en los genes *TNFRFS4*, *GNB1* y *GABRD*, lo que es compatible con una deleción de dicha región en uno de los cromosomas homólogos. Dicho resultado sugirió la presencia de síndrome de deleción 1p36. El método utilizado no excluye la presencia de mosaicismos ni permite detectar otros reordenamientos cromosómicos estructurales (resultados no publicados de Bello y Rodríguez-Moreno).

En cuanto al diagnóstico prenatal y asesoramiento genético en familias que hayan tenido un niño con el síndrome, o en las que se sabe que uno de los padres puede ser portador de un cromosoma reordenado, se pueden combinar técnicas citogenéticas (G-banding, FISH) con muestreo de vellosidades coriónicas entre las 10 y 12 semanas de gestación o con amniocentesis entre las 15 y 18 semanas. El diagnóstico genético preimplantacional se sugiere para parejas que presentan un cromosoma reordenado heredado que pudiera ser un factor de riesgo en relación con el síndrome⁸.

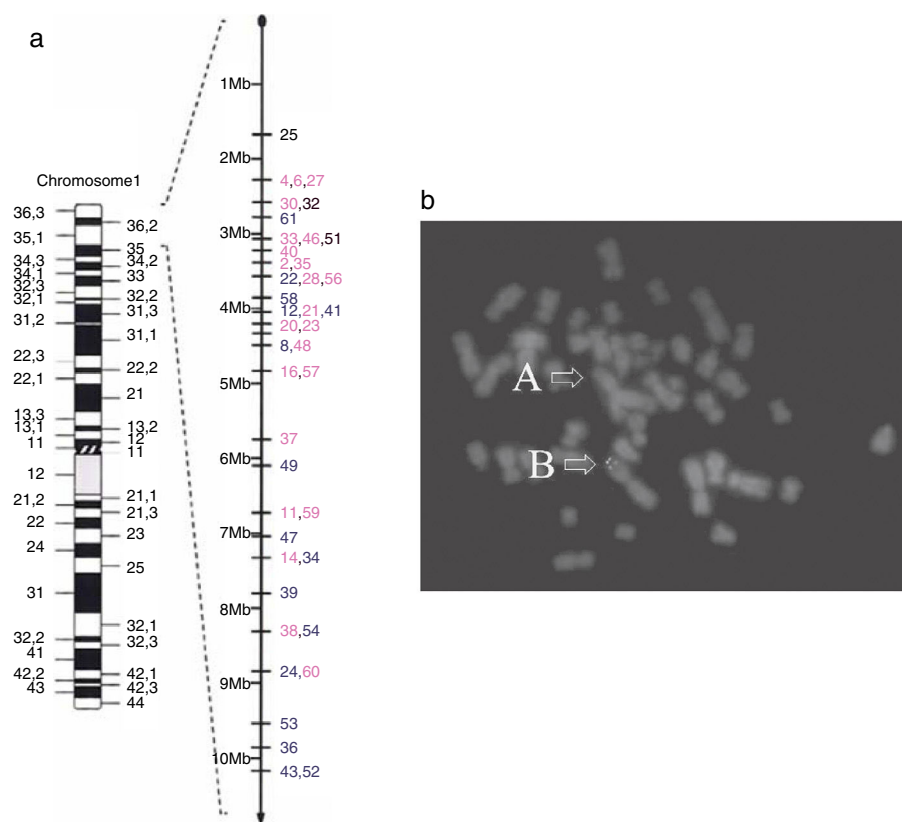


Figura 1 Cromosoma 1 y deleción 1p36 de tipo terminal. A. Se presenta la localización de una deleción de tipo terminal en el cromosoma 1, brazo corto (p), banda 6, región 3 (1p36). B. Estudio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en fase metafase de un caso estudiado en México. Se puede observar cómo las señales telomérica y subteloérica están ausentes en el cromosoma con la microdeleción terminal 1p36 (flecha A), y presentes en el homólogo normal (flecha B).

Fuente: reproducido de Heilstedt et al.⁹ (A) y Villarroel et al.⁵ (B) con autorización.

Primeras aproximaciones al síndrome de monosomía 1p36

El primer caso fue descrito en 1981¹². Se trataba de una niña de 4 años de edad que presentaba retraso mental severo y anomalías congénitas (fontanelas anchas, hipotonía generalizada y murmullo sistólico de grado III/IV). A partir del análisis por bandeado se demostró su cariotipo balanceado 45,XX,ter rea (1;21) (p36;p13), se sugirió que una deleción submicroscópica del brazo corto del cromosoma 1 podría dar cuenta de las características clínicas de la paciente.

Keppeler-Noreuil et al.¹³ realizaron un estudio en 1995 con 13 pacientes que presentaban pequeñas deleciones terminales que involucraban al cromosoma 1 (1p36.22). Distinguieron 2 tipos diferentes de fenotipias; por un lado, falta de crecimiento y por otro macrosomía. Los autores especularon que estas diferencias podrían ser consecuencia del origen parental o de diferencias en el tamaño de la deleción. Estos pacientes no presentaban deleciones 1p36 puras, la mayoría tenía un doble desbalance segmentario debido a translocaciones desbalanceadas, por lo que sus características clínicas resultantes de la deleción de 1p36 no podían distinguirse de las causadas por el desbalance del otro cromosoma.

El fenotipo del síndrome fue delineado a partir de un estudio realizado con 13 pacientes³. El examen clínico de estos pacientes, mostró que las características más comunes del mismo son: retraso mental, fontanela anterior grande, retraso motor/hipotonía, problemas visuales y auditivos, convulsiones y retraso en el crecimiento. También presentaban características faciales como puente nasal plano, orejas de implantación baja con hélices engrosadas y ojos hundidos.

Durante este mismo año otro estudio describió el caso de una niña de 4 años con mosaicismo por deleción 1p36.33 que presentaba dentro de sus características clínicas: convulsiones (a las 3 semanas del nacimiento), retraso severo del desarrollo, muy pobre adquisición del lenguaje, estrabismo, pérdida auditiva e hipotonía. También presentaba estallidos o arrebatos de mal humor, impulsividad y conductas autolesivas (se mordía las manos cuando estaba enojada) e hiperfagia que incrementaba con la edad (su peso aumentó considerablemente). Tenía frente angosta, ojos hundidos con fisuras palpebrales en forma de «almendra», hipoplasia media facial, boca pequeña girada hacia abajo y un gran paladar ojival. Las orejas pequeñas, bien formadas y en posición normal. Las manos pequeñas, principalmente porque los dedos eran cortos y el quinto dedo con clinodactilia. Los pies pequeños y con dedos cortos. Su evaluación inicial, historia y hallazgos físicos sugerían un posible diagnóstico del síndrome Prader-Willi, pero los análisis citogenéticos lo descartaron¹⁴.

Características clínicas de los afectados con el síndrome monosomía 1p36

Desarrollo evolutivo a nivel cognitivo, motor, del lenguaje, personal social y conducta adaptativa

Muchos autores refieren la presencia de discapacidad intelectual en pacientes con este síndrome; la discapacidad

varía desde moderada a profunda y solo se han publicado 3 casos de niños con discapacidad intelectual leve^{3,4,8,9,15,16}. Este síndrome implica alteraciones en el desarrollo motor. Los hallazgos conocidos en esta área se presentan en la [tabla 1](#).

Uno de los aspectos más comprometidos en el síndrome es el lenguaje. La intención comunicativa está limitada durante los primeros años y tiende a mejorar con el tiempo, con extensión a un repertorio de gestos. Se presentan dificultades importantes en la aparición del lenguaje expresivo, estando ausente o muy pobre en la mayoría de los individuos. La comprensión del lenguaje «parece» limitada a un contexto específico, logran comprender principalmente aspectos de su entorno inmediato o aspectos donde han recibido mucho entrenamiento. La capacidad de escritura se limita al garabateo, algunos niños reciben terapia destinada al aprendizaje de la escritura, pero no se han descrito avances en los mismos^{4,8,15,16,22,23}.

En cuanto al desarrollo del área personal-social se han descrito alteraciones en aspectos de la socialización y de la conducta. Al nivel de la interacción algunos autores señalan presencia de rasgos autistas, como la falta de interés por las relaciones sociales y conductas estereotipadas y/o autoestimulantes, siendo la más común la exploración persistente de las manos; también pueden presentar aleteos, sacudir, golpear o balancear la cabeza y tendencia a oler, balancear o golpear objetos de manera repetitiva y sin sentido^{3,4,14,17-20}.

A nivel de la conducta pueden observarse estallidos de mal humor y episodios de actividad física violenta, pudiendo golpear a otras personas o lanzar objetos. También pueden presentar comportamientos autolesivos (succión excesiva de los dedos, pellizcarse a sí mismos y morderse la mano/muñeca^{3,4,14,17,18,20}).

Finalmente, dentro de los aspectos evolutivos se han descrito dificultades en el desarrollo de la conducta alimentaria. Dificultades tempranas para chupar, dificultades para alimentarse asociadas a hipotonía en fisuras orales y/o faciales, pobre coordinación para tragar con consecuente aspiración y/o reflujo gastroesofágico y vómito. En pocos sujetos se ha observado la presencia de estenosis hipertrófica del píloro⁹. En niños mayores se ha descrito hiperfagia en algunos^{4,14} casos y disfagia orofaríngea en otros⁹.

Características clínicas a nivel neurológico: convulsiones, alteraciones visuales y auditivas e hidrocefalia

Los estudios muestran que entre el 44% y el 58% de los niños diagnosticados con el síndrome presentan algún tipo de convulsión^{4,9,24}.

En un estudio realizado con 60 pacientes⁴ el 44% (26) presentó convulsiones de inicio entre los 4 días y los 2 años y 8 meses de edad. Las crisis eran de diferentes tipos: clónicas, espasmos infantiles, parciales complejas, tónico/clónicas, ausencias atípicas, tónicas, o espasmos tónicos. El 25% (2) de los niños con convulsiones tenía espasmos infantiles de inicio entre los 3 y 10 meses de edad. En 14 niños los espasmos estaban asociados a un electroencefalograma hipsarrítmico, característica propia del síndrome de West. En 8 estaban precedidos por una convulsión clónica focal o generalizada que ocurría entre uno y 7 meses y

Tabla 1 Características del desarrollo motor en niños con síndrome 1p36

Desarrollo motor	Autores
<i>Control cefálico</i> Para algunos autores se da entre los 5 y los 15 meses de edad en niños con menor retraso, y otros niños en cambio mejoran este control hasta los 2 o 3 años	Battaglia et al. ⁴
<i>Giros</i> La edad para iniciar giros de supino a prono al parecer se encuentra entre un rango de 6 a 24 meses	Battaglia et al. ⁴
<i>Sedestación</i> La edad en la que se sientan solos podría estar entre un rango de 7 meses a 3 años, según datos de algunos autores, y entre 9 meses y 5 años y medio para otros. Existe un pequeño porcentaje de niños que pasados estos rangos de edad continúan requiriendo de asientos con apoyo especial, ya que no logran sentarse sin ayuda	Battaglia et al. ⁴
<i>Marcha autónoma</i> Empiezan a caminar de manera independiente dentro de un rango de edad de 2 a 7 años	Battaglia et al. ⁴
<i>Coordinación</i> Se observan dificultades de coordinación a nivel de la marcha y de coordinación muscular al tragar	Heilstedt et al. ⁹ Reish et al. ¹⁷ Battaglia et al. ¹⁸
<i>Tono</i> El 85% de sujetos presenta hipotonía muscular, más marcada durante los primeros años de vida	Heilstedt et al. ⁹ Battaglia et al. ¹⁸ Blennow et al. ¹⁹ Knight-Jones et al. ²⁰ Zenker et al. ²¹

medio antes. Los espasmos infantiles estaban bien controlados por corticotropina en 11 pacientes (73,3%), mientras que en 2 de ellos el síndrome de West evolucionó a una imagen electroclínica de tipo Lennox-Gastaut, con ausencias atípicas, espasmos tónicos y crisis tónicas nocturnas; uno de estos pacientes continuó siendo resistente a la medicación y otro evolucionó lentamente con los años⁴. Once pacientes del estudio tenían convulsiones variadas (clónica, tónica, tónico/clónica, parcial compleja), de inicio entre 2 semanas y 17 meses de edad, que estaban más controladas con medicamentos antiepilépticos de uso común (AED). En 21 pacientes las convulsiones pararon a los 6 años de edad y dejaron de recibir medicación durante algunos años.

En otro estudio realizado con 24 pacientes²⁴ el 46% (11 niños) tenía epilepsia. El autor dividió el grupo entre los que tenían crisis médicamente intratables (3 de 11), los que tenían espasmos infantiles (3 de 11) y los que tenían epilepsia bien controlada con la medicación (5 de 11). Por otra parte, 3 (12,5%) de los 24 evaluados tenían una historia de 2 o menos convulsiones, que habían ocurrido al inicio de la infancia. En todos los pacientes con historia de convulsiones la descripción física dada por los padres incluía movimientos de tipo tónico o tónico/clónico de las extremidades concomitantes con desviación de los ojos en muchos casos. Todos los pacientes estaban siendo tratados con AED. Los pacientes que solo habían presentado crisis durante el inicio de la infancia recibieron AED durante un breve periodo durante el primer año de vida.

A nivel visual las alteraciones oftalmológicas más comunes asociadas al síndrome son estrabismo, nistagmus,

errores refractivos e inatención visual^{4,9}. En menor grado se pueden observar cataratas, astigmatismo, fotofobia, coloboma en el nervio óptico y albinismo retinal^{4,25}. Algunas de estas afecciones se relacionan con alteraciones al nivel del nervio óptico y del nervio troclear, otras con anomalías del disco óptico. Cerca del 80% de los niños con este síndrome presentan dificultades de este tipo.

Por otra parte, cerca de 2/3 de los niños presentan dificultades a nivel auditivo. Pueden presentar pérdida auditiva muy variada (de leve a severa). La pérdida puede ser de tipo neurosensorial, causada por alteraciones del nervio auditivo o conductiva, causada por alteraciones del oído medio²⁶.

Otra de las complicaciones neurológicas que se ha descrito (aunque con menos frecuencia) es la hidrocefalia. En 1995 se publicó la descripción clínica de 3 pacientes, 2 de los cuales la presentaban¹³. En un estudio posterior se detectaron anomalías cerebrales en la ecografía prenatal en 2 casos. En un caso se observó de moderada a severa hidrocefalia no obstructiva mediante imagen de resonancia magnética (IRM) posnatal, y en el otro caso, que se trataba de un feto, la autopsia demostró hidrocefalia. El síndrome en los 2 casos fue establecido posnatalmente²⁷.

Hallazgos en el electroencefalograma y en la resonancia magnética

Dentro de los estudios del síndrome se encuentran hallazgos electroencefalográficos variados, tales como hipsarritmia, picos focales y multifocales, pico lento generalizado y ondas

complejas, asimetría de actividad de ondas lentas, rápido ritmo de reclutamiento y actividad de fondo lenta^{18,20,24}.

En cuanto a los hallazgos por IRM en 2006 se describió el caso de una paciente (niña de 3 años de edad) con cariotipo 1p36.22-> 1pter asociada a heterotopia periventricular²⁸. En la imagen se observó heterotopia de varios nódulos de sustancia gris a lo largo de la pared del ventrículo izquierdo. El rostro del cuerpo calloso estaba truncado, los ventrículos estaban tigradamente alargados y se veían áreas irregulares de hiperintensidad en la sustancia blanca periventricular y subcortical consistente con mielinización tardía (fig. 2).

En un estudio posterior las IRM de 49 pacientes mostraron: ensanchamiento de los ventrículos laterales (en 18 pacientes), atrofia cortical (en 10 pacientes), ensanchamiento de espacios subaracnoideos (en 11 pacientes), atrofia cerebral difusa (en 5 pacientes) y ensanchamiento del opérculo frontotemporal (en 2 pacientes)⁴.

Dentro de este mismo estudio se observaron anomalías en la sustancia blanca en 8 pacientes, retraso en la mielinización (4 pacientes), áreas multifocales hiperintensas en imágenes T2 (en un paciente), leucomalacia periventricular (en 3 pacientes) y 2 pacientes tenían una malformación de Chiari tipo 1. Se encontraron también alteraciones de las estructuras comisurales (en 8 pacientes); hipoplasia, adelgazamiento y ensanchamiento total o parcial del cuerpo calloso (en 6 pacientes) y *cavum septum pellucidum* (en un paciente).

Son pocos los estudios que muestran hallazgos prenatales. En 2008 se publicaron hallazgos de la ecografía prenatal de 2 casos que fueron diagnosticados posnatalmente. El primer caso presentaba: ventriculomegalia, arteria umbilical única, malformaciones en un pie, defecto septal ventricular y retraso en el crecimiento intrauterino. La IRM posnatal de este caso mostraba hidrocefalia no obstructiva

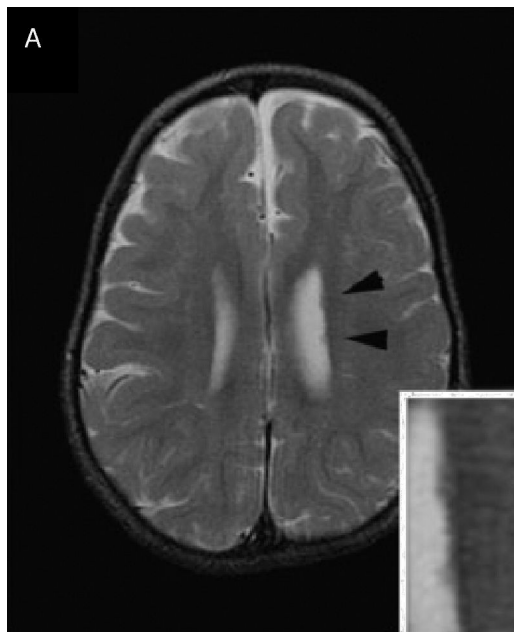


Figura 2 Heterotopia nodular periventricular. La figura corresponde a la resonancia magnética de un paciente con diagnóstico de síndrome de delección 1p36.

Fuente: reproducido de Blennow et al.¹⁹ con autorización.

moderada-severa, colpocefalia y mielinización anormal de la extremidad o brazo anterior de la cápsula interna²⁷. El segundo caso era un feto en el que se observaron alteraciones relacionadas con holoprosencefalia en la ecografía prenatal. La autopsia fetal demostró hidrocefalia, polimicrogiria focal e hipoplasia cerebelosa²⁷.

Características clínicas a nivel de rasgos craneofaciales dismórficos

Dentro del síndrome se encuentran los siguientes rasgos: microbraquicefalia (65%), fontanela anterior grande y con cierre tardío (77%), cejas rectas (100%), ojos hundidos (100%), epicanto (50%), raíz/puente nasal anchos (100%), hipoplasia del tercio medio facial (100%), orejas implantadas anormalmente (posteriormente rotadas/bajas) (40%), filtrum largo (100%), barbilla puntiaguda (100%)⁴. Adicionalmente se han observado hélices de los oídos engrosadas^{3,14}. Algunas características mencionadas pueden observarse en la figura 3. Entre el 10% y el 40% de pacientes descritos presentan fisura orofacial, y en casos aislados se ha llegado a observar presencia de fisura labiopalatina, paladar ojival, fisura submucosa del paladar y crestas palatinas prominentes²².

Características clínicas a nivel cardiaco

Las alteraciones a nivel cardiaco ocurren entre el 43% y el 71% de los pacientes e incluyen: defectos septales auriculares y ventriculares, anomalías valvulares, ductus arterioso persistente, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, estenosis o estrechamiento infundibular del ventrículo derecho y anomalía de Ebstein. El 27% presentan miocardiopatía en los primeros años de vida. En el 23% esta miocardiopatía es de tipo no compactada, y tiende a mejorar con el tiempo^{4,9}.

Características clínicas a nivel esquelético

Se presentan malformaciones esqueléticas aproximadamente en el 40% de los pacientes e incluyen: retraso en el crecimiento óseo, braquidactilia (por ejemplo pies y manos cortos), escoliosis, anomalías en las costillas y extremidades inferiores asimétricas⁸. En algunos pacientes también se ha observado estenosis espinal congénita y clinodactilia^{14,17}. En muy pocos pacientes se observó polidactilia¹³. En algunos estudios se ha descrito la presencia de microcefalia³. Algunas de las características a nivel de las manos se pueden observar en la figura 4.

Características clínicas a nivel genitourinario

Las anomalías genitourinarias pueden presentarse aproximadamente en el 22% de los individuos e incluyen: pelvis renal unilateral con hidronefrosis del polo superior, ectopia renal con quiste en el riñón derecho y ectasia pélvica. En una minoría de hombres se ha descrito criptorquidia, hipospadias, hipoplasia escrotal y micropenes. Y, en mujeres, se han descrito labios menores pequeños y clítoris pequeño, labios mayores hipertróficos e hipoplasia uterina⁴.



Figura 3 Características craneofaciales. La figura presenta fotografías frontales y laterales de pacientes diagnosticados con el síndrome de deleción 1p36, en las que se pueden apreciar algunos de los rasgos craneofaciales propios del síndrome.

Fuente: tomado de Villarroel et al.⁵ con autorización.

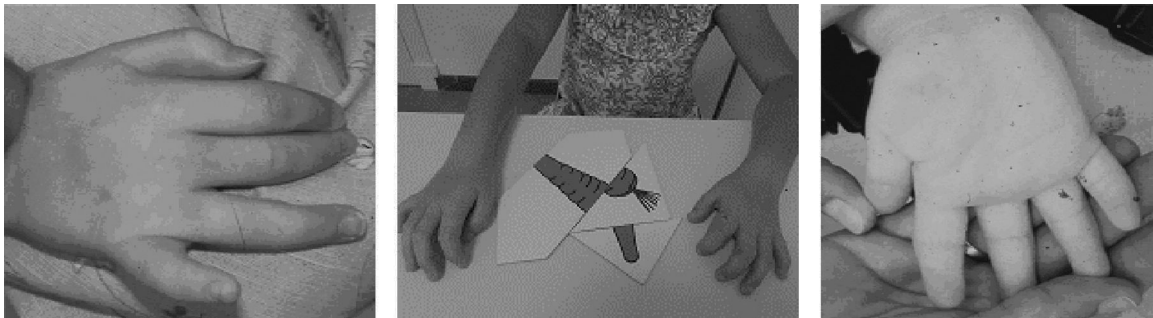


Figura 4 Características esqueléticas. En las fotografías se puede apreciar algunas de las características a nivel esquelético, como braquidactilia y clinodactilia del quinto dedo.

Fuente: modificado de Battaglia et al.⁴.

Características clínicas a nivel endocrinológico

Se ha descrito hipotiroidismo en el 15-20% de individuos de varias edades que presentan el síndrome^{4,9}.

Características clínicas a nivel dermatológico

Alteraciones a este nivel se han descrito en pocos individuos, a saber: arañas vasculares en la piel por dilatación de capilares pequeños (telangiectasia), máculas hiperpigmentadas¹³ y excesiva piel en el cuello²⁹.

Genes responsables implicados en las características fenotípicas del síndrome de deleción (monosomía) 1p36

Una completa actualización sobre los genes implicados en algunas características de este síndrome ha sido realizada recientemente (2015) por Jordan et al.³⁰. Los estudios

revisados en algunos casos se basan en hallazgos obtenidos con pacientes y en otros casos en hallazgos obtenidos con modelos animales. Los genes mencionados implicados en algunas de las características del síndrome 1p36 se indican en la [tabla 2](#).

Diagnósticos diferenciales

Battaglia⁸ sugiere que en ocasiones puede realizarse un mal diagnóstico debido a que algunos síntomas se solapan o superponen a los de otros síndromes. En la [tabla 3](#) se mencionan los diagnósticos diferenciales.

Tratamiento

El tratamiento de pacientes con el síndrome 1p36 es multidisciplinario. El manejo de las dificultades en el neurodesarrollo implica fisioterapia para las alteraciones motoras, musculares y esqueléticas. Algunos niños con

Tabla 2 Genes responsables implicados en las características fenotípicas de 1p36

Gen	Función	Alteraciones
Gen de la metalopeptidasa de matriz 23B (MMP23B; chr1:1,567,560–1,570,030; OMIM# 603321), GABRD; chr1:1,950,768-1,962,192; OMIM#	Codifica un miembro de la familia de las metaloproteinasas de matriz (MMP), involucrado en la degradación de la matriz extracelular en procesos fisiológicos Codifica para la subunidad delta de los receptores de tipo GABA _A	La deleción se asocia con cierre tardío y tamaño grande de la fontanela anterior. La duplicación se asocia con cierre prematuro de las suturas craneales. En 1p36 podría estar asociada con el cierre tardío y el tamaño grande de la fontanela anterior ^{9,30-32} Epilepsia generalizada con convulsiones febriles. En 1p36 podría estar asociado con convulsiones, alteraciones en el neurodesarrollo y problemas neuropsiquiátricos ^{30,33,34}
Protooncogén SKI (chr1:2,160,134–2,241,652; OMIM# 164780)	Implicado en el desarrollo de muchos sistemas del cuerpo, incluidos los huesos y el cerebro ^{11,30,34-36}	En 1p36 podría explicar alteraciones en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual, convulsiones, hendidura orofacial y defectos cardiacos congénitos
Gen PRDM16 (chr1:2,985,742–3,355,185; OMIM# 605557)	Dirige la determinación y diferenciación del tejido adiposo marrón y del tejido adiposo blanco subcutáneo	Posible relación con la no compactación del ventrículo izquierdo y miocardiopatía dilatada en 1p36 según algunos estudios ³⁷ . Sin embargo, se encuentra fuera de las regiones críticas reportadas por defectos congénitos del corazón y paladar de hendidura definida por otros autores ^{11,30,36}
Gen KCNAB2 (chr1:6,052,358–6,161,253; OMIM# 601142)	Codifica para una proteína auxiliar que altera las propiedades de la subunidad alfa de los canales de potasio voltaje-dependientes	En 1p36 retraso del desarrollo, discapacidad intelectual y presencia de convulsiones ^{30,38} . Se encuentra dentro de la región distal crítica 1p36 definida por Wu et al. ^{23,30} , pero no dentro de las regiones críticas para las convulsiones, definidas por otros autores ^{30,34-36}
Gen RERE (chr1:8,412,464–8,877,699; OMIM# 605226)	Codifica para un corregulador de receptores nucleares que desempeña un papel crítico en el desarrollo embrionario como regulador positivo en la cascada de señalización del ácido retinoico	Estudios con animales muestran implicación en alteraciones fenotípicas en individuos con 1p36 tales como: baja estatura, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, alteraciones en el desarrollo cerebral, problemas visuales, pérdida de audición, anomalías renales, defectos congénitos del corazón y cardiomiopatía ^{30,39-42}
Gen UBE4B (chr1:10,093,041–10,241,297; OMIM# 613565)	Codifica para el factor de ubiquitinización E4B involucrado en la unión de cadenas de multiubiquitina	En animales se observa capa del miocardio sin desarrollar y compactar, altos niveles de apoptosis cardiaca restrictiva, distrofia axonal en el núcleo gracillis, degeneración de las células de Purkinje y alteraciones de la marcha en miembros superiores. En 1p36 podría estar relacionado con miocardiopatía y alteraciones en el neurodesarrollo ^{30,43,44}
Genes CASZ1 (OMIM# 609895), PDPN (OMIM# 608863), ECE1 (OMIM# 600423), SPEN (OMIM# 613484), HSPG2 (OMIM# 142461), LUZP1 (OMIM# 601422)	Entre algunas de sus funciones se encuentran: diferenciación neuronal, células del músculo cardiaco (CASZ1). Función de las células alveolares del pulmón y linfáticas, procesos de relación entre el sistema cardiovascular y linfático (PDPN). Procesamiento proteolítico de precursores de la endotelina a péptidos biológicamente activos (ECE1). Modula la actividad de receptores esteroideos (SPEN). En ratones afecta el cierre del tubo neural (LUZP1)	Estudios desarrollados en modelos animales (ratones) muestran implicaciones de estos genes en la presencia de defectos congénitos del corazón y miocardiopatía. Algunos de estos genes adicionalmente se relacionan con presencia de paladar hendido en el caso de HSPG2 y LUZP1, alteraciones en el desarrollo en el caso de LUZP1 y SPEN y baja estatura en el caso de SPEN ^{10,11,45,46}

Tabla 3 Diagnósticos diferenciales

Síndrome	Características generales	Aspectos fenotípicos similares a 1p36
Rett ⁸	Mutaciones en el gen MECP2, que se encuentra en el cromosoma X. Desarrollo aparentemente normal durante los primeros meses (entre los 6 y 18), seguido de una pérdida de capacidad motora	Movimientos particulares de las manos (estrujamiento, temblores, aplauso involuntario, llevarse las manos a la boca y golpes ligeros entre otros) alteraciones en el desarrollo intelectual, lenguaje, rasgos autistas, hipotonía, desarrollo motor y convulsiones ⁸
Angelman ⁸	Deleción del cromosoma materno en la región 15q12, donde reside el gen UBE3A (70-75% de casos). Disomía uniparental (2% de casos). Otras de las causas pueden ser reordenamientos (translocación o inversión) que causan ausencia de la región 15q11-13, mutaciones en la diana de la impronta epigenética o mutaciones en UBE3A que deriva del cromosoma 15 materno	Discapacidad intelectual, escasa intención comunicativa (que se limitará solo al uso de algunos gestos), compromiso severo del lenguaje, alteraciones en el desarrollo motor, en la alimentación, presencia de convulsiones y alteraciones visuales entre otros ⁸
Prader-Willi ⁸	Deleción en la región 15q11-q13 del cromosoma de origen (70% de los casos). Disomía uniparental (20-25% de los casos). En menor porcentaje puede estar causado por defectos en la impronta, mutaciones o translocaciones	Hipotonía, dificultades para alimentarse en la infancia temprana, retraso en el crecimiento, alteraciones en el desarrollo motor, en el desarrollo cognitivo, conductuales, visuales (estrabismo) y genitourinarias
Smith-Magenis	Deleción 17p11.2 (90% de los casos) que abarca el gen inducido por ácido retinoico (RAI1) y en un 10% o por una mutación en este gen	Rasgos craneofaciales dismórficos (por ejemplo braquicefalia, hipoplasia medio facial, anomalías en el puente nasal), alteraciones esqueléticas, alteraciones auditivas, anomalías cardíacas, renales, del tracto urinario, discapacidad intelectual variable, alteraciones en el lenguaje y la conducta
Síndrome Aicardi ⁸	Agenesia total o parcial del cuerpo calloso	Discapacidad intelectual de moderada a severa, presentan convulsiones (pero en el síndrome de Aicardi el porcentaje mayor de pacientes son resistentes a los tratamientos), alteraciones esqueléticas (por ejemplo manos pequeñas, una tasa menor de crecimiento después de los 7 o 9 años)

alteraciones esqueléticas graves requerirán cirugía⁸. La terapia de lenguaje trabajará sobre déficits en la comunicación, el lenguaje y el habla, aspectos relacionados con la deglución-ingesta e hipotonía facial. Algunos pacientes con paladar hendido requerirán de técnicas e instrumentos especiales para la ingesta (como el Haberman feeder) y el uso de sondas gástricas en casos más graves⁸.

Se requerirá manejo neuropsicológico para las dificultades cognitivas a nivel de atención, memoria, percepción, funciones ejecutivas y aprendizaje, así como manejo psicológico para las alteraciones de la conducta, la interacción social y la conducta adaptativa. También es imprescindible del trabajo de educadores especiales o psicopedagogos en relación con aspectos curriculares escolares y con mecanismos de integración escolar.

No existen hasta la fecha publicaciones que establezcan mecanismos específicos de tratamiento de alteraciones en el neurodesarrollo, lo que hace difícil establecer pautas de manejo que guíen a los distintos profesionales.

A nivel farmacológico⁸, para el manejo de crisis epilépticas se plantea que todos los tipos de convulsiones en estos pacientes pueden ser controlados por AED, que deben ser

administrados tan pronto como sea posible. Los defectos congénitos del corazón también han de ser tratados con fármacos estándar. Las dificultades de inatención visual se podrán manejar con un programa de rehabilitación apropiado. Los estrabismos se podrán mejorar con cirugías de corrección. La pérdida auditiva se trata con pruebas de audífonos.

Conclusiones

Los pacientes con síndrome 1p36 presentan alteraciones al nivel de varios sistemas y cursan con compromiso del desarrollo evolutivo global. Aunque en la actualidad existe una intensa actividad investigadora sobre este síndrome y los distintos genes responsables involucrados en el mismo, todavía resta conseguir la determinación de todos los que contribuyen a ser un factor de riesgo que permitan en el futuro su prevención y potencialmente su futuro tratamiento. Por el momento, no existe tratamiento médico efectivo y se debe abordar utilizando fármacos que palien algunos de los síntomas asociados y mediante tratamiento neuropsicológico adecuado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Ministerio de Economía y Competitividad, España. Grant BFU2012-38208.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Posada de la Paz M, Díaz JA, García M, Pedrón C, Gutiérrez L, González-Meneses A. Enfermedades de baja prevalencia en la edad pediátrica. Aspectos relativos a la salud de la infancia y de la adolescencia en España. Informe salud infancia adolescencia y sociedad SIAS. 2007;6:155-78.
2. Shaffer LG, Lupski JR. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu Rev Genet.* 2000;34:297-329.
3. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, et al. Chromosome 1p36 deletions: The clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet.* 1997;61:642-50.
4. Battaglia A, Hoyne HE, Dallapiccola B, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: A recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics.* 2008;121:404-10.
5. Villarreal C, Álvarez R, Gómez-Laguna L, Ramos S, González-del Ángel A. Primeros casos de monosomía 1p36 en México; diagnóstico a considerar en pacientes con retraso mental y dismorfias. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109:55-8.
6. Ortigosa GS, Seidel PV, Cuscó I, Aznar LG. Síndrome de microdelección 1p36. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:197-9.
7. López F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Arteaga MR, Gómez-Ullate J. Monosomía 1p36: un síndrome clínicamente reconocible. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2003;V:11-4.
8. Battaglia A, Shaffer LG. 1p36 deletion syndrome. *GeneReviews.* 2003, update 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>
9. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1200-12.
10. Kang SH, Scheffer A, Ou Z, et al. Identification of proximal 1p36 deletions using array-CGH: A possible new syndrome. *Clin Genet.* 2007;72:329-38.
11. Zaveri HP, Beck TF, Hernandez-Garcia A, et al. Identification of critical regions and candidate genes for cardiovascular malformations and cardiomyopathy associated with deletions of chromosome 1p36. *PLoS One.* 2014;9:e85600.
12. Yunis E, Quintero L, Leibovici M. Monosomy 1pter. *Hum Genet.* 1981;56:279-82.
13. Keppler-Noreuil KM, Carroll AJ, Finley WH, Rutledge SL. Chromosome 1p terminal deletion: Report of new findings and confirmation of two characteristic phenotypes. *J Med Genet.* 1995;32:619-22.
14. Eugster EA, Berry SA, Hirsch B. Mosaicism for deletion 1p36.33 in a patient with obesity and hyperphagia. *Am J Med Genet.* 1997;70:409-12.
15. Battaglia A, Viskochil DH, Lewin SO, Bamshad M, Chen Z, Lam AN. 1p deletion syndrome: A common, important and often missed cause of developmental delay/mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2001;69:193-8.
16. Battaglia A. Del 1p36 syndrome: A newly emerging clinical entity. *Brain Dev.* 2005;27:358-61.
17. Reish O, Berry SA, Hirsch B. Partial monosomy of chromosome 1p36.3: Characterisation of the critical region and delineation of a syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;59:467-75.
18. Battaglia A, Lewin SO, Bamshad M, Chen Z, Palumbos JP. 1p deletion syndrome: Further clinical characterisation of a common, important and often missed cause of developmental delay/mental retardation. *Proceed Greenwood Genet Ctr.* 2004;23:140-1.
19. Blennow E, Bui TH, Wallin A, Kogner P. Monosomy 1p36. 31-33 pter due to a paternal reciprocal translocation: Prognostic significance of FISH analysis. *Am J Med Genet.* 1996;65:60-7.
20. Knight-Jones E, Knight S, Heussler H, Regan R, Flint J, Martin K. Neurodevelopmental profile of a new dysmorphic syndrome associated with submicroscopic partial deletion of 1p36.3. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:201-6.
21. Zenker M, Rittinger O, Grosse KP, Speicher MR, Graus J, Rauch A. Monosomy 1p36 a recently delineated, clinically recognizable syndrome. *Clin Dysmorph.* 2002;11:43-8.
22. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1p36. *J Med Genet.* 1999;36:657-63.
23. Wu YQ, Heilstedt HA, Bedell JA, May KM, Starkey DE, McPherson JD. Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. *Hum Mol Genet.* 1999;8:313-21.
24. Heilstedt HA, Burgess DL, Anderson AE, et al. Loss of the potassium channel beta-subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia.* 2001;42:1103-11.
25. Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:346-56.
26. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Kashork CD, Shaffer LG. Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. *Clin Genet.* 2003;64:310-6.
27. Campeau PM, Ah Mew N, Cartier L, et al. Prenatal diagnosis of monosomy 1p36: A focus on brain abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet.* 2008;146A:3062-9.
28. Neal J, Apse K, Sahin M, Walsh CA, Sheen VL. Deletion of chromosome 1p36 is associated with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet.* 2006;140:1692-5.
29. Wang BT, Chen M. Redundant skin over the nape in a girl with monosomy 1p36 caused by a de-novo satellited derivative chromosome: A possible new feature? *Clin Dysmorphol.* 2004;13:107-9.
30. Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: An update. *Appl Clin Genet.* 2015;8:189-200.
31. Clancy BM, Johnson JD, Lambert AJ, et al. A gene expression profile for endochondral bone formation: Oligonucleotide microarrays establish novel connections between known genes and BMP-2-induced bone formation in mouse quadriceps. *Bone.* 2003;33:46-63.

32. Gajecka M, Yu W, Ballif BC, et al. Delineation of mechanisms and regions of dosage imbalance in complex rearrangements of 1p36 leads to a putative gene for regulation of cranial suture closure. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:139–49.
33. Windpassinger C, Kroisel PM, Wagner K, Petek E. The human gamma-aminobutyric acid A receptor delta (GABRD) gene: Molecular characterisation and tissue-specific expression. *Gene.* 2002;292:25–31.
34. Rosenfeld JA, Crolla JA, Tomkins S, et al. Refinement of causative genes in monosomy 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1951–9.
35. Zhu X, Zhang Y, Wang J, Yang JF, Yang YF, Tan ZP. 576kb deletion in 1p36.33-p36.32 containing SKI is associated with limb malformation, congenital heart disease and epilepsy. *Gene.* 2013;528:352–5.
36. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev.* 2015;37:515–26.
37. Arndt AK, Schafer S, Drenckhahn JD, et al. Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2013;93:67–77.
38. Perkowski JJ, Murphy GG. Deletion of the mouse homolog of KCNAB2, a gene linked to monosomy 1p36, results in associative memory impairments and amygdala hyperexcitability. *J Neurosci.* 2011;31:46–54.
39. Kim BJ, Zaveri HP, Shchelochkov OA, et al. An allelic series of mice reveals a role for RERE in the development of multiple organs affected in chromosome 1p36 deletions. *PLoS One.* 2013;8:e57460.
40. Kim BJ, Scott DA. Mouse model reveals the role of RERE in cerebellar foliation and the migration and maturation of Purkinje cells. *PLoS One.* 2014;9:e87518.
41. Plaster N, Sonntag C, Schilling TF, Hammerschmidt M. REREa/Atrophia-2 interacts with histone deacetylase and Fgf8 signaling to regulate multiple processes of zebrafish development. *Dev Dyn.* 2007;236:1891–904.
42. Schilling TF, Piotrowski T, Grandel H, et al. Jaw and branchial arch mutants in zebrafish I: Branchial arches. *Development.* 1996;123:329–44.
43. Koegl M, Hoppe T, Schlenker S, Ulrich HD, Mayer TU, Jentsch S. A novel ubiquitination factor, E4, is involved in multiubiquitin chain assembly. *Cell.* 1999;96:635–44.
44. Kaneko-Oshikawa C, Nakagawa T, Yamada M, et al. Mammalian E4 is required for cardiac development and maintenance of the nervous system. *Mol Cell Biol.* 2005;25:10953–64.
45. Vacalla CM, Theil T. Cst, a novel mouse gene related to Drosophila Castor, exhibits dynamic expression patterns during neurogenesis and heart development. *Mech Dev.* 2002;118:265–8.
46. Liu Z, Li W, Ma X, et al. Essential role of the zinc finger transcription factor Casz1 for mammalian cardiac morphogenesis and development. *J Biol Chem.* 2014;289:29801–16.