

TESIS DE DOCTORADO

**UTILIDAD DE LOS ARRAYS DE
HIBRIDACIÓN GENÓMICA
COMPARADA (aCGH) EN EL
DIAGNÓSTICO DE NIÑOS CON
DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y
TRASTORNOS DEL ESPECTRO
AUTISTA.**

Alfredo Repáraz Andrade

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Utilidad de los arrays de hibridación genómica comparada (aCGH) en el diagnóstico de niños con discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista.

D. Alfredo Repáraz Andrade

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.*
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 4) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela., 6 de Junio de 2019

Fdo.....



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Utilidad de los arrays de hibridación genómica comparada (aCGH) en el diagnóstico de niños con discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista.

D./ José Ramón Fernández Lorenzo

INFORMA:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D. Alfredo Repáraz Andrade , bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 6 de Junio de 2019

Fdo.....

*A mis padres, Alfredo y Amalia,
A Dara,
A Ainhoa, Ana y Álvaro,*

Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda desinteresada de muchas personas, a las que me gustaría agradecer.

Al Dr. Alberto Plaja, por su inestimable ayuda, siempre desinteresada. A mis compañeras genetistas Cristina y Mila, por su apoyo incondicional. A Edurne y Cruz por su excepcional trabajo como Técnicos de Laboratorio, una suerte poder contar con ellas.

A todo el grupo de pediatras de nuestro hospital, por su afán por colaborar con la investigación.

También le estoy agradecido a mis padres, que en ningún momento han dudado en poner a mi alcance todo lo necesario para que consiguiese desarrollar mis objetivos profesionales. Y a Dara, mi mujer, que, con su apoyo moral, paciencia y perseverancia me ayudó a que esta memoria fuese finalizada. Y mis hijos Ainhoa, Ana y Álvaro por su apoyo constante.

Finalmente, al Profesor D. José Ramón Fernández Lorenzo, director de esta tesis, por su inestimable ayuda que ha logrado llevar a buen puerto este proyecto.

El autor declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en el resultado de esta investigación.

El siguiente estudio se basa en la utilización de información ya existente, que no contiene datos de carácter personal, basado en información anonimizada y disociada para su posterior análisis, por lo que no necesita de la evaluación e informe previo del comité de ética de la investigación.

A

aCGH · *array de Hibridación Genómica Comparada*

ACMG · *American College of Medical Genetics*

ADN · *Ácido desoxirribonucleico*

B

BAC · *Cromosoma artificial bacteriano (Bacterial Artificial Chromosome)*

C

CGH · *Hibridación Genómica Comparada (Comparative Genomic Hybridization)*

CI · *Coficiente intelectual*

CMA · *Microarray cromosómico (Chromosomal MicroArray)*

CMV · *Citomegalovirus*

CNV · *Variación de número de copia*

D

DI · *Discapacidad Intelectual*

DINE · *Discapacidad intelectual no especificada*

DSM · *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (Diagnostic and statistical manual of mental disorders)*

F

FISH · *Hibridación In Situ Fluorescente*

K

Kb · Kilobase. 1Kb=1000 pb

L

LOH · Pérdida de heterocigosidad (*Loss Of Heterocigosity*)

M

Mb · Megabase. 1Mb = 1.000.000 bases

MC · Malformaciones congénitas

MLPA · Amplificación de Sondas Dependiente de Ligandos Múltiples

P

pb · Pares de bases

PCR · Reacción en cadena de la polimerasa

Q

QF-PCR · Reacción en Cadena de la Polimerasa Cuantitativa y Fluorescente

R

RGD · Retraso global del desarrollo

S

SNP · Polimorfismo de nucleótido único (*Single Nucleotide Polymorphism*)

T

TDAH · Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TEA · *Trastorno del espectro autista*

U

UDP · *Disomía uniparental*

V

VUS · *Variante de significado incierto (Variant of Unknown Significance), Variante de significado incierto (Variant of Unknown Significance)*

1	Introducción.....	1
1.1	Antecedentes históricos	2
1.1.1	Periodo pre hipotónico de la citogenética (1902-1952)	2
1.1.2	El descubrimiento del choque hipotónico (1952-1959)	3
1.1.3	Asociación alteraciones cromosómicas con síndromes clínicos (1959-1969).....	3
1.1.4	Edad moderna de la citogenética (etapa post bandeo cromosómico).....	4
1.1.5	El nacimiento de la citogenética molecular (1980s)	6
1.1.6	Microarrays cromosómicos (CMA)	9
1.1.6.1	Tipos de aCGH.....	10
1.1.6.2	Diseño.....	11
1.1.6.3	Resolución	12
1.1.6.4	Interpretación.....	12
1.1.6.5	Guías para interpretación e informe	15
1.1.6.6	Nomenclatura	17
1.1.6.7	Limitaciones de los microarrays cromosómicos	21
1.2	Trastornos del neurodesarrollo	23
1.2.1	Discapacidades Intelectuales.....	23
1.2.1.1	Discapacidad Intelectual (DI).....	25
1.2.1.2	Retraso global del desarrollo (RGD).....	26
1.2.1.3	Discapacidad Intelectual no especificada (DINE).....	27
1.2.2	Trastornos del espectro autista (TEA).....	27

1.2.3	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)	29
1.2.4	Otros trastornos por déficit de atención con hiperactividad	32
1.2.5	Trastorno específico del aprendizaje.....	32
1.2.6	Trastornos de la comunicación.....	33
1.2.6.1	Trastorno del lenguaje	33
1.2.6.2	Trastorno fonológico	34
1.2.6.3	Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia	34
1.2.6.4	Trastorno de la comunicación social	35
1.2.6.5	Trastorno de la comunicación no especificado	36
1.3	Malformaciones congénitas.....	37
1.3.1	Malformaciones congénitas según criterios clínicos.....	37
1.3.1.1	Malformaciones mayores	37
1.3.1.2	Malformaciones menores	37
1.3.1.3	Variantes fenotípicas	38
1.3.2	Malformaciones congénitas según criterios etiológicos...	38
1.3.2.1	Malformación (primaria).....	39
1.3.2.2	Disrupción (secundaria).....	41
1.3.2.3	Deformación.....	41
2	Objetivos.....	43
3	Material y Métodos.....	45
3.1	Sujetos incluidos en el estudio.....	46
3.2	Realización aCGH.....	47

3.3	Rendimiento diagnóstico	50
3.4	Análisis de variables	51
3.5	Análisis coste-efectividad.....	51
3.5.1	Alternativas estudiadas.....	51
3.5.2	Costes considerados	53
3.5.3	Efectividad	53
3.5.4	Razón de Coste Efectividad Incremental	54
4	Resultados.....	55
4.1	Análisis de las CNVs encontradas:.....	56
4.1.1	Cromosoma 1	59
4.1.1.1	Deleción región recurrente 1p36 terminal (incluye el gen GABRD)	60
4.1.1.2	Deleción región proximal 1q21.1 BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)	62
4.1.1.3	Duplicación región proximal 1q21.1 BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A).....	67
4.1.1.4	Deleción región distal 1q21.1 BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)	70
4.1.1.5	Duplicación distal 1q21.1 BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)	75
4.1.1.6	Deleción región recurrente 1q21.1 BP2-BP4 clase II (distal + proximal)	80
4.1.1.7	CNVs no recurrentes en el cromosoma 1	82
4.1.2	Cromosoma 2	88
4.1.2.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 2	89
4.1.3	Cromosoma 3	97

4.1.3.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 3	97
4.1.4	Cromosoma 4	102
4.1.4.1	Delección región terminal 4p16.3 (Sd. Wolf-Hirshhorn) 102	
4.1.4.2	CNVs no recurrentes en el cromosoma 4	105
4.1.5	Cromosoma 5	108
4.1.5.1	Delección terminal 5p15 (Sd. Cri du Chat).....	108
4.1.5.2	CNVs no recurrentes en el cromosoma 5	113
4.1.6	Cromosoma 6	122
4.1.6.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 6	122
4.1.7	Cromosoma 7	125
4.1.7.1	Delección región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)	125
4.1.7.2	Duplicación región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)	132
4.1.7.3	CNVs no recurrentes en el cromosoma 7	135
4.1.8	Cromosoma 8	137
4.1.8.1	Delección región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4) 137	
4.1.8.2	Duplicación región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4) 143	
4.1.8.3	CNVs no recurrentes en el cromosoma 8	146
4.1.9	Cromosoma 9	152
4.1.9.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 9	152
4.1.10	Cromosoma 11	159

4.1.10.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 11	159
4.1.11	Cromosoma 12	164
4.1.11.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 12	164
4.1.12	Cromosoma 13	170
4.1.12.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 13	170
4.1.13	Cromosoma 14	177
4.1.13.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 14	177
4.1.14	Cromosoma 15	181
4.1.14.1	Delección región recurrente 15q11.2 BP1-BP2 (incluye el gen NIPA1) 181	
4.1.14.2	Duplicación región recurrente 15q11q13 (PWS/AS) (BP2-BP3, Clase 2).....	191
4.1.14.3	Duplicación región recurrente 15q13 BP3-BP4 (incluye el gen APBA2).....	193
4.1.14.4	Delección región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)	195
4.1.14.5	Duplicación región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)	200
4.1.14.6	CNVs no recurrentes en el cromosoma 15	206
4.1.15	Cromosoma 16	211
4.1.15.1	Delección región recurrente 16p11.2 distal (BP2-BP3) (incluye el gen SH2B1)	212
4.1.15.2	Duplicación región recurrente 16p11.2 distal (BP2-BP3) (incluye el gen SH2B1)	216
4.1.15.3	Delección región recurrente 16p11.2 proximal (BP4-BP5) (incluye el gen TBX6).....	218

4.1.15.4	Duplicación región recurrente 16p11.2 proximal (BP4-BP5) (incluye el gen TBX6)	224
4.1.15.5	Delección región recurrente 16p12.2 (incluye los genes EEF2K y CDR2).....	230
4.1.15.6	Delección región recurrente 16p12.2 distal (incluye el gen OTOA)	233
4.1.15.7	Delección región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)	234
4.1.15.8	Duplicación región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)	240
4.1.15.9	CNVs no recurrentes en el cromosoma 16	245
4.1.16	Cromosoma 17	249
4.1.16.1	Delección región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)	250
4.1.16.2	Duplicación región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)	251
4.1.16.3	Delección región recurrente 17p12 (HNPP/CMT1A) (incluye el gen PMP22)	255
4.1.16.4	Duplicación región recurrente 17p12 (HNPP/CMT1A) (incluye el gen PMP22).....	256
4.1.16.5	Delección región recurrente 17q11.2 (incluye el gen NF1)	260
4.1.16.6	Duplicación región recurrente 17q11.2 (incluye el gen NF1)	261
4.1.16.7	Delección región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B).....	262
4.1.16.8	Duplicación región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B)	263
4.1.16.9	Delección de la región recurrente 17q21.3 (incluye el gen KANSL1)	267

4.1.16.10	CNVs no recurrentes en el cromosoma 17	268
4.1.17	Cromosoma 18	272
4.1.17.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 18	272
4.1.18	Cromosoma 19	274
4.1.18.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 19	274
4.1.19	Cromosoma 20	277
4.1.19.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 20	277
4.1.20	Cromosoma 21	281
4.1.20.1	CNVs no recurrentes en el cromosoma 21	281
4.1.21	Cromosoma 22	282
4.1.21.1	Duplicación región recurrente 22q11.21 (Sd. Cate Eye) (incluye gen CECR2)	283
4.1.21.2	Delección región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1).....	284
4.1.21.3	Duplicación región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1).....	288
4.1.21.4	Duplicación región recurrente 22q11.2 distal D-E/F (tipo I)	293
4.1.21.5	Duplicación región recurrente 22q11.2 distal D-H (tipo III) (incluye el gen SMARCB1).....	294
4.1.21.6	CNVs no recurrentes en el cromosoma 22	296
4.1.22	Cromosoma X	298
4.1.22.1	Aneuploidías cromosoma X	298
4.1.22.2	Delección región recurrente Xp22.31 (incluye el gen STS)	298

4.1.22.3	Duplicación de la región recurrente Xq28 int22h1/int22h2 (incluye el gen RAB39B).....	300
4.1.22.4	CNVs no recurrentes en el cromosoma X	302
4.1.23	Cromosoma Y	317
4.1.23.1	Aneuploidías del cromosoma Y.....	317
4.1.23.2	CNVs no recurrentes en el cromosoma Y.....	317
4.2	Rendimiento diagnóstico	319
4.3	Análisis de variables	319
4.4	Análisis coste-efectividad.....	321
4.4.1	Estrategia A: Cariotopo + Despistaje de Sd. X-Frágil ...	322
4.4.2	Estrategia B: aCGH + Despistaje de Sd. X-Frágil	322
4.4.3	Estrategia C: aCGH. En caso negativo, despistaje de Sd. X-Frágil	323
5	Discusión.....	325
6	Conclusiones:.....	331
7	Anexo 1	335
8	Bibliografía	347

Tabla 1. Interpretación log ₂ ratio en aCGH. Elaboración propia.	14
Tabla 2. Datos de ayuda a la hora de interpretar una CNV. Elaboración propia.	17
Tabla 3. Clasificación de los cromosomas en grupos según el tamaño y la posición del centrómero. Elaboración propia.....	18
Tabla 4. Diferentes presentaciones del TDAH. Elaboración propia.	31
Tabla 5. Análisis descriptivo.....	47
Tabla 6. Distribución de pacientes según indicación.	47
Tabla 7. Distribución de CNVs por cromosoma. Se muestra % de CNVs patogénicas / VUS por cromosoma y % del total de casos.	56
Tabla 8. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 1, ordenadas por número de caso.	59
Tabla 9. Listado de las alteraciones encontradas en regiones recurrentes en el cromosoma 1	60
Tabla 10. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 2, ordenadas por número de caso.	88
Tabla 11. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 3, ordenadas por número de caso.	97
Tabla 12. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 4, ordenadas por número de caso.	102
Tabla 13. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 5, ordenadas por número de caso.	108
Tabla 14. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 6, ordenadas por número de caso.	122
Tabla 15. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 7, ordenadas por número de caso.	125
Tabla 16. Casos con deleciones o duplicaciones de la región 7q11.23	126

Tabla 17. Estudio de asociación de variables demográficas.	320
Tabla 18. Estudio de asociación con variables clínicas.	320
Tabla 19. Datos según estrategias de razón de coste efectividad incremental (RCEI).	323

Figura 1. Imagen de cariotipo con bandas G de un paciente nuestro con Síndrome de Klinefelter (47,XXY)..... 5

Figura 2. Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) con sondas centroméricas del cromosoma 21 (color rojo) en un paciente nuestro con trisomía 21 tanto en metafase como en núcleo interfásico. 7

Figura 3. Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) de sonda locus específico para la región crítica del Sd. Williams-Beuren (color rojo) en núcleo interfásico en paciente nuestro con Sd. Williams-Beuren. Se observa sólo una señal roja frente a dos señales verdes (control), indicando delección de la región 7q11.23..... 7

Figura 4. Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) en la que se observa pintado cromosómico del cromosoma X destacando material de origen desconocido en Xq..... 9

Figura 5. Representación esquemática aCGH. Elaboración propia. 9

Figura 6. Imagen escaneada de un aCGH comercial 8x60K (8 muestras de 60.000 sondas). Obtenida en nuestro laboratorio..... 13

Figura 7. Detalle de un aCGH de oligonucleótidos 60K. Pueden verse las distintas tonalidades de cada una de las sondas tras la hibridación. Obtenida en nuestro laboratorio. 14

Figura 8. Distribución de los distintos grados de Discapacidad Intelectual (DI). Elaboración propia. 26

Figura 11. Esquemas de los diferentes tipos de malformaciones congénitas según criterios etiológicos (adaptado de J Pediatr. 1982 Jan 1;100(1):160–5). 39

Figura 10. Distribución de CNVs por cromosoma y tipo. Elaboración propia. 57

Figura 11. Distribución en porcentaje de delecciones o duplicaciones de regiones recurrentes por cromosoma. Elaboración propia..... 57

Figura 12. Localización de la región recurrente 1p36 terminal (incluye el gen GABRD). Fuente: ClinGen..... 60

Figura 13. Detalle de la deleción en 1p36.33p36.22 (chr1:835601_10292290), caso C00479.....	62
Figura 14. Representación de la región 1q21, identificando las regiones BP1, BP2, BP3 y BP4. Los pacientes aparecen en color rojo (delecciones) y azul (duplicaciones). Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	63
Figura 15. Localización de la región recurrente 1q21.1 BP2-BP3. Fuente: ClinGen.....	62
Figura 16. Detalle de la deleción en 1q21.1 (chr1:145388977_145746492), caso C00460.....	66
Figura 17. Detalle de la deleción en 1q21.1 (chr1: 145415190_145729384), caso C01611.....	67
Figura 18. Detalle de la duplicación en 1q21.1 (chr1:145415190_145799602), caso C00847.....	69
Figura 19. Detalle de la duplicación en 1q21.1 (chr1:145415190_145799602), caso C01039.....	69
Figura 20. Localización de la región recurrente 1q21.1 BP3-BP4. Fuente: ClinGen.....	69
Figura 21. Detalle de la deleción en 1q21.1q21.2 (chr1:145923253_148021975), caso C0075.....	71
Figura 22. Detalle de la duplicación en 17q11.2 (chr17: 29003960_30376505), caso C0075.....	71
Figura 23. Detalle de la deleción en 1q21.1 (chr1:145923253_148021975), caso C00719.....	73
Figura 24. Detalle de la presencia de un cromosoma Y extra, caso C00719.....	73
Figura 25. Cariotipo 47,XXY, caso C00719.....	74
Figura 26. Detalle de la duplicación en 1q21.1q21.2 (chr1: 146595262_147712417), caso C00854.....	76
Figura 27. Detalle de la deleción en 1q21.1q21.2 (chr1: 146347096_147824207), caso C01700.....	76

Figura 28. Detalle de la duplicación en 1q21.1 (chr1: 145415190_145799602) y deleción en 1q21.1q21.2 (chr1:146507518_147824207), caso C01485.... 79

Figura 29. Detalle de la deleción en 1q21.1q21.2 (chr1: 145415190_147824207), caso C01567..... 81

Figura 30. Detalle de la deleción en 1p36.13p36.12 (chr1: 19220577_21686693), caso C00398..... 83

Figura 31. Detalle de la deleción en 1p36.31 (chr1:5588468_6454271), caso C00809..... 85

Figura 32. Detalle de la deleción en 1p21.1p13.3 (chr1:107028441_108643907), caso C00906..... 87

Figura 33. Detalle de la deleción en 2q24.3q31.1 (chr2:164375417_173337313), caso C0046..... 90

Figura 34. Detalle de la deleción en 2q24.3 (chr2:164234398_165041977), caso C0418..... 90

Figura 35. Detalle de la deleción en 2p12p11.2 (chr2:75897571_89054061), caso C00559..... 92

Figura 36. Detalle de la deleción en 2q12.2q12.3 (chr2:106878050_108403252), caso C01009..... 94

Figura 37. Detalle de la deleción en 2p16.3 (chr2:51092132_51193685), caso C01392..... 95

Figura 38. Detalle del gen NRXN1, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 3-5, caso C01392. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 95

Figura 39. Detalle de la deleción en 2q12.2q12.3 (chr2:106878050_108403252), caso C01899..... 96

Figura 40. Detalle de la deleción en 3p12.3p12.2(chr3:79537856_80228570), caso C00143..... 97

Figura 41. Detalle del gen ROBO1, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 1 y 2, caso C00143. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 97

Figura 42. Detalle de la duplicación en 3q24 (chr3:145653267_147161365), caso C00492.....	99
Figura 43. Detalle de la deleción en 3q26.31q26.32 (chr3:175105979_175719895), caso C01980.....	101
Figura 44. Detalle del gen NAALADL2, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 1-6, caso C01980. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	101
Figura 45. Localización de la región terminal 4p16.3. Fuente: ClinGen....	102
Figura 46. Detalle de la deleción en 4p16.3 (chr4:450846_3726609), caso C00089.....	104
Figura 47. Detalle de la duplicación en 4q31.21q31.3 (chr4:144010773_152499066), caso C00748.....	106
Figura 48. Detalle de la deleción en 4q21.21q21.22 (chr4:81348177_83218106), caso C01150.....	106
Figura 49. Localización de la región terminal 5p15. Fuente: ClinGen.....	108
Figura 50. Detalle de la deleción terminal en 5p15.33p15.1 (chr5:55550_17757102) y una duplicación contigua en 5p15.1p11 (chr5:18014207_46250418), sugestiva de inv dup del(5), posteriormente confirmada mediante cariotipo, caso C00374.....	111
Figura 51. Cariotipo caso C00900, línea 46,XY,del(5)(15.1) (61%).....	112
Figura 52. Cariotipo caso C00900, línea 46,XY,der(5)del(5)(p15.1)inv dup(5)(p11p15.1) (39%).	112
Figura 53. Detalle de la deleción en 5q14.3q15 (chr5: 88326705_96472839), caso C00124.....	113
Figura 54. Detalle de la duplicación en 5q22.2 (chr5:111450863_111831481), caso C00126.....	115
Figura 55. Detalle de la deleción en 5q14.3 (chr5:83027696_85425359), caso C00276.....	116
Figura 56. Detalle de la duplicación en 5p15.2q22.2 (chr5:11423577_111831481), caso C00374.....	118

Figura 57. Detalle de la duplicación en 7q31.32q32.1 (chr7:123627320_127363290), caso C00374..... 118

Figura 58. Detalle de la deleción en 5q22.2 (chr5:112086190_112165980), caso C00276..... 119

Figura 61. Detalle del gen APC, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 2-13, caso C01427. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 119

Figura 60. Detalle de la deleción en 5q15 (chr5:92718667_93430350), caso C01456..... 120

Figura 61. Detalle de la duplicación en 6q26 (chr6:162519220_163126751), caso C00326..... 123

Figura 62. Detalle de la duplicación en 6q24.2q25.2 (chr6:145511177_154393280), caso C00404..... 124

Figura 63. Localización de la región recurrente 7q11.23. Fuente: ClinGen. 125

Figura 66. Detalle de la región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN) resaltada en amarillo. Los casos presentados con la deleción recurrente aparecen en color rojo y aquellos que presentaban la duplicación en color azul. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>)..... 127

Figura 65. Detalle de la deleción en 7q11.23 (chr7:72745047_74138460), caso C00135..... 128

Figura 66. Detalle de la deleción en 7q11.23 (chr7:73313852_74138460), caso C00251..... 131

Figura 67. Detalle de la deleción en 7q11.23 (chr:72745047_74138460), caso C00993..... 131

Figura 68. Detalle de la deleción en 7q11.23 (chr:72766313_74133332), caso C01646..... 131

Figura 69. Detalle de la duplicación en 7q11.23 (chr:72766313_74133332), caso C01423..... 133

Figura 70. Detalle de la duplicación en 7q11.23 (chr:72766313_74133332), caso C01749..... 133

Figura 71. Detalle de la duplicación en 7p21.2p21.1 (chr7:15173336_17254177), caso C01690.....	135
Figura 72. Localización de la región recurrente 8p23.1 (incluye GATA4). Fuente: ClinGen.	137
Figura 75. Representación de las dos alteraciones detectadas en el paciente C00076. En azul está representada la duplicación y en rojo la delección. ...	138
Figura 74. Detalle de la delección terminal 8p23.3p23.1 (chr8:11116_12478119), caso C00076.....	140
Figura 75. Detalle de la duplicación terminal 20p13p12.2 (chr20:0_10997219), caso C00076.....	140
Figura 76. Detalle de la región terminal del cromosoma 8 delecionada en el paciente C00076 (en azul). En amarillo resaltada la región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4.). Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	140
Figura 77. Cariotipo madre caso C0076, 46,XX,t(8;20)(p23.1;p12).....	141
Figura 78. Detalle de la delección en 8p23.3p23.1 (chr8:191530_10167943), caso C01921.....	142
Figura 79. Detalle de la región terminal del cromosoma 8 delecionada en el paciente C01921 (en azul). En amarillo resaltada la región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4.). Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	142
Figura 80. Detalle de la duplicación en 8p23.2p23.1 (chr8:2433724_12467543), caso C0950.....	144
Figura 81. Detalle de la región del cromosoma 8 duplicada en el paciente C0950 (en azul). En amarillo resaltada la región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4.). Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	144
Figura 82. Detalle de la delección en 8q22.2 (chr8:100109821_100554501), caso C00213.....	146
Figura 83. Detalle del gen VPS13B. En azul la región delecionada en el caso C00213, exones 5 al 30, de 62. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	146

Figura 86. Representación de las dos alteraciones presentes en el caso C0925. La delección se representa de color azul, y la duplicación de color rojo..... 148

Figura 85. Detalle de la delección terminal en 8p23.3 (chr8:228758_1848661), caso C00925..... 149

Figura 86. Detalle de la delección terminal en 12q24.31q24.33 (chr12:121398507_133742594), caso C00925..... 149

Figura 87. Cariotipo caso C00925, 46,XY,add(8)(p23.3)..... 150

Figura 88. Detalle de la delección en 8p23.2 (chr8:4069370_5019118), caso C02016..... 151

Figura 89. Detalle del gen CSMD1. En azul la región delecionada en el caso C020136, exones 1 al 3, de 69. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 151

Figura 90. Detalle de la duplicación terminal (azul) en y delección contigua (rojo) en 9q34.3, caso C00077..... 153

Figura 91. Representación de la región terminal 9q4.33, en rojo la región delecionada y en azul la duplicada, caso C0077. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>)..... 153

Figura 92. Detalle de la delección en 9q33.1 (chr9:119441426_119721232), caso C00208..... 154

Figura 93. Detalle de los genes ASTN2 y TRIM2. En azul la región delecionada en el caso C0208, exones 10-16. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>)..... 154

Figura 94. Detalle de la delección en 9q34.11 (chr9:131230446_131756557), caso C00237..... 156

Figura 95. Detalle de la duplicación en 9q34.3 (chr9:140788788_141005514), caso C00585..... 157

Figura 96. Detalle del gen CACNA1B. En azul la región delecionada en el caso C00585, exones 10-16. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 157

Figura 97. Detalle de la delección en 11p15.2 (chr11: 14515447_14696597), caso C00125..... 160

Figura 98. Detalle de la deleción en 11p11.2 (chr11:47154868_47566131), caso C00307.....	160
Figura 99. Detalle de la duplicación en 11q12.1 (chr11:55896790_59314451), caso C00563.....	161
Figura 100. Cariotipo caso C00563, 47,XY,+mar[46]/46,XY[4].....	162
Figura 101. Detalle de la deleción en 11p14.2p14.1 (chr11:26532552_29062204), caso C01869.....	163
Figura 102. Detalle de la deleción en 12q21.21q21.32 (chr12:85383771_86838854), caso C00145.....	164
Figura 103. Detalle de la deleción en 12p12.1(chr12:24099480_24494670), caso C00304.....	165
Figura 104. Detalle de la deleción del caso C00304 (en azul). Se puede ver como afecta sólo al exón 1 del gen SOX5. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	165
Figura 107	166
Figura 106. Detalle de la duplicación terminal en 18q22.3q23 (chr18:190462_12868293), caso C00803.....	167
Figura 107. Detalle de la deleción terminal en 12p13.33p13.1 (chr12:190462_12868293), caso C00803.....	167
Figura 108. Detalle de la amplificación de todo el brazo corto del cromosoma 12, caso C01181.....	169
Figura 109. Cariotipo caso C01181, 47,XX,+i(12)(p10)[2]/46,XX[98].....	169
Figura 110. Detalle de la deleción en 13q31.1q31.2 (chr13:81728515_99596963), caso C00041.....	170
Figura 111. Cariotipo 46,XY,del(13)(q31.1,q32.2), caso C00041.	171
Figura 112. Detalle de la deleción en 13q, caso C00041.....	172
Figura 113. Detalle de la deleción en 13q14.11q21.1 (chr13:44120870_55917274), caso C00243.....	172

Figura 114. Detalle de la deleción en 13q33.1 (chr13:102521058_102945326), caso C00423. 174

Figura 115. Detalle de la deleción en 13q33.1 (chr13:102521058_102945326), caso C00423-TS. 174

Figura 116. Detalle de la deleción de los casos C00423 y C00423-TS (en azul). Se puede ver como afecta sólo a los exones 2-5 del gen FGF14. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 174

Figura 117. Detalle de la deleción en 13q21.21 (chr13:67336852_67381276), caso C01876. 176

Figura 118. Detalle de la deleción del caso C01876 (en azul). Afecta a los intrones 3-4 del gen PCDH9. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 176

Figura 119. Detalle de la deleción en 14q32.31q32.33 (chr14:101405950_107349540), caso C00051. 177

Figura 120. Detalle de la deleción en 14q22.3 (chr14:57157575_57553837), casos C00817. 179

Figura 121. Detalle de la deleción en 14q22.3 (chr14:57157575_57553837), casos C00817-TB. 179

Figura 122. Detalle de la deleción en 14q12q13.1 (chr14:31692533_33707414), casos C01175. 180

Figura 123. Localización de la región recurrente 15q11.2 BP1-BP2 (incluye el gen NIPA1). Fuente: ClinGen. 181

Figura 124. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), caso C00356. 184

Figura 125. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), caso C00512. 184

Figura 126. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085219), caso C00520. 184

Figura 127. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085219), caso C0584. 187

Figura 128. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), caso C00808.....	187
Figura 129. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), casos C00811 y C00811-B.....	187
Figura 130. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C01109.....	189
Figura 131. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23086303), caso C01188.....	189
Figura 132. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C01188.....	189
Figura 133. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C01781.....	191
Figura 134. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C01900.....	191
Figura 135. Localización de la región 15q11q13 BP2-BP3 clase 2. Fuente: ClinGen.....	192
Figura 136. Detalle de la duplicación en 15q11q13 (chr15:23921906_26653030), caso C01071.....	193
Figura 137. Detalle de la región 15q11q13 BP2-BP3 (en azul BP1, BP2 y BP3). En amarillo se muestra la deleción del caso C01071. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	193
Figura 138. Localización de la región 15q13 BP3-BP4. Fuente: ClinGen.....	194
Figura 139. Detalle de la duplicación en 15q13.1q13.2 (chr15:29085844_30366124), caso C01894.....	195
Figura 140. Localización de la región 15q13.3 BP4-BP5. Fuente: ClinGen.....	195
Figura 141. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C00105.....	198
Figura 142. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C00310.....	198

Índice de figuras

Figura 143. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C00508.....	198
Figura 144. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31197223_32438943), caso C00814.....	198
Figura 145. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31042916_32509926), caso C01595.....	203
Figura 146. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:30954726_32509926), caso C01916.....	203
Figura 147. Detalle de la duplicación en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C0271.....	203
Figura 148. Detalle de la duplicación en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C0274.....	203
Figura 151. Detalle de la región 15q, con los puntos de rotura BP1, BP2, BP3, BP4 y BP5. Los pacientes aparecen en color rojo (deleción) y azul (duplicación).. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	205
Figura 150. Detalle de la amplificación en 15q11.1q13.3 (chr15:20000175_32908296), caso C00060.....	206
Figura 151. Cariotipo 47,XX,+psu idic(15)(q13.3), caso C00060.....	207
Figura 152. FISH 47,XX,+psu idic(15)(q13.3), caso C00060.....	207
Figura 153. Detalle de la duplicación en 15q14 (chr15:36665445_39501040), caso C00314.....	210
Figura 154. Detalle de la deleción en 15q12q13.1 (chr15:26238136_28100246), caso C00424.....	210
Figura 155. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31115047_31624115), caso C00934.....	210
Figura 158. Detalle de la región 16p11.2, con los puntos de rotura BP1, BP2, BP3, BP4 y BP5 (en azul oscuro). Los pacientes aparecen en color rojo (deleción) y azul (duplicación). Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	211
Figura 157. Localización de la región 16p11.2. Fuente: ClinGen.....	212

Figura 158. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:28788752_29040582), caso C00087.	215
Figura 159. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:28833437_29046252), caso C00117.	215
Figura 160. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:28843773_29031059), caso C01570.	216
Figura 161. Detalle de la región delecionada en 17p12 (en azul), caso C01570. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	216
Figura 162. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:28843773_29031059), caso C01658.	216
Figura 163. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:28843773_29592842), caso C01408.	218
Figura 164. Localización región 16p11.2 proximal. Fuente: ClinGen.	218
Figura 165. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:29664618_30176568), caso C00156.	220
Figura 166. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:29664618_30188269), caso C00242.	220
Figura 167. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:29664618_30192346), caso C00443.	223
Figura 168. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:29664618_30192346), caso C00443.	223
Figura 169. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:29592783_30190568), caso C01636.	223
Figura 170. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:29664618_30192346), caso C00108.	226
Figura 171. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:29657192_30192347), caso C00247.	226
Figura 172. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:29657192_30192347), caso C00571.	229

Índice de figuras

Figura 173. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:29657192_30188268), caso C00815.....	229
Figura 174. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:29657192_30188268), caso C00891.....	229
Figura 175. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:29673954_30190568), caso C01562.....	230
Figura 176. Localización de la región 16p12.2. Fuente: ClinGen.	232
Figura 177. Detalle de la deleción en 16p12.2 (chr16:21959891_22369722), caso C00963.....	232
Figura 178. Detalle de la deleción en 16p12.2 (chr16:21959891_22407931), caso C01629.....	232
Figura 179. Detalle de la deleción en 16p12.2 (chr16:21578513_21739542), caso C00330.....	235
Figura 180. Detalle de la deleción en 16p12.2 (chr16:21601904_21739542), caso C00658.....	235
Figura 181, Localización de la región 16p13.11 (MYH11). Fuente: ClinGen.	235
Figura 182. Región 16p13.11, en azul las regiones que determinan los intervalos I, II y III. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	235
Figura 183. Detalle de la deleción en 16p13.11p12.3 (chr16:15551302_18141051), caso C01468.....	238
Figura 184. Detalle de la deleción en 16p13.11 (chr16:14910205_16194578), caso C01624.....	238
Figura 187. Detalle de la región 16p13.11, con los intervalos I, II y III (en azul). Los pacientes aparecen en rojo (deleción) y azul (duplicación). Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	239
Figura 186. Detalle de la deleción en 16p13.11p12.3 (chr16:15551302_18141051), caso C01624.....	238
Figura 187. Detalle de la duplicación en 16p13.11 (chr16:15512480_16287899), caso C00745.....	243

Figura 188. Detalle de la duplicación en 16p13.11 (chr16:15279997_18306854), caso C00989.	243
Figura 189. Detalle de la duplicación en 16p13.12p13.11 (chr16:15279997_18306854), caso C01036.	243
Figura 190. Detalle de la duplicación en 16p13.12p13.11 (chr16:14762239_16525348), caso C01249.	246
Figura 191. Detalle de la duplicación en 16p13.12p13.11 (chr16:14910205_16194578), caso C01355.	246
Figura 192. Detalle de la duplicación en 16p13.11 (chr16:14910205_16586915), caso C01596.	246
Figura 193. Detalle de la duplicación en 16q23.1 (chr16:75147695_78613236), caso C00097.	248
Figura 194. Detalle de la duplicación en 16q23.1 (chr16:75147695_78613236), caso C00097.	248
Figura 195. Detalle de la deleción en 16p13 (chr16:3760450_4214681), caso C01363.	248
Figura 196. Localización de la región 17p11.2 (SMS/PLS). Fuente: ClinGen.	250
Figura 197. Detalle de la deleción en 17p11.2 (chr17:16782546_20294038), caso C01934.	251
Figura 198. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16814853_20217778), caso C00444.	253
Figura 199. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16814853_20667174), caso C00899.	253
Figura 200. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16814853_20143948), caso C00951.	255
Figura 201. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16720871_20702612), caso C01174.	255
Figura 202. Localización de la región 17p12 (HNPP/CMT1A). Fuente: ClinGen.	255

Figura 203. Detalle de la duplicación en 17p12 (chr17:14111772_15442066), caso C00874. 259

Figura 204. Detalle de la duplicación en 17p12 (chr17: 14239496_15257475), caso C01141. 259

Figura 205. Detalle de la duplicación en 17p12 (chr17:14111772_15442066), caso C01236. 259

Figura 206. Localización de la región 17q11.2 (NF1). 260

Figura 207. Detalle de la deleción en 17q11.2 (chr17: 29131171_30293244), caso C01495. 262

Figura 208. Localización de la región 17q12 (HNF1B). Fuente: ClinGen. 262

Figura 209. Detalle de la deleción en 17q12 (chr17:34816424_36207540), caso C00344. 266

Figura 210. Detalle de la duplicación en 17q12 (chr17:34856055_36510799), caso C00945. 266

Figura 211. Detalle de la duplicación en 17q12 (chr17:34611352_36248918), caso C01005. 266

Figura 212. Detalle de la duplicación en 17q12 (chr17:34856055_36248918), caso C01020. 266

Figura 213. Localización de la región 17q21.3 (KANSL1). Fuente: ClinGen. 267

Figura 214. Detalle de la deleción en 17q21.31 (chr17:43713616_44151667), caso C00250. 267

Figura 215. Detalle de la deleción en 17p13.2 (chr17:4727289_5090840), caso C00407. 271

Figura 216. Detalle de la deleción en 17q11.2 (chr17:29581490_29691340), caso C01172. 271

Figura 217. Representación del gen NF1. En azul puede verse la deleción de los exones 37-57 del caso C01172. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 271

Figura 218. Detalle de la deleción en 17q25.3 (chr17:80583397_80914321), caso C01281.....	271
Figura 219. Detalle de la monosomía 18p en caso C00323.....	273
Figura 220. Detalle de la deleción en 19p13 (chr19:1206799_1223167), caso C00046.....	276
Figura 221. Representación del gen STK11. En azul a deleción de los exones 1 al 8 del caso C00046. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	276
Figura 222. Detalle de la deleción en 19q13.42 (chr19:55383911_56441352), casos C00389 y C00389-B.....	276
Figura 223. Detalle de la deleción en 20p12.1 (chr20:14989224_15169247), caso C00615.....	279
Figura 224. Representación del gen MACROD2, en azul la deleción del intrón 5 del caso C00615. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	279
Figura 225. Detalle de la deleción en 20p12.1 (chr20:14989224_15169247), caso C00134.....	280
Figura 226. Detalle de la deleción en 20q13.3 (chr20:61963016_62072890), caso C01514.....	280
Figura 227. En azul la región delecionada que incluye todo el gen CRHNA4 y exones 6-17 de KCQN2, en caso C01514. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	280
Figura 228. Detalle de la duplicación en 21q22.1q22.12 (chr21:35734654_35905168), caso C01290.....	281
Figura 229. Representación de las CNVs recurrentes encontradas en la región 22q11, en base a los puntos A, B, C, D, E, F, G y H. Los pacientes con deleción en rojo y los pacientes con duplicación en azul. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).....	282
Figura 230. Detalle de la duplicación en 22q11.1q11.21 (chr22:17397498_18706045), caso C01605.....	286
Figura 231. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C00408. .	286

Figura 232. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C00483. . 286

Figura 233. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C01178. . 286

Figura 234. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C01442. . 289

Figura 235. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-C, caso C01710. . 289

Figura 236. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C01925. . 289

Figura 237. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C0088.
..... 291

Figura 238. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C00379.
..... 291

Figura 239. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C00470.
..... 294

Figura 240. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C00509.
..... 294

Figura 241. Detalle de la duplicación 22q11.2 distal tipo I, caso C01568. 294

Figura 242. Detalle de la duplicación 22q11.2 distal tipo III, caso C00481.
..... 297

Figura 243. Detalle de la deleción en 22q13.33 (chr22:51132803_51142935),
caso C01949. 297

Figura 244. Detalle del gen SHANK3, en azul la deleción del caso C01949 de
los exones 10 al 14. Adaptada de UCSC Genome Browser
(<https://genome.ucsc.edu>). 297

Figura 245. Caso C00413, arr (X)x3 dn..... 300

Figura 246. Caso C01892, arr (X)x1 dn..... 300

Figura 247. Detalle de la región delecionada en el caso C00448. Adaptada de
UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). 300

Figura 248. Sd. Duplicación Xq28 en casoC00960. 302

Figura 249. Detalle de la duplicación parcial del gen SHROOM4, caso
C00167. 302

Figura 250. Detalle de la deleción en Xp11.4, caso C00078.	306
Figura 251. Detalle de la deleción en Xp11.4, caso C00136.	306
Figura 252. Representación del gen CASK, en azul la zona delecionada en el caso C00136. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	306
Figura 253. Deleción del gen IL1RAPL1, caso C01411.	307
Figura 254. Representación del gen IL1RAPL1, en azul la región delecionada en el caso C01411. Adaptada de UCSC Genome Browser (https://genome.ucsc.edu).	307
Figura 255. Detalle de la duplicación en Xp22.2p22.13, caso C00785.	310
Figura 256. Detalle deleción gen SHOX, caso C00256.	310
Figura 257. Detalle de la deleción en Xq11.1q11.2, caso C01206.	310
Figura 258. Detalle deleción gen AMER1, caso C00343.	312
Figura 259. Detalle duplicación en Xq13.3q21.1, caso C00965.	314
Figura 260. Detalle duplicación PLP1, caso C00062.	314
Figura 261. Detalle duplicación PLP1, caso C00471.	314
Figura 262. Detalle duplicación en Xq25q26.1, caso C0967.	316
Figura 263. Deleción en Yq11.21 en caso C00544.	317
Figura 264. Modelo de árbol de decisión utilizado para el análisis coste-efectividad. Elaboración propia.	322
Figura 267. Cuadrantes de coste – efectividad. Las estrategias B y C quedan encuadradas en el cuadrante I o NE, intervención más efectiva pero más costosa.	324

1 INTRODUCCIÓN

Es necesario conocer la evolución en el tiempo del diagnóstico en el campo de la citogenética y la (cito)genética molecular para poder entender la importancia que ha tenido la aplicación de los microarrays cromosómicos en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo y de las malformaciones congénitas.

1.1 Antecedentes históricos

Los rudimentos de la citogenética se atribuyen a Walther Flemming, en 1882 [1], por las primeras ilustraciones de cromosomas humanos a partir de observaciones al microscopio y la introducción de los conceptos **cromatina** y **mitosis**. En 1888, Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz acuña el término **cromosoma**, cultismo griego formado por *khroma* (color) y *soma* (cuerpo) [2].

Podemos dividir el estudio de la citogenética en cuatro etapas: el periodo pre hipotónico (edad oscura); el descubrimiento del choque hipotónico (1952-1959); un tercer periodo de asociación de síndromes clínicos con alteraciones cromosómicas (1959-1969) y el periodo post bandeado cromosómico (edad moderna) [3].

1.1.1 Periodo pre hipotónico de la citogenética (1902-1952)

A principios del siglo XX, Theodor Boveri (1902)[4] y Walter Stanborough Sutton (1903) [5] desarrollan de manera independiente la **teoría cromosómica de la herencia**. Observaron que había un paralelismo entre la herencia de los factores hereditarios y el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis y la fecundación, por lo que dedujeron que los factores hereditarios (alelos mendelianos) residían en los cromosomas. Sutton denominó **citogenética** (combinación de citología y genética) a la disciplina que estudia los cromosomas, su estructura y su herencia.

En 1927, Grigorii Andreevich Levitsky acuñó el término **cariotipo** para referirse a la disposición ordenada de los cromosomas [6].

1.1.2 El descubrimiento del choque hipotónico (1952-1959)

En 1952, Tao-Chiuh Hsu describe el choque hipotónico, consiguiendo que los cromosomas apareciesen separados para poder ser estudiados individualmente, facilitando su estudio. Hsu reconoce en su artículo que su descubrimiento se debió a un error en su laboratorio [7]. En 1953, Tao-Chiuh Hsu y Charles Marc Pomerat describen un método mejorado para la obtención de extensiones cromosómicas [8].

Estos dos descubrimientos facilitaron enormemente el análisis microscópico, ya que permitía obtener preparados con mayor cantidad de células en metafase y con cromosomas menos superpuestos entre sí. Así, en 1956, Joe Hin Tjio y Albert Levan determinaron la **dotación cromosómica correcta en humanos** (46 cromosomas) [9] (hasta ese momento se pensaba que eran 48 cromosomas). Ese mismo año, Charles E. Ford y JL Hamerton llegaron a la misma conclusión [10].

1.1.3 Asociación alteraciones cromosómicas con síndromes clínicos (1959-1969)

A partir de ese momento, a finales de la década de 1950, se empiezan a **asociar alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías) a síndromes concretos**: En 1959, Jérôme Lejeune describe el síndrome de Down o trisomía 21 [11]; Patricia Jacobs el síndrome de Klinefelter o 47,XXY [12] y mujeres 47,XXX [13]; Charles Ford el síndrome de Turner o

45,X [14,15]; Klaus Patau en 1960 el síndrome de Patau o trisomía 13 [16,17]; en 1960 John Hilton Edwards el síndrome de Edwards o trisomía 18 [18].

En 1960 se describe la **relación entre anomalías cromosómicas y cáncer**, con el descubrimiento por Peter Carey Nowell del cromosoma Filadelfia en leucemia mieloide crónica [19,20]. En 1963 y 1964 Jérôme Lejeune describieron el primer **síndrome por delección**, el síndrome cri du chat o delección 5p [21,22] y Patricia Jacobs describió en 1965 varones 47,XXY [23]. También en esa época, se describió la **inestabilidad cromosómica** asociada al Síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi [24].

1.1.4 Edad moderna de la citogenética (etapa post bandeo cromosómico)

En 1970, Torbjörn Oskar Caspersson describe la técnica de **bandeo cromosómico** *Bandas Q* (utilizaba mostaza de quinacrina y posterior visualización con microscopio de fluorescencia) que permitió obtener patrones específicos de bandas para cada cromosoma [25,26]. Este hito implicó un salto cualitativo en el estudio de los cromosomas, ya que supuso la detección de alteraciones no sólo numéricas sino también **alteraciones cromosómicas estructurales**. Por primera vez, era posible identificar cada cromosoma. La técnica de Caspersson fue mejorada en 1971 por otra que no necesitaba fluorescencia, el bandeo cromosómico de *Bandas G* (de Giemsa), utilizado actualmente [27] (

Figura 1).

De repente se describieron multitud de alteraciones y síndromes: **aneuploidías, delecciones, microdelecciones, traslocaciones, inversiones** pericéntricas y paracéntricas, **inserciones, mosaicismos**, así como multitud de **reordenamientos específicos** en pacientes y familias.

Las técnicas de bandeo cromosómico producen una serie de marcas a lo largo de la longitud del cromosoma que permiten la

identificación de un cromosoma concreto y de segmentos específicos dentro de cada cromosoma. Estas marcas facilitan la evaluación del cromosoma, la caracterización de puntos de rotura, la determinación de alteraciones y la localización de genes específicos. La utilidad de estos patrones de bandas reside en que estos patrones permanecen idénticos célula a célula, tejido a tejido y, excepto en las regiones polimórficas cromosómicas, de individuo a individuo dentro de cada especie. Según el nivel de resolución que se alcanza en la extensión cromosómica y según las bandas que se distinguen, se obtienen metafases de 300, 400, 550, 700 y 850 bandas. Cuanto mayor es el nivel de resolución que se alcanza, mayor número de sub bandas se pueden visualizar.

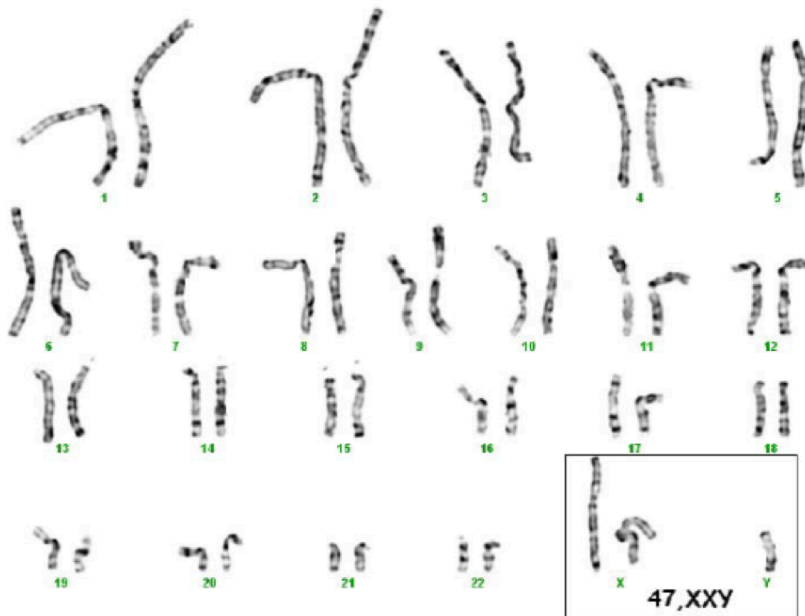


Figura 1. Imagen de cariotipo con bandas G de un paciente nuestro con Síndrome de Klinefelter (47,XXY).

1.1.5 El nacimiento de la citogenética molecular (1980s)

El verdadero arranque de la citogenética tuvo lugar medio siglo más tarde, en la década de 1980, el desarrollo de la **hibridación *in situ* fluorescente (FISH)** el camino de la citogenética molecular [28].

La técnica de FISH supuso una revolución en el campo de la citogenética al permitir el análisis de regiones cromosómicas que no eran visibles en el cariotipo, debido a su limitación de resolución [29]. Se utilizan sondas de ADN complementarias a la secuencia de interés que hibridarán sobre una preparación cromosómica extendida sobre un portaobjetos. Hay sondas centroméricas (de utilidad para aneuploidías tanto en células en metafase como núcleos interfásicos) (**Figura 2**); sondas locus específico, que hibridan con secuencias cromosómicas muy concretas, que corresponden a una banda cromosómica o un gen (de utilidad para alteraciones estructurales tanto en metafases como en núcleos interfásicos (**Figura 3**); y sondas de pintado cromosómico, que contienen una librería de secuencias genómicas que abarcan todo un cromosoma o una determinada región (útil para detectar alteraciones estructurales o numéricas sólo en metafases) (**Figura 4**).

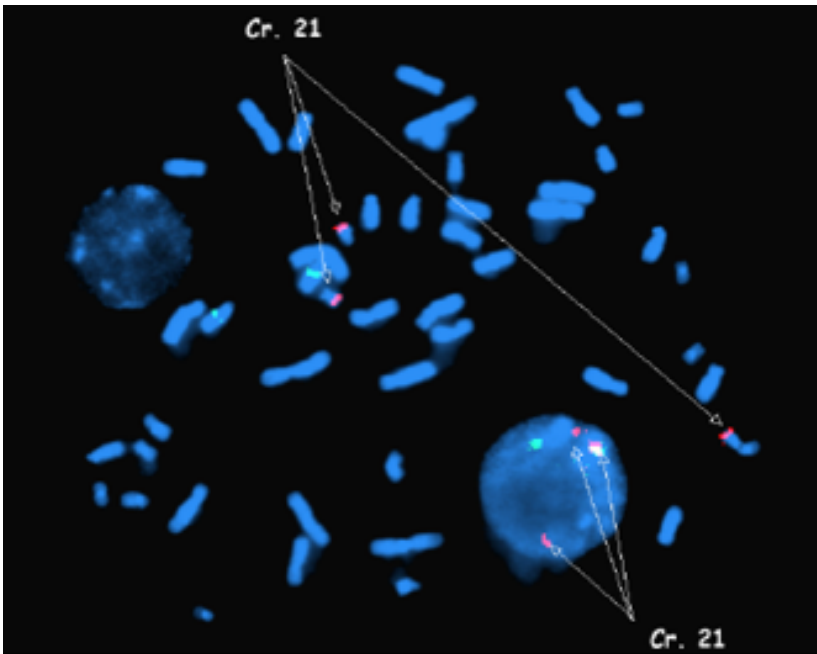


Figura 2. Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) con sondas centroméricas del cromosoma 21 (color rojo) en un paciente nuestro con trisomía 21 tanto en metafase como en núcleo interfásico.

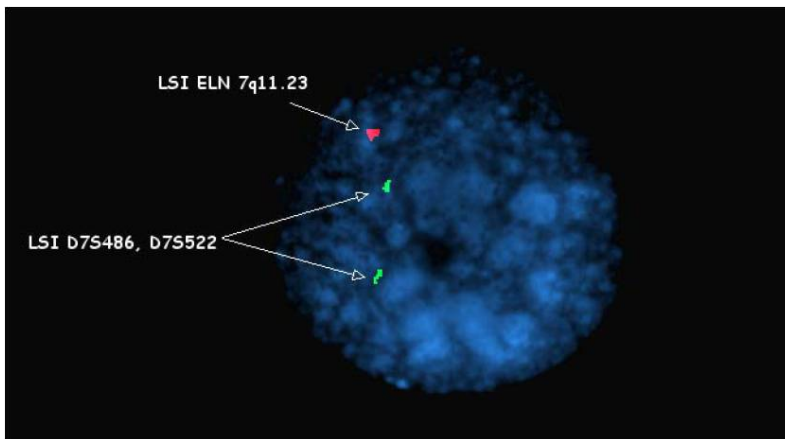


Figura 3. Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) de sonda locus específico para la región crítica del Sd. Williams-Beuren (color rojo) en núcleo interfásico en paciente nuestro con Sd. Williams-Beuren. Se observa sólo una señal roja frente a dos señales verdes (control), indicando delección de la región 7q11.23.

Fue así como se describieron síndromes de microdeleción como el Sd. Williams-Beuren, Sd. DiGeorge, Sd. Prader-Willi, etc. Paralelamente al crecimiento de la citogenética molecular, en 1988 se produjo el punto de inflexión en el desarrollo de la biología molecular con el descubrimiento de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) [30].

A principios de los años 90 surge la técnica de la **CGH (Hibridación Genómica Comparada)** [31], que permite la determinación a lo largo de todo el genoma de cambios relativos en el número de copias de secuencias de ADN. Se detectan amplificaciones, ganancias o deleciones usando una modificación competitiva de la FISH. Se marca ADN de paciente y control sano (marcados con diferentes fluorocromos, habitualmente rojo y verde) y se hibrida sobre un portaobjetos con extensiones cromosómicas de un control sano para su posterior observación al microscopio de fluorescencia. Se utilizó sobre todo en análisis de muestras de tumores sólidos, y como inconvenientes tenía principalmente la resolución que alcanzaba (5-10 Mb), la poca reproducibilidad y que se trata de una técnica muy laboriosa.

Durante los primeros años del siglo XXI se popularizaron dos técnicas de citogenética molecular que supusieron un gran avance: la **QF-PCR (PCR Cuantitativa y Fluorescente)** [32–37] y el **MLPA (Amplificación de Sondas Dependiente de Ligandos Múltiples)** [38]. Uno de los usos más frecuentes hoy en día de la QF-PCR es el estudio rápido de aneuploidías, principalmente a nivel prenatal.

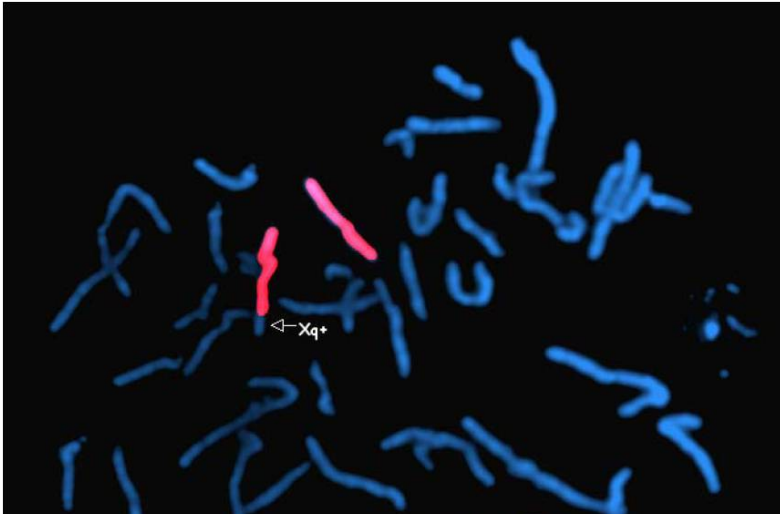


Figura 4. Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) en la que se observa pintado cromosómico del cromosoma X destacando material de origen desconocido en Xq.

1.1.6 Microarrays cromosómicos (CMA)

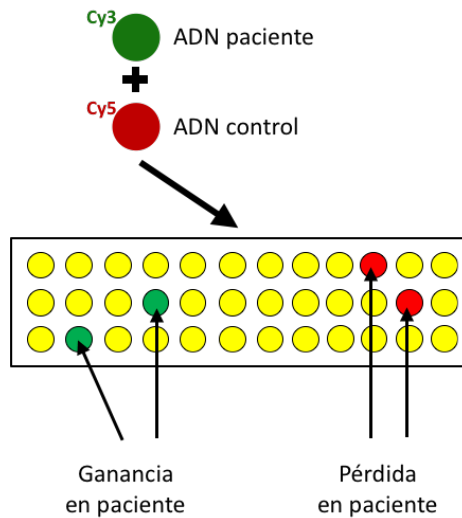


Figura 5. Representación esquemática aCGH. Elaboración propia.

La tecnología de microarrays cromosómicos (CMA) mediante arrays o matrices de Hibridación Genómica Comparada (CGH) permite detectar cambios en el número de copias (deleciones y duplicaciones) a lo largo de todo el genoma con alta resolución y rapidez, y facilita su implementación de forma automatizada en plataformas de alto rendimiento.

Surge en 1997 como evolución de la técnica de CGH [39,40], aunque las primeras soluciones comerciales no aparecieron hasta 2005 [41–44].

En el aCGH se produce una hibridación competitiva equimolar de ADN de un paciente (marcado con un fluoróforo, habitualmente Cy5, color rojo) y ADN control del mismo sexo (marcado con otro fluoróforo, habitualmente Cy3, color verde) sobre un soporte físico (cristal), en el que radican moldes de ADN (sondas) con secuencia y localización en el genoma conocida. Las sondas utilizadas como ADN molde pueden ser fragmentos de secuencias extraídas de cromosomas artificiales bacterianos (BAC) o de oligonucleótidos (**Figura 5**).

1.1.6.1 **Tipos de aCGH**

En los aCGH, las sondas utilizadas como ADN molde pueden ser fragmentos de secuencias extraídas de cromosomas artificiales bacterianos (BAC) o de oligonucleótidos.

Microarrays aCGH de BAC: Fueron los primeros arrays utilizados. Construidos con secuencias de fragmentos (sondas) en BAC, fragmentos de ADN bicatenario y circular de longitud media 150 Kb, que se mantiene y propaga en un clon bacteriano. Cada sonda se imprime sobre un soporte físico (porta). Tiene las limitaciones propias de depender de un cultivo: localización inexacta de los BAC, contaminaciones cruzadas, recombinaciones. La resolución máxima que pueden alcanzar los aCGH de BAC ha sido superada por los otros tipos de arrays.

Microarrays aCGH de oligonucleótidos: Surgieron como evolución de los BAC arrays. Las sondas utilizadas son oligonucleótidos, moléculas sintetizadas de 60-80 pb de tamaño, con unas secuencias localizadas de manera definida en el genoma. No dependen de condiciones particulares de cultivo, se sintetizan de manera robotizada *in situ*, y permiten en un único ensayo incluir un mayor número de sondas con una resolución mayor que los BAC arrays. El conocer la localización exacta en el genoma de cada sonda permite detectar de manera precisa variaciones de número de copia y referenciarlas mediante un sistema de coordenadas cromosómicas frente a un genoma de referencia, por lo que se pueden determinar puntos de rotura, genes implicados, etc.

También hay CMA en los que se utilizan SNP (polimorfismo de nucleótido único). En los **array-SNP** se produce una hibridación no competitiva, comparando la intensidad de hibridación del ADN del paciente con una señal control previamente determinada, en una matriz de SNP. Permite detectar además de cambios en el número de copias, estados de pérdida de heterocigosidad (LOH, *Loss Of Heterocigosity*).

1.1.6.2 **Diseño**

Según el diseño, los CMA puede ser **dirigidos** (*Targeted Array*), con sondas localizadas en regiones de interés para patologías concretas, de **genoma completo** (*Whole Genome Array*), con alta densidad de sondas a lo largo de todo el genoma, utilizados sobre todo a nivel de investigación, o de **diseño mixto** (*Targeted array with backbone*), con alta densidad de sondas en regiones de interés y además presenta sondas con un nivel de densidad menor en el resto del genoma. Este último es el principalmente utilizado en práctica clínica.

Según el número de sondas que posea el aCGH estos pueden ser de 60K (60.000 sondas), 180K (180.000 sondas), 630K (630.000 sondas), 1.4M (1.400.000 sondas), etc. Los diseños comerciales más utilizados en diagnóstico clínico suelen ser 8x60K (8 muestras en el array, con 60.000 sondas cada una) y 4x180K (4 muestras en el array, con 180.000 sondas cada una).

1.1.6.3 **Resolución**

La **resolución del aCGH** es el tamaño mínimo (teórico y real) de una alteración para ser detectada, identificada y mapeada con la mayor precisión posible. Dependerá del tipo del array y del diseño, pudiendo ser distinta en diversas zonas del genoma según la localización de las sondas.

Si por ejemplo nuestro array tiene en las regiones diana una sonda cada 12 kb, y hemos determinado que son necesarias al menos 4 sondas consecutivas para considerar una alteración, la resolución de nuestro array en las regiones diana será de 48 Kb.

1.1.6.4 **Interpretación**

Tras la hibridación, se utiliza un **escáner de alta resolución** para capturar las intensidades de fluorescencia relativas de cada uno de los fluoróforos hibridados (paciente y control) (**Figura 6**).

La relación resultante de la intensidad de fluorescencia es proporcional a la relación de los números de copias de las regiones estudiadas en el ensayo y de los genomas de referencia (ADN control). Teniendo en cuenta un ADN control sin variaciones en el número de copias de las regiones a estudiar:

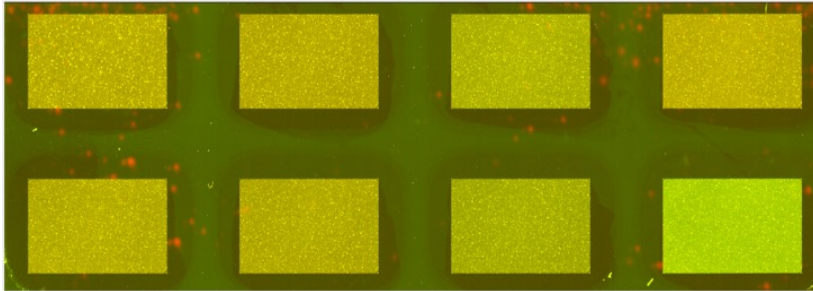


Figura 6. Imagen escaneada de un aCGH comercial 8x60K (8 muestras de 60.000 sondas). Obtenida en nuestro laboratorio.

- Si la proporción de señal para un *locus* determinado es 1:1, el color resultante será la mezcla de los dos fluoróforos. Si se utilizan Cy5 (rojo) y Cy3 (verde), el color resultante para esa sonda será amarillo (**Figura 5, Figura 7**).
- Si la proporción de señal es mayor en el fluoróforo correspondiente al paciente, indicaría una ganancia. Si se utiliza Cy5 (rojo) para el paciente y Cy3 (verde) para el control, el color resultante será naranja (**Figura 5, Figura 7**).
- Si la proporción de señal es mayor en el fluoróforo correspondiente al control, indicaría una pérdida. Si se utiliza Cy5 (rojo) para el paciente y Cy3 (verde) para el control, el color resultante será verde (**Figura 5, Figura 7**).

Mediante un **software bioinformático**, se traduce la intensidad de color de la imagen en un dato numérico (*log₂ ratio*) para cada una de las sondas del array. Un *log₂ ratio* (Cy5/Cy3) mayor de 0,58 será indicativo de ganancia en heterocigosis y un *log₂ ratio*

(Cy5/Cy3) menor de -1.0 será indicativo de pérdida en heterocigosis (**Tabla 1**).

Hay diferentes algoritmos que se pueden utilizar para la identificación de variantes, el más utilizado ADM-2 de Agilent Technologies, en el que se establecen los parámetros necesarios para marcar una variante [45,46].

	<i>log2 ratio</i>
Normal	0
Delección heterocigota	< -1
Delección homocigota	< 2
Duplicación heterocigota	> +0,58
Gran amplificación	> 2

Tabla 1. Interpretación log2 ratio en aCGH. Elaboración propia.

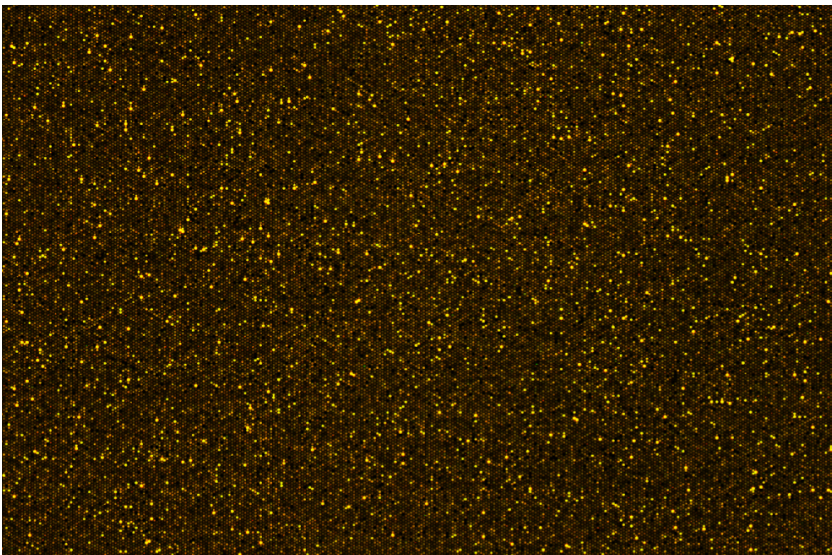


Figura 7. Detalle de un aCGH de oligonucleótidos 60K. Pueden verse las distintas tonalidades de cada una de las sondas tras la hibridación. Obtenida en nuestro laboratorio.

1.1.6.5 **Guías para interpretación e informe**

Ante el hallazgo de un cambio de número de copias (deleción o amplificación), debe clasificarse. Está estandarizado según el ACMG (*American College of Medical Genetics*), la manera de informar las CNV encontradas en un aCGH [47,48].

Así, **define CNV** como segmento de ADN de al menos 1 Kb de tamaño, que difiere en número de copia comparado con un genoma de referencia. El término CNV no implica significancia clínica (será necesario añadir si se trata de una CNV patogénica o benigna) ni implica dosis relativa (será necesario especificar si se trata de una deleción o una duplicación).

Categorías clínicas de las CNV:

1. **Patogénica (P):** La CNV está documentada como clínicamente responsable en múltiples publicaciones, incluso si la penetrancia y expresividad son variables.
2. **Variante de significado incierto (VUS (*Variant of Uncertain Significance*)):** Si en el momento de informar una CNV, hay insuficiente evidencia para inequívocamente clasificar la variante. Esta categoría a su vez se subdivide en 3:
 - a. **VUS probablemente patogénica (LP) (*Likely Pathogenic*):** Una CNV descrita en una única publicación, pero con un fenotipo y puntos de ruptura definidos o que la CNV contenga genes cuya función es relevante y específica del motivo que justificó el estudio.
 - b. **VUS probablemente benigna (LB) (*Likely Benign*):** Una CNV que no contenga genes pero que cumple los criterios del laboratorio para ser informada o una CNV descrita en un pequeño número de casos en bases de datos de variabilidad

- en población general pero que no representan un polimorfismo común.
- c. **VUS**: Una CNV que contenga genes pero que no esté claro si son dosis sensible o una CNV descrita en publicaciones de manera contradictoria.
3. **Benigna (B)**: Se trata de una CNV reportada en múltiples estudios, publicaciones o bases datos como una variante benigna y/o se trata de un polimorfismo común (en caso de estar presente en >1% de la población).

Tenemos por lo tanto 5 categorías, dependiendo de su significancia clínica: benigna (B), probablemente benigna (LB), variante de significado incierto (VUS), probablemente patogénica (LP) y patogénica (P).

Hay además una serie de datos que pueden ayudarnos a determinar la patogenicidad de una CNV [49]. A continuación, se resumen en una tabla (**Tabla 2**).

A la hora de la interpretación de los resultados hay bases de datos públicas que facilitan este proceso, como DGV (*Database of Genomic Variants*), DECIPHER (*DatabasE of genom*C* varIation and Phenotype in Humans using Ensemble Resources*), OMIM (*Online Mendelian Inheritance In Man*).

La utilización de un software de interpretación clínica, con integración de bases de datos tanto públicas como propias, permite optimizar la interpretación de los microarrays cromosómicos.

	Sugiere Patogénica	Sugiere Benigna
CNV heredad de un progenitor sano		√
CNV expandida o alternada de un progenitor	√	
CNV heredada de un progenitor afecto	√	
Similar a una CNV de un familiar sano		√
Similar a una CNV de un familiar afecto	√	
CNV incluida en bases de datos de individuos sanos		√
CNV solapada con CNV en bases de datos afectos	√	
CNV solapada con síndromes ya conocidos	√	
CNV contiene genes OMIM asociados a patología	√	
CNV con alto contenido en genes	√	
CNV con poco contenido en genes		√
CNV tipo delección heterocigota	√	
CNV tipo delección homocigota	√	
CNV tipo duplicación (genes no dosis sensible)		√
CNV tipo amplificación (más de 1 copia duplicada)	√	
CNV carente de elementos regulatorios		√

Tabla 2. Datos de ayuda a la hora de interpretar una CNV. Elaboración propia.

1.1.6.6 Nomenclatura

En 1960, para estandarizar los resultados de los estudios citogenéticos, se reunieron en Denver, Colorado (E.E.U.U), bajo

la batuta de C.E. Ford, representantes de cada uno de los laboratorios que habían publicado cariotipos humanos hasta la fecha (14 investigadores y 3 clínicos). Esta conferencia, de título “Propuesta de sistema estandarizado de nomenclatura de cromosomas humanos mitóticos”, en inglés “*A Proposed Standard System of Nomenclature oh Human Mitotic Chromosomes*” sentó las bases de todos los siguientes acuerdos de nomenclatura y ha permanecido virtualmente inalterada hasta la fecha. En 1963, en la conferencia de Londres (Reino Unido), liderada por L.S. Penrose, se oficializa la clasificación de los cromosomas propuesta por Patau en 1960 en 7 grupos, denominados con las letras A-G (Tabla 3).

Tamaño	Grupo	Cromosomas	Descripción
GRANDES	A	1-3	Grandes cromosomas metacéntricos distinguibles entre sí por la posición del centrómero.
	B	4-5	Grandes cromosomas submetacéntricos.
MEDIANOS	C	6-12, X	Cromosomas metacéntricos o submetacéntricos de tamaño medio. El cromosoma X es el más largo de los cromosomas de este grupo.
	D	13-15	Cromosomas acrocéntricos de tamaño medio satelitados.
	E	16-18	Cromosomas metacéntricos o submetacéntricos de tamaño relativamente pequeño.
PEQUEÑOS	F	19-20	Cromosomas metacéntricos pequeños.
	G	21-22, Y	Cromosomas acrocéntricos pequeños satelitados. El cromosoma Y carece de satélites.

Tabla 3. Clasificación de los cromosomas en grupos según el tamaño y la posición del centrómero. Elaboración propia.

En la tercera conferencia, en Chicago (E.E.U.U.) en 1966, se propuso un sistema estandarizado para la descripción del complemento cromosómico y sus alteraciones en cromosomas no bandeados. Como resultado de la conferencia de París (Francia) en 1971 (y un suplemento en 1975) se propuso, a raíz del inmenso hito que supuso la introducción de las técnicas de bandeado cromosómico, el sistema de nomenclatura para designar no sólo los cromosomas individuales, sino las regiones y bandas cromosómicas, e introdujo la posibilidad de nombrar

reordenamientos estructurales en base a la composición de las bandas.

En 1978, se publica como resultado de la conferencia de Estocolmo (Suecia) en 1977, un documento que unificaba las conclusiones de las conferencias anteriores, con título “Sistema Internacional de Nomenclatura de Citogenética Humana”, en inglés “*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*” (ISCN). Las recomendaciones ISCN 1978 incluían las grandes decisiones de las conferencias previas y reunieron en un solo documento un sistema de nomenclatura que hoy en día permanece vigente y que ha probado ser de utilidad tanto en profesionales que se inician en la citogenética como en citogenetistas experimentados.

Le han seguido las publicaciones ISCN 1981, ISCN 1985, ISCN 1991 (con guías para la nomenclatura de citogenética en cáncer), ISCN 1995, ISCN 2009 y partir de ISCN2013 se reflejan los avances en citogenética molecular, seguida de ISCN 2016 [50], donde además ISCN pasa de ser *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* a ser *International System for Human Cytogenomic Nomenclature*, poniendo claramente de manifiesto la importancia de la citogenómica.

En la construcción del cariotipo, los autosomas se numeran del 1 al 22 en orden decreciente (según longitud), con la excepción del cromosoma 21 que es más corto que el cromosoma 22. Los cromosomas sexuales se denominan X e Y. Cuando los cromosomas están teñidos por técnicas que no producen bandas, se pueden organizar en 7 grupos distinguibles (A-G) basados en el tamaño y en la posición del centrómero (**Tabla 3**). Según la posición del centrómero, un cromosoma puede ser **metacéntrico** si el centrómero se encuentra en la mitad del cromosoma, dando lugar a brazos de igual longitud, **submetacéntrico**, si el centrómero se ubica de tal manera que un brazo es ligeramente más corto que el otro y **acrocentrico**, si el centrómero se

encuentra más cercano a uno de los telómeros, dando como resultado un brazo muy corto y el otro largo.

Cada cromosoma de las células somáticas humanas contiene una serie continua de **bandas cromosómicas**. Las bandas se ubican en regiones a lo largo de los brazos del cromosoma, y las regiones están delimitadas por puntos de referencia (*landmark* en inglés), que incluyen los extremos de los brazos cromosómicos, los centrómeros y ciertas bandas. Las bandas y las regiones se numeran desde el centrómero hacia el telómero. Para denominar los brazos cromosómicos se utiliza el símbolo **p** (del francés *petit*) para el brazo corto, y **q** (siguiente letra en el alfabeto) para el brazo largo. El centrómero (**cen**) se designa como 10, siendo p10 la parte orientada hacia el brazo corto, y q10 la orientada hacia el brazo largo.

Para designar una banda cromosómica, se requieren cuatro ítems:

1. Número de cromosoma
2. Símbolo del brazo cromosómico
3. Número de región
4. Número de banda.

Estos cuatro ítems se escriben en orden, sin espacios ni signos de puntuación. Por ejemplo, 1p36, corresponde al cromosoma 1, brazo corto, región 3, banda 6. Para hacer referencia a una sub-banda, se sitúa un punto (.) tras la banda seguido de la sub-banda. En caso de haber subdivisiones dentro de una sub-banda, se situará el número de banda sin signos de puntuación adicionales. Por ejemplo, la banda 3p21 se subdivide en 3p21.1, 3p21.2 y 3p21.3. La sub-banda 3p21.3 a su vez está subdividida en 3p21.31, 3p21.32, 3p21.33, etc.

Veremos a continuación algunas nociones básicas para la nomenclatura de los microarrays cromosómicos.

Un resultado normal de un array de un varón será **arr(1-22)x2,(X,Y)x1**, indica que se trata de un array en el que del cromosoma 1 al 22 hay dos copias (autosomas) y además hay una

copia del cromosoma X y otra del Y (gonosomas), mientras que el resultado de una mujer normal será **arr(1-22,X)x2**, indicando que se trata de un array en el que hay dos copias de todo el complemento. En el caso de que se aprecie una ganancia de un cromosoma completo, por ejemplo, en una trisomía 21, la fórmula cromosómica sería **arr(21)x3**.

Para describir variaciones de número de copias de regiones cromosómicas concretas habrá que especificar frente a que versión del genoma *Genome Reference Consortium* (GRC) están referenciadas (GRCh37, GRCh38) pero no serán válidas las referencias equivalentes UCSC (hg18, hg19, ...). La descripción deberá continuar con la citobanda afectada seguido de las coordenadas cromosómicas entre paréntesis (en esta última versión ISCN sin comas y separadas por un guion bajo) y del número de copias presente, así por ejemplo una delección en el cromosoma 7, en la región crítica del Sd. de Williams sería: **arr[GRCh37] 7q11.23(73313852_74138460)x1**, indicando que se trata de una delección (x1) en la citobanda 7q11.23 y en las coordenadas según la versión del genoma GRCh37, del pb 73313852 al 74138460, por lo tanto, de un tamaño de 824.608 pb (824,608 kb o 0,824 Mb).

1.1.6.7 Limitaciones de los microarrays cromosómicos

Las principales ventajas del aCGH frente a las técnicas citogenéticas convencionales son que se parte de ADN (no es necesario cultivo celular), la resolución es muy superior, los requerimientos técnicos y las reacciones de ensayo son automatizables y escalables y la aplicación de herramientas bioinformáticas rebaja la subjetividad de las alteraciones y la disminución del tiempo de ensayo a 48-72 horas.

Pero esta técnica no está exenta de limitaciones. Las principales son las siguientes:

1. **Dosis génica:** El aCGH sólo detecta cambios de dosis génica (deleciones o duplicaciones), no es capaz de detectar reordenamientos en equilibrio (traslocaciones equilibradas, inversiones).
2. **Mosaicismos:** Mosaicismos menores del 20-30 % de la población total pasarían desapercibidos. Esta limitación es dependiente de las condiciones de análisis establecidas y de la sensibilidad del operador en detectarlos.
3. **Poliploidía:** El aCGH no detecta cambios globales de dotación cromosómica.
4. **Pérdida de heterocigosidad (LOH):** Los microarrays de oligonucleótidos y BACs (aCGH) no permiten detectar regiones en homocigosidad o con pérdida de heterocigosidad, mientras que los microarrays de SNPs sí son capaces. Es por ello, que algunos diseños incorporan de manera mixta sondas de oligonucleótidos para detectar variaciones de número de copia y SNPs para detectar pérdida de heterocigosidad (útil en casos de disomía uniparental).

RESUMEN

La tecnología de microarrays cromosómicos (CMA), ya sea aCGH o array-SNP, permite la detección de variaciones en el número de copia (CNV) con mucha mayor resolución que el cariotipo convencional, pero no es capaz de detectar reordenamientos equilibrados ni mosaicismos de baja frecuencia.

Las variaciones encontradas mediante CMA se clasifican en B (benigna), LB (probablemente benigna), VUS (variante de significado incierto), LP (probablemente patogénica) y P (patogénica).

1.2 Trastornos del neurodesarrollo

Según se define en el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría, en su 5ª edición (DSM-5), **los trastornos del neurodesarrollo son un grupo de trastornos que tiene su origen en el periodo de desarrollo y que se caracterizan por déficits en el desarrollo que producen limitaciones en el funcionamiento personal, social, académico u ocupacional.** [51,52]

El espectro de los déficits en el desarrollo varía desde limitaciones muy específicas del aprendizaje o del control de las funciones ejecutivas hasta impedimentos globales de las habilidades sociales o inteligencia.

Pertenecen a los trastornos del desarrollo un grupo de entidades concretas: Discapacidades Intelectuales, Trastornos de la Comunicación, Trastornos del Espectro Autista, Trastorno Específico del Aprendizaje, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, Trastornos Motores y Otros trastornos del desarrollo.

Los trastornos del neurodesarrollo frecuentemente coexisten; por ejemplo, individuos con Trastornos del Espectro Autista a menudo presentan Discapacidad Intelectual, y muchos niños con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad presentan también Trastorno Específico del Aprendizaje.

1.2.1 Discapacidades Intelectuales

La **discapacidad intelectual** es una condición heterogénea con múltiples causas. Tiene una prevalencia en población general de aproximadamente el 1-3% [53–55], aunque las tasas de prevalencia varían según la edad y sexo (se estima que es un 30% mayor en varones).

El establecimiento de la discapacidad intelectual es durante el periodo de desarrollo. La edad y características en el momento del desarrollo depende de la etiología y severidad de la disfunción cerebral. El retraso motor, del lenguaje y de los hitos sociales puede ser identificable en los primeros dos años de vida en aquellos individuos con discapacidad intelectual más severa, mientras que aquellas más leves pueden no ser identificadas hasta la edad escolar cuando la dificultad académica resulta aparente.

En cuanto a la etiología [56], hasta en un 40% pueden tener una base genética (anomalías cromosómicas, síndromes reconocibles, enfermedades monogénicas) y se debe a factores ambientales (alcohol, otras drogas, toxinas, teratógenos) en hasta un 15%.

La comorbilidad con trastornos mentales, del neurodesarrollo y condiciones físicas son frecuentes en pacientes con discapacidad intelectual, con tasas de algunas patologías (trastornos mentales, parálisis cerebral y epilepsia) de hasta 3-4 veces más altas que en la población general. Los trastornos mentales y del neurodesarrollo más frecuentemente asociados a discapacidad intelectual son: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos depresivos y bipolares, trastornos por ansiedad, trastornos del espectro autista, movimientos estereotípicos (con o sin comportamiento autolítico), trastornos del control de impulsos y trastornos neurocognitivos mayores. Individuos con discapacidad intelectual, particularmente aquellos con un grado más severo, pueden mostrar agresividad y comportamientos destructivos, incluyendo daño a otros o destrucción de propiedades.

Hay tres diagnósticos dentro de este apartado: Discapacidad Intelectual (DI), Retraso General del Desarrollo (RGD) y Discapacidad Intelectual No Especificada (DINE).

1.2.1.1 **Discapacidad Intelectual (DI)**

Definición: La discapacidad intelectual o trastorno del desarrollo intelectual, es un **trastorno que comienza durante el período de desarrollo y que incluye limitaciones tanto del funcionamiento intelectual como del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico**. Este término sustituye al término Retraso Mental, utilizado previamente en las clasificaciones DSM-IV [57] y CIE-10 [58].

Criterios diagnósticos: Se deben cumplir los tres criterios siguientes:

1. Deficiencias de las funciones intelectuales.
2. Deficiencias del comportamiento adaptativo.
3. Inicio durante el período de desarrollo.

Clasificación: Se clasifica en leve, moderada, grave o profunda según el déficit en el área conceptual, social y práctica, y no en base al valor del coeficiente intelectual (CI).

Discapacidad Intelectual Leve. Corresponde a un coeficiente intelectual (CI) entre 50 y 69. Los niños con discapacidad intelectual leve suponen, aproximadamente, un 85% de los casos de discapacidad intelectual (**Figura 8**). Por lo general, suelen presentar ligeros déficits sensoriales y/o motores, adquieren habilidades sociales y comunicativas en la etapa de educación infantil y adquieren los aprendizajes instrumentales básicos en la etapa de educación primaria.

Discapacidad Intelectual Moderada. Corresponde a un coeficiente intelectual (CI) entre 35 y 49. La conducta adaptativa suele verse afectada en todas las áreas del desarrollo. Suponen alrededor del 10% de toda la población con discapacidad intelectual.

Discapacidad Intelectual Grave. Corresponde a un coeficiente intelectual (CI) entre 20 y 39. Supone el 3-4% del total de la discapacidad intelectual.

Discapacidad Intelectual Profunda. Corresponde a un coeficiente intelectual (CI) menor de 20. Supone el 1–2 % del total de la discapacidad intelectual.

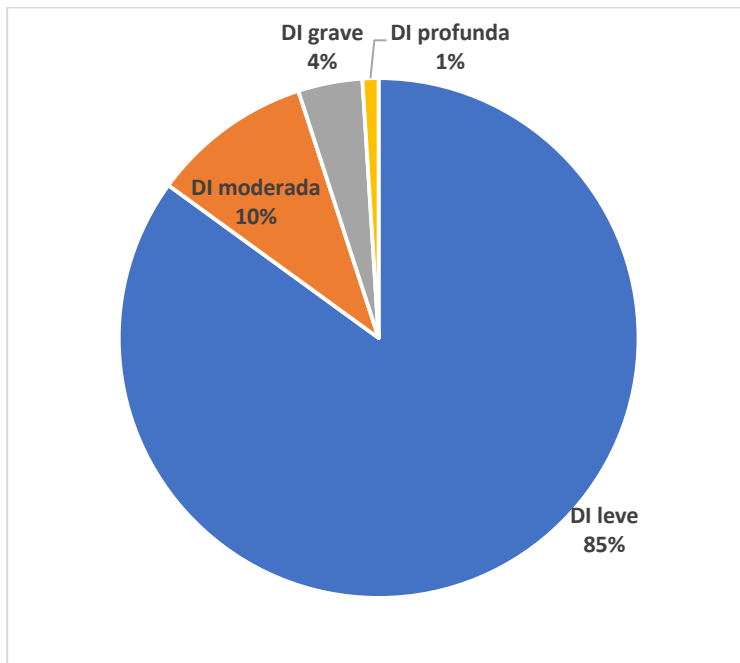


Figura 8. Distribución de los distintos grados de Discapacidad Intelectual (DI). Elaboración propia.

1.2.1.2 Retraso global del desarrollo (RGD)

Este diagnóstico queda **reservado para individuos menores de 5 años** cuando el nivel de gravedad clínica no se puede valorar de forma fiable durante los primeros años de la infancia.

Se diagnostica cuando un **individuo no cumple los hitos del desarrollo esperados en varias áreas del funcionamiento intelectual y no puede ser llevada a cabo una valoración sistemática**, incluyendo niños demasiado pequeños para participar en las pruebas estandarizadas.

Es necesaria una reevaluación después de un periodo de tiempo. No todos los pacientes con RGD recibirán posteriormente el diagnóstico de DI.

1.2.1.3 **Discapacidad Intelectual no especificada (DINE)**

Esta categoría queda **reservada para individuos mayores de 5 años cuando existe una clara presunción de discapacidad intelectual pero la valoración del grado es difícil o imposible debido a deterioros sensoriales o físicos.**

Sólo se utilizará de manera excepcional y es necesaria una reevaluación después de un periodo de tiempo.

1.2.2 **Trastornos del espectro autista (TEA)**

La concepción del autismo ha cambiado significativamente en el transcurso de los últimos años gracias al avance en su investigación, de manera que en la clasificación DSM-5 se incluye el autismo dentro de los trastornos del neurodesarrollo.

Además, el autismo pasa a denominarse **Trastornos del Espectro Autista (TEA)**, ya que reconoce la sintomatología autista común a todos los individuos en un amplio abanico de fenotipos. Es por este motivo que desaparecen los subtipos de autismo (Síndrome de Rett, Síndrome de Asperger, Trastorno desintegrativo de la infancia, Trastorno generalizado del desarrollo no especificado).

Su prevalencia según los últimos estudios estaría próxima al 1% [59–61]. Al igual que con la discapacidad intelectual, se ha observado que los hombres tienen más riesgo que las mujeres de padecer TEA (4:1).

No se conoce bien la etiología del TEA, pero hay evidencia de la base genética del TEA, y se ha relacionado con alteraciones

cromosómicas en hasta un 9% [62,63], trastornos monogénicos frecuentemente asociados a DI en hasta un 10%.

Puede presentarse de manera aislada o asociado a DI (45-60%), epilepsia (10-30%) u otros trastornos del neurodesarrollo.

Los criterios diagnósticos según DSM-5[52] son:

1. **Deficiencias persistentes en la comunicación e integración social**, manifestado por:
 - a. Deficiencias en la reciprocidad socioemocional.
 - b. Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social.
 - c. Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones sociales.
2. **Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento** que se manifiestan en dos o más de los siguientes:
 - a. Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos.
 - b. Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal.
 - c. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en intensidad o foco de interés.
 - d. Hiper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inhabitual por aspectos sensoriales del entorno.
3. **El inicio de los síntomas se produce en las primeras etapas** del período del desarrollo (aunque puede no manifestarse totalmente hasta que la comunicación social exceda sus capacidades).
4. La alteración **provoca limitaciones** en la comunicación, la participación social o el rendimiento académico o laboral.
5. **No es atribuible a deterioro auditivo o sensorial, disfunción motora u otra afección médica o neurológica.**

Es necesario especificar si se presenta con o sin déficit intelectual acompañante; con o sin deterioro del lenguaje acompañante; asociado a una afección médica o genética, o a un factor ambiental conocido; asociado a otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento; o con catatonía.

La gravedad se basa en deterioros de la comunicación social y en patrones de comportamiento restringidos y repetitivos, y se clasifica en nivel 1 (requiere apoyo), nivel 2 (requiere apoyo notable) y nivel 3 (requiere apoyo muy notable).

1.2.3 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Es un trastorno que se manifiesta en la primera infancia con síntomas de inatención y/o hiperactividad. Los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento social, académico, o laboral.

La prevalencia del TDAH varía del 2-18%, dependiendo de los criterios diagnósticos y la población estudiada.

Con frecuencia se asocia a problemas del aprendizaje, trastornos de conducta o ansiedad.

Su etiología no se conoce con exactitud. Hay evidencia de base genética y estudios demuestran mayor tasa de variaciones de número de copia (CNV) en niños con TDAH frente a controles sanos [64].

Son criterios diagnósticos del Trastorno por déficit de atención con hiperactividad TDAH:

1. **Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere en el funcionamiento o desarrollo**, caracterizado por:
 - a. **Inatención:** Durante al menos 6 meses se presentan 6 o más de los siguientes síntomas, en

un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente en la comunicación, la participación social o el rendimiento académico o laboral:

1. A menudo no presta atención suficiente a **detalles** o descuidos en tareas escolares, trabajo u otras actividades; 2A menudo tiene dificultades para mantener la atención en **tareas o actividades recreativas**.
 2. A menudo **parece no escuchar** cuando se le habla directamente.
 3. A menudo **no sigue instrucciones y no termina tareas** u obligaciones.
 4. A menudo tiene **dificultad para organizar** tareas y actividades.
 5. A menudo **evita iniciar tareas** que requieren esfuerzo mental sostenido.
 6. A menudo **pierde cosas necesarias** para tareas o actividades.
 7. A menudo **se distrae con facilidad** por estímulos externos.
 8. A menudo **olvida** las actividades cotidianas.
- b. **Hiperactividad e impulsividad:** Durante al menos 6 meses se presentan 6 o más de los siguientes síntomas, en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente en la comunicación, la participación social o el rendimiento académico o laboral:
1. A menudo **mueve en exceso** manos o pies o se retuerce en el asiento.
 2. A menudo **se levanta** en situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
 3. A menudo corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado.

4. A menudo es **incapaz de jugar o dedicarse tranquilamente** a actividades de ocio.
 5. A menudo **está ocupado**, actuando como si “lo impulsara un motor”.
 6. A menudo **habla** excesivamente.
 7. A menudo **responde inesperadamente** o antes de que concluya la pregunta.
 8. A menudo le es **difícil esperar** a su turno.
 9. A menudo **interrumpe** o se inmiscuye con otros.
2. Algunos síntomas de inatención o hiperactividad / impulsividad estaban **presentes antes de los 12 años**.
 3. Varios síntomas de inatención o hiperactividad / impulsividad están **presentes en dos o más contextos** o actividades (casa, escuela, trabajo, etc.).
 4. Los síntomas **interfieren o reducen la calidad** del funcionamiento social, académico, o laboral.
 5. Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia u otro trastorno psicótico y **no se explican mejor por otro trastorno mental**.

	Inatención	Hiperactividad-impulsividad
Combinada	Si	Si
Predominante con falta de atención	Si	No
Presentación predominante hiperactiva / impulsiva	No	Si

Tabla 4. Diferentes presentaciones del TDAH. Elaboración propia.

El TDAH puede presentarse de manera combinada, si se cumplen criterios de inatención e hiperactividad-impulsividad durante los últimos 6 meses, con presentación predominante con falta de atención o predominante hiperactiva (**Tabla 4**).

A su vez, el TDAH según la gravedad, el TDAH puede ser leve, moderado o grave.

1.2.4 Otros trastornos por déficit de atención con hiperactividad

Esta categoría queda reservada para aquellos casos en los que los síntomas propios del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, pero no se cumplen todos los criterios de TDAH o de ninguno de los trastornos del neurodesarrollo.

En los casos en los que se especifican los motivos por el que no se cumplen los criterios, hablaremos de **otro trastorno por déficit de atención e hiperactividad especificado**, y en aquellos casos en los que no se especifica los motivos de incumplimiento, hablaremos de **trastorno por déficit de atención con hiperactividad no especificado**.

1.2.5 Trastorno específico del aprendizaje

Se da en aquellos casos en los que se cumplen los siguientes criterios:

1. **Dificultad en el aprendizaje y utilización de aptitudes académicas**, evidenciado por la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas presente durante por lo menos 6 meses: lectura de palabras imprecisa o lenta; dificultad para comprender el significado de lo que lee; dificultades ortográficas; dificultades con la expresión escrita; dificultades para dominar los datos numéricos o el cálculo; dificultades con el razonamiento matemático.
2. Aptitudes académicas **por debajo de lo esperado para su edad** e interfieren significativamente en el rendimiento académico o laboral y se confirman con pruebas estandarizadas administradas individualmente.

3. Las dificultades de aprendizaje comienzan en la edad escolar (aunque puede no manifestarse totalmente hasta la demanda de aptitudes exceda sus capacidades).
4. **No es atribuible a deterioro auditivo o sensorial, disfunción motora u otra afección médica o neurológica.**

Puede presentarse con dificultad en la lectura, en la expresión escrita o con dificultad matemática. Según su gravedad se clasificará en leve, moderado o grave.

Su prevalencia está en torno al 10% y aunque su etiología no se conoce bien, hay evidencia de causas de base genética.

1.2.6 Trastornos de la comunicación

1.2.6.1 Trastorno del lenguaje

Se presenta un trastorno del lenguaje cuando se cumplen los siguientes criterios:

1. Presencia de **dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en todas sus modalidades** (hablado, escrito, de signos, ...) debido a deficiencias de la comprensión o producción que incluyen: vocabulario reducido (tanto conocimiento como uso de palabras), estructura gramatical limitada (capacidad para formular frases basándose en reglas gramaticales) y deterioro del discurso (capacidad para tener una conversación o explicar o describir un tema conectando frases correctas y vocabulario adecuado).
2. Capacidades del lenguaje por **debajo de lo esperado para la edad.**

3. **El inicio de los síntomas se produce en las primeras etapas** del período de desarrollo.
4. **No es atribuible a deterioro auditivo o sensorial, disfunción motora u otra afección médica o neurológica.**

1.2.6.2 **Trastorno fonológico**

Hablamos de trastorno fonológico cuando se cumplen los siguientes criterios:

1. **Dificultad persistente en la producción fonológica** que interfiere la inteligibilidad o impide la comunicación verbal.
2. **Provoca limitaciones en la comunicación** que interfiere en la participación social, los logros académicos o el desempeño laboral.
3. **El inicio de los síntomas se produce en las primeras etapas** del período del desarrollo.
4. **No es atribuible a deterioro auditivo o sensorial, disfunción motora u otra afección médica o neurológica.**

1.2.6.3 **Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia**

Hablamos de trastorno de la fluidez (tartamudeo) de inicio en la infancia cuando se cumplen los siguientes criterios:

1. **Alteraciones persistentes de la fluidez y la organización temporal normales del habla que son inadecuadas para la edad del individuo** y que se caracterizan por la aparición de uno (o más) de los siguientes: repeticiones de sonidos y sílabas, prolongación de sonidos de consonantes y vocales, palabras fragmentadas, bloqueo

audible o silencioso, circunloquios (sustitución de palabras para evitar palabras problemáticas), palabras producidas con un exceso de tensión física y repetición de palabras completas monosilábicas.

2. La alteración **provoca ansiedad al hablar o limitaciones** en la comunicación, la participación social o el rendimiento académico o laboral.
3. El **inicio de los síntomas se produce en las primeras etapas** del período del desarrollo.
4. **No es atribuible a deterioro auditivo o sensorial, disfunción motora u otra afección médica o neurológica.**

1.2.6.4 **Trastorno de la comunicación social**

Hablamos de trastorno de la comunicación social (pragmático) cuando se cumplen los siguientes criterios:

1. **Dificultades persistentes en el uso social de la comunicación verbal y no verbal** que se manifiesta por deficiencias en el uso apropiado de la comunicación en un contexto social, deterioro de la capacidad de adaptar la comunicación al contexto, dificultad para seguir las normas de conversación y regular la interacción y por dificultad para comprender lo que no se dice explícitamente y significados no literales o ambiguos del lenguaje.
2. La alteración **provoca limitaciones** en la comunicación, la participación social o el rendimiento académico o laboral.
3. El **inicio de los síntomas se produce en las primeras etapas** del período del desarrollo (aunque puede no

manifestarse totalmente hasta que la comunicación social exceda sus capacidades).

4. **No es atribuible a deterioro auditivo o sensorial, disfunción motora u otra afección médica o neurológica.**

1.2.6.5 **Trastorno de la comunicación no especificado**

En esta categoría se incluyen aquellas presentaciones en las que **predominan los síntomas característicos del trastorno de la comunicación que causan malestar clínicamente significativo o deterioro en la participación social, académica o laboral, pero que no cumplen todos los criterios** del trastorno de la comunicación o de ninguno de los trastornos de la categoría diagnóstica de los trastornos del neurodesarrollo.

Se utiliza en situaciones en las que se opta por no especificar el motivo de incumplimiento de los criterios de trastorno de la comunicación o de un trastorno del desarrollo neurológico específico, e incluye presentaciones en las no existe suficiente información para hacer un diagnóstico más específico.

1.3 Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas (MC) son defectos únicos o múltiples de la morfogénesis de órganos o sistemas que son identificables al nacimiento o durante la vida intrauterina. Se estima que la prevalencia en la población general de las MC es de 2-3% [65,66]. Pueden ser debidas tanto a factores genéticos, ambientales, así como su combinación en contextos multifactoriales. [67–70]

1.3.1 Malformaciones congénitas según criterios clínicos

Basándose en criterios clínicos, podemos clasificar las MC en malformaciones mayores, menores o variantes fenotípicas:

1.3.1.1 Malformaciones mayores

Se trata de defectos morfogenéticos que **comprometen el funcionamiento corporal**, necesitando tratamiento médico o quirúrgico, como por ejemplo los defectos del tubo o el onfalocele.

1.3.1.2 Malformaciones menores

Cuando el defecto morfogenético **no compromete la forma o la funcionalidad corporal**, que puede ser corregida y no requiere manejo médico, hablamos, si su **prevalencia al nacimiento es menor del 4%**, de malformaciones menores.

1.3.1.3 **Variantes fenotípicas**

Cuando el defecto morfogénico **no compromete la forma o la funcionalidad corporal**, que puede ser corregida y no requiere manejo médico, pero su **prevalencia al nacimiento es mayor del 4%**, hablamos de variantes fenotípicas, y pueden encontrarse en la población normal.

Estas variaciones, como pueden ser los **pliegues epicánticos** (pliegue cutáneo que cae sobre el párpado superior cubriendo la esquina interna del ojo y cubriendo la carúncula lagrimal) o la **clinodactilia** (desviación de los dedos en el plano transversal), no tienen consecuencia médica, pero también pueden ser parte de un síndrome congénito con anomalías múltiples.

1.3.1.4 **Malformaciones congénitas según criterios etiológicos**

Basándonos en criterios etiológicos, las MC pueden ser malformaciones (sobre 94%), disrupciones (sobre 2%) y deformaciones (sobre el 4%) [67–69].

También pueden presentarse combinación de varias de ellas simultáneamente (**Figura 9**).

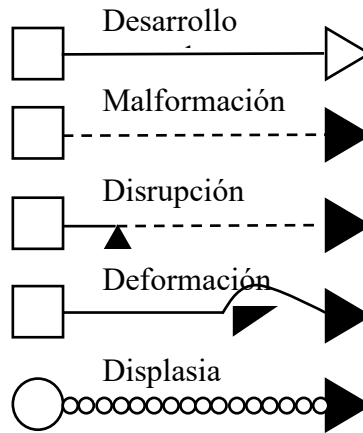


Figura 9. Esquemas de los diferentes tipos de malformaciones congénitas según criterios etiológicos (adaptado de J Pediatr. 1982 Jan 1;100(1):160-5).

1.3.1.5 Malformación (primaria)

Las malformaciones primarias son **defectos morfogenéticos que se producen de manera temprana durante el proceso de embriogénesis.**

Atendiendo a criterios patogénicos, podemos clasificar las malformaciones en síndromes, secuencias, asociaciones o displasias.

En los **síndromes**, todos los defectos estructurales derivan de un único factor etiológico. Representan cerca del 12% de las malformaciones [67].

Las **secuencias** se caracterizan por una cascada de procesos dismorfogenéticos originados por un evento desencadenante que induce una cascada de defectos secundarios. Aunque la secuencia pueda ser heterogénea, su patogénesis es la misma.

Dependen tanto de factores genéticos como ambientales, y pueden verse involucrados muchos órganos y sistemas. Representan sobre el 86% de las malformaciones [67].

Ejemplos de secuencias son: secuencia de Pierre Robin (mandíbula y región orofaríngea), secuencia de Potter (riñones, tracto urinario, pulmones, miembros y facies), secuencia de Poland (músculo pectoral y miembro superior), etc.

En las **asociaciones** están presentes diferentes defectos con mayor frecuencia de lo esperado, sin evidencia de una correlación etiológica o patogénica.

Factores genéticos o ambientales pueden interferir con procesos en la blastogénesis, en etapas precoces del desarrollo, produciendo defectos en órganos y sistemas aparentemente no relacionados. Algunas asociaciones pueden solaparse o compartir rasgos fenotípicos según el mecanismo patogénico. Representan alrededor del 0,15% de las malformaciones [67].

Un ejemplo es la asociación VACTERL (defectos Vertebrales, atresia Anal, defectos Cardiacos, fistula Traqueo-esofágica, anomalías Renales y anomalías en las extremidades “Limbs”).

Las **displasias** son defectos estructurales que implican a tejidos determinados. Es el proceso (y la consecuencia) de la dishistogénesis.

Las malformaciones pueden producirse por diversas causas: [70]

- **Cromosómicas:** Alteraciones desequilibradas microscópicamente visibles, numéricas (poliploidía, polisomía, monosomía) o estructurales (deleciones, duplicaciones, inserciones, traslocaciones).
- **Subcromosómicas:** Se trata de microdeleciones o microduplicaciones no visibles microscópicamente, defectos de *imprinting* o UDP (disomía uniparental, del inglés “*uniparental disomy*”).
- **Monogénicas:** Mutaciones puntuales o mutaciones dinámicas (expansión de triplete).
- **Poligénicas.**

1.3.1.6 **Disrupción (secundaria)**

Las disrupciones ocurren cuando **factores ambientales interfieren con la normal organogénesis.**

Hay un agente externo que causa daño o destrucción de una determinada zona del tejido sin correspondencia embriológica, causando una rotura o desorganización tisular y un defecto estructural ocasionado por la destrucción del tejido antes normal. Puede ser debido a agentes biológicos como virus (CMV, rubeola, virus del herpes), bacterias (*Treponema pallidum*), parásitos (*Toxoplasma gondi*), agentes químicos como fármacos (anticonvulsivantes, antibióticos), abuso de sustancias (alcohol, tabaco, cocaína, opiáceos), condiciones metabólicas (hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperfenilalaninemia, hiperandrogenismo), agentes físicos (radiaciones ionizantes, radiaciones electromagnéticas) o disrupciones vasculares (insuficiencia vascular en el territorio de la arteria subclavia).

1.3.1.7 **Deformación**

Las deformaciones son producto de **fuerzas mecánicas anormales** de manera tardía durante el desarrollo fetal, y suele afectar los tejidos musculoesqueléticos. Se distorsionan las estructuras de los tejidos normales produciendo **alteraciones de la forma o posición de un segmento corporal.**

Las deformaciones afectan a toda una región, tienen moderada variabilidad clínica y su recurrencia es baja. El origen de esa fuerza mecánica extrínseca puede ser anomalías uterinas, embarazo múltiple, malposición del bebé, oligohidramnios, bandas amnióticas, etc.

Algunos ejemplos de deformaciones pueden ser: alteraciones del modelamiento craneal, torsión de algún hueso largo, pie equino varo, etc.

2 OBJETIVOS

Rendimiento diagnóstico

1. Calcular el rendimiento diagnóstico de la realización de microarray cromosómico (CMA) por aCGH en pacientes con discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o múltiples malformaciones congénitas, de manera global y desglosado por indicación.
2. Comparar el rendimiento diagnóstico con los datos de la bibliografía.

Analizar la distribución de las CNVs identificadas

3. Analizar distribución por cromosomas de las CNVs relacionadas con discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o múltiples malformaciones congénitas.
4. Analizar distribución de deleciones o duplicaciones de regiones recurrentes de las CNVs relacionadas con discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o múltiples malformaciones congénitas.

Estudiar asociación entre variables estudiadas

5. Estudiar posibles asociaciones entre variables demográficas y clínicas con patología.

Análisis coste efectividad

6. Analizar coste efectividad del diagnóstico de primera línea de pacientes con discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o múltiples malformaciones congénitas microarray cromosómico (CMA) por aCGH.
7. Corroborar los datos resultantes de los consensos internacionales y nacionales al respecto con nuestra casuística.



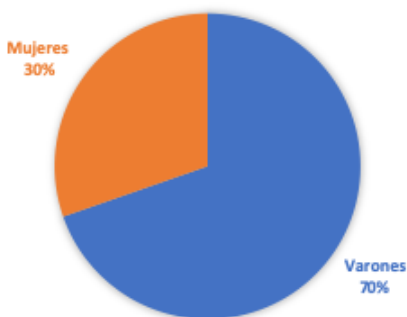
3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Sujetos incluidos en el estudio

De los 3100 microarrays cromosómicos mediante aCGH realizados en la Unidad de Genética y Patología Molecular desde enero de 2012 a diciembre de 2018, se seleccionaron aquellos remitidos desde las consultas de pediatría que presentaban discapacidad intelectual (DI), trastornos del espectro autista (TEA) y/o múltiples malformaciones congénitas (MMC).

Se tratan por lo tanto de muestras de pacientes recibidas con finalidad asistencial. Todos los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado en el que se permitía la realización del correspondiente estudio genético y su inclusión en una base de datos anonimizada y disociada para su posterior análisis. El tratamiento de los datos se ha realizado según la legislación vigente.

En total se analizaron 1687 pacientes, así como 402 progenitores o familiares, en su gran mayoría, tras el hallazgo de una CNV en uno de sus hijos.



De los 1687 pacientes analizados, el 69,65% son varones (1175) mientras que el 30,35% son mujeres (512).

La edad media de los pacientes es de 6,89 años, siendo la mínima de 1 día de edad y la máxima de 41,45 años (se trata de un paciente con discapacidad intelectual desde la infancia, no filiada, que se incorporó al estudio).

De los 1687 pacientes, 637 pacientes presentan algún trastorno dentro del grupo de las discapacidades intelectuales (37,75%), 691 pacientes presentan algún grado de trastornos del espectro autista (48,01%), 539 pacientes presentan una o más

malformaciones congénitas (31,95%) y 215 pacientes presentan otras alteraciones, como talla baja, epilepsia y otros. (Tabla 6).

	Total	%
Edad (media)	6,89 años	
Edad (mínima)	1 día	
Edad (máxima)	41,45 años	
Varón	1175	69,95
Mujer	512	30,35
Otros	215	22,99

Tabla 5. Análisis descriptivo.

	Total	%
DI	637	37,75
TEA	691	40,96
MMC	539	31,95
Otros	215	22,99

Tabla 6. Distribución de pacientes según indicación.

3.2 Realización aCGH

Extracción de ADN:

Para la realización del microarray cromosómico mediante aCGH, se realizó aislamiento de ADN a partir de sangre periférica extraída mediante venopunción estándar en tubo con anticoagulante EDTA.

Se realiza extracción de ADN mediante extracción automatizada utilizando el kit de extracción QIAamp DNA blood kit en instrumento QiaCube (QiaGen).

Se almacena ADN en DNAteca informatizada usando el software informático de laboratorio (LIS) Modulab Gold (Werfen).

Microarrays cromosómicos aCGH:

Se utilizan 2 proveedores distintos de Microarrays, ambos con diseño ISCA v.2. En los pacientes analizados entre enero de 2012 y noviembre de 2016 se utilizaron microarrays Signature Genomics CGX ISCA v.2 (Perkin Elmer), y entre noviembre 2016 y diciembre 2018 se utilizaron microarrays CGH ISCA v.2 de Agilent Technologies.

Ambos son diseños 8x60K, basados en las especificaciones del consorcio ISCA, ahora llamado ClinGen. Son microarrays con alta densidad de sondas en regiones de interés (dirigidos) y con menor densidad de sondas en el resto (backbone).

Software de análisis de aCGH:

Se utiliza como software de extracción, Agilent Cytogenomics versión 4 (Agilent Technologies).

Control de calidad:

Como principal parámetro de control de calidad se utiliza el DLRS (Derivative LR Spread), que indica la dispersión de sondas del array.

Software de interpretación de aCGH:

Se utilizan 2 softwares de interpretación distintos, Genoglyphix (Perkin Elmer) y Cartagenia Bench Lab (Agilent Technologies), aunque todos los casos han sido incluidos en el software utilizado actualmente, Cartagenia Bench Lab. En dichos softwares se comparan CNVs halladas frente a bases de datos como DGV, Decipher, ClinGen, OMIN, Ensembl, etc.

Clasificación de variantes:

Para clasificar las variantes se utilizan recomendaciones American College of Medical Genetics (ACMG):

Así, **define CNV** como segmento de ADN de al menos 1 Kb de tamaño, que difiere en número de copia comparado con un genoma de referencia. El término CNV no implica significancia clínica (será necesario añadir si se trata de una CNV patogénica o benigna) ni implica dosis relativa (será necesario especificar si se trata de una delección o una duplicación).

Se clasifican las CNV en 5 categorías clínicas:

1. **Patogénica (P)**: La CNV está documentada como clínicamente responsable en múltiples publicaciones, incluso si la penetrancia y expresividad son variables.
2. **Variante de significado incierto (VUS (*Variant of Uncertain Significance*))**: Si en el momento de informar una CNV, hay insuficiente evidencia para inequívocamente clasificar la variante. Esta categoría a su vez se subdivide en 3:
 - a. **VUS probablemente patogénica (LP) (*Likely Pathogenic*)**: Una CNV descrita en una única publicación, pero con un fenotipo y puntos de ruptura definidos o que la CNV contenga genes cuya función es relevante y específica del motivo que justificó el estudio.
 - b. **VUS probablemente benigna (LB) (*Likely Benign*)**: Una CNV que no contenga genes pero que cumple los criterios del laboratorio para ser informada o una CNV descrita en un pequeño número de casos en bases de datos de variabilidad en población general pero que no representan un polimorfismo común.

- c. **VUS:** Una CNV que contenga genes pero que no esté claro si son dosis sensible o una CNV descrita en publicaciones de manera contradictoria.
3. **Benigna (B):** Se trata de una CNV reportada en múltiples estudios, publicaciones o bases datos como una variante benigna y/o se trata de un polimorfismo común (en caso de estar presente en >1% de la población).

Nomenclatura:

Las variantes se describen utilizando la nomenclatura del *International System for Human Cytogenomic Nomenclature* (ISCN) 2016 y las coordenadas utilizadas son según el genoma de referencia GRCh37 (hg19).

Reclasificación:

La clasificación de una variante puede sufrir variaciones conforme se van produciendo nuevos avances y se va ampliando el conocimiento en base a nuevas publicaciones. El consorcio ClinGen actualiza periódicamente con el Score de haploinsuficiencia o triplosensibilidad tanto de genes como de regiones recurrentes.

Todas las CNVs halladas han sido reclasificadas conforme al estado del arte a fecha marzo de 2019.

3.3 Rendimiento diagnóstico

Se calcula el rendimiento diagnóstico como el cociente del número de pacientes con variantes anormales dividido entre el total de pacientes, expresado como porcentaje. No se computa en el cálculo del rendimiento los progenitores de los pacientes. Sólo se utilizan los datos de los casos índice.

$$\text{Rendimiento Dx (\%)} = \frac{\text{número pacientes } P + LP + VUS}{\text{total pacientes}}$$

3.4 Análisis de variables

En el análisis descriptivo se calcula media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cuantitativas.

Se realiza análisis univariante para estudiar la asociación entre pacientes con o sin variantes anormales mediante test t-Student para variables cuantitativas y test Chi-cuadrado de Fisher para las variables cualitativas.

Se realiza análisis estadístico con el software SPSS Statistics v.25.0 Mac (SPSS Inc).

3.5 Análisis coste-efectividad

Se realiza un análisis coste efectividad de 3 alternativas de abordaje genético en pacientes con discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o múltiples malformaciones congénitas.

3.5.1 Alternativas estudiadas

Estrategia A:

Se trata del abordaje tradicional con cariotipo y despistaje del Sd. De X Frágil de manera simultánea. En caso de cariotipo con alguna alteración cromosómica, se realiza cariotipo a ambos progenitores (salvo en el caso de varón con alteración de cromosoma X, en el que sólo se realiza cariotipo a su madre). En caso de Sd. X Frágil positivo, se realiza despistaje de Sd. X Frágil a progenitores (a su madre en caso de varón y a ambos en caso de

mujer). En caso de cariotipo y Sd. X Frágil negativo, se realizan estudios dirigidos de hibridación in situ fluorescente (FISH) a aquellos en los que se considere necesario. En caso de FISH patológico, se realiza a ambos progenitores (con las excepciones previamente mencionadas en el cariotipo).

Estrategia B:

Abordaje diagnóstico mediante estudio de primera línea de despistaje de Sd. X Frágil, y en caso negativo, microarray cromosómico (aCGH). En caso de Sd. X Frágil positivo, se realiza despistaje de Sd. X Frágil a progenitores (a su madre en caso de varón y a ambos en caso de mujer). En caso de hallazgo de alteración de número de copias en el aCGH, se realiza estudio de progenitores, y se clasifican en: patogénica (P), probablemente patogénica (LP), variante de significado incierto (VUS), probablemente benigna (LB) y benigna (B). Consideramos diagnóstico tanto las alteraciones de número de copia causal (P y LP) como de significado incierto (VUS).

Estrategia C:

Abordaje diagnóstico mediante estudio de primera línea de microarray cromosómico (aCGH), y en caso de resultado negativo, se realiza despistaje de Sd. X Frágil. En caso de Sd. X Frágil positivo, se realiza despistaje de Sd. X Frágil a progenitores (a su madre en caso de varón y a ambos en caso de mujer). En caso de hallazgo de alteración de número de copias en el aCGH, se realiza estudio de progenitores, y se clasifican en: patogénica (P), probablemente patogénica (LP), variante de significado incierto (VUS), probablemente benigna (LB) y benigna (B). Consideramos diagnóstico tanto las alteraciones de número de copia causal (P y LP) como de significado incierto (VUS).

3.5.2 Costes considerados

Los **costes considerados** son los relacionados con los fungibles, así como también los derivados de la amortización del equipamiento (cariotipador, escáner de microarrays, etc.), personal, etc., y vienen dados por la publicación en el Boletín Oficial de Galicia (DOGA) de la Cartera de Servicios de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX):

- Cariotipo constitucional en sangre periférica: 100 €
- Estudio hibridación in situ fluorescente (FISH) dirigido: 100 €
- Screening Sd. X Frágil: 240 €
- Microarray cromosómico (aCGH): 650 €

Se utiliza para el estudio el coste total por cada 100 pacientes

En nuestro caso, los costes pudieran ser menores, ya que tanto el equipamiento de cariotipado automatizado como el relacionado con los microarrays cromosómicos y el despistaje del Sd. X Frágil ya están amortizados. Además, el coste de personal es constante, ya que no habría variaciones en caso de adopción de alguna de las 3 estrategias.

3.5.3 Efectividad

Para el cálculo de la **efectividad** (diagnósticos adicionales) se usan los datos de los resultados de los estudios genéticos realizados en la Unidad de Citogenética y Genética Molecular del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo durante los años 2012-2018. Cariotipo constitucional de bandas G, estudios FISH locus específicos, Screening X Frágil y microarrays cromosómicos de oligonucleótidos (aCGH).

3.5.4 Razón de Coste Efectividad Incremental

Se define la **razón de coste efectividad incremental (RCEI)** como el coste adicional de la alternativa más costosa (generalmente la nueva) al compararse con la más barata (generalmente la de uso), dividido por la diferencia en los efectos o resultados de los pacientes entre las intervenciones.

Expresado sería:

$$RCEI = \frac{C(s) - C(e)}{E(s) - E(e)}$$

En nuestro caso, qué incremento de coste supone un diagnóstico adicional.

4 RESULTADOS

4.1 Análisis de las CNVs encontradas:

En este trabajo se han identificado mediante la aplicación de técnicas de microarrays cromosómicos por hibridación genómica comparada (aCGH) variaciones de número de copia (CNVs) patogénicas (P), probablemente patogénicas (LP) o de significado incierto (VUS) en 196 de los 1687 pacientes (11,61%).

Cromosoma	P / LP	VUS	% CNVs	% Total
Cromosoma 1	9	7	8,16	0,95
Cromosoma 2	3	3	3,06	0,36
Cromosoma 3	2	1	1,53	0,18
Cromosoma 4	2	1	1,53	0,18
Cromosoma 5	5	3	4,08	0,47
Cromosoma 6	2	9	1,02	0,12
Cromosoma 7	6	2	4,08	0,47
Cromosoma 8	5	1	3,06	0,36
Cromosoma 9	4	1	2,55	0,30
Cromosoma 10	0	0	0	0
Cromosoma 11	3	1	2,04	0,24
Cromosoma 12	4	1	2,55	0,30
Cromosoma 13	4	1	2,55	0,30
Cromosoma 14	3	1	2,04	0,24
Cromosoma 15	21	6	13,78	1,60
Cromosoma 16	30	2	16,33	1,90
Cromosoma 17	17	2	9,69	1,13
Cromosoma 18	2	0	1,02	0,12
Cromosoma 19	3	0	1,53	0,18
Cromosoma 20	3	1	1,53	0,18
Cromosoma 21	0	1	0,51	0,06
Cromosoma 22	14	0	7,14	0,83
Cromosoma X	13	4	8,67	1,01
Cromosoma Y	2	0	1,02	0,12

Tabla 7. Distribución de CNVs por cromosoma. Se muestra % de CNVs patogénicas / VUS por cromosoma y % del total de casos.

A continuación, se irán desglosando, por cromosomas, todas las variantes anómalas encontradas, centrándonos primero en las deleciones y duplicaciones de regiones recurrentes y posteriormente las no recurrentes.

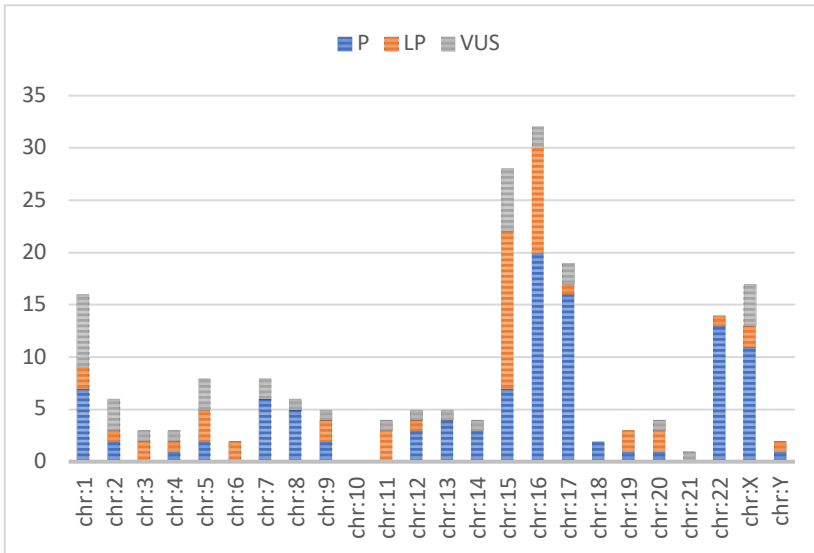


Figura 10. Distribución de CNVs por cromosoma y tipo. Elaboración propia.

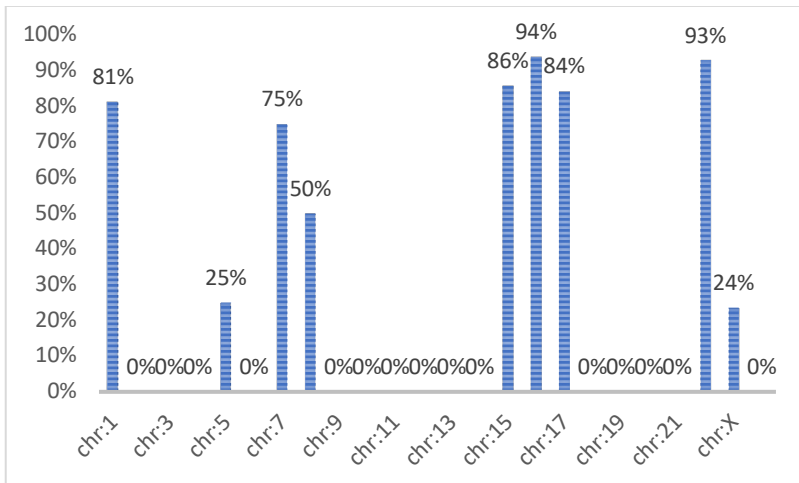


Figura 11. Distribución en porcentaje de deleciones o duplicaciones de regiones recurrentes por cromosoma. Elaboración propia.

Se puede ver que los cromosomas que presentan mayor número de CNVs son a su vez aquellos en los que hay más variaciones en

regiones recurrentes. El 56% de las variantes encontradas corresponden a CNVs de regiones recurrentes, mientras que el 46% no.

En la **Figura 10** podemos ver la distribución por cromosoma y tipo (P, LP o VUS), y en la **Figura 11** la distribución por porcentaje de CNVs recurrentes. Puede verse como los cromosomas 1, 15, 16, 17, 22 y X tienen más de 10 CNVs anómalas, y de ellas el porcentaje de recurrentes es mayor del 80% en todos menos en el cromosoma X (24%). Además, el cromosoma 7 muestra un porcentaje de alteraciones recurrentes del 75%, pero no está entre los cromosomas con más alteraciones (8).

4.1.1 Cromosoma 1

A continuación, en la **Tabla 8**, se exponen los resultados de las 15 CNVs identificadas en el cromosoma 1, el tipo de CNV (delección o duplicación), el tamaño en Kb así como su clasificación.

CASO	ISCN 2016	TIPO CNV	TAMAÑO (Kb)	CLASIFICACIÓN
C00075	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(145923253_148021975)x1 mat	del	2.098,72	P
C00398	arr[GRCh37] 1p36.1p36.12(19220577_21686693)x3 dn	dup	2.466,12	LP
C00460	arr[GRCh37] 1q21.1(145388977_145746492)x1 mat	del	357,52	VUS
C00479	arr[GRCh37] 1p36.33p36.22(835601_10292290)x1 dn	del	9.456,69	P
C00719	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146531538_147384520)x1	del	852,98	P
C00809	arr[GRCh37] 1p36.31(5588468_6454271)x1 pat	del	865,80	VUS
C00847	arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145799602)x3	dup	384,41	VUS
C00854	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146595262_147712417)x3 mat	dup	1.117,16	P
C00906	arr[GRCh37] 1p21.1p13.3(107028441_108643907)x1 dn	del	1.615,47	LP
C01039	arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145799602)x3 mat	dup	384,41	VUS
C01485	arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145799602)x3	dup	384,41	VUS
C01485	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146507518_147824207)x1	del	1.316,69	P
C01567	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(145415190_147824207)x1	del	2.409,02	P
C01611	arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145729384)x1	del	314,19	VUS
C01700	arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146347096_147824207)x3 mat	dup	1.477,11	P

Tabla 8. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 1, ordenadas por número de caso.

De las 15 CNVs encontradas, 12 corresponden a delecciones o duplicaciones de regiones recurrentes (**Tabla 9**) y 3 a delecciones o duplicaciones no recurrentes, en las que los puntos de rotura es difícil que coincidan y los tamaños son variables. La interpretación en estos casos es más complicada ya que es necesario analizar el contenido en genes, el modo de herencia, etc.

La región 1q21.1 es una zona propensa a la producción de CNVs debido a mecanismos de recombinación no homóloga (NAHR), entre los puntos de rotura BP1, BP2, NP3 y BP4. A continuación se muestran en detalle los casos en los que se ha identificado una delección o duplicación de regiones recurrentes a lo largo del cromosoma 1.

CASO	Región recurrente	TIPO CNV	CLASIFICACIÓN
C00479	1p36 terminal (incluye el gen GABRD)	del	P
C00460	1q21.1 proximal BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)	del	VUS
C01611	1q21.1 proximal BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)	del	VUS
C00847	1q21.1 proximal BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)	dup	VUS
C01039	1q21.1 proximal BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)	dup	VUS
C01485	1q21.1 proximal BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)	dup	VUS
C00075	1q21.1 distal BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)	del	P
C00719	1q21.1 distal BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)	del	P
C00854	1q21.1 distal BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)	dup	P
C01485	1q21.1 distal BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)	del	P
C01700	1q21.1 distal BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)	dup	P
C01567	1q21.1 BP2-BP4 clase II (distal + proximal)	del	P

Tabla 9. Listado de las alteraciones encontradas en regiones recurrentes en el cromosoma 1.

4.1.1.1 Deleción región recurrente 1p36 terminal (incluye el gen GABRD)

Se trata de la región terminal del brazo corto del cromosoma 1, citobandas 1p36.33p36.31, con coordenadas genómicas chr1:834083-6289973 (Figura 12) y un tamaño aproximado de 5.455,89 Kb.

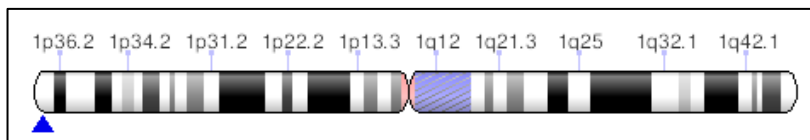


Figura 12. Localización de la región recurrente 1p36 terminal (incluye el gen GABRD). Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
 Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
 Asociado a: **Sd. Deleción 1p36** (MIM #607872, ORPHA:1606).

El Sd. Deleción 1p36 es una anomalía cromosómica caracterizada por rasgos dismórficos faciales distintivos, hipotonía, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, convulsiones, defectos cardíacos, discapacidad auditiva y deficiencia en el crecimiento de aparición prenatal.

Las deleciones de esta región 1p36 varían en tamaño y no hay correlación clara entre el tamaño delecionado y la severidad del fenotipo [71–75].

En esta serie se ha encontrado en 1 caso (C00479).

4.1.1.1.1 Caso C00479

Se trata de una niña de 5 años de edad que presenta un cuadro sindrómico que cursa con microcefalia, retraso psicomotor marcado, hipotonía, déficit visual.

Se identifica una deleción terminal heterocigota del brazo corto del cromosoma 1, citobandas 1p36.33p36.22, coordenadas chr1:835601_10292290, de aproximadamente 9.456,69 Kb (**Figura 13**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]1p36.33p36.22(835601_10292290)x1 dn.**

Se trata de la **deleción de la región recurrente 1p36 terminal (incluye gen GABRD)**, asociada al Sd. Deleción 1p36.

Clasificación: PATOGÉNICA. El fenotipo de la paciente es compatible con el Sd. de Deleción 1p36.

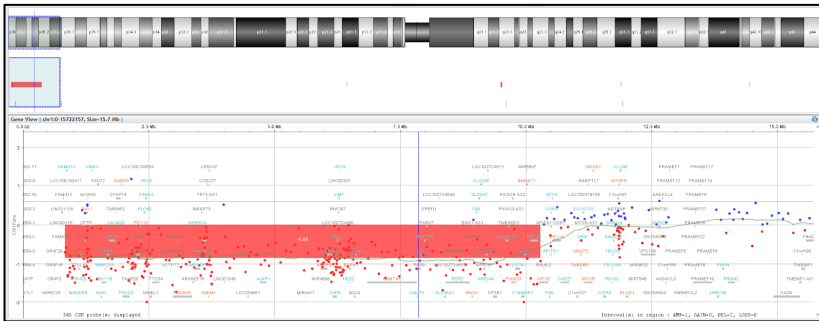


Figura 13. Detalle de la delección en 1p36.33p36.22 (chr1:835601_10292290), caso C00479.

4.1.1.2 Delección región proximal 1q21.1 BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)

La región 1q21.1 tiene cuatro puntos de rotura, BP (*Break Point*), BP1, BP2, BP3 y BP4, que condicionan una serie de variaciones de número de copia recurrente con diferente significación clínica.

En la **Figura 15** puede verse representada la región 1q21 con los diferentes BP (BP1, BP2, BP3 y BP4) que delimitan 3 regiones recurrentes: Proximal (BP2-BP3), distal clase I (BP3-BP4) y clase II o total (BP2-BP4).

La **delección de la región proximal 1q21.1 BP2-BP3** (incluye el gen RBM8A):

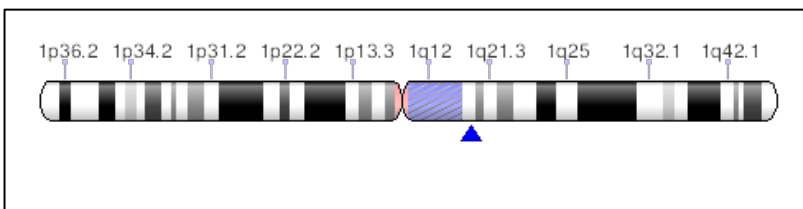


Figura 14. Localización de la región recurrente 1q21.1 BP2-BP3. Fuente: ClinGen.

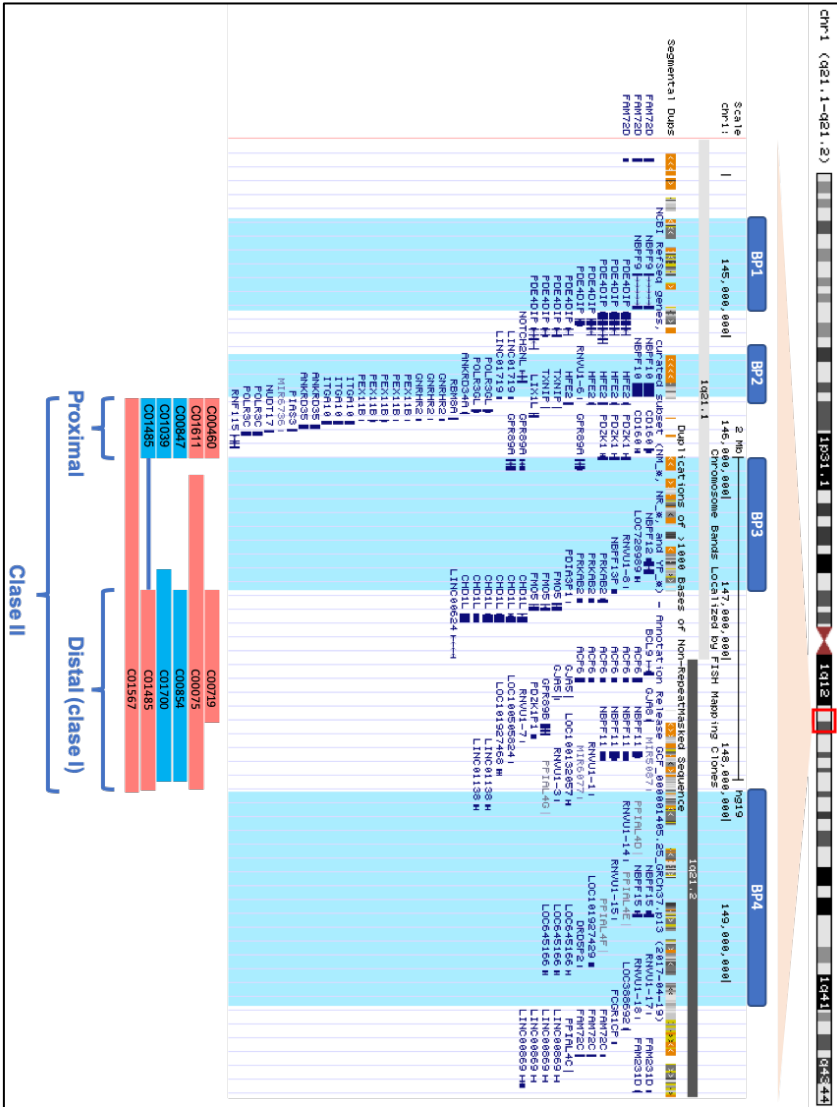


Figura 15. Representación de la región 1q21, identificando las regiones BP1, BP2, BP3 y BP4. Los pacientes aparecen en color rojo (delecciones) y azul (duplicaciones). Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Se trata de la región del brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, comprendida entre los puntos BP2 y BP3, con coordenadas genómicas chr1:145386507-145748064 (**Figura 14**) y un tamaño aproximado de 361,5 Kb. Denominada también región síndrome TAR (RBM8A).

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 1 (poca evidencia de patogenicidad).

La delección de esta región es un factor de susceptibilidad para el Sd. TAR (trombocitopenia y aplasia radial) (MIM#274000, ORPHA:3320), un síndrome de herencia autosómica recesiva de malformación congénita muy raro caracterizado por aplasia radial bilateral. La mayoría de los pacientes con Sd. TAR presentan la delección 1q21.1 BP2-BP3 en un cromosoma 1 y una mutación puntual en la región reguladora del gen RBM8A en el otro cromosoma 1 homólogo [76].

La evidencia en apoyo de la patogenicidad de la delección proximal 1q21 BP2-BP3 es limitada y contradictoria. Aunque la delección de esta región está significativamente enriquecida en la población clínica [76–79], la estimación de su prevalencia es complicada debido a la inclusión de pacientes con Sd. TAR en estos estudios, habiendo sólo una publicación con descripción fenotípica de pacientes portadores de la delección 1q21.1 BP2-BP3 [72], en las que el fenotipo presenta expresividad variable y penetrancia incompleta.

Según Rosenfeld et al. [76], los pacientes con delección 1q21.1 proximal (BP2-BP3) sin síndrome TAR presentan fallo de medro y trastornos del neurodesarrollo (discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, trastorno del espectro autista).

En la serie estudiada aparece en 2 casos (C00460 y C01611):

4.1.1.2.1 Caso C00460

Se trata de una niña de 2 años, que presenta microcefalia (-3,4 DE) y fenotipo peculiar.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, coordenadas chr1:145388977_145746492, de aproximadamente 357,52 Kb (**Figura 16**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1(145388977_145746492)x1 mat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 1q21.1 proximal (BP2-BP3)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.1.2.2 Caso C01611

Se trata de un varón de 5 años, con estereotipias y datos sugestivos TEA.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, coordenadas chr1:145415190_145729384, de aproximadamente 314,19 Kb (**Figura 17**), fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145729384)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 1q21.1 proximal (BP2-BP3)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

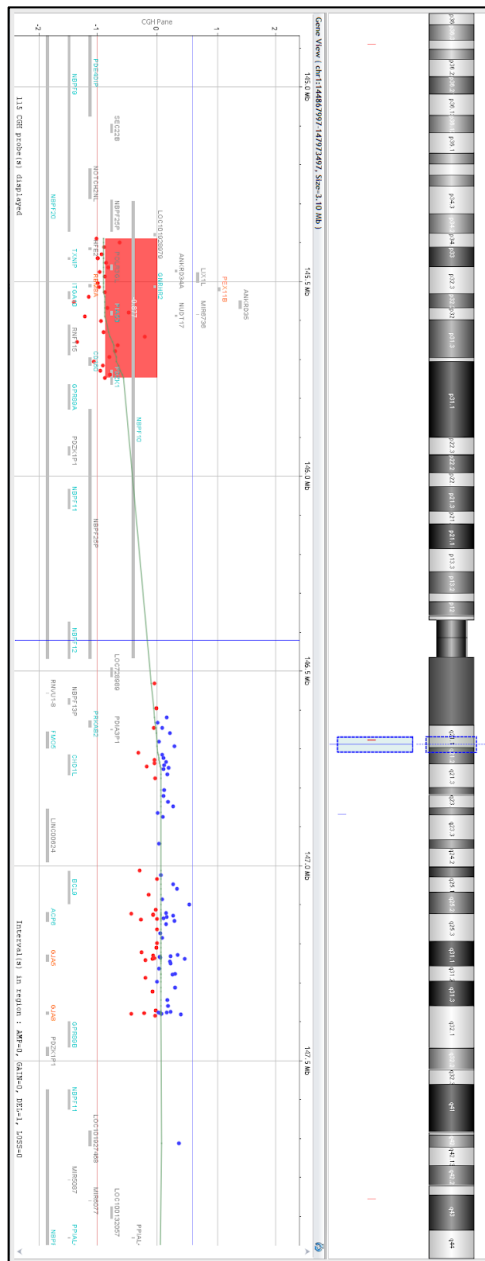


Figura 16. Detalle de la deleción en 1q21.1 (chr1:145388977_145746492), caso C00460.

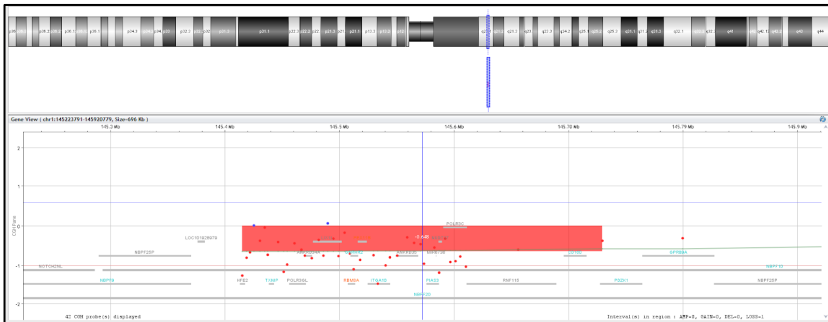


Figura 17. Detalle de la delección en 1q21.1 (chr1:145415190_145729384), caso C01611.

4.1.1.3 Duplicación región proximal 1q21.1 BP2-BP3 (incluye el gen RBM8A)

Se trata de la región del brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, comprendida entre los puntos BP2 y BP3, con coordenadas genómicas chr1:145386507-145748064 (**Figura 14**) y un tamaño aproximado de 361,5 Kb. Denominada también región síndrome TAR (RBM8A).

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 1 (poca evidencia de patogenicidad).

Hay poca evidencia que apoye la patogenicidad de esta duplicación, y es limitada y contradictoria. Hay publicaciones que demuestran que la duplicación está significativamente enriquecida en población clínica [76], pero otras no [72].

El posible fenotipo relacionado sería retraso del desarrollo o discapacidad intelectual y malformaciones cardíacas congénitas [80].

En la serie estudiada aparece en 3 ocasiones: casos C00487, C01039 y C01485.

4.1.1.3.1 Caso C00847

Se trata de un chico de 14 años que presenta discapacidad intelectual leve, de origen familiar.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, coordenadas chr1:145415190_145799602, de aproximadamente 384,41 Kb (**Figura 18**), fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145799602)x3**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 1q21.1 proximal (BP2-BP3)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.1.3.2 Caso C01039

Se trata de un varón de 9 años de edad que presenta discapacidad intelectual.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, coordenadas chr1:145415190_145799602, de aproximadamente 384,41 Kb (**Figura 19**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145799602)x3 mat**.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 1q21.1 proximal (BP2-BP3)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

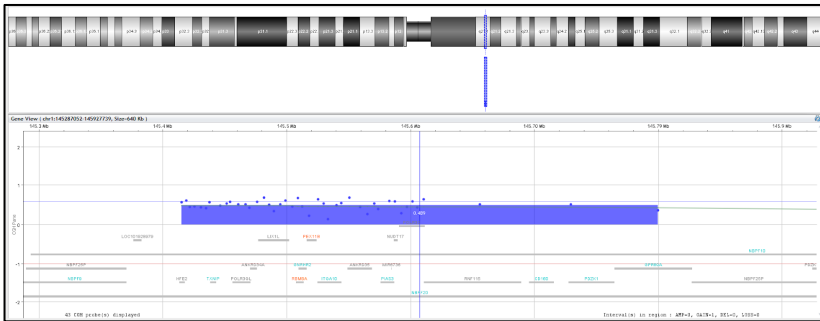


Figura 18. Detalle de la duplicación en 1q21.1 (chr1:145415190_145799602), caso C00847.

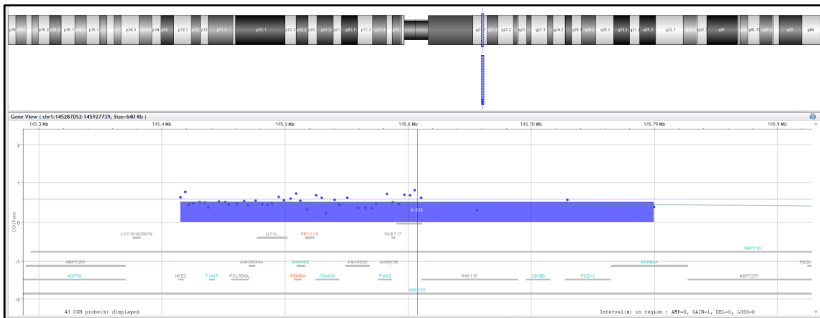


Figura 19. Detalle de la duplicación en 1q21.1 (chr1:145415190_145799602), caso C01039.

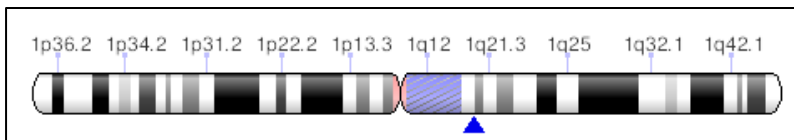


Figura 20. Localización de la región recurrente 1q21.1 BP3-BP4. Fuente: ClinGen.

4.1.1.3.3 Caso C01485

Se expone más adelante, en la página 77, ya que presenta 2 CNVs recurrentes en la región 1q21.1.

4.1.1.4 **Delección región distal 1q21.1 BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)**

Se trata de la región del brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, comprendida entre los puntos BP3 y BP4, con coordenadas genómicas chr1:146577486_147394506 (**Figura 20**) y un tamaño aproximado de 817,02 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. de delección 1q21.1** (MIM #612474, ORPHA:250989).

El fenotipo clínico es muy variable; los signos más frecuentes, aunque no constantes, son: microcefalia (50%), retraso del desarrollo o déficit intelectual leve (30%), dismorfismo facial discreto y anomalías oculares (26%). Las malformaciones congénitas no son frecuentes. Ocasionalmente, se ha descrito: trastornos del espectro autista, esquizofrenia, o déficit de atención con hiperactividad. La microdelección distal 1q21.1 tiene penetrancia incompleta y expresividad variable [78,81–88].

En esta serie se ha identificado en 2 casos: C0075 y C00719.

4.1.1.4.1 Caso C00075

Se trata de un varón de 9 años de edad, que presenta microcefalia (48 cm, -2 DE), trastorno conductual, retraso del lenguaje y

torpeza motora. Antecedentes familiares de fenotipo similar por rama materna.

En el estudio realizado presenta 2 CNVs:

Se identifica una **delección intersticial heterocigota** en el brazo largo del cromosoma 1, citobandas 1q21.1q21.2, coordenadas chr1:145923253_148021975, de aproximadamente 2.098,72 Kb (**Figura 21**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(145923253_148021975)x1 mat.**

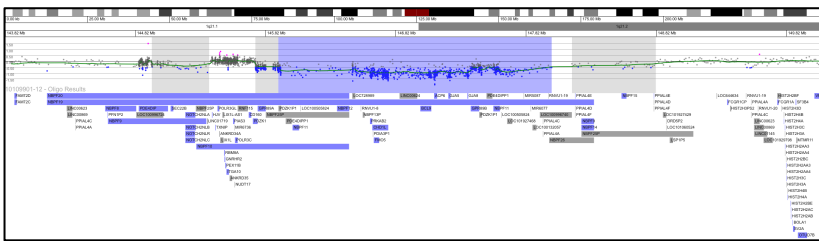


Figura 21. Detalle de la delección en 1q21.1q21.2 (chr1:145923253_148021975), caso C0075.

Se trata de la **delección de la región recurrente 1q21.1 distal (BP3-BP4) (incluye el gen GJA5)**, asociada a Sd. Delección 1q21.1.

Clasificación: PATOGÉNICA.

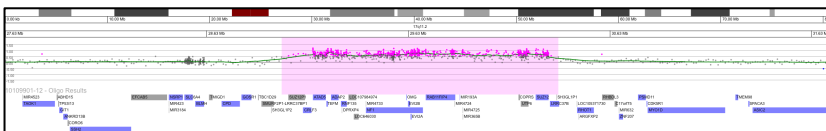


Figura 22. Detalle de la duplicación en 17q11.2 (chr17: 29003960_30376505), caso C0075.

Presenta además una **duplicación intersticial heterocigota** en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas chr17:29003960_30376505, de aproximadamente 1.372,55 Kb (**Figura 22**), de origen paterno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17q11.2(29003960_30376505)x3 pat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17q11.2 (incluye el gen NF1)**, asociado al Sd. Duplicación NF1, incluido dentro del Sd. Delección 17q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

Se expone el resultado más adelante, en la página 262, ya que presenta además otra duplicación en la región recurrente 17q11.2.

Ambas alteraciones patogénicas contribuyen al fenotipo del paciente.

4.1.1.4.2 Caso C00719

Se trata de un varón de 11 años de edad que presenta un cuadro sindrómico, con discapacidad intelectual y fenotipo peculiar.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobandas 1q21.1q21.2, coordenadas chr1:146531538_147384520, de aproximadamente 852,98 Kb (**Figura 23**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(145923253_148021975)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

Se trata de una **delección** de tamaño ligeramente menor a la delección de la **región recurrente 1q21.1 distal (BP3-BP4) (incluye el gen GJA5)**, asociada a Sd. Delección 1q21.1.

Clasificación: PATOGÉNICA.

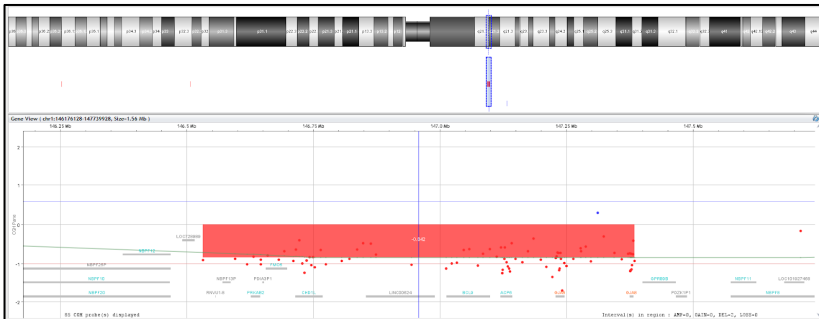


Figura 23. Detalle de la delección en 1q21.1 (chr1:145923253_148021975), caso C00719.

Presenta además una alteración compatible con la **presencia de dos cromosomas Y**, fórmula ISCN 2016: **arr(Y)x2**, (Figura 24) hallazgo confirmado mediante QF-PCR y cariotipo (47,XYY) (Figura 25).

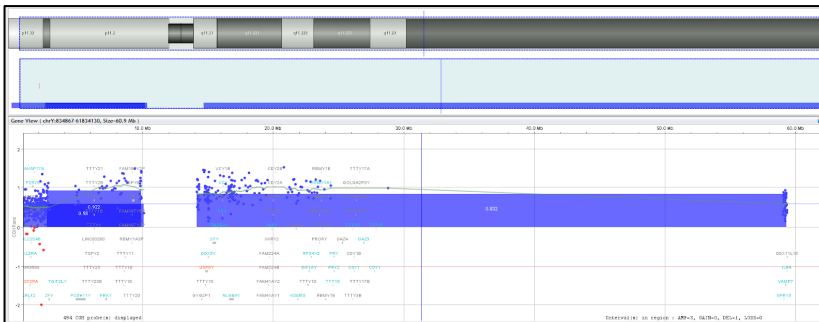


Figura 24. Detalle de la presencia de un cromosoma Y extra, caso C00719.

La presencia en varones de dos cromosomas Y (47,XYY) está relacionada con trastornos de aprendizaje y del lenguaje, así como con TEA, TDAH y otras alteraciones neuropsiquiátricas [89].

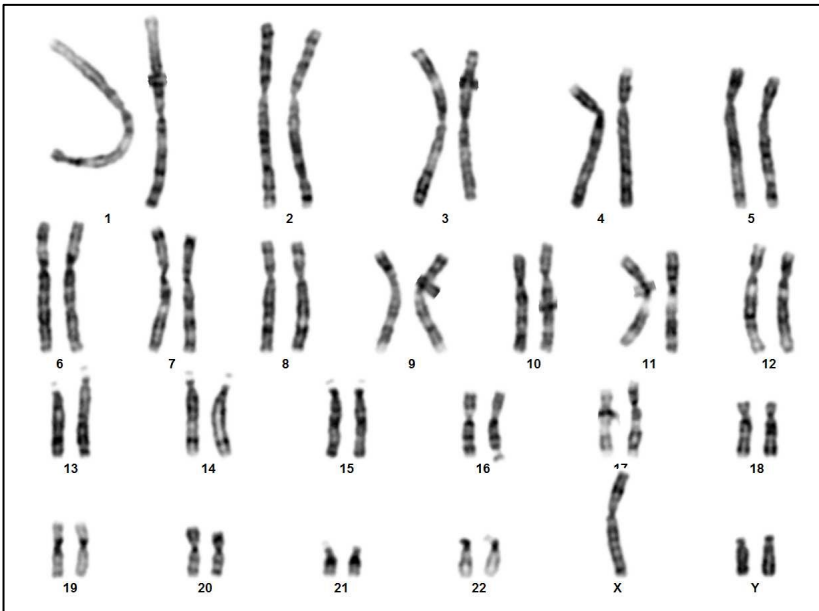


Figura 25. Cariotipo 47,XYY, caso C00719.

En este paciente tanto la deleción de la región recurrente 1q21.1 distal BP3-BP4 como la aneuploidía del cromosoma Y (47,XYY) contribuyen al fenotipo del paciente.

Este caso se comentará además en el apartado de aneuploidías del cromosoma Y, en la página 317.

4.1.1.5 **Duplicación distal 1q21.1 BP3-BP4 (incluye el gen GJA5)**

Se trata de la región del brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, comprendida entre los puntos BP3 y BP4, con coordenadas genómicas chr1:146577486_147394506 (**Figura 20**) y un tamaño aproximado de 817,02 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. de duplicación 1q21.1** (MIM #612475, ORPHA:250994).

Síndrome con penetrancia incompleta y expresividad variable, caracterizada por macrocefalia, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, alteraciones psiquiátricas, trastorno del espectro autista, TDAH, dismorfias faciales. Puede incluir cardiopatía congénita, hipotonía, estatura baja, escoliosis [78,81–88].

Se ha presentado en tres casos (C00854, C01700 y C01485)

4.1.1.5.1 Caso C00854

Se trata de un varón de 6 años de edad que presenta retraso del lenguaje, discapacidad intelectual leve. Antecedentes familiares en rama materna.

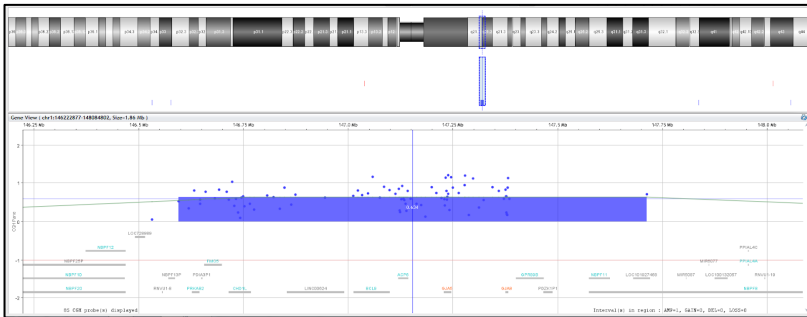


Figura 26. Detalle de la duplicación en 1q21.1q21.2 (chr1:146595262_147712417), caso C00854.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobandas 1q21.1q21.2, coordenadas chr1:146595262_147712417, de aproximadamente 1.117,16 Kb (**Figura 26**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146595262_147712417)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación de la región recurrente 1q21.1 distal (BP3-BP4) (incluye el gen GJA5)**, asociada al Sd. Duplicación 1q21.1.

Clasificación: PATOGÉNICA.

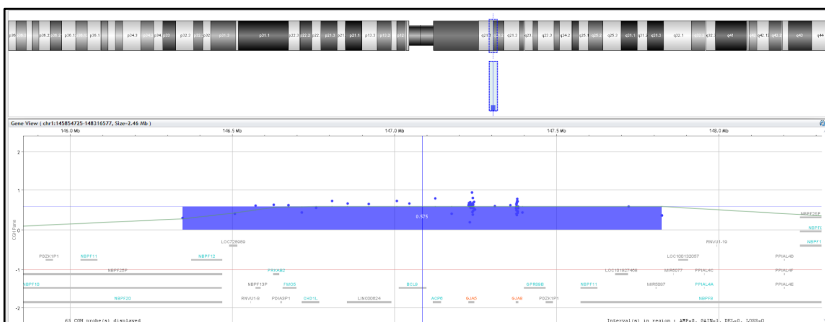


Figura 27. Detalle de la delección en 1q21.1q21.2 (chr1:146347096_147824207), caso C01700.

4.1.1.5.2 Caso C01700

Se trata de una niña de 11 años de edad que presenta trastorno del aprendizaje y datos sugestivos TEA. Antecedentes familiares de trastorno de aprendizaje en rama materna (madre, tío).

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobandas 1q21.1q21.2, coordinadas chr1:146347096_147824207, de aproximadamente 1.477,11 Kb (**Figura 27**), de origen materno, con fórmula ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146347096_147824207)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación de la región recurrente 1q21.1 distal (BP3-BP4) (incluye el gen GJA5)**, asociada al Sd. Duplicación 1q21.1.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.1.5.3 Caso C01485

Se trata de un varón de 2 años de edad que presenta trastorno de la comunicación verbal y no verbal (retraso lenguaje, ausencia de mirada frontal), movimientos estereotipados y microcefalia (-1,29 DE).

Este paciente presenta dos variantes a nivel del brazo largo del cromosoma 1:

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, coordinadas chr1:145415190_145799602, de aproximadamente 384,41 Kb (**Figura 28**), fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1(145415190_145799602)x3**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 1q21.1 proximal (BP2-BP3)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

Presenta además una **delección intersticial heterocigota** en el brazo largo del cromosoma 1, citobandas 1q21.1q21.2, coordenadas chr1:146531538_147384520, de aproximadamente 1.316,69 Kb, (**Figura 28**) con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146507518_147824207)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 1q21.1 distal (BP3-BP4) (incluye el gen GJA5)**, asociada al Sd. Duplicación 1q21.1.

Clasificación: PATOGÉNICA.

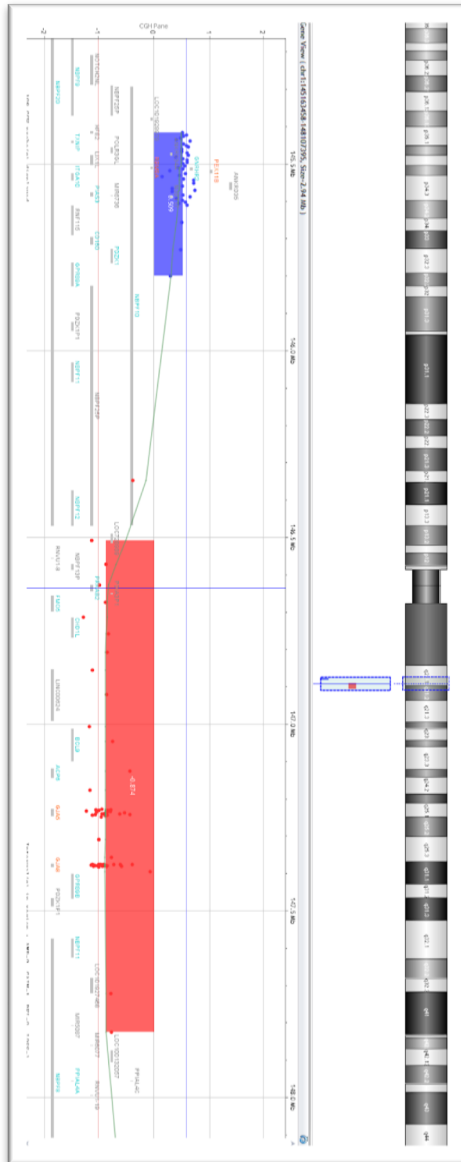


Figura 28. Detalle de la duplicación en 1q21.1 (chr1:145415190_145799602) y deleción en 1q21.1q21.2 (chr1:146507518_147824207), caso C01485.

4.1.1.6 Delección región recurrente 1q21.1 BP2-BP4 clase II (distal + proximal)

Se trata de la región del brazo largo del cromosoma 1, citobanda 1q21.1, comprendida entre los puntos BP2 y BP4, con coordenadas genómicas chr1: 145415190_147824207 y un tamaño aproximado de 2.409,02 Kb (**Figura 15**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. de delección 1q21.1** (MIM #612474, ORPHA:250989).

4.1.1.6.1 Caso C01567

Se trata de un varón de 3 años con datos sugestivos TEA, fenotipo peculiar.

Presenta una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 1, citobandas 1q21.1q21.2, coordenadas chr1:145415190_147824207, de aproximadamente 2.409,02 Kb (**Figura 29**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]1q21.1q21.2(145415190_147824207)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

Se trata de la **delección de la región recurrente 1q21.1 Clase II (BP2-BP4)**, asociada a Sd. Delección 1q21.1.

Clasificación: PATOGÉNICA.

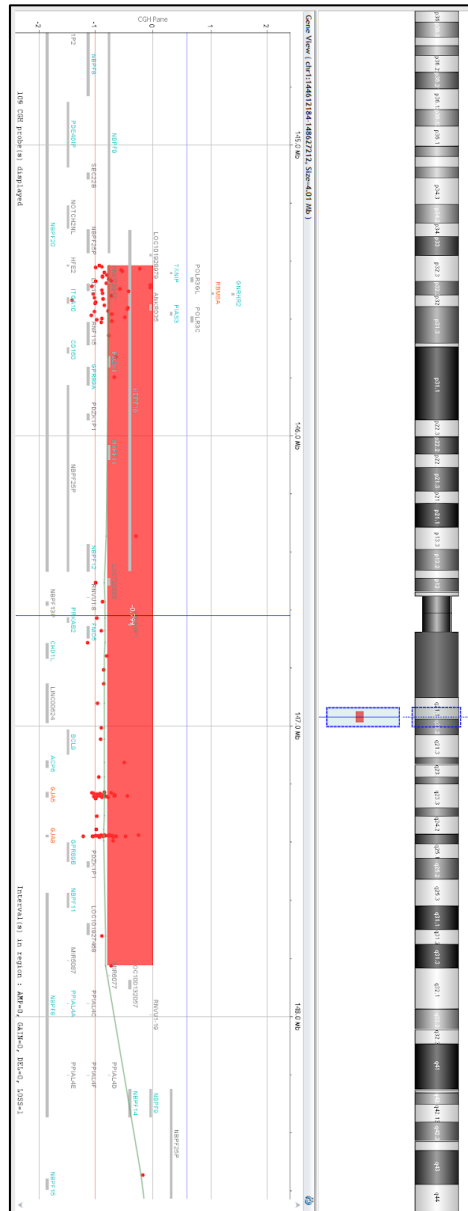


Figura 29. Detalle de la deleción en 1q21.1q21.2 (chr1: 145415190_147824207), caso C01567.

4.1.1.7 **CNVs no recurrentes en el cromosoma 1**

4.1.1.7.1 Caso C00398

Se trata de una niña de 11 años de edad, que presenta discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y facies síndrónica.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 1, citobandas 1p36.13p36.12, coordinadas chr1:19220577_21686693, de aproximadamente 2.466,12 Kb (**Figura 30**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]1p36.13p36.12(19220577_21686693)x3 dn.**

En esta región se encuentran 71 genes registrados en la base de datos Ensembl, 26 de ellos registrados en OMIM: HP1BP3, HTR6, CDA, EMC1, PINK1, MUL1, UBR4, EIF4G3, PLA2G2F, PLA2G2D, ECE1, AKR7A2, PLA2G5, CAPZB, AKR7L, PQLC2, ALDH4A1, RNF186, DDOST, MINOS1, KIF17, AKR7A3, PLA2G2A, CAMK2N1, OTUD3 y UBXN10.

No se encuentran referencias en la literatura a esta duplicación y no hay registrados casos similares en bases de datos como Decipher o ClinGen. El contenido en genes, el tamaño y el hecho de que sea de novo, orientan a su causalidad.

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGENICA.</u>
--

4.1.1.7.2 Caso C00809

Se trata de una neonata de 2 días, con anoftalmia izquierda y microftalmia y escleroderma en ojo derecho.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 1, citobanda 1p36.31, coordenadas chr1:5588468_6454271, de aproximadamente 852,98 Kb (**Figura 31**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1p36.31(5588468_6454271)x1 pat.**

En esta región se encuentran 18 genes registrados en la base de datos Ensembl, 9 de ellos registrados en OMIM: NPHP4, KCNAB2, CHD5, RPL22, RNF207, ICMT, HES3, GPR153 y ACOT7.

No está descrita relación entre haploinsuficiencia de alguno de estos genes y patología, no está clasificada como variante polimórfica. Hay un caso similar reportado en Decipher (317660) clasificado como VUS. Además, se trata de una variante heredada de un progenitor sano.

Clasificación: <u>VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.</u>

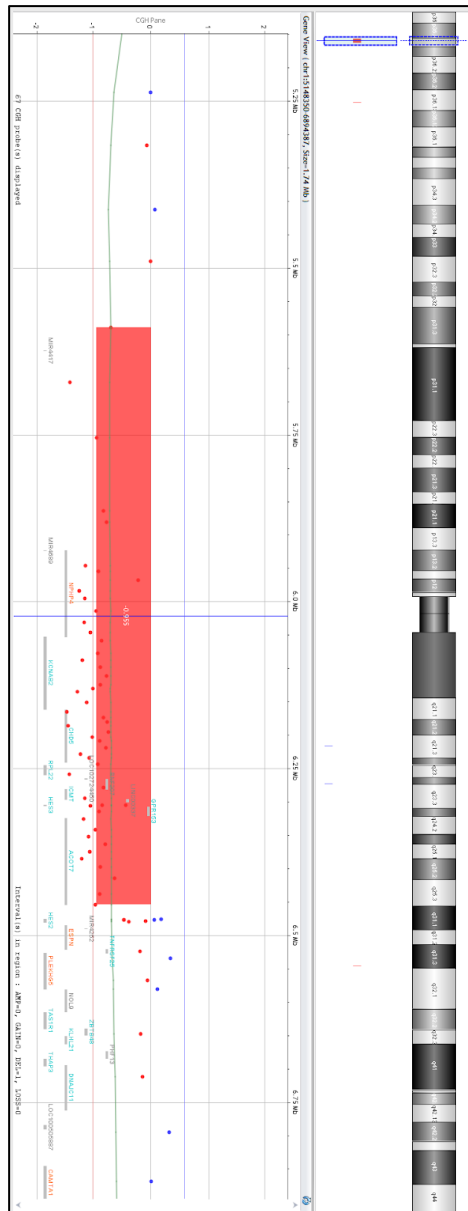


Figura 31. Detalle de la delección en 1p36.31 (chr1:5588468_6454271), caso C00809.

4.1.1.7.3 Caso C00906

Se trata de un varón de 13 de años que presenta rasgos dentro del trastorno del espectro autista.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 1, citobandas 1p21.1p13.3, coordenadas chr1:107028441_108643907, de aproximadamente 1.615,47 Kb (**Figura 32**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 1p21.1p13.3(107028441_108643907)x1 dn.**

En esta región se encuentran 14 genes registrados en la base de datos Ensembl, 3 de ellos registrados en OMIM (PRMT6, NTNG1 y VAV3).

Alteraciones del gen NTNG1 han sido relacionadas con trastornos del espectro autista en varias publicaciones [90,91] Además, el hecho de que se trate de una deleción de novo apoya la patogenicidad.

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGENICA.</u>

4.1.2 Cromosoma 2

A continuación, en la **Tabla 10**, se exponen los resultados de las 6 CNVs identificadas en el cromosoma 2, el tipo de CNV (delección o duplicación), el tamaño en Kb así como su clasificación.

CASO	ISCN 2016	TIPO CNV	TAMANO (Kb)	CLASIFICACION
C00046	arr[GRCh37] 2q24.3q31.1(164375417_173337313)x1 dn	del	8.961,90	P
C00418	arr[GRCh37] 2q24.3(164234398_165041977)x1 mat	del	807,58	VUS
C00559	arr[GRCh37] 2p12p11.2(75897571_89054061)x1 dn	del	13.156,49	P
C01009	arr[GRCh37] 2q12.2q12.3(106878050_108403252)x1	del	1.525,20	VUS
C01392	arr[GRCh37] 2p16.3(51092132_51193685)x1 pat	del	101,55	LP
C01899	arr[GRCh37] 2q12.2q12.3(106878050_108403252)x1	del	1.525,20	VUS

Tabla 10. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 2, ordenadas por número de caso.

4.1.2.1 **CNVs no recurrentes en el cromosoma 2**

4.1.2.1.1 Caso C00046

Se trata de un varón de 2 años de edad que presenta dismorfias faciales y crisis convulsivas.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 2, citobandas 2q24.3q31.1, coordinadas chr2:164375417_173337313, de aproximadamente 8.961,90 Kb (**Figura 33**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 2q24.3q31.1 (164375417_173337313)x1 dn.**

En esta región se encuentran 116 registrados en la base de datos Ensembl, 41 de ellos registrados en OMIM: CERS6, ABCB11, SCN3A, TLK1, GALNT3, SCN2A, LRP2, FASTKD1, STK39, TTC21B, PPIG, MYO3B, FIGN, SP5, GRB14, SCN1A, METTL8, SLC38A11, KLHL41, CYBRD1, SPC25, GORASP2, GAD1, G6PC2, DCAF17, COBLL1, DLX2, XIRP2, BBS5, SLC25A12, SCN7A, DYNC1I2, ITGA6, SSB, METAP1D, B3GALT1, NOSTRIN, HAT1, DLX1, DHRS9 y UBR3.

Hay evidencia clara de relación entre haploinsuficiencia de los genes SCN2A [92,93], SCN1A [94,95] y encefalopatía epiléptica, así como de deleciones del clúster SCN con epilepsia y rasgos dismórficos [96].

Clasificación: <u>PATOGÉNICA.</u>

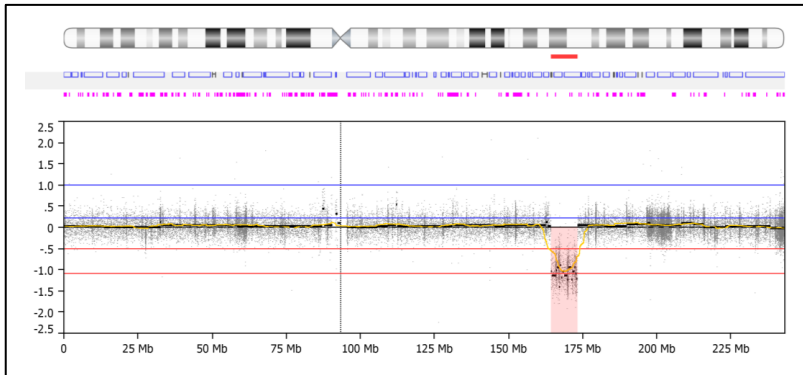


Figura 33. Detalle de la deleción en 2q24.3q31.1 (chr2:164375417_173337313), caso C0046.

4.1.2.1.2 Caso C00418

Se trata de un varón de 6 años de edad que presenta un trastorno del neurodesarrollo con datos TDAH. Antecedentes familiares por rama materna (madre, abuelo).

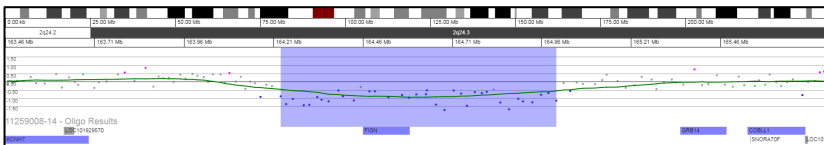


Figura 34. Detalle de la deleción en 2q24.3 (chr2:164234398_165041977), caso C00418.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 2, citobanda 2q24.3, coordenadas chr2:164234398_165041977, de aproximadamente 807,58 Kb (**Figura 34**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 2q24.3(164234398_165041977)x1 mat.**

En esta región se encuentra el gen FIGN. Hay descrita asociación entre haploinsuficiencia del gen FIGN y retraso del desarrollo [97]. No hay casos similares reportados en ClinGen y Decipher, y tampoco ha sido reportada como variante polimórfica. Además, viene heredada por vía materna, rama que presenta antecedentes familiares de trastornos del neurodesarrollo.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.2.1.3 Caso C00559

Se trata de un varón de 8 años de edad con discapacidad intelectual y rasgos faciales dismórficos.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 2, citobandas 2p12p11.2, coordinadas chr2:75897571_89054061, de aproximadamente 13156,49 Kb (**Figura 35**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 2p12p11.2(75897571_89054061)x1 dn.**

En esta región se encuentran 77 genes, 43 de ellos registrados en la base de datos OMIM (LRRTM4, REG3G, REG1B, REG1A, REG3A, CTNNA2, LRRTM1, SUCLG1, DNAH6, TMSB10, TCF7L1, TGOLN2, CAPG, MAT2A, GGCX, VAMP8, VAMP5, RNF181, USP39, SFTP3, GNLY, ST3GAL5, IMMT, MRPL35, REEP1, KDM3A, CHMP3, RNF103, CD8A, CD8B, RGP2, RGP1, PLGLB1, PLGLB1, RGP1, RGP2, SMYD1, FABP1, THNSL2, FOXI3, EIF2AK3, RPIA, IGK).

Se trata de una deleción de gran tamaño, reportada previamente en ClinGen como patogénica (nsv2774318). Además, el tamaño de la deleción y el hecho de que sea de novo apoya la causalidad.

Clasificación: PATOGÉNICA.

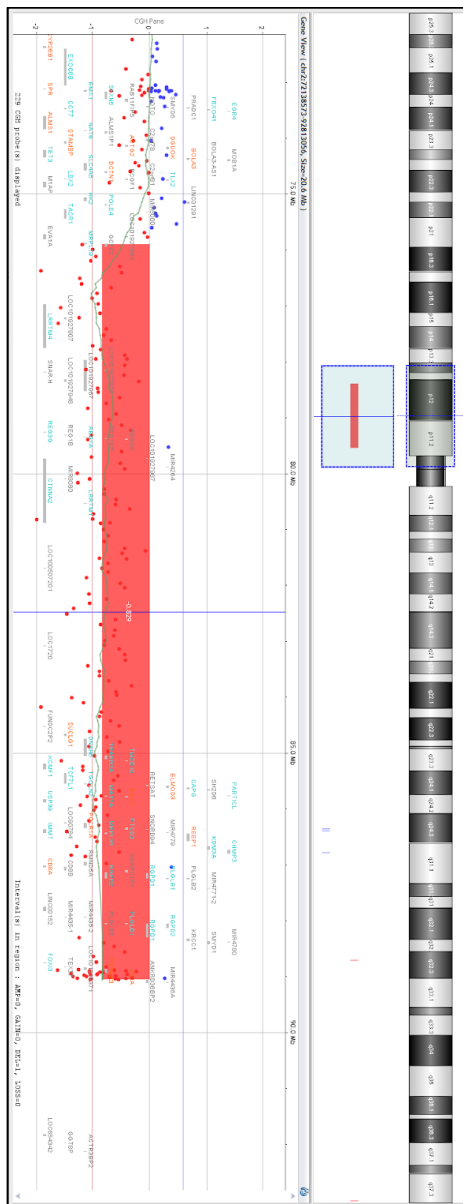


Figura 35. Detalle de la deleción en 2p12p11.2 (chr2:75897571_89054061), caso C00559.

4.1.2.1.4 Caso C01009

Se trata de un varón de 8 años de edad que presenta rasgos TEA.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 2, citobandas 2q12.2q12.3, coordenadas chr2:106878050_108403252, de aproximadamente 1525,2 Kb (**Figura 36**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 2q12.2q12.3(106878050_108403252)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

En esta región se encuentran 23 genes registrados en la base de datos Ensembl, 2 de ellos, registrados en OMIM (RGPD3 y STAGAL2). Esta deleción ha sido reportada varias veces en las bases de datos Decipher y ClinGen como VUS.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

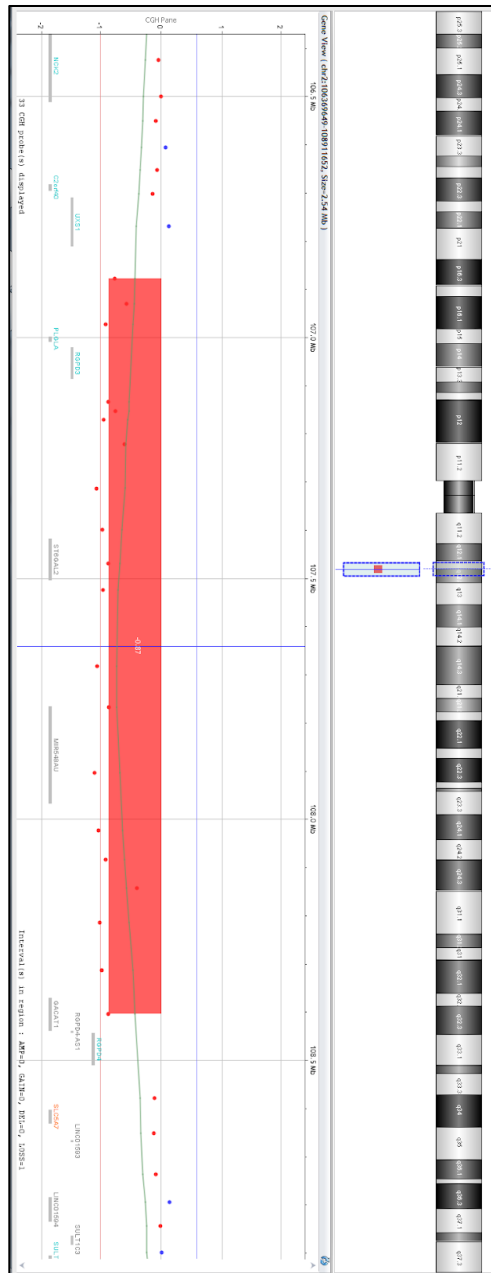


Figura 36. Detalle de la deleción en 2q12.2q12.3 (chr2:106878050_108403252), caso C01009.

4.1.2.1.5 Caso C01392

Se trata de una niña de 1 mes con convulsiones e hipotonía.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 2, citobanda 2p16.3, coordenadas chr2:51092132_51193685, de aproximadamente 101,6 Kb (**Figura 37**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 2p16.3(51092132_51193685)x1 pat.**

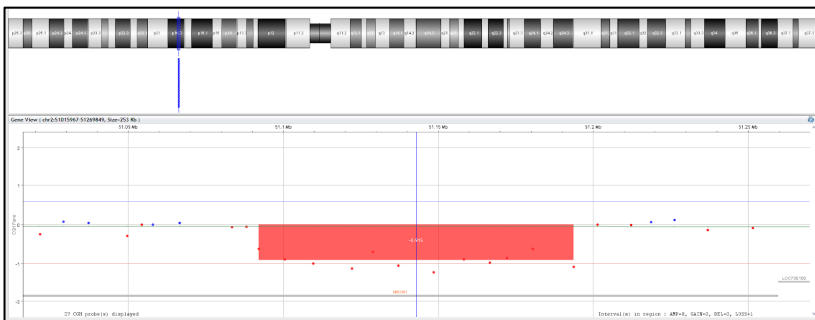


Figura 37. Detalle de la deleción en 2p16.3 (chr2:51092132_51193685), caso C01392.

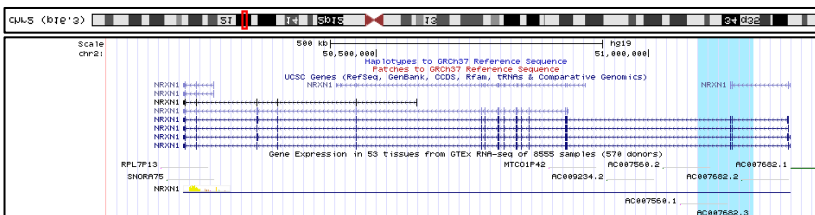


Figura 38. Detalle del gen NRXN1, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 3-5, caso C01392. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Se produce una deleción parcial del gen NRXN1 (exones 3-5), no descrita previamente en la literatura (**Figura 38**). Está descrita la asociación entre haploinsuficiencia del gen NRXN1 y trastornos del neurodesarrollo. En las distintas series bibliográficas descritas

asocian fenotipo que incluye trastornos del neurodesarrollo, hipotonía, crisis convulsivas, aunque sobre todo asociado a la delección de ciertos exones [87,98–107].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.2.1.6 Caso C01899

Se trata de un varón de 2 años de edad que presenta trastorno del neurodesarrollo.

Presenta una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 2, citobandas 2q12.2q12.3, coordinadas chr2:106878050_108403252, de aproximadamente 1.525,2 Kb (**Figura 39**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 2q12.2q12.3(106878050_108403252)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

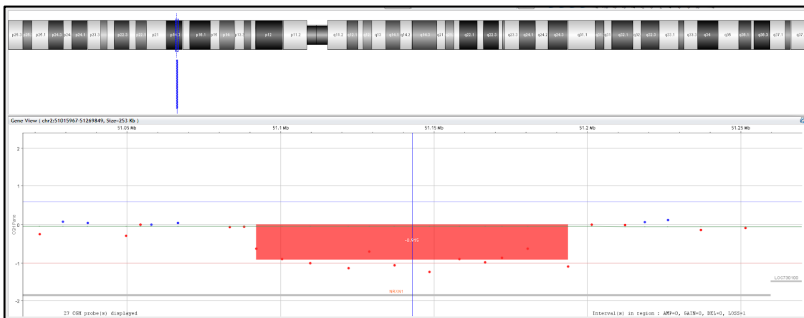


Figura 39. Detalle de la delección en 2q12.2q12.3 (chr2:106878050_108403252), caso C01899.

En esta región se encuentran 23 genes registrados en la base de datos Ensembl, 2 de ellos, registrados en OMIM (RGPD3 y STAGAL2). Esta delección ha sido reportada varias veces en las bases de datos Decipher y ClinGen como VUS.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.3 Cromosoma 3

CASO	ISCN 2016	TIPO CNV	TAMANO (Kb)	CLASIFICACION
C00143	arr[GRCh37] 3p12.3p12.2(79537856_80228570)x1	del	690,71	LP
C00492	arr[GRCh37] 3q24(145653267_147161365)x3	dup	1.508,10	LP
C01980	arr[GRCh37] 3q26.31q26.32(175105979_175719895)x1	del	613,92	VUS

Tabla 11. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 3, ordenadas por número de caso.

4.1.3.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 3

4.1.3.1.1 Caso C00143

Se trata de un varón de 6 años de edad que presenta un trastorno del aprendizaje, del lenguaje, e hipotiroidismo congénito.

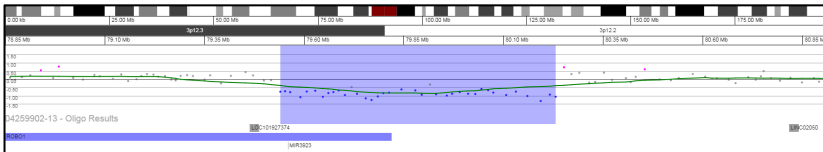


Figura 40. Detalle de la delección en 3p12.3p12.2(chr3:79537856_80228570), caso C00143.

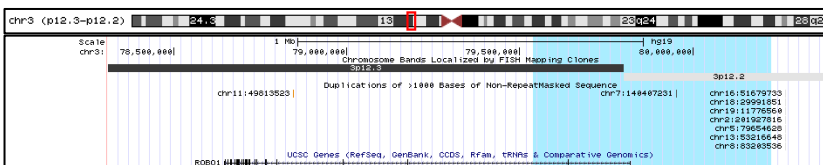


Figura 41. Detalle del gen ROBO1, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 1 y 2, caso C00143. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 3, citobandas 3p12.3p12.2, coordinadas chr3:79537856_80228570, de aproximadamente 690,71 Kb (**Figura 40**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 3p12.3p12.2(79537856_80228570)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

En esta región se encuentran 5 genes registrados en Ensembl. Uno de ellos, ROBO1, presenta una deleción parcial (exones 1 y 2 de 31) (**Figura 41**), ha sido relacionado con dificultades del desarrollo, sobre todo un notable retraso en la adquisición del lenguaje y dislexia [108,109].

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGENICA.</u>

4.1.3.1.2 Caso C00492

Se trata de un varón de 3 años, con datos sugestivos TEA, retraso psicomotor e hidrocefalia externa benigna.

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 3, citobanda 3q24, coordinadas chr3:145653267_147161365, de aproximadamente 1.508,10 Kb (**Figura 42**), con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 3q24(145653267_147161365)x3**. Sólo se ha podido realizar aCGH a su padre por lo que no es posible descartar origen materno o de novo de la duplicación.

En esta región se encuentran 6 genes registrados en la base de datos OMIM (PLOD2, PLSCR4, PLSCR2, PLSCR1, ZIC4, ZIC1). Los genes ZIC1 y ZIC4 se han relacionado con Malformación Dandy-Walker, hidrocefalia, craneosinostosis y discapacidad intelectual [110,111].

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGENICA.</u>

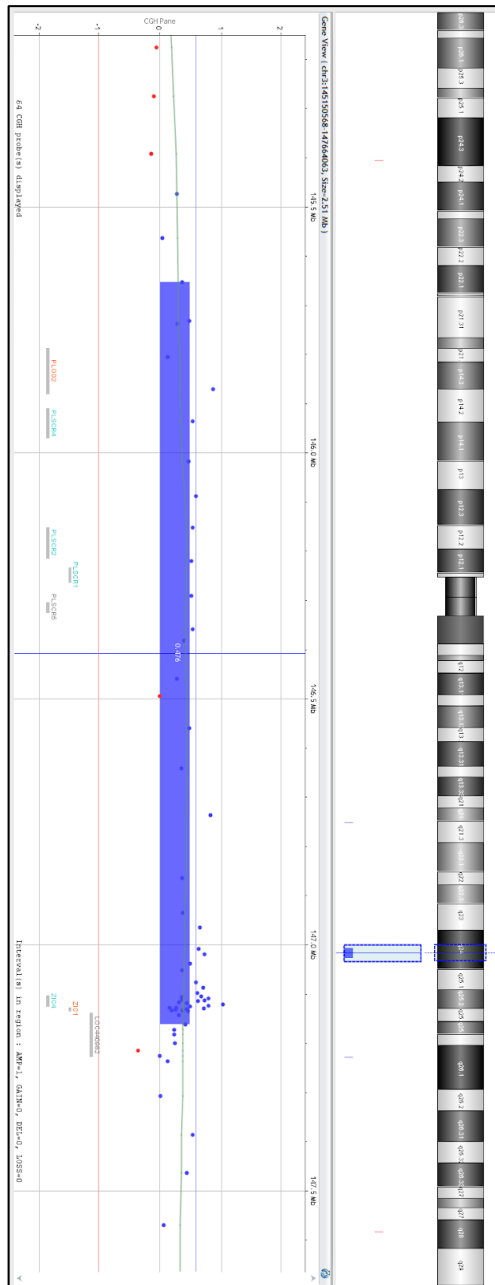


Figura 42. Detalle de la duplicación en 3q24 (chr3:145653267_147161365), caso C00492.

4.1.3.1.3 Caso C01980

Se trata de un varón de 2 años de edad con datos sugestivos TEA.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 3, citobandas 3q26.31q26.32, coordinadas chr3:175105979_175719895, de aproximadamente 613,9 Kb (**Figura 43**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]3q26.31q26.32(175105979_175719895)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

En esta región se encuentran 11 genes registrados en Ensembl, sólo 1 de ellos registrado en OMIM (NAALADL2). Presenta una deleción parcial del gen NAALADL (exones 1-6 de 14) (**Figura 44**). Tanto la haploinsuficiencia (deleción) como su duplicación están clasificadas en ClinGen como no evidencia de patología (Score 0 sobre 3). Sin embargo, esta misma deleción ha sido reportada 2 veces en ClinGen como variante de significado incierto.

Clasificación: <u>VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.</u>

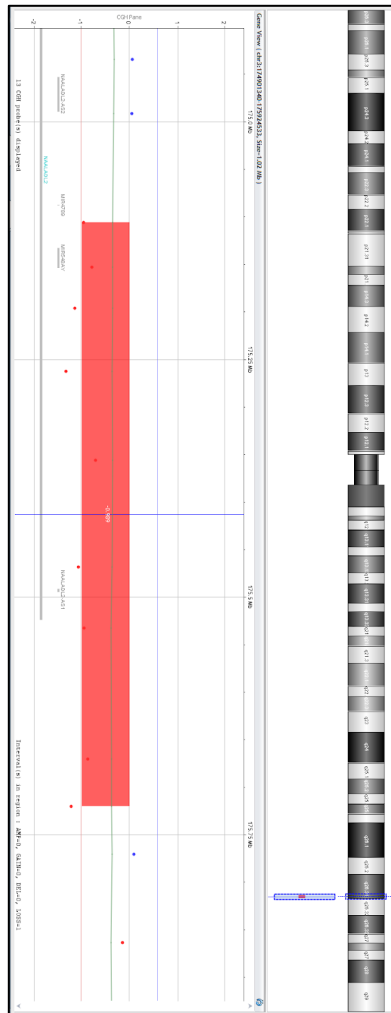


Figura 43. Detalle de la deleción en 3q26.31q26.32 (chr3:175105979_175719895), caso C01980.

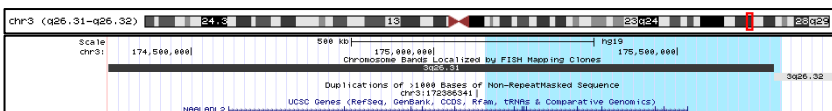


Figura 44. Detalle del gen NAALADL2, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 1-6, caso C01980. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.4 Cromosoma 4

CASO	ISCN 2016	TIPO CNV	TAMANO (Kb)	CLASIFICACION
C00089	arr[GRCh37] 4p16.3(450846_3726609)x1 dn	del	7.375,76	P
C00748	arr[GRCh37] 4q31.21q31.3(144010773_152499066)x3 dn	dup	8.488,29	LP
C01150	arr[GRCh37] 4q21.21q21.22(81348177_83218106)x1	del	1.869,93	VUS

Tabla 12. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 4, ordenadas por número de caso.

4.1.4.1 Delección región terminal 4p16.3 (Sd. Wolf-Hirshhorn)

Se trata de la delección de la region recurrente 4p16.3 (Sd. Wolf-Hirshhorn), localizada en el brazo corto del cromosoma 4, citobanda 4p16.3, coordenadas chr4:331568_2010962, de aproximadamente 1.679,39 Kb (**Figura 45**).

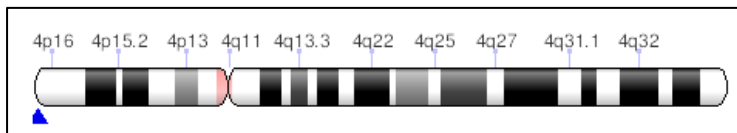


Figura 45. Localización de la región terminal 4p16.3. Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Wolf-Hirshhorn** (MIM #194190, ORPHA:280).

Esta delección incluye la región crítica del Sd. Wolf-Hirschhorn, caracterizado por bajo peso al nacer, microcefalia, retraso del desarrollo, retraso psicomotor hipotonía y facies característica, compatible con el fenotipo del paciente. La correlación genotipo fenotipo es variable, y depende del tamaño de la delección (si <3,5 Mb resulta en un fenotipo más leve, sin malformaciones) [112–115].

4.1.4.1.1 Caso C00089:

Varón de 2 años de edad que presenta microcefalia, retraso psicomotor, epilepsia y rasgos dismórficos.

Presenta una deleción terminal heterocigota en el brazo corto del cromosoma 4, citobanda 4p16.3, coordenadas chr4:450846_3726609, de aproximadamente 7.375,76 Kb (**Figura 46**), no heredada de ninguno de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 4p16.3(450846_3726609)x1 dn.**

Se trata de **deleción** de la **región recurrente terminal 4p16.3**, asociada al Sd. Wolf-Hirshhorn.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.4.2 **CNVs no recurrentes en el cromosoma 4**

4.1.4.2.1 Caso C00748

Se trata de una niña de 11 años de edad que presenta trastorno del aprendizaje y talla baja.

Se observa una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 4, citobandas 4q31.21q31.3, coordenadas chr4:144010773_152499066, de aproximadamente 8.488,3 Kb (**Figura 47**), no heredada de ningún progenitor (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 4q31.21q31.3(144010773_152499066)x3 dn.**

En esta región se encuentran 120 genes registrados en la base de datos Ensembl, 25 de ellos registrados en OMIM (ARHGAP10, MMAA, GYPE, LRBA, GYPA, SH3D19, SMARCA5, DCLK2, MAB21L2, GAB1, SLC10A7, SMAD1, NR3C2, SNORD73A, POU4F2, EDNRA, GYPB, LSM6, TMEM184C, FREM3, RPS3A, ABCE1, OTUD4, HHIP y ANAPC10).

No está descrita asociación de esta duplicación ni de los genes implicados con el fenotipo de la paciente. Hay referencias bibliográficas que asocian duplicaciones similares con leve efecto fenotípico [116–118]. En ClinGen hay un caso reportado con una duplicación similar, aunque un poco mayor (chr4:141797407_153107730), clasificada como patogénica, con fenotipo de retraso desarrollo y dismorfias.

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGENICA.</u>

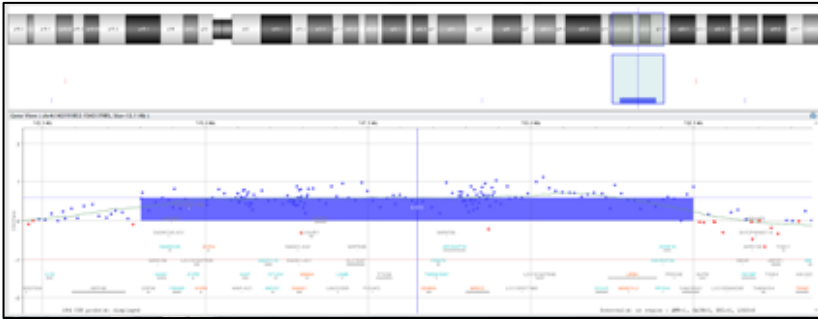


Figura 47. Detalle de la duplicación en 4q31.21q31.3 (chr4:144010773_152499066), caso C00748.

4.1.4.2.2 Caso C01150

Niña de 7 años de edad que presenta datos sugestivos de TEA.

Se observa una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 4, citobandas 4q21.21q21.22, coordinadas chr4:81348177_83218106, de aproximadamente 1.869,9 Kb (**Figura 48**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 4q21.21q21.22(81348177_83218106)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para determinar modo de herencia.

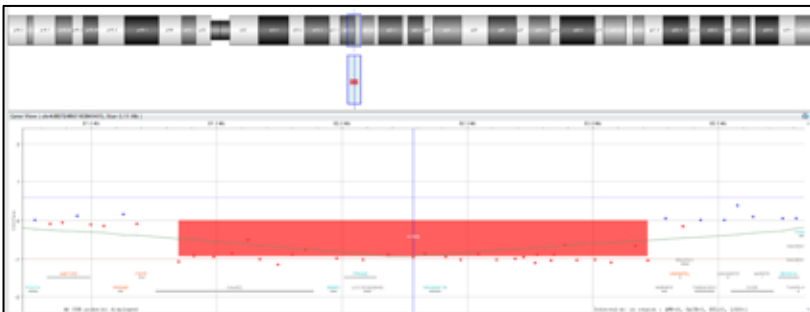


Figura 48. Detalle de la deleción en 4q21.21q21.22 (chr4:81348177_83218106), caso C01150.

En esta región hay 14 genes registrados en la base de datos Ensembl, 3 de ellos registrados en OMIM (BMP3, PRKG2 y RASGEF1B). No hay descrita asociación entre delección de estos genes y patología y tampoco está descrita como variante polimórfica.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.5 Cromosoma 5

CASO	ISCN 2016	TIPO CNV	TAMANO (Kb)	CLASIFICACION
C00124	arr[GRCh37] 5q14.3q15(88326705_96472839)x1 dn	del	8.146,13	LP
C00126	arr[GRCh37] 5q22.1q22.2(111450863_111831481)x3 dn	dup	380,98	VUS
C00276	arr[GRCh37] 5q14.3(83027696_85425359)x1 pat	del	2.397,66	VUS
C00374	arr[GRCh37] 5p15.2q22.2(11423577_111831481)x3	dup	407,90	VUS
C00900	arr[GRCh37] 5p15.1p11(18014207_46250418)x3 dn	dup	28.236,21	P
C00900	arr[GRCh37] 5p15.33p15.1(55550_17757102)x1 dn	del	17.701,55	P
C01427	arr[GRCh37] 5q22.2(112086190_112165980)x1	del	79,79	LP
C01456	arr[GRCh37] 5q15(92718667_93430350)x1	del	711,68	LP

Tabla 13. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 5, ordenadas por número de caso.

4.1.5.1 Delección terminal 5p15 (Sd. Cri du Chat)

Se trata de la delección terminal del brazo corto del cromosoma 15, citobanda 5p15.33-p15.2, coordenadas chr5:37693_11347262, de aproximadamente 11.309,57 Kb (Figura 49).

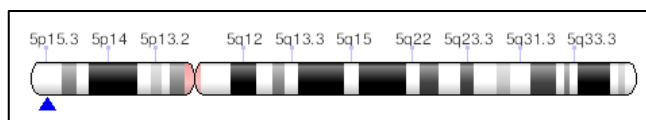


Figura 49. Localización de la región terminal 5p15. Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
 Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
 Asociado a: **Sd. Cri du Chat** (MIM #123450, ORPHA:281).

El Sd. Cri du Chat (o de maullido de gato) está caracterizado por microcefalia, raíz nasal amplia, epicanto, micrognatia,

discapacidad intelectual y psicomotor importante y un grito monocromático agudo [119–122].

4.1.5.1.1 Caso C00900

Neonato varón de 8 días de edad que presenta hipotonía y dificultades para la deglución.

Se detectan dos CNVs de gran tamaño en el brazo corto del corto cromosoma 5:

Una deleción terminal heterocigota del brazo corto del cromosoma 5, citobandas 5p15.33p15.1, coordinadas chr5:55550_17757102, de aproximadamente 17.701,55 Kb (**Figura 50**, color rojo), no heredada de ningún progenitor (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]5p15.33p15.1(55550_17757102)x1 dn.**

En esta región se encuentran 119 genes: 49 genes registrados en la base de datos OMIM (SDHA, PDCD6, AHRR, EXOC3, SLC9A3, CEP72, TPPP, TRIP13, NKD2, SLC12A7, SLC6A19, SLC6A18, TERT, CLPTM1L, SLC6A3, LPCAT1, MRPL36, NDUFS6, IRX4, IRX2, C5orf38, IRX1, ADAMTS16, MED10, UBE2QL1, LINC01018, NSUN2, SRD5A1, PAPD7, ADCY2, MTRR, SEMA5A, TAS2R1, CCT5, CMBL, MARCH6, ROPN1L, DAP, CTNND2, DNAH5, TRIO, OTULIN, ANKH, FBXL7, MARCH11, ZNF622, FAM134B, MYO10, BASP1).

Se trata de la **deleción de la región recurrente 5p15 terminal**, asociada a Sd. Cri du Chat.

Clasificación: PATOGÉNICA.

Además, presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 5, citobandas 5p15.1p11,

coordenadas chr5:18014207_46250418, de aproximadamente 28.236,21 Kb (**Figura 50**, color azul), no heredada de ningún progenitor (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 5p15.1p11(18014207_46250418)x3 dn.**

En esta región se encuentran 122 genes: 62 genes registrados en la base de datos OMIM (CDH18, CDH12, PMCHL1, PRDM9, CDH10, CDH9, CDH6, DROSHA, PDZD2, GOLPH3, MTMR12, ZFR, SUB1, NPR3, TARS, ADAMTS12, RXFP3, SLC45A2, AMACR, C1QTNF3, RAI14, TTC23L, RAD1, AGXT2, PRLR, SPEF2, IL7R, UGT3A1, UGT3A2, SKP2, NADK2, RANBP3L, SLC1A3, NIPBL, C5orf42, NUP155, GDNF, LIFR, OSMR, RICTOR, FYB, C9, DAB2, PTGER4, PRKAA1, RPL37, CARD6, C7, C6, OXCT1, FBXO4, GHR, SEPP1, ANXA2R, ZNF131, HMGCS1, CCL28, PAIP1, NNT, FGF10, MRPS30, HCN1) y 60 genes no registrados en la base de datos OMIM (GUSBP1, SNORA105A, SNORA105B, C5orf17, LOC340107, LINC01021, LOC105374698, LSP1P3, LOC101929645, LOC101929660, LOC101929681, LOC105374704, C5orf22, MIR4279, MIR579, LOC340113, C1QTNF3-AMACR, MIR7641-2, BRIX1, DNAJC21, CAPSL, LOC100506406, LMBRD2, MIR580, NIPBL-AS1, LOC105374727, WDR70, GDNF-AS1, LOC105374729, LOC101929745, EGFLAM, EGFLAM-AS4, EGFLAM-AS2, LIFR-AS1, MIR3650, OSMR-AS1, LINC01265, LOC101926940, LINC00603, TTC33, LOC100506548, SNORD72, MROH2B, PLCXD3, OXCT1-AS1, C5orf51, LOC101926960, CCDC152, FLJ32255, LOC648987, LOC153684, LOC100132356, LOC100506639, NIM1K, C5orf28, C5orf34, NNT-AS1, FGF10-AS1, BRCAT107, BRCAT54).

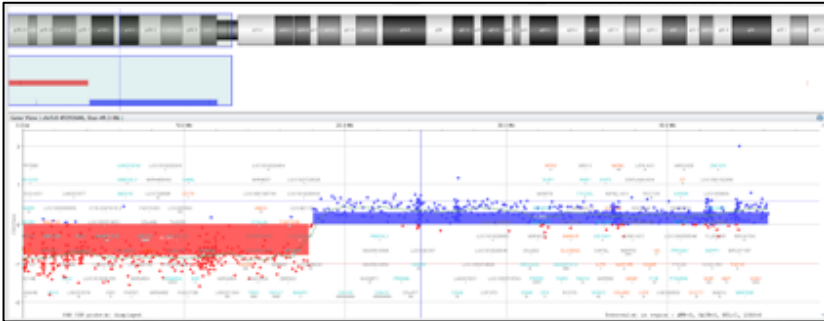


Figura 50. Detalle de la deleción terminal en 5p15.33p15.1 (chr5:55550_17757102) y una duplicación contigua en 5p15.1p11 (chr5:18014207_46250418), sugestiva de inv dup del(5), posteriormente confirmada mediante cariotipo, caso C00374.

Es infrecuente la asociación de duplicación (trisomía parcial) y deleción terminal del brazo corto del cromosoma 5. Hay casos descritos en la literatura de esta asociación sin el grito característico de la deleción 5p [123–125]. La presencia de una deleción terminal asociada a una duplicación de la región contigua hace pensar en un reordenamiento complejo denominado inv dup del, caracterizado por una región duplicada que se invierte y pierde la región terminal. El log₂ratio de la duplicación encontrada podría sugerir presencia en mosaico de esta alteración.

Clasificación: PATOGÉNICA.

Se realiza cariotipo y se confirma la presencia de mosaicismo con un 39% de las metafases (**Figura 52**) presentando un cromosoma derivativo formado por duplicación invertida con deleción terminal en el brazo corto del cromosoma 5, der(5)del(5)(p15.1)inv dup(5)(p11p15.1); y un 61% de las metafases (**Figura 51**) en las que se observa la presencia de una deleción terminal en el brazo corto del cromosoma 5, del(5)(p15.1).

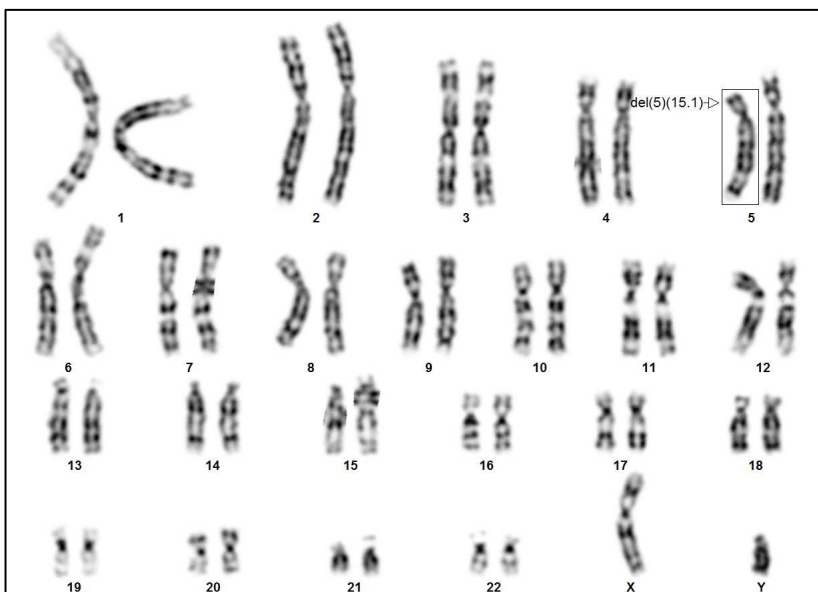


Figura 51. Cariotipo caso C00900, línea 46,XY,del(5)(15.1) (61%).

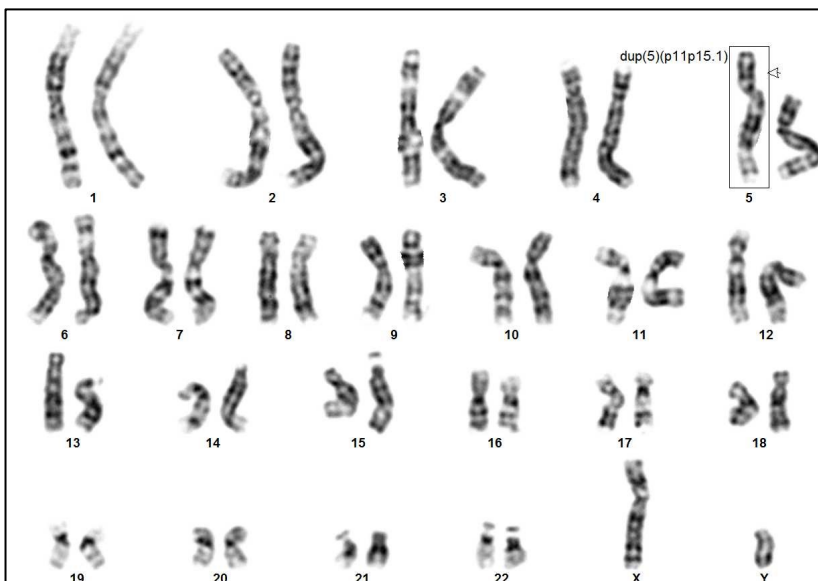


Figura 52. Cariotipo caso C00900, línea 46,XY,der(5)del(5)(p15.1)inv dup(5)(p11p15.1) (39%).

Actividad científica

**Caso presentado como comunicación en forma de póster:
(Ver Anexo 1)****II Congreso Interdisciplinar en Genética Humana
celebrado en Madrid, del 3 al 5 de abril de 2019.**

C0042

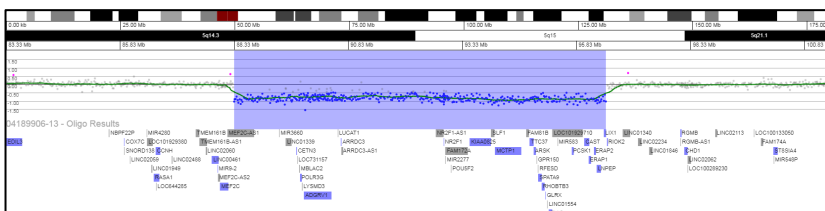
Xerencia de Xestión Integrada
de Vigo
Vigo**MOSAICISMO DE DELECCIÓN TERMINAL CON DUPLICACIÓN
INVERTIDA DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 5.**

Cristina Torreira Banzas, Milagros Blanco Pérez, Alfredo Repáraz Andrade, María del Mar Portugués de la Red*, Leticia Rodríguez Calviño, María Amalia Andrade Olivé.

Unidade de Xenética e Patoloxía Molecular. Servizo de Análisis Clínicos y *Servizo de Pediatría.
Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo (Pontevedra). España .**4.1.5.2 CNVs no recurrentes en el cromosoma 5****4.1.5.2.1 Caso C00124**

Se trata de un varón de 3 años de edad que presenta retraso psicomotor, hipotonía, macrocefalia y rasgos dismórficos.

Presenta una deleción intersticial en el brazo largo del cromosoma 5, citobandas 5q14.3q15, coordenadas chr5: 88326705_96472839, de aproximadamente 8.146,13 Kb (**Figura 53**), no heredada de ningún progenitor (de novo), fórmula ISCN 2016: **arr[GRCh37] 5q14.3q15(88326705_96472839)x1 dn.**



**Figura 53. Detalle de la deleción en 5q14.3q15 (chr5:
88326705_96472839), caso C00124.**

En esta región hay 103 genes registrados en la base de datos Ensembl, 16 de ellos registrados en OMIM: CETN3, ADGRV1, ARRDC3, NR2F1, KIAA0825, TTC37, ARSK, SPATA9, RHOBTB3, GLRX, ELL2, PCSK1, ERAP1, ERAP2, LNPEP y LIX1.

Hay un síndrome de microdelección de la región 5q14.3-q15, caracterizado por discapacidad intelectual severa con ausencia de habla, hipotonía muscular, crisis convulsivas y anomalías cerebrales variables, dismorfias faciales leves, compatible con el fenotipo del paciente [126].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.

4.1.5.2.2 Caso C00126

Se trata de un varón de 3 años de edad que presenta macrocefalia, retraso del aprendizaje y del lenguaje.

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 5, citobanda 5q22.2, coordenadas chr5:111450863_111831481, de aproximadamente 380,62 Kb, no heredada de ningún progenitor (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 5q22.1q22.2(111450863_111831481)x3 dn.**

En esta región hay 9 genes registrados en Ensembl, ninguno de ellos registrado en OMIM. Esta región no está descrita como polimórfica ni asociada a patología. Esta misma duplicación se ha encontrado en otro paciente de nuestra área que presentaba microsomía, discapacidad intelectual, dismorfias., aunque no hay evidencia de que esté relacionado con su fenotipo (Caso C00374, página 116). Además, hay casos similares en Decipher (chr5: 111478145_112026336), clasificados como VUS.

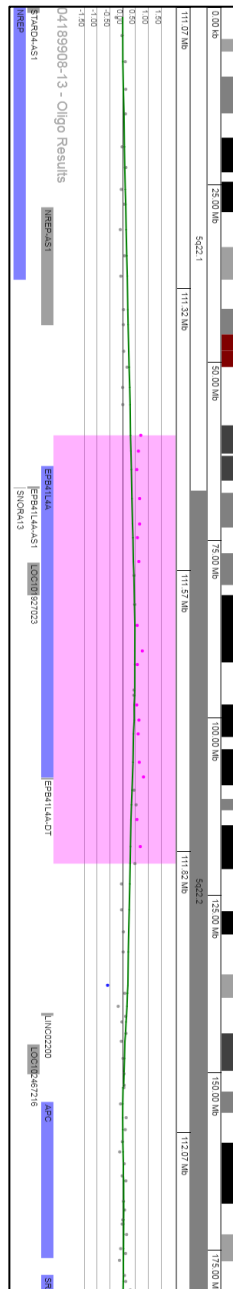


Figura 54. Detalle de la duplicación en 5q22.2 (chr5:111450863_111831481), caso C00126.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.5.2.3 Caso C00276

Se trata de una niña de 4 años de edad que presenta retraso psicomotor.

Se observa una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 5, citobanda 5q14.3, coordenadas chr5:83027696_85425359, de aproximadamente 2.397,66 Kb (**Figura 55**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 5q14.3(83027696_85425359)x1 pat.**

En esta región se encuentra un sólo gen OMIM (EDIL3). No hay descrita asociación entre patología y deleciones de esta región.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

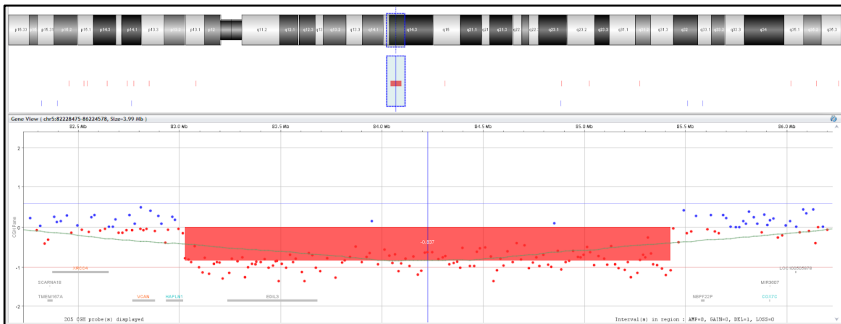


Figura 55. Detalle de la deleción en 5q14.3 (chr5:83027696_85425359), caso C00276.

4.1.5.2.4 Caso C00374

Se trata de un varón de 7 años de edad con microsomía, discapacidad intelectual y rasgos dismórficos.

Presenta 2 CNVs:

Una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 5, citobandas 5p15.2q22.2, coordenadas chr5:11423577_111831481, de aproximadamente 407,90 Kb (**Figura 56**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 5p15.2q22.2(11423577_111831481)x3**. No es posible realizar aCGH a su padre por lo que no se puede descartar herencia paterna o de novo.

En esta región hay 9 genes registrados en Ensembl, ninguno de ellos registrado en OMIM. Esta región no está descrita como polimórfica ni asociada a patología. Esta misma duplicación se ha encontrado en otro paciente de nuestra área que presentaba microsomía, discapacidad intelectual, dismorfias., aunque no hay evidencia de que esté relacionado con su fenotipo (Caso C00126, página, 114). Además, hay casos similares en Decipher (chr5: 111478145_112026336), clasificados como VUS.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

Una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 7, citobandas 7q31.32q32.1, coordenadas chr7:123627320_127363290, de aproximadamente 3.735,97 Kb (**Figura 57**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 7q31.32q32.1(123627320_127363290)x3 mat.**

En esta región se encuentran 12 genes registrados en Ensembl, 7 de ellos registrados en OMIM (GPR37, POT1, GRM8, GCC1, ARF5, PAX4, SND1). Esta región no está descrita como polimórfica ni asociada a patología.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

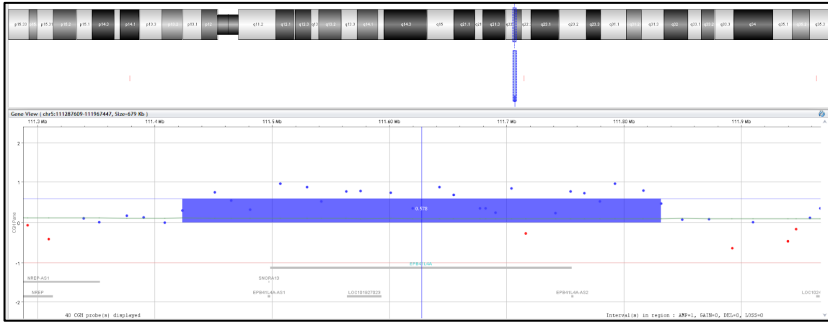


Figura 56. Detalle de la duplicación en 5p15.2q22.2 (chr5:11423577_111831481), caso C00374.

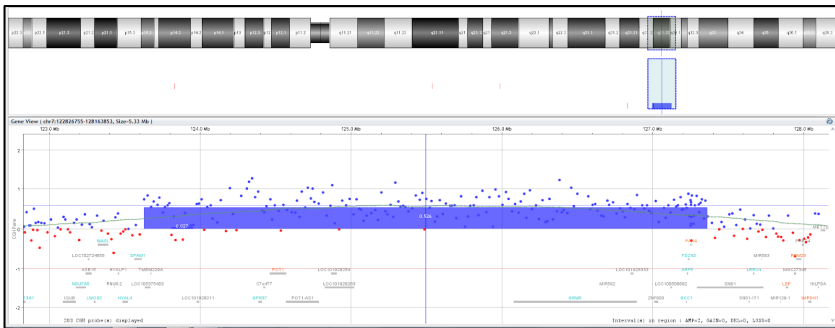


Figura 57. Detalle de la duplicación en 7q31.32q32.1 (chr7:123627320_127363290), caso C00374.

Este paciente también se nombra en la región de CNVs no recurrentes del cromosoma 7, en la página 135.

4.1.5.2.5 Caso C01427

Neonata de 3 días con retraso de crecimiento intrauterino.

Se observa una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 5, citobanda 5q22.2, coordenadas chr5:112086190_112165980, de aproximadamente 79,8 Kb (**Figura 58**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 5q22.2(112086190_112165980)x1 pat.**

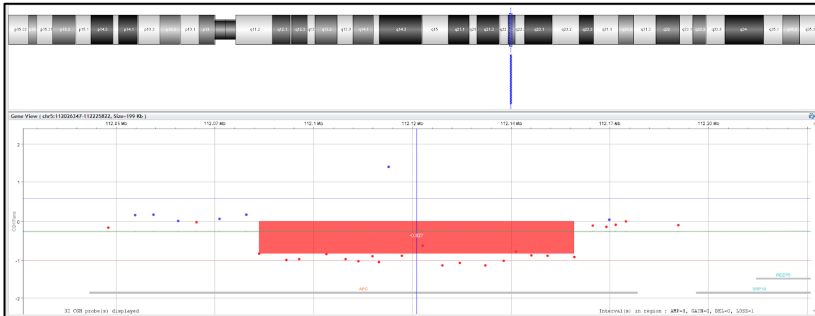


Figura 58. Detalle de la delección en 5q22.2 (chr5:112086190_112165980), caso C00276.

Se trata de una delección parcial del gen APC (exones 2 al 13) (Figura 59). Hay evidencia clara (score 3 de 3 ClinGen) entre haploinsuficiencia del gen APC y **poliposis adenomatosa familiar** (MIM#175100, ORPHA:733), tanto en su forma clásica como atenuada [127,128].

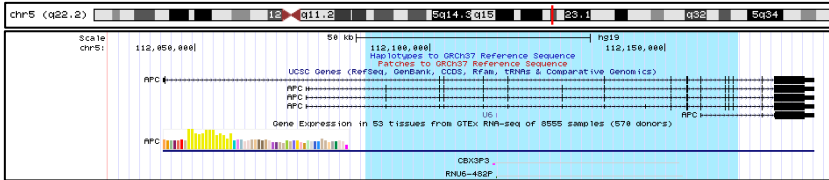


Figura 59. Detalle del gen APC, resaltando la región delecionada (en azul), que incluye exones 2-13, caso C01427. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Se trata de un síndrome de predisposición a cáncer colorrectal, caracterizado por la presencia múltiples de adenomas en la zona del recto y del colon. Presenta una penetrancia del 100% y menor en las formas atenuadas. En un 70% presentan historia familiar de pólipos colorrectales y cáncer. En esta paciente, antecedentes familiares por rama paterna de cáncer colorrectal.

Clasificación:	<u>PROBABLEMENTE</u>	<u>PATOGÉNICA</u>
	<u>(HALLAZGO INCIDENTAL).</u>	

4.1.5.2.6 Caso C01456

Varón de 8 años de edad que presenta retraso de lenguaje, alteraciones oftalmológicas y bajo dominio lectoescritura.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 5, citobanda 5q15, coordenadas chr5:92718667_93430350, de aproximadamente 711,7 Kb (**Figura 60**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 5q15(92718667_93430350)x1 dn.**

En esta región se encuentran 8 genes registrados en la base de datos Ensembl, 1 de ellos registrado en OMIM (NR2F1). Se ha descrito asociación entre variantes del gen NR2F1 (OMIM *132890) y el **Síndrome de atrofia óptica - discapacidad intelectual BOSCH-BOONSTRA-SCHAAF** (OMIM #615722, ORPHA:401777), caracterizado por discapacidad visual cerebral (DVC), alteraciones del nervio óptico y retraso del desarrollo [129–131]. En última revisión de ClinGen, concluyen que son necesarios más estudios para establecer la relación entre haploinsuficiencia y patología. Este caso apoya las publicaciones que muestran pacientes con Sd. BBS debido a deleciones del gen NR2F1[129–131].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

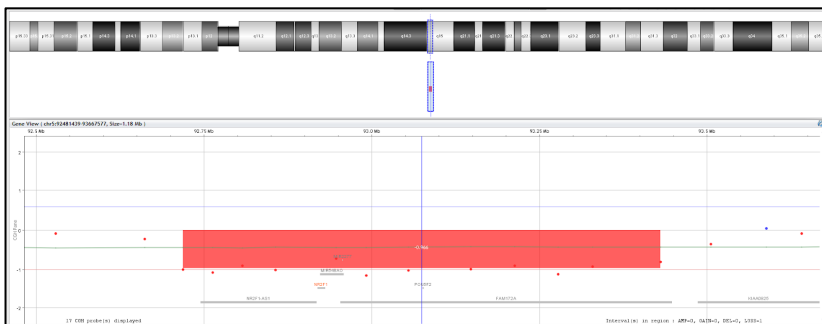


Figura 60. Detalle de la deleción en 5q15 (chr5:92718667_93430350), caso C01456.

Actividad científica

Caso presentado como comunicación en forma de póster:
(Ver Anexo 1)

European Human Genetics Conference celebrado en
Milán, del 16 al 19 de junio de 2018.

E-P08.22

Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome due to NR2F1 gene deletion

A. Repáraz-Andrade¹, C. Torreira Banzas¹, O. Blanco Barca², M. Blanco Pérez¹, A. Amado Puentes², C. Melcón Crespo², M. A. Andrade Olivie³, J. R. Fernández Lorenzo⁴.

¹ Genetics and Molecular Pathology. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)
² Neuropediatrics. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)
³ Head of Clinical Laboratory Department. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)
⁴ Head of Pediatrics Department. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)

4.1.6 Cromosoma 6

CASO	ISCN 2016	TIPO CNV	TAMANO (Kb)	CLASIFICACION
C00326	arr[GRCh37] 6q26(162519220_163126751)x3 mat	dup	607,53	LP
C00404	arr[GRCh37] 6q24.2q26(145511177_154393280)x3 dn	dup	8.882,10	LP

Tabla 14. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 6, ordenadas por número de caso.

4.1.6.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 6

4.1.6.1.1 Caso C00326

Niña de 5 años que presenta trastorno aprendizaje y macrosomía.

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 6, citobanda 6q26, coordenadas chr6:162519220_163126751, de aproximadamente 607,53 Kb (**Figura 61**), heredada por vía materna, con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 6q26(162519220_163126751)x3 mat**.

En esta región hay un sólo gen OMIM (PARK2). Hay descrita en la literatura asociación entre microdeleciones / microduplicaciones de PARK2 y alternaciones del desarrollo neurocognitivo y trastornos del espectro autista [132–136].

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGÉNICA</u> .
--

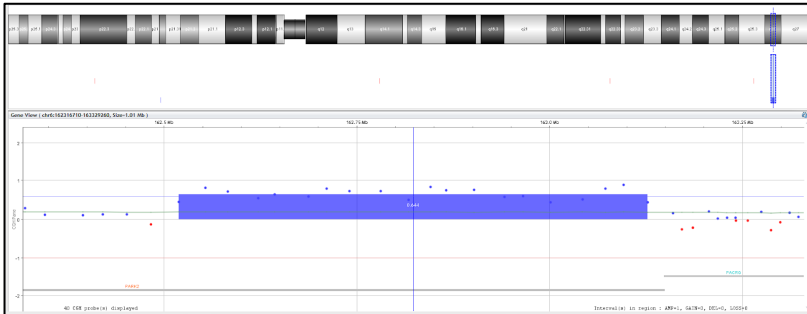


Figura 61. Detalle de la duplicación en 6q26 (chr6:162519220_163126751), caso C00326.

4.1.6.1.2 Caso C00404

Se trata de una chica de 14 años de edad que presenta discapacidad intelectual leve y cardiopatía.

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 6, citobandas 6q24.2q25.2, coordinadas chr6:145511177_154393280, de aproximadamente 8,882,10 Kb (**Figura 62**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 6q24.2q26(145511177_154393280)x3 dn.**

En esta región se encuentran 49 genes registrados en la base de datos Ensembl, 33 de ellos registrados en OMIM (EPM2A, FBXO30, SHPRH, GRM1, RAB32, STXBP5, SASH1, UST, TAB2, SUMO4, ZC3H12D, PPIL4, KATNA1, LATS1, NUP43, PCMT1, RAET1E, RAET1G, ULBP2, ULBP1, RAET1L, ULBP3, PPP1R14C, IYD, MTHFD1L, AKAP12, ESR1, SYNE1, VIP, FBXO5, MTRF1L, RGS17, OPRM1).

La trisomía parcial de 6q es una alteración poco frecuente. En la mayoría de los pacientes con trisomía parcial 6q, la duplicación

incluye desde el punto de corte proximal entre 6q21 y 6q26 hasta la banda terminal 6q27, estableciéndose unas características comunes que han sido denominadas **Síndrome de Duplicación 6q**: dismorfias faciales características, discapacidad intelectual, microcefalia y un amplio espectro de malformaciones (cerebrales, cardíacas, renales, urogenitales) [137–139].

La paciente presenta una duplicación de menor tamaño, tan sólo de las bandas 6q24.2q25.2, que no incluye la región terminal, aún así de 8,8 Mb. Ha sido descrita una paciente con una duplicación similar (aunque un poco mayor) con fenotipo leve de Síndrome de Duplicación 6q [140].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

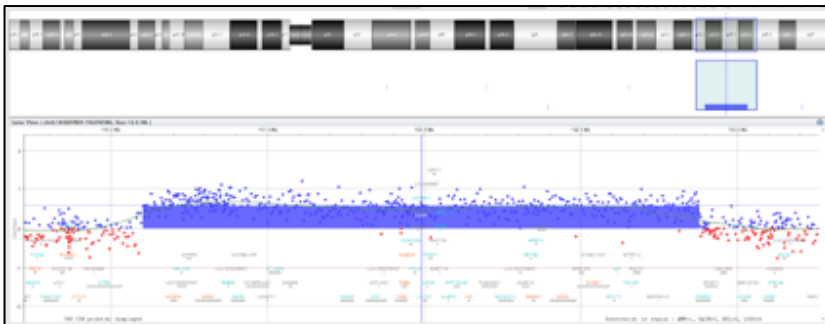


Figura 62. Detalle de la duplicación en 6q24.2q25.2 (chr6:145511177_154393280), caso C00404.

4.1.7 Cromosoma 7

CASO	ISCN 2016	TIPO CNV	TAMANO (Kb)	CLASIFICACION
C00135	arr[GRCh37] 7q11.23(72745047_74138460)x1 dn	del	1.393,41	P
C00251	arr[GRCh37] 7q11.23(73313852_74138460)x1	del	824,61	P
C00374	arr[GRCh37] 7q31.32q32.1(123627320_127363290)x3 mat	dup	3.735,97	VUS
C00993	arr[GRCh37] 7q11.23(72745047_74138459)x1 dn	del	1.393,41	P
C01423	arr[GRCh37] 7q11.23(72766313_74133332)x3 dn	dup	1.367,02	P
C01646	arr[GRCh37] 7q11.23(72766313_74133332)x1 dn	del	1.367,02	P
C01690	arr[GRCh37] 7p21.2p21.1(15173336_17254177)x3	dup	2.080,84	VUS
C01749	arr[GRCh37] 7q11.23(72766313_74133332)x3 dn	dup	1.367,02	P

Tabla 15. Listado de las alteraciones identificadas en el cromosoma 7, ordenadas por número de caso.

4.1.7.1 Delección región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)

Se trata de la región recurrente en el brazo largo del cromosoma 7, citobanda 7q11.23 (**Figura 63**), coordenadas chr7:72744455_74142510, de aproximadamente 1.398,05 Kb.

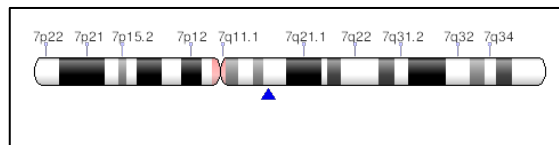


Figura 63. Localización de la región recurrente 7q11.23. Fuente: ClinGen.

En la serie de casos estudiados, en 6 de ellos se han identificado deleciones o duplicaciones de esta región, como se detalla en la **Tabla 16**.

CASO	Región recurrente	TIPO CNV	CLASIFICACIÓN
C00135	7q11.23 (incluye el gen ELN)	del	P
C00251	7q11.23 (incluye el gen ELN)	del	P
C00993	7q11.23 (incluye el gen ELN)	del	P
C01646	7q11.23 (incluye el gen ELN)	del	P
C01423	7q11.23 (incluye el gen ELN)	dup	P
C01749	7q11.23 (incluye el gen ELN)	dup	P

Tabla 16. Casos con deleciones o duplicaiciones de la región 7q11.23

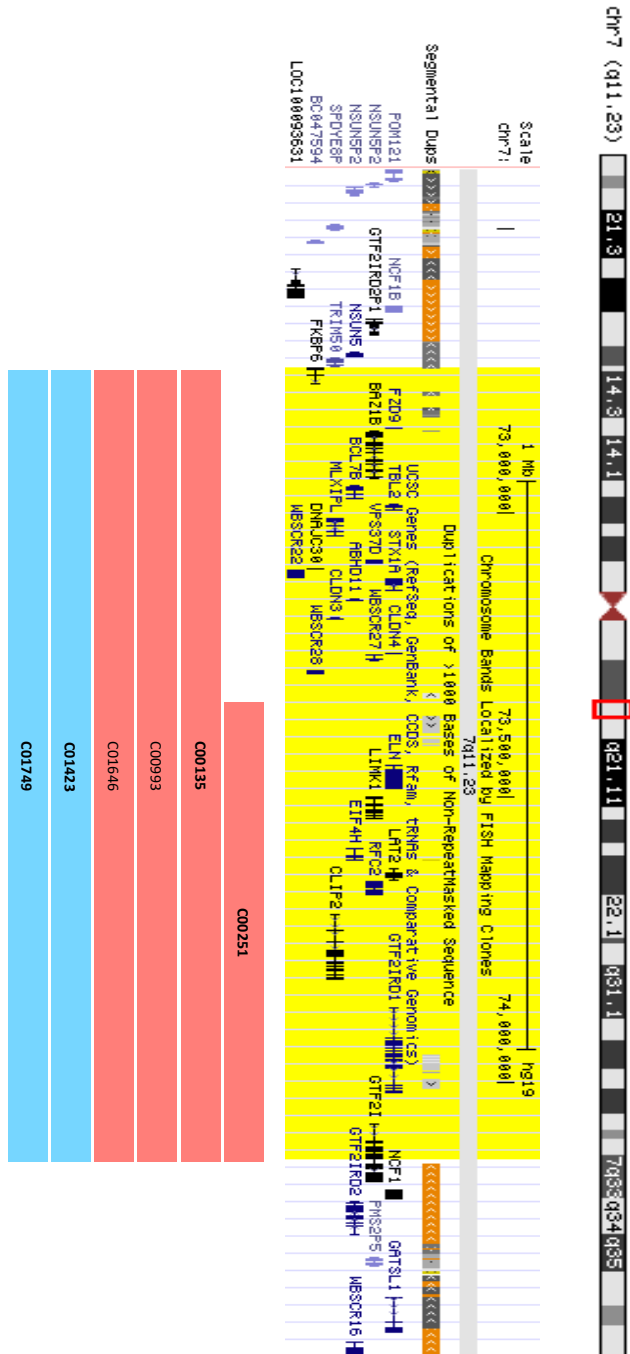


Figura 64. Detalle de la región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN) resaltada en amarillo. Los casos presentados con la delección recurrente aparecen en color rojo y aquellos que presentaban la duplicación en color azul. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

La delección región 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. de Williams-Beuren** (MIM #194050, ORPHA:904).

Es un trastorno del desarrollo que asocia una malformación cardíaca (con frecuencia la estenosis valvular supraaórtica, SVAS) en el 75 % de los casos, con retraso psicomotor, con una dismorfia facial característica y un perfil cognitivo y conductual específico [141].

4.1.7.1.1 Caso C00135

Se trata de un niño de 11 años de edad con retraso madurativo.

Presenta una delección intersticial heterocigota en el brazo largo el cromosoma 7, citobanda 7q11.23, coordenadas chr7:72745047_74138460, de aproximadamente 1.393,41 Kb (**Figura 65**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 7q11.23(72745047_74138460)x1 dn.**

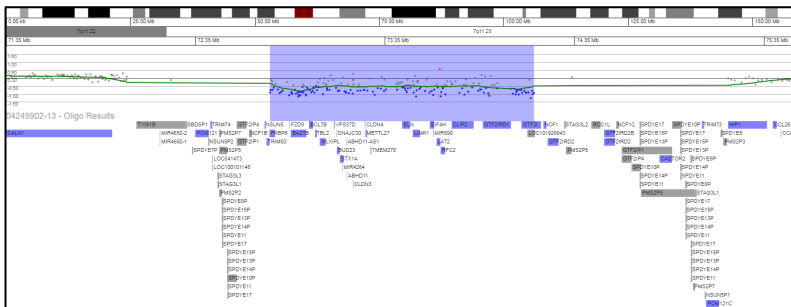


Figura 65. Detalle de la delección en 7q11.23 (chr7:72745047_74138460), caso C00135.

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)**, propia del Sd. de Williams-Beuren.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.7.1.2 Caso C00251

Se trata de una niña de 9 años de edad con fenotipo sugestivo de Sd. de Williams.

Presenta una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 7, citobanda 7q11.23, coordenadas chr7:73313852_74138460, de aproximadamente 824,61 Kb (**Figura 66**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]7q11.23(73313852_74138460)x1**. No es posible realizar aCGH a progenitores para estudiar modo de herencia.

Se trata de una **delección** de menor tamaño que la **región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)**, propia del Sd. de Williams-Beuren, que incluye el gen ELN y que presenta un fenotipo sugestivo de Sd. de Williams.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.7.1.3 Caso C00993

Se trata de una niña de 2 años de edad con fenotipo sugestivo de Sd. De Williams.

Presenta una delección intersticial heterocigota en el brazo largo el cromosoma 7, citobanda 7q11.23, coordenadas chr:72745047_74138460, de aproximadamente 1.393,41 Kb

(**Figura 67**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]7q11.23(72745047_74138460)x1 dn.**

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)**, propia del Sd. de Williams-Beuren.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.7.1.3.1 Caso C01646

Se trata de un niño de 2 meses de edad con estenosis de la rama pulmonar derecha, hipotonía axial y retraso madurativo.

Presenta una delección intersticial heterocigota en el brazo largo el cromosoma 7, citobanda 7q11.23, coordenadas chr:72766313_74133332, de aproximadamente 1.367,02 Kb (**Figura 68**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]7q11.23(72766313_74133332)x1 dn.**

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)**, propia del Sd. de Williams-Beuren.

Clasificación: PATOGÉNICA.

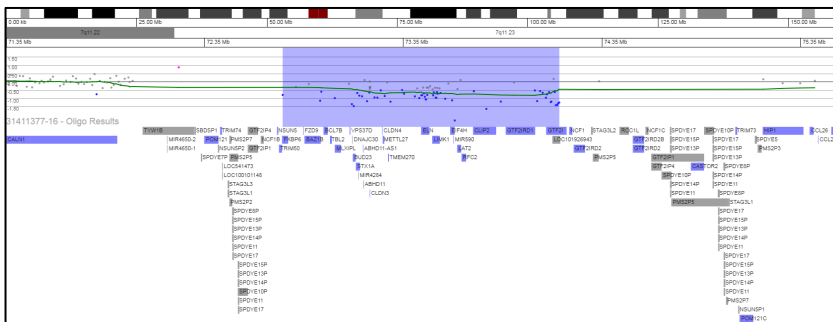


Figura 66. Detalle de la deleción en 7q11.23 (chr:73313852_74138460), caso C00251.

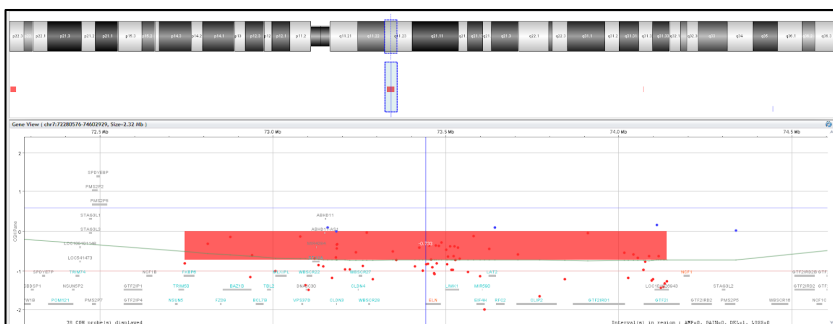


Figura 67. Detalle de la deleción en 7q11.23 (chr:72745047_74138460), caso C00993.

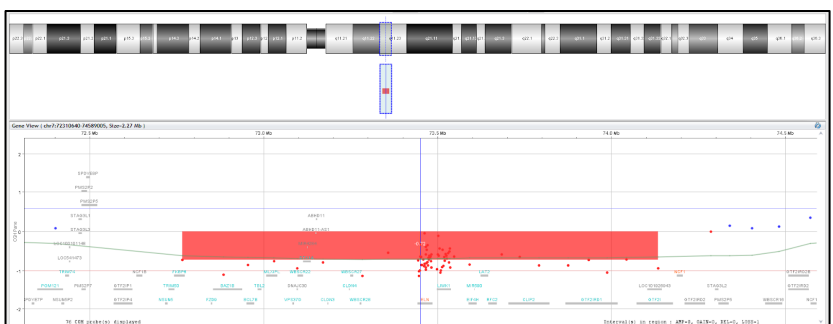


Figura 68. Detalle de la deleción en 7q11.23 (chr:72766313_74133332), caso C01646.

4.1.7.2 **Duplicación región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)**

Se trata de la región recurrente en el brazo largo del cromosoma 7, citobanda 7q11.23 (**Figura 63**), coordenadas chr7:72744455_74142510, de aproximadamente 1.398,05 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. de Duplicación de la región Williams-Beuren** (MIM #609757, ORPHA:96121).

Se trata de un síndrome caracterizado por un fenotipo altamente variable que incluye fenotipo característico (braquicefalia, frente amplia, cejas rectas, punta nasal amplia, surco nasolabial corto, labio superior delgado y asimetría facial), discapacidad intelectual (18%, borderline 20%), trastorno del espectro autista, TDAH, trastornos del habla (particularmente del lenguaje expresivo). Aproximadamente el 30% presentan una o más anomalías congénitas, y el 46% presenta dilatación de la aorta ascendente [141–145].

4.1.7.2.1 Caso C01423

Se trata de un varón de 9 años que presenta torpeza motora, rasgos compatibles con TEA y TDAH.

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo el cromosoma 7, citobanda 7q11.23, coordenadas chr:72766313_74133332, de aproximadamente 1.367,02 Kb (**Figura 69**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]7q11.23(72766313_74133332)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams)** (incluye gen **ELN**), propia del Sd. de duplicación de la región Williams-Beuren.

Clasificación: PATOGENICA.

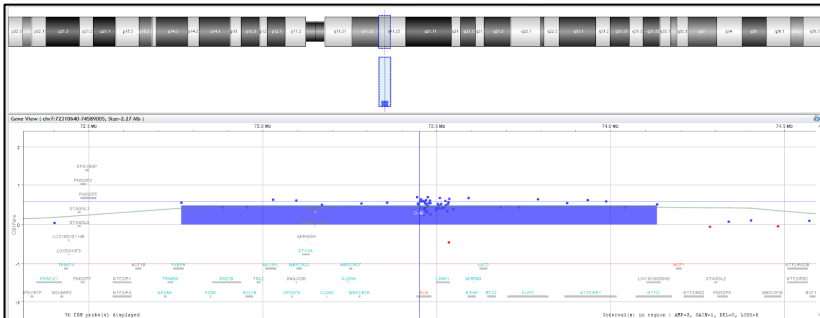


Figura 69. Detalle de la duplicación en 7q11.23 (chr:72766313_74133332), caso C01423.

4.1.7.2.2 Caso C01749

Varón de 3 años de edad con datos sugestivos TEA.

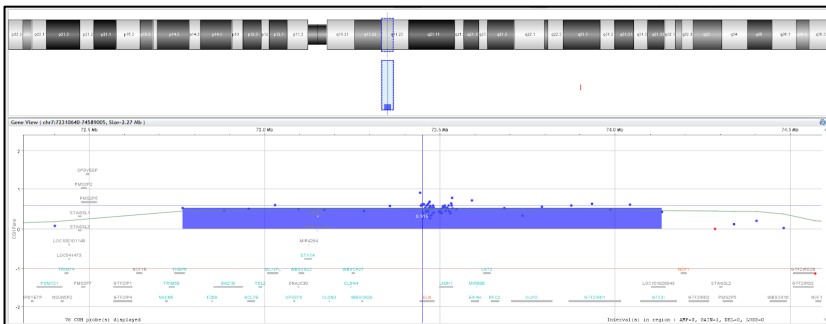


Figura 70. Detalle de la duplicación en 7q11.23 (chr:72766313_74133332), caso C01749.

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo el cromosoma 7, citobanda 7q11.23, coordenadas chr:72766313_74133332, de aproximadamente 1.367,02 Kb (**Figura 70**), no heredada de sus progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: arr[GRCh37]7q11.23(72766313_74133332)x3 dn.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 7q11.23 (Sd. Williams) (incluye gen ELN)**, propia del Sd. de duplicación de la región Williams-Beuren.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.7.3 CNVs no recurrentes en el cromosoma 7

4.1.7.3.1 Caso C00374

Ver descripción del caso en página 116, junto con su otra alteración en el cromosoma 5.

4.1.7.3.2 Caso C01690

Niña de 9 años de edad que presenta dificultad de aprendizaje.

Presenta una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 7, citobandas 7p21.2p21.1, coordenadas chr7:15173336_17254177, de aproximadamente 2.080,9 Kb (**Figura 71**), con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 7p21.2p21.1(15173336_17254177)x3**. No es posible realizar aCGH a progenitores para establecer modo de herencia.

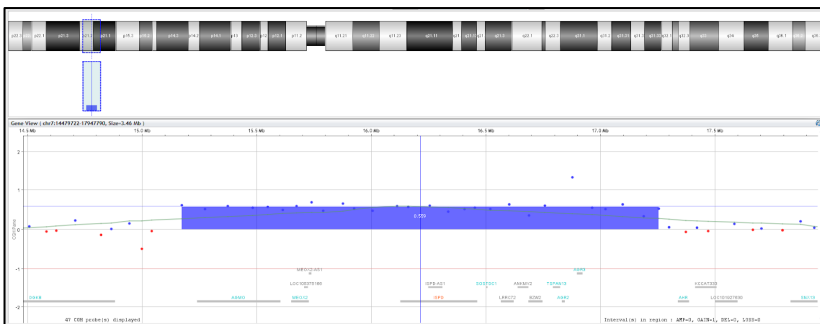


Figura 71. Detalle de la duplicación en 7p21.2p21.1 (chr7:15173336_17254177), caso C01690.

En esta región se encuentran 6 genes registrados en OMIM (AGMO, MEOX2, ISPD, SOSTDC1, TSPAN13 y AGR2). No

hay descrita en la literatura asociación entre duplicaciones o deleciones de esta región y patología y tampoco está descrita como variante de la normalidad.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.8 Cromosoma 8

4.1.8.1 Delección región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4)

Se trata de la región en el brazo corto del cromosoma 8, citobanda 8p23.1, coordinadas chr8:8100064_11766329, de aproximadamente 3.666,26 Kb (**Figura 72**).

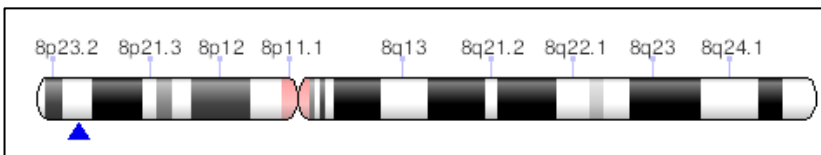


Figura 72. Localización de la región recurrente 8p23.1 (incluye GATA4).
Fuente: ClinGen.

Hay evidencia suficiente de que tanto su delección como su duplicación están asociadas a patología

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. de delección 8p23.1** (ORPHA:251071).

El síndrome de delección 8p23.1 implica una delección parcial del brazo corto del cromosoma 8 que da lugar a un peso bajo al nacer, déficit de crecimiento postnatal, déficit intelectual leve, hiperactividad, anomalías craneofaciales y defectos cardíacos congénitos.

4.1.8.1.1 Caso C0076

Varón de 8 meses de edad que presenta fenotipo peculiar, cardiopatía congénita.

Se identifican 2 grandes CNVs (**Figura 73**):

Presenta una deleción terminal heterocigota del brazo corto del cromosoma 8, citobandas 8p23.3p23.1, coordinadas chr8:11116_12478119, de aproximadamente 12.467,003 Kb (**Figura 74**), con fórmula según ISCN 2016: arr[GRCh37] 8p23.3p23.1(11116_12478119)x1.



Figura 73. Representación de las dos alteraciones detectadas en el paciente C0076. En azul está representada la duplicación y en rojo la deleción.

En esta región se encuentran 316 genes registrados en la base de datos Ensembl, 38 de ellos registrados en OMIM: FBXO25, DLGAP2, CLN8, MYOM2, CSMD1, MCPH1, ANGPT2, AGPAT5, DEFB1, DEFA6, DEFA4, DEFA1, DEF3, DEFA5, DEFB103B, SPAG11B, FAM90A17P, DEFB4A, CLDN23, MFHAS1, ERI1, PPP1R3B, TNKS, MSRA, PRSS55, RPL1, SOX7, PINX1, MTMR9, SLC35G5, FAM167A, BLK, GATA4, FDFT1, CTSB, USP17L2, FAM86B1 y FAM86B2.

La deleción de esta región de 12.467,003 Kb incluye la región recurrente de 3.666,265 Kb propia del Sd. Deleción 8p23.1 (incluye el gen GATA4) (ORPHA:251071) (**Figura 76**), un síndrome de microdeleción caracterizado por cardiopatía congénita (comunicaciones interauriculares e interventriculares), hernia diafragmática congénita, retraso de desarrollo y comportamiento característico impulsivo e hiperactivo [146,147]. La cardiopatía congénita es atribuible a

haploinsuficiencia del gen GATA4 [148]. Hasta la fecha, se describe en la literatura asociación con hernia diafragmática congénita en 4 casos [149].

Clasificación: PATOGÉNICA.

Presenta además una duplicación terminal heterocigota del brazo corto del cromosoma 20, citobandas 20p13p12.2, coordenadas chr20:0_10997219, de aproximadamente 10.997,2 Kb (**Figura 75**), con fórmula cromosómica según ISCN 2016: arr[GRCh37]20p13p12.2(0_10997219)x3.

En esta región se encuentran 231 genes registrados en la base de datos Ensembl, 72 de ellos registrados en OMIM: SOX12, NRSN2, TRIB3, RBCK1, TBC1D20, CSNK2A1, TCF15, SRXN1, SLC52A3, FAM110A, ANGPT4, RSPO4, SNPH, SDCBP2, FKBP1A, NSFL1C, SIRPB1, SIRPG, SIRP1, PDYN, STK35, TGM3, TGM6, SNRPB, TMC2, NOP56, MIR1292, IDH3B, CPXM1, VPS16, PTPRA, GNRH2, MRPS26, OXT, AVP, FASTKD5, DDRGK1, ITPA, C20orf194, ADAM33, SIGLEC1, HSPA12B, SPEF1, CENPB, AP5S1, MAVS, PANK2, MIR103A2, RNF24, SMOX, ADRA1D, PRNP, PRND, SLC23A2, TMEN230, PCNA, CDS2, PROKR2, GPCD1, CHGB, MCM8, FERMT1, BMP2, HAO1, TMX4, PLCB4, LAMP5, PAK5, SNAP25, MKKS, SLX4IP y JAG1. No hay un fenotipo claro asociado a la duplicación de estos genes, pero sin duda tendrá un papel causal en el fenotipo del paciente.

Clasificación: PATOGÉNICA.

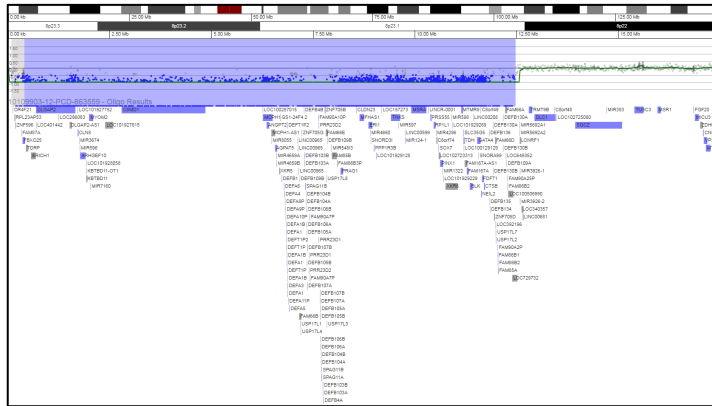


Figura 74. Detalle de la deleción terminal 8p23.3p23.1 (chr8:11116_12478119), caso C00076.

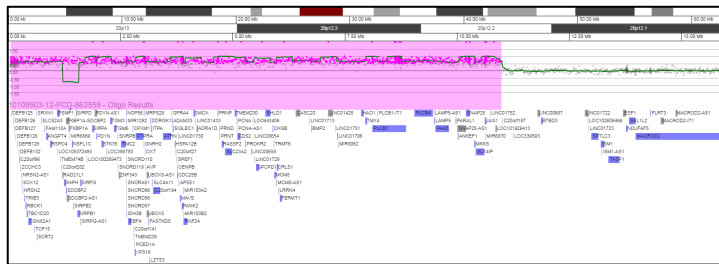


Figura 75. Detalle de la duplicación terminal 20p13p12.2 (chr20:0_10997219), caso C00076.

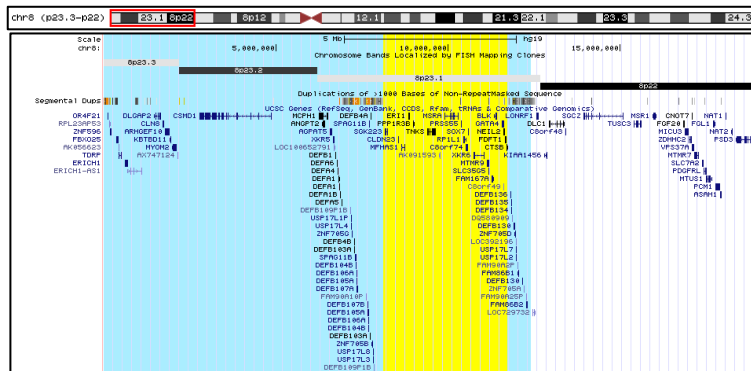


Figura 76. Detalle de la región terminal del cromosoma 8 delecionada en el paciente C00076 (en azul). En amarillo resaltada la región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4.). Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

La presencia de una deleción y una duplicación terminal en cromosomas distintos debe hacernos pensar en que se trata de una alteración en desequilibrio fruto de un reordenamiento equilibrado en alguno de los progenitores. Se realiza cariotipo al paciente y sus padres y se constata en su madre una traslocación aparentemente equilibrada entre el cromosoma 8 y el cromosoma 20, fórmula cromosómica 46,XX, t(8;20)(p23.1;p12) (**Figura 77**). En el cariotipo del paciente se establece que tiene un cromosoma 8 derivativo producto de esta reorganización materna con pérdida de material de cromosoma 8 y ganancia de 20, fórmula cromosómica 46,XY,der(8)t(8;20)(p23.1;p12)mat.

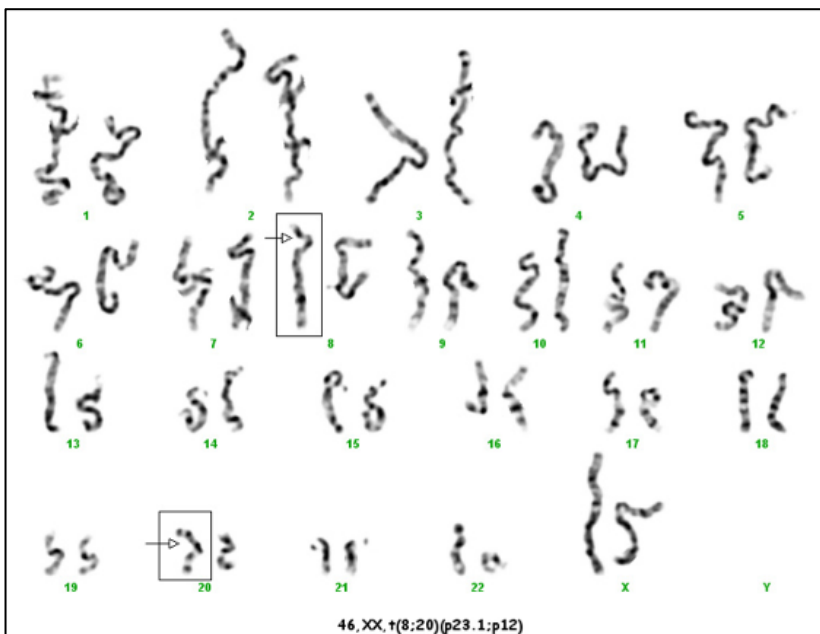


Figura 77. Cariotipo madre caso C0076, 46,XX,t(8;20)(p23.1;p12).

Caso comentado más adelante en la página 278, por la alteración terminal en el cromosoma 20.

4.1.8.1.1.1 Caso C01921

Niña 1 año de edad que presenta microcefalia y retraso psicomotor.

Presenta una deleción terminal del brazo corto del cromosoma 8, citobandas 8p23.3p23.1, coordinadas chr8:191530_10167943, de aproximadamente 9.976,4 Kb (**Figura 78**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 8p23.3p23.1(191530_10167943)x1**. No fue posible realizar aCGH y cariotipo a ambos progenitores para establecer modo de herencia.

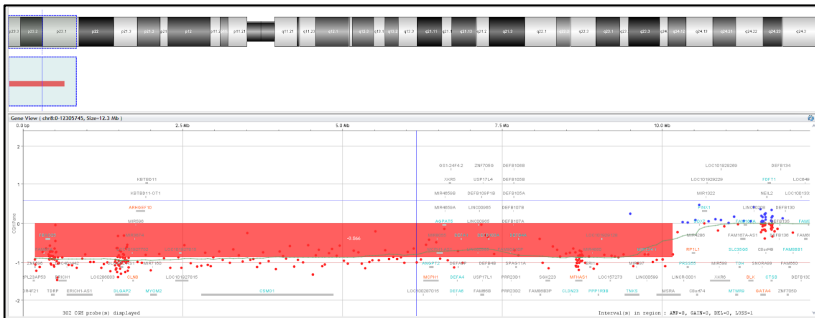


Figura 78. Detalle de la deleción en 8p23.3p23.1 (chr8:191530_10167943), caso C01921.

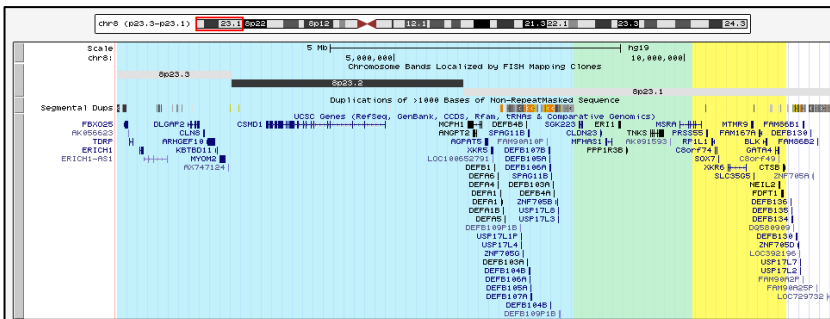


Figura 79. Detalle de la región terminal del cromosoma 8 delecionada en el paciente C01921 (en azul). En amarillo resaltada la región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4). Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

En esta región se encuentran 203 genes registrados en Ensembl, 24 de ellos registrados en OMIM (FBXO25, DLGAP2, CLN8,

MYOM2, CSMD1, MCPH1, ANGPT2, AGPAT5, DEFB1, DEFA6, DEFA4, DEFA1, DEFA3, DEFA5, DEFB103B, SPAG11B, FAM90A17P, DEFB4A, CLDN23, MFHAS1, ERI1, PPP1R3B, TNKS y MSRA).

Se trata de una delección terminal que incluye parte, pero no toda la región recurrente 8p23.1, sin incluir entre otros el gen GATA4 (**Figura 79**). El fenotipo vendrá condicionado al mantenerse la región GATA4, responsable de las malformaciones cardíacas.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.8.2 **Duplicación región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4)**

Se trata de la región en el brazo corto del cromosoma 8, citobanda 8p23.1, coordenadas chr8:8100064_11766329, de aproximadamente 3.666,26 Kb (**Figura 72**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. de duplicación 8p23.1** (ORPHA:251076).

El síndrome de duplicación 8p23.1 es una anomalía cromosómica poco frecuente, que resulta de la duplicación parcial del brazo corto del cromosoma 8, con un fenotipo altamente variable, que cursa con retraso del lenguaje, discapacidad intelectual, alteraciones del comportamiento, dismorfias faciales y malformaciones cardíacas [150–152].

4.1.8.2.1.1 Caso C00950

Varón 8 años de edad que presenta trastorno del lenguaje, trastorno del aprendizaje, y rasgos fenotípicos peculiares.

Se identifica una duplicación intersticial en el brazo corto del cromosoma 10, citobandas 8p23.2p23.1, coordenadas chr8:2433724_12467543, de aproximadamente 10.033,8 Kb (Figura 80), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 8p23.2p23.1(chr8:2433724_12467543)x3 dn.**

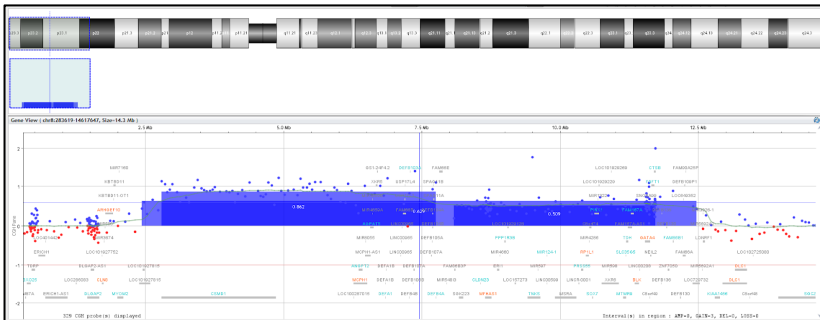


Figura 80. Detalle de la duplicación en 8p23.2p23.1 (chr8:2433724_12467543), caso C0950.

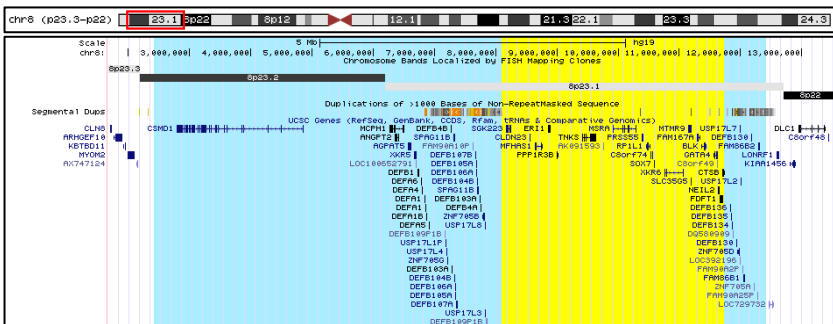


Figura 81. Detalle de la región del cromosoma 8 duplicada en el paciente C0950 (en azul). En amarillo resaltada la región recurrente 8p23.1 (incluye el gen GATA4.). Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

En esta región se encuentran 274 genes (Figura 81), de los cuales 39 están registrados en la base de datos OMIM (SOX7, CSMD1, AGPAT5, PRSS55, SLC35G5, ERI1, CKMT1B,

CATSPER2, FAM167A, MTMR9, SPAG11B, MSRA, CLDN23, DEFB4B, PINX1, FAM90A21P, PPIP5K1, FDFT1, STRC, FAM90A10P, TNKS, RP1L1, BLK, DEFA3, GATA4, DEFA5, MCPH1, CTSB, SPAG11A, NEIL2, DEFB103B, DEFA1B, DEFB4A, DEFA1, PPP1R3B, DEFB103A, ANGPT2, USP17L2, MFHAS1, DEFA4, LINC00599, DEFA6 y DEFB1).

La **duplicación** encontrada engloba la **región recurrente 8p23.1** (incluye el gen **GATA4**), asociada al Sd. Duplicación 8p23.1.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.8.3 CNVs no recurrentes en el cromosoma 8

4.1.8.3.1 Caso C00213

Niño de 1mes de edad con microcefalia, hipoprecimiento, hipotonía cervical y neutropenia.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 8, citobandas 8q22.2, coordenadas chr8:100109821_100554501, de aproximadamente 444,7 Kb (**Figura 82**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 8q22.2(100109821_100554501)x1 mat.**

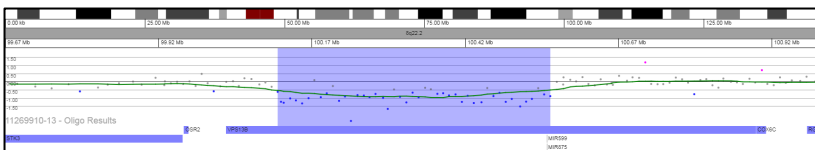


Figura 82. Detalle de la deleción en 8q22.2 (chr8:100109821_100554501), caso C00213.

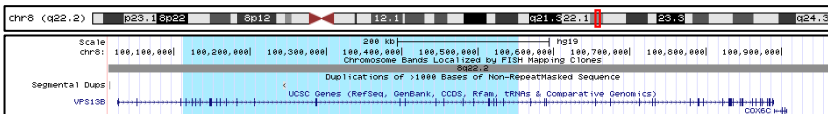


Figura 83. Detalle del gen VPS13B. En azul la región delecionada en el caso C00213, exones 5 al 30, de 62. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Se trata de una deleción parcial del gen VPS13B (exones 5-30 de 62) (**Figura 83**). Se trata de un gen cuya haploinsuficiencia está asociada al **Sd. Cohen** (MIM #216550, ORPHA:193), un síndrome autosómico recesivo muy infrecuente caracterizado por microcefalia, rasgos faciales característicos, hipotonía, déficit intelectual no progresivo, miopía y distrofia de la retina, neutropenia y obesidad truncal y del que se han descrito casos debido a deleciones del gen VPS13B [153,154].

Esta deleción ha sido previamente reportada como VUS en ClinGen (nssv13655672).

Para nosotros su clasificación es PATOGÉNICA (patología recesiva).

Al ser el fenotipo del paciente compatible con el Sd. Cohen, y tratarse de una patología con patrón de herencia autosómico recesivo, se secuenció el gen VPS13B en él y su padre en busca de otra alteración.

Tanto el paciente como su padre son portadores en hemicigosis de la delección **NM_017890.4(VPS13B):c.6122-?_6529+?del, p.(Ala2041_Pro2176del)**.

Los resultados obtenidos en el presente estudio junto con la delección detectada mediante CGH son compatibles con el síndrome de Cohen.

4.1.8.3.2 Caso C00925

Varón de 12 años con discapacidad intelectual, cariotipo realizado en 2008 con fórmula cromosómica 46,XY,add(8)(p23.3).

Se identifican 2 CNVs:



Figura 84. Representación de las dos alteraciones presentes en el caso C0925. La deleción se representa de color azul, y la deleción de color rojo.

Una deleción terminal heterocigota del brazo corto del cromosoma 8, citobanda 8p23.3, coordenadas chr8:228758_1848661, de aproximadamente 1.619,9 Kb (**Figura 85**), con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 8p23.3(228758_1848661)x1**.

En esta región se encuentran 4 genes registrados en OMIM (FBXO25, DLGAP2, CLN8 y ARHGEF10).

Clasificación: **PATOGÉNICA**.

Una duplicación terminal heterocigota del brazo largo del cromosoma 12, citobandas 12q24.31q24.33, coordenadas chr12:121398507_133742594, de aproximadamente 12.344,1 Kb (

Figura 86), fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 12q24.31q24.33(121398507_133742594)x3**.

En esta región se encuentran 147 genes, 75 registrados en la base de datos OMIM (OASL, P2RX7, P2RX4, CAMKK2, ANAPC5, RNF34, KDM2B, ORAI1, TMEM120B, SETD1B, HPD, PSMD9, BCL7A, MLXIP, IL31, B3GNT4, DIABLO, VPS33A, CLIP1, ZCCHC8, KNTC1, HCAR2, HCAR3, HCAR1, DENR, CCDC62, HIP1R, VPS37B, ABCB9, ARL6IP4, PITPNM2, MPHOSPH9,

C12orf65, CDK2AP1, SBNO1, KMT5A, RILPL2, RILPL1, EIF2B1, GTF2H3, TCTN2, ATP6V0A2, DNAH10, FAM101A, NCOR2, SCARB1, UBC, BRI3BP, THRIL, AACS, SLC15A4, TMEM132D, FZD10, PIWIL1, RIMBP2, STX2, RAN, ADGRD1, SFSWAP, MMP17, ULK1, PUS1, EP400, NOC4L, GALNT9, P2RX2, POLE, PGAM5, ANKLE2, GOLGA3, CHFR, ZNF26, ZNF140, ZNF10, ZNF268).

Clasificación: PATOGÉNICA.

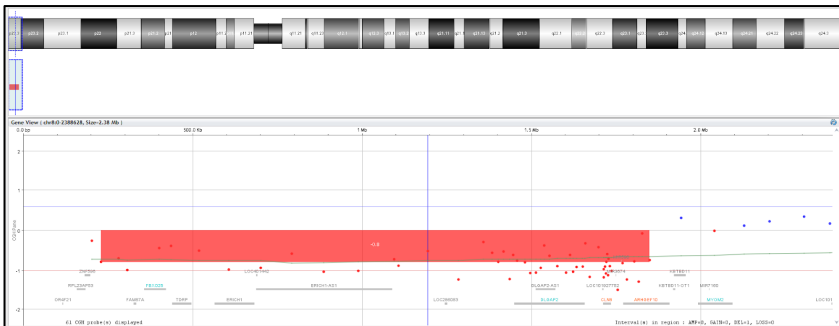


Figura 85. Detalle de la deleción terminal en 8p23.3 (chr8:228758_1848661), caso C00925.

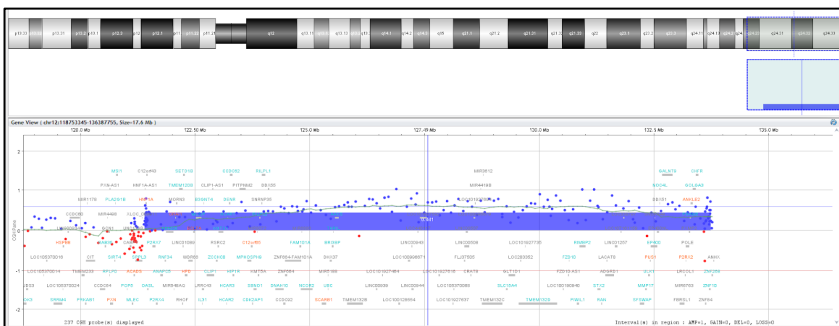


Figura 86. Detalle de la deleción terminal en 12q24.31q24.33 (chr12:121398507_133742594), caso C00925.

Este resultado implica que el cariotipo del año 2008 era incorrecto (aunque inapreciable en el cariotipo debido al tamaño de la deleción terminal en 8p). Este hallazgo es compatible con

un desequilibrio cromosómico (delección y duplicación terminal de dos cromosomas), (**Figura 84**), por lo tanto, un cromosoma derivativo **46,XY,der(8)t(8;12)(p23.3;p24.31)** (**Figura 87**) heredado de un progenitor portador de una traslocación equilibrada que incluya a los cromosomas 8 y 12.

Sólo había sido posible en su momento realizar cariotipo a su madre, con resultado normal (46,XX) por lo que no se puede descartar que el padre fuera portador de una traslocación t(8;12).

Paciente comentado también en la página 167, en CNVs no recurrentes del cromosoma 12.

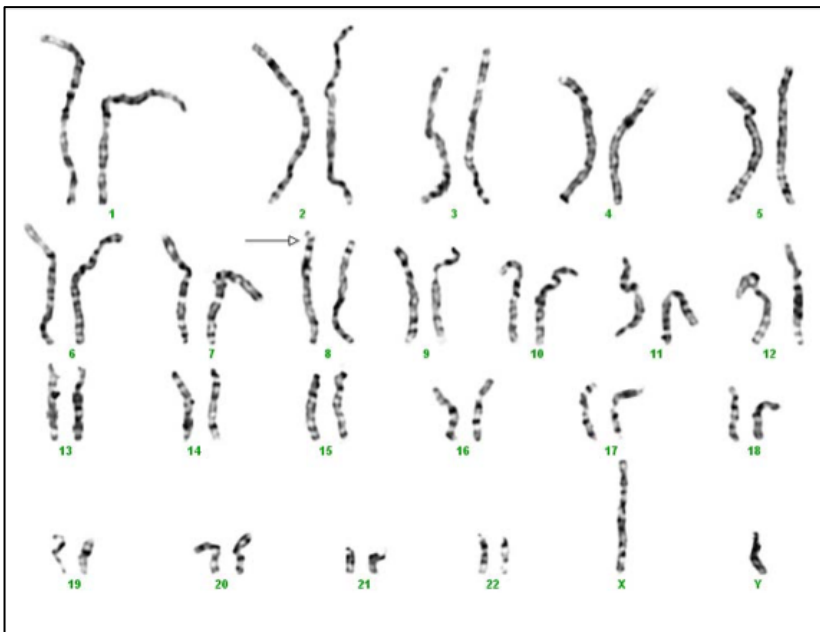


Figura 87. Cariotipo caso C00925, 46,XY,add(8)(p23.3).

4.1.8.3.3 Caso C02016:

Varón 2 años que consulta por trastorno del neurodesarrollo, talla baja.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 8, citobanda 8p23.2, coordenadas chr8:4069370_5019118, de aproximadamente 949,7 Kb (**Figura 88**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]8p23.2(4069370_5019118)x1**. No es posible realizar aCGH a ambos progenitores para establecer modo de herencia.

En esta región se encuentran 6 genes registrados en la base de datos Ensembl, sólo 1 registrado en OMIM (CSMD1). Se trata de una deleción que incluye parcialmente al gen CSMD1 (exones 1 al 3 de 69), como se puede ver en la **Figura 89**.

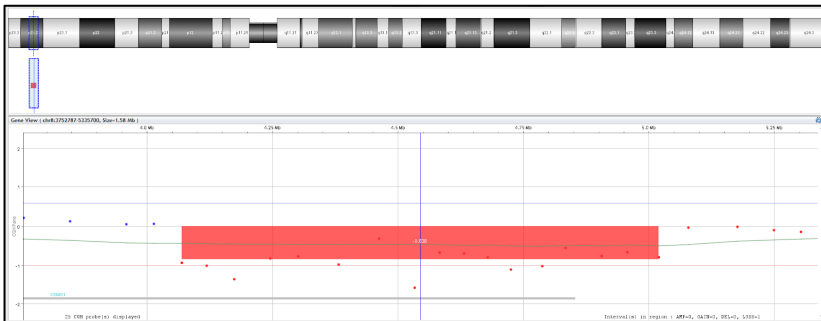


Figura 88. Detalle de la deleción en 8p23.2 (chr8:4069370_5019118), caso C02016.

Hay poca evidencia de patogenicidad de la haploinsuficiencia del gen CSMD1 (score 1 de 3 ClinGen). Hay una publicación [155] que asocia deleciones parciales del gen CSMD1 en 3 pacientes con trastornos del neurodesarrollo, aunque no hay evidencia clara de que así sea.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

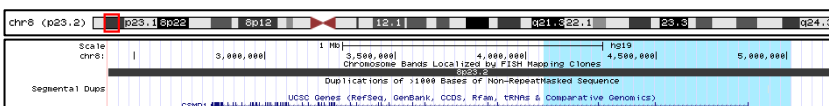


Figura 89. Detalle del gen CSMD1. En azul la región delecionada en el caso C020136, exones 1 al 3, de 69. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.9 Cromosoma 9

4.1.9.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 9

4.1.9.1.1 Caso C00077

Niña 3 años que presenta dismorfias faciales y retraso psicomotor.

Se identifican dos alteraciones a nivel del brazo largo del cromosoma 9:

Una duplicación terminal del brazo largo del cromosoma 9, citobanda 9q34.3, coordenadas chr: 140553062_141118540, de aproximadamente 565,48 Kb (**Figura 90**, en azul), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 9q34.3(140553062_141118540)x3 dn.**

Una deleción contigua subtelomérica heterocigota del brazo largo del cromosoma 9, citobanda 9q34.3, coordenadas chr9:140229206_140553062, de aproximadamente 323,9 Kb (**Figura 90**, color rojo), no hereda de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 9q34.3(140229206_140553062)x1dn.**

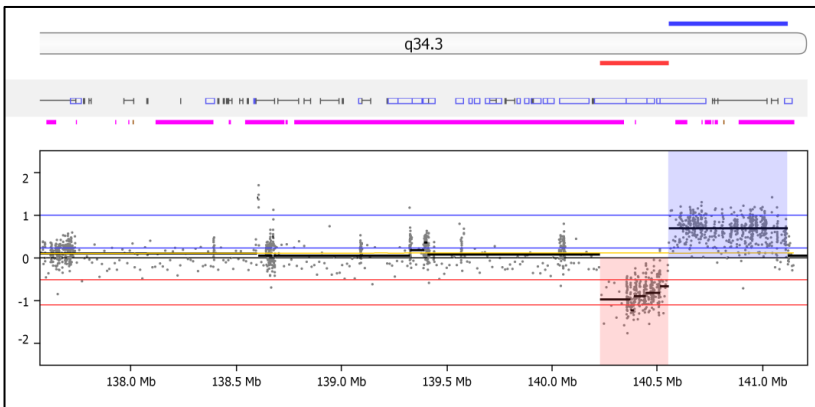


Figura 90. Detalle de la duplicación terminal (azul) en y deleción contigua (rojo) en 9q34.3, caso C00077.

La deleción de la región subtelo mérica 9q34.3, incluyendo el gen EHMT1 (Figura 91) se asocia al **Sd. Kleefstra** (MIM #610253, ORPHA:96147), caracterizado por retaso del desarrollo severo, dificultad en el aprendizaje, hipotonía, microcefalia, cardiopatía congénita (especialmente defectos conotruncales), convulsiones (alrededor del 30%) y gestos faciales característicos. Los rasgos craneofaciales incluyen cejas arqueadas con sinofridia, hipertelorismo, nariz corta con narinas antevertidas, apariencia de boca abierta y lengua protuyente. El gen EHMT1 parece ser responsable de los rasgos craneofaciales, microcefalia, hipotonía y retraso del desarrollo [129–132].

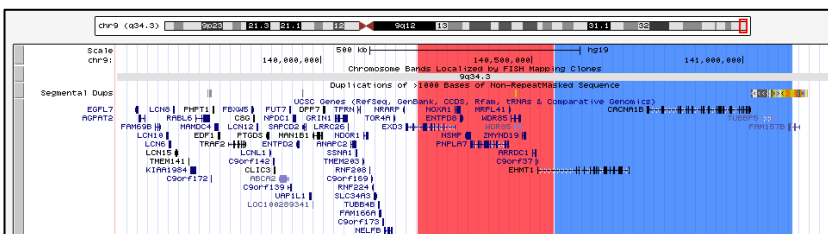


Figura 91. Representación de la región terminal 9q4.33, en rojo la región delecionada y en azul la duplicada, caso C0077. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Hay casos descritos en la literatura de síndrome de delección 9q subtelomérica con fenotipo similar al del paciente. En este caso el fenotipo probablemente esté causado tanto por la delección como por la duplicación (trisomía parcial) de la región terminal del cromosoma 9.

Clasificación: PATOGENÍCAS.

4.1.9.1.2 Caso C00208

Varón 2 años con rasgos TEA.

Se identifica una duplicación en el brazo largo del cromosoma 9, citobanda 9q33.1, coordenadas chr9:119441426_119721232, de aproximadamente 279,8 Kb (**Figura 92**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 9q33.1(119441426_119721232)x1**: Sólo se realiza aCGH a su madre por lo que no podemos confirmar herencia paterna o de novo.

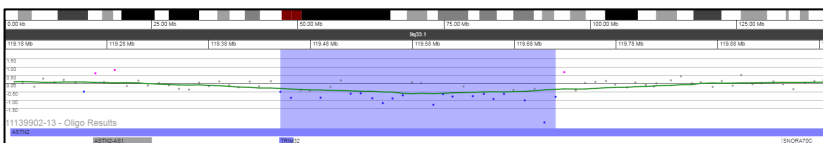


Figura 92. Detalle de la duplicación en 9q33.1 (chr9:119441426_119721232), caso C00208.

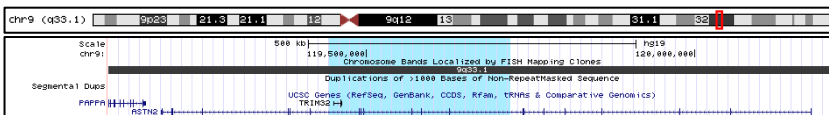


Figura 93. Detalle de los genes ASTN2 y TRIM2. En azul la región delecionada en el caso C0208, exones 10-16. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

En esta región se encuentran 2 genes registrados en OMIM: ASTN2 y TRIM32. Se trata de una delección parcial del gen ASTN2 (exones 10-16 de 22) y delección completa del gen TRIM32 (**Figura 93**).

Está descrita asociación entre deleciones de la región 9q33.1 con TEA por disrupción de los genes ASTN2/TRIM32 [156].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.9.1.3 Caso C00237

Varón 8 años. Miopatía de probable causa criptogénica (fenotipo morfológico y conductual peculiar).

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 9, citobanda 9q34.11, coordenadas chr9:131230446_131756557, de aproximadamente 526,11 Kb (**Figura 94**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 9q34.11(131230446_131756557)x1 dn.**

En esta región se encuentran 26 genes registrados en la base de datos Ensembl, 13 de ellos registrados en OMIM (ODF2, GLE1, SPTAN1, WDR34, SET, PKN3, TBC1D13, ENDOG, SPOUT1, KYAT1, LRRC8A, DOLK y NUP188). Registrados casos tanto en ClinGen como en Decipher etiquetadas como patogénicas. Hay descrita asociación entre deleciones del gen SPTAN1 y **encefalopatía epiléptica infantil precoz** (OMIM #613477), caracterizada por crisis epilépticas generalizadas y discapacidad intelectual [157–159].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.9.1.4 Caso C00585

Varón 9 años que presenta TDAH, tics, dedos en resorte, talla baja.

Presenta una duplicación subtelo mérica del brazo largo del cromosoma 9, citobanda 9q34.3, coordenadas chr9:140788788_141005514, de aproximadamente 216,73 Kb (**Figura 95**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 9q34.3(140788788_141005514)x3 mat.**

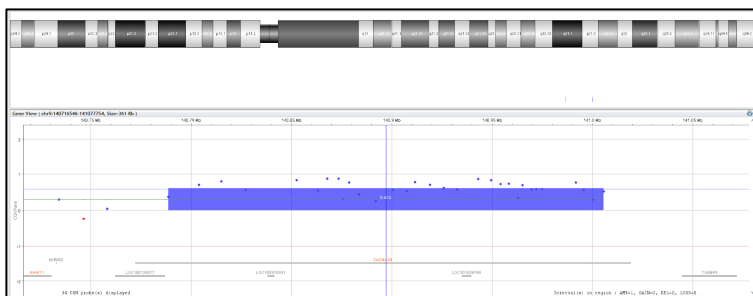


Figura 95. Detalle de la duplicación en 9q34.3 (chr9:140788788_141005514), caso C00585.

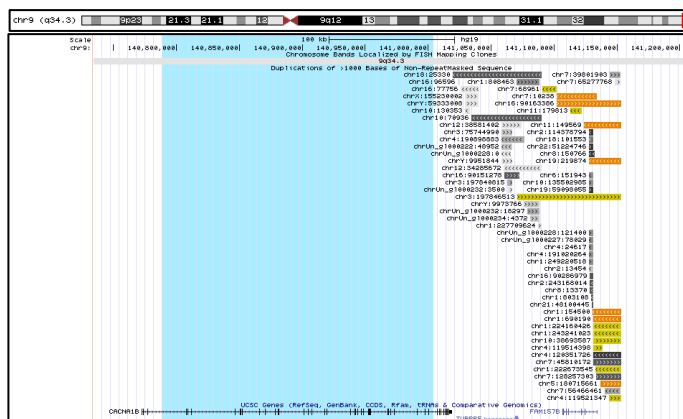


Figura 96. Detalle del gen CACNA1B. En azul la región deletcionada en el caso C00585, exones 10-16. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

En esta región se encuentra sólo el gen OMIM CACNA1B. Se trata de una duplicación parcial, exones 4-38 de 46 (**Figura 96**). Hay descrita relación entre mutaciones del gen CACNA1B y Distrofia 23 (MIM #614860, ORPHA:420492), distonía cervical de inicio en el adulto, así como también deleciones/duplicaciones de CACANA1B han sido relacionadas con trastornos del neurodesarrollo, aunque no hay evidencia clara [160–162]. Casos similares en Decipher y ClinGen han sido reportados como VUS.

Clasificación: <u>VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.</u>

4.1.10 Cromosoma 11

4.1.10.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 11

4.1.10.1.1 Caso C00125

Niña 7 años que presenta microcefalia, dificultad de aprendizaje, TDAH.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 11, citobanda 11p15.2, coordenadas chr11:14515447_14696597, de aproximadamente 181,15 Kb (**Figura 97**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]11p15.2(14515447_14696597)x1 dn.**

En esta región se encuentran 5 genes registrados en la base de datos Ensembl, 3 de ellos registrados en OMIM (COPB1, PSMA1, PDE3B). No descrita en la literatura como polimorfismo ni como causal.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.
--

4.1.10.1.2 Caso C00307

Varón 6 años que presenta dismorfias y retraso del aprendizaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 11, citobanda 11p11.2, coordenadas chr11:47154868_47566131, de aproximadamente 411,26 Kb (**Figura 98**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula

según ISCN 2016: **arr[GRCh37]
11p11.2(47154868_47566131)x1 dn.**

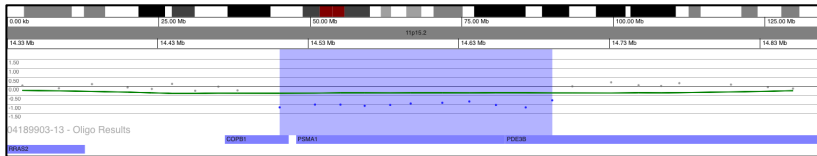


Figura 97. Detalle de la deleción en 11p15.2 (chr11: 14515447_14696597), caso C00125.

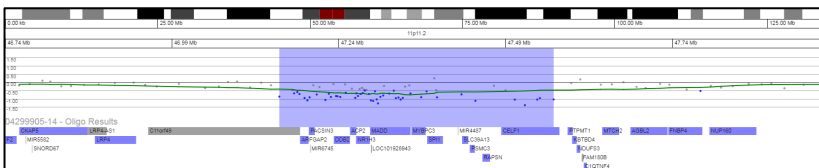


Figura 98. Detalle de la deleción en 11p11.2 (chr11:47154868_47566131), caso C00307.

En esta región se encuentran 24 genes registrados en Ensembl, 10 de ellos registrados en OMIM (ARFGAP2, PACSIN3, DDB2, ACP2, NR1H3, MYBPC3, SPI1, SLC39A13, PSMC3 y RAPSN).

Hay un caso registrado en ClinGen con una deleción similar y fenotipo de retraso global del desarrollo (nssv1604669). Hay clara asociación entre haploinsuficiencia del gen MYBPC3 y Miocardiopatía Hipertrófica [163–167], aunque no hay descritos casos de pacientes con deleción completa de MYBPC3 con CNV de mayor tamaño y fenotipo de miocardiopatía.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.10.1.3 Caso C00563

Varón 13 años con discapacidad intelectual y presencia en cariotipo de marcador cromosómico de origen desconocido en mosaico: 47,XY,+mar[46]/46,XY[4] (**Figura 100**).

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 11, citobanda 11q12.1, coordenadas chr11:55896790_59314451, de aproximadamente 3.417,7 Kb (**Figura 99**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 11q12.1(55896790_59314451)x3 dn.**

En esta región hay 183 genes registrados en la base de datos Ensembl, 31 de ellos registrados en OMIM: LRRC55, APLNR, TNKS1BP1, SSRP1, P2RX3, PRG3, PRG2, RTN4RL2, SLC43A1, TIMM10, SMTNL1, UBE2L6, SERPING1, MIR130A, YPEL4, CLP1, ZDHHC5, MED19, TMX2, SELENOH, CTNND1, LPXN, CNTF, GLYAT, GLYATL2, GLYATL1, FAM111B, FAM111A, DTX4, MPEG1 y OR5AN1).

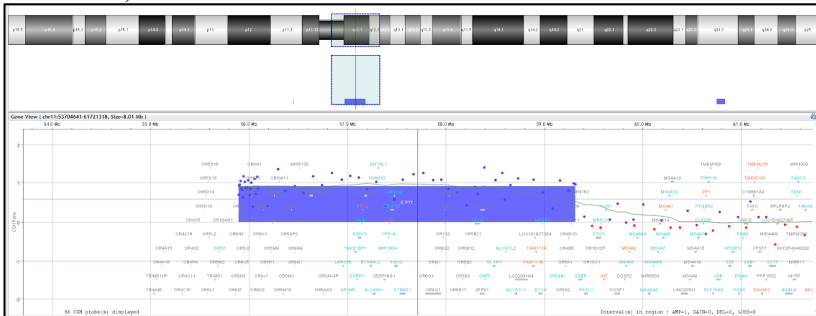


Figura 99. Detalle de la duplicación en 11q12.1 (chr11:55896790_59314451), caso C00563.

Esta duplicación podría explicar el origen del marcador extracromosómico hallado en el cariotipo.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

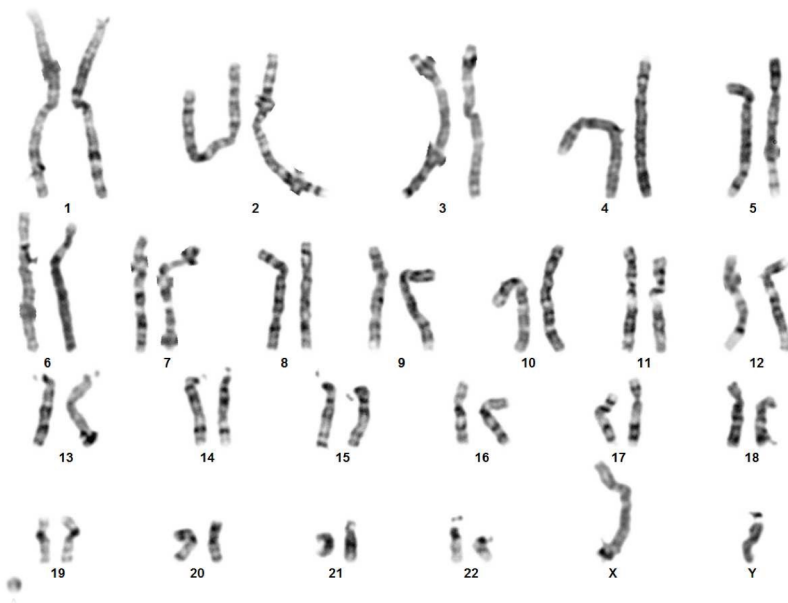


Figura 100. Cariotipo caso C00563, 47,XY,+mar[46]/46,XY[4].

4.1.10.1.4 Caso C01869

Niña de 11 años que presenta obesidad y discapacidad intelectual.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 11, citobandas 11p14.2p14.1, coordinadas chr11:26532552_29062204, de aproximadamente 2529,7 Kb (**Figura 101**), con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 11p14.2p14.1(26532552_29062204)x1**. No ha sido posible realizar aCGH a progenitores para estudiar modo de herencia.

Se encuentran delecionados los siguientes genes registrados en OMIM: ANO3 (deleción parcial, exones 7-28/28), MUC15, SLC5A12, FIBIN, BBOX1, CCDC34, LGR4, LIN7C, BDNF-AS, BDNF, KIF18A y MIR610.

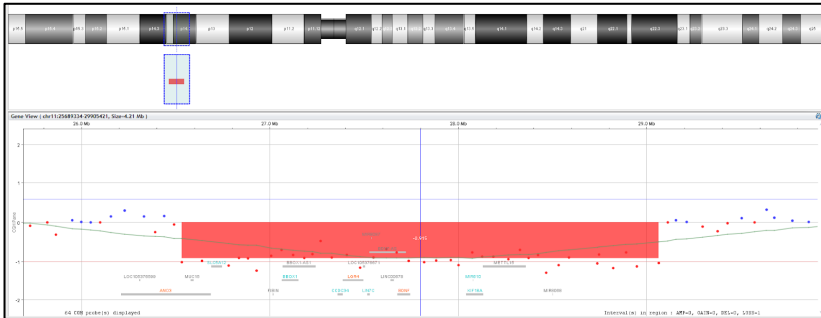


Figura 101. Detalle de la deleción en 11p14.2p14.1 (chr11:26532552_29062204), caso C01869.

La haploinsuficiencia (deleción o mutación) del gen BDNF se ha relacionado en múltiples artículos con obesidad, pero sólo hay 2 artículos que la relacionan con obesidad y trastornos del neurodesarrollo (uno de ellos con una deleción similar a la que presenta la paciente) [168,169]. La deleción encontrada puede justificar el fenotipo que presenta.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.11 Cromosoma 12

4.1.11.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 12

4.1.11.1.1 Caso C00145

Varón 12 años que presenta rasgos TEA y malformación congénita ORL (hipoplasia nervios coclear izquierdo, facial izquierdo, vestibulares).

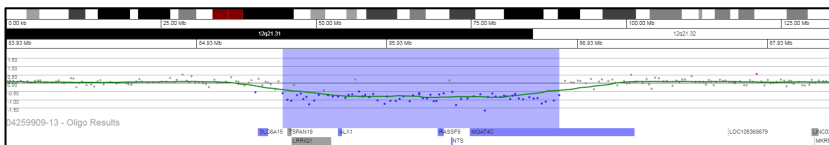


Figura 102. Detalle de la deleción en 12q21.21q21.32 (chr12:85383771_86838854), caso C00145.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 12, citobandas 12q21.21q21.32, coordenadas chr12:85383771_86838854, de aproximadamente 1.454 Kb (**Figura 102**), con fórmula cromosómica **arr[GRCh37] 12q21.31q21.32(85383771_86838854)x1**. No es posible realizar estudio de progenitores.

En esta región se encuentran 13 genes registrados en Ensembl, 3 de ellos registrados en OMIM (ALX1, RASSF9 y NTS). No está descrita como asociadas a patología ni como polimorfismo.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.11.1.2 Caso C00304

Varón 10 años que presenta discapacidad intelectual leve y dismorfias.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota del brazo corto del cromosoma 12, citobanda 12p12.1, coordenadas chr12:24099480_24494670, de aproximadamente 395,19 Kb (**Figura 103**), no heredada de progenitores (de novo) y fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 12p12.1(24099480_24494670)x1 dn.**

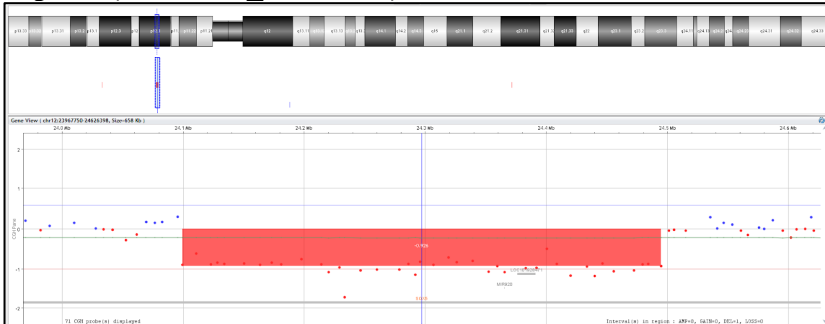


Figura 103. Detalle de la deleción en 12p12.1(chr12:24099480_24494670), caso C00304.

Se trata de una deleción parcial del gen SOX5 (exón 1 de 15), como se puede ver en la **Figura 104**. Está descrita asociación entre haploinsuficiencia del gen SOX5 y el **Sd. Lamb-Shaffer** (MIM #616803, ORPHA:313884), caracterizado por retraso del desarrollo, retraso del lenguaje, alteraciones del comportamiento y leves dismorfias [170–172].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

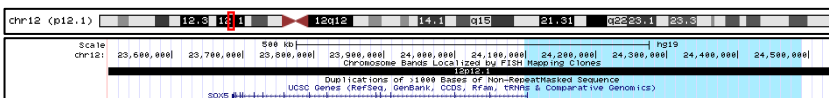


Figura 104. Detalle de la deleción del caso C00304 (en azul). Se puede ver como afecta sólo al exón 1 del gen SOX5. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.11.1.3 Caso C00803

Neonato varón de 2 días de edad que presenta un fenotipo peculiar.

Se identifican 2 CNVs patogénicas:

Una duplicación terminal heterocigota del brazo corto del cromosoma 12, citobandas 12p13.33p13.1, coordinadas chr12:190462_12868293, de aproximadamente 12.677,8 Kb (**Figura 106**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]12p13.33p13.1(190462_12868293)x3**.

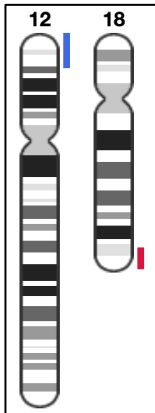


Figura 105

Una deleción terminal heterocigota del brazo largo del cromosoma 18, citobandas 18q22.3q23, coordinadas chr18:190462_12868293, de aproximadamente 7.826,7 Kb (**Figura 107**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]18q22.3q23(190462_12868293)x1**.

Se realiza cariotipo a paciente y progenitores ante la sospecha de encontrarnos ante un cromosoma derivativo producto de una segregación en desequilibrio de una traslocación equilibrada parental (**Figura 105**), hecho que se confirma, con cariotipo **46,XY, der(18)t(12;18)(p13.2;q22.3)mat**. Su madre presenta una traslocación equilibrada entre un cromosoma del par 12 y un cromosoma del par 18, con fórmula cromosómica 46,XX,t(12;18)(p13.2;q22.3).

Heredó de su madre un cromosoma 12 normal, y el cromosoma derivativo der(18)t(12;18)(p13.2;q22.3)mat formado por un cromosoma 18 al que le falta la región terminal del brazo largo (deleción 18q22.3q23) y en su lugar tiene traslocado la región terminal del brazo corto del cromosoma 12 (duplicación 12p13.33p13.1).

Clasificación: PATOGÉNICAS.

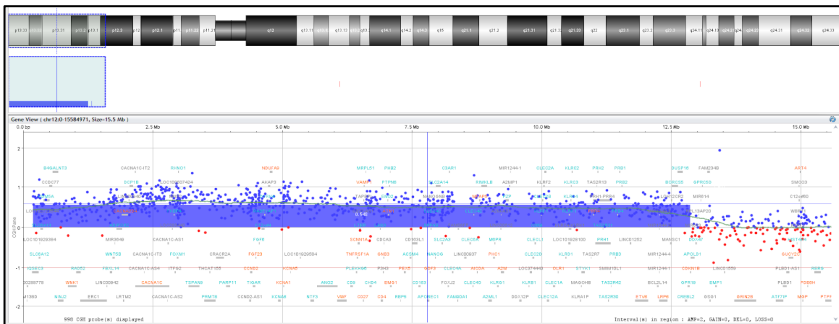


Figura 106. Detalle de la duplicación terminal en 18q22.3q23 (chr18:190462_12868293), caso C00803.

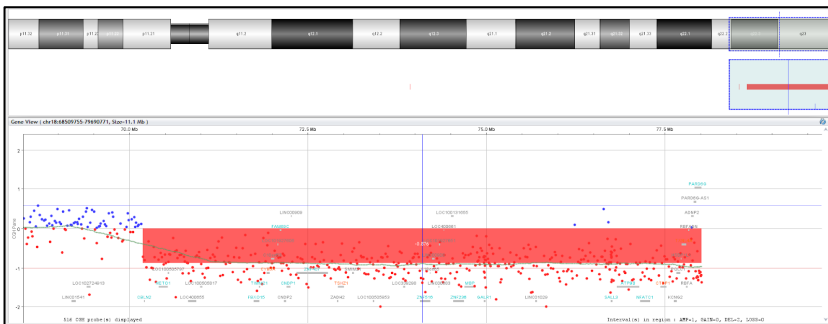


Figura 107. Detalle de la deleción terminal en 12p13.33p13.1 (chr12:190462_12868293), caso C00803.

4.1.11.1.4 Caso C00925:

Caso comentado en CNVs no recurrentes del cromosoma 8, página 148.

4.1.11.1.5 Caso C01181

Niña lactante de 2 meses con cuadro sindrómico.

Se identifica una amplificación de todo el brazo corto del cromosoma 12, citobandas 12p13.33p11.1, coordenadas chr12: 230421_34079848, de aproximadamente 33.849,4 Kb (**Figura 108**), no heredada de un progenitor (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 12p13.33p11.1(230421_34079848)x 2~3 dn.**

Se observa una alteración compatible con la presencia en mosaico de un isocromosoma 12p en mosaico (**Figura 108**), i(12p), también conocida como tetrasomía 12p, propia del **Síndrome de Pallister-Killian** (PKS, OMIM #601803). Es un síndrome raro de múltiples anomalías congénitas y déficit mental grave, anomalías pigmentarias de la piel, sordera y crisis convulsivas. Todos los casos descritos de este trastorno han sido esporádicos.

Tras realización de cariotipo (**Figura 109**) se confirma la presencia en mosaicismo de baja frecuencia (2%) de tetrasomía 12p, isocromosoma 12p, fórmula cromosómica 46,XX,i(12p). PKS es el prototipo de mosaicismo limitado a tejidos: el característico isocromosoma 12p, i(12p), rara vez se encuentra en sangre periférica y el diagnóstico suele ser a partir de fibroblastos cultivados. La detección por aCGH de este isocromosoma es muy poco frecuente y confirma el diagnóstico de Sd. Pallister-Killian [173–175]. No es necesario el estudio tras biopsia (fibroblastos) para confirmar el diagnóstico.

Clasificación: <u>PATOGÉNICA.</u>

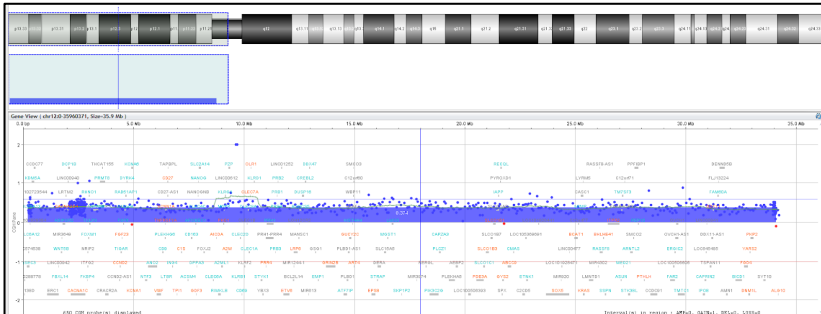


Figura 108. Detalle de la amplificación de todo el brazo corto del cromosoma 12, caso C01181.

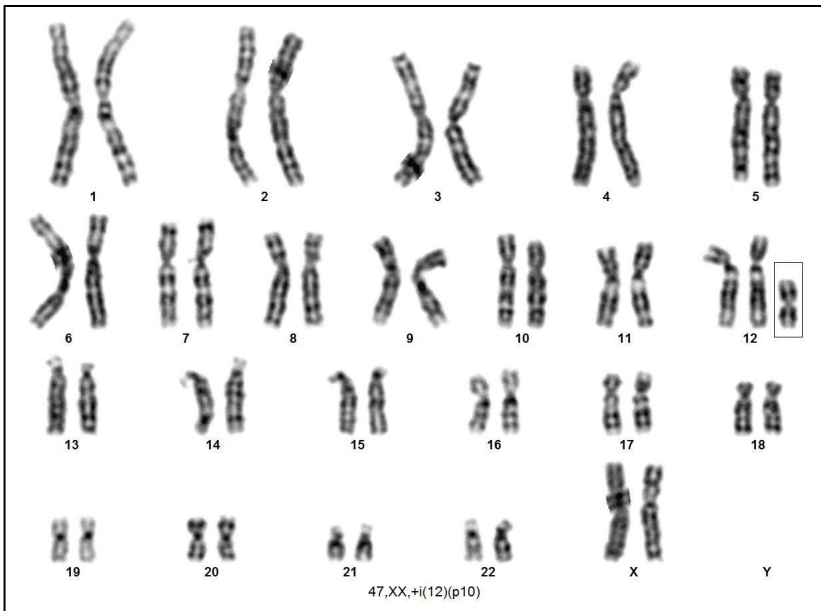


Figura 109. Cariotipo caso C01181, 47,XX,+i(12)(p10)[2]/46,XX[98].

4.1.12 Cromosoma 13

4.1.12.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 13

4.1.12.1.1 Caso C00041

Varón 1 año que presenta microsomía, retraso lenguaje y fenotipo peculiar.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 13, citobandas 13q31.1q31.2, coordinadas chr13:81728515_99596963, de aproximadamente 17.868,4 Kb (**Figura 110**), no heredada de ningún progenitor, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 13q31.1q32.3(81728515_99596963)x1 dn.**

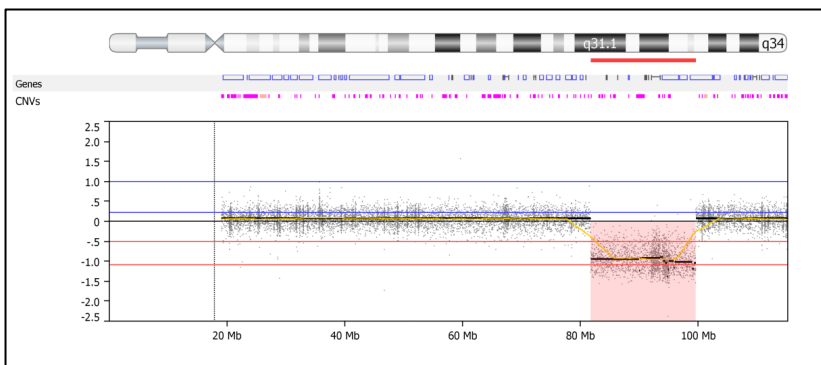


Figura 110. Detalle de la deleción en 13q31.1q31.2 (chr13:81728515_99596963), caso C00041.

Se encuentran delecionados 145 genes registrados en Ensembl, 24 de ellos genes OMIM: SLITRK1, SLITRK6, SLITRK5, MIR17HG, GPC5, GPC6, DCT, TGDS, GPR180, SOX21, ABCC4, CLDN10, DZIP1, DNAJC3, UGGT2, HS6ST3, OXGR1, MBNL2, RAP2A, IPO5, FARP1, STK24, SLC15A1 y DOCK9.

Está descrita la asociación entre deleciones 13q y fenotipos diversos que varían con la localización y el tamaño de la deleción [176], incluyendo distintos grados de discapacidad intelectual y retraso motor, dismorfias craneofaciales y malformaciones congénitas [176–178].

Clasificación: PATOGÉNICA.

Se realiza cariotipo confirmándose **46,XY,del(13)(q31.1,q32.2)** (**Figura 111** y **Figura 112**).

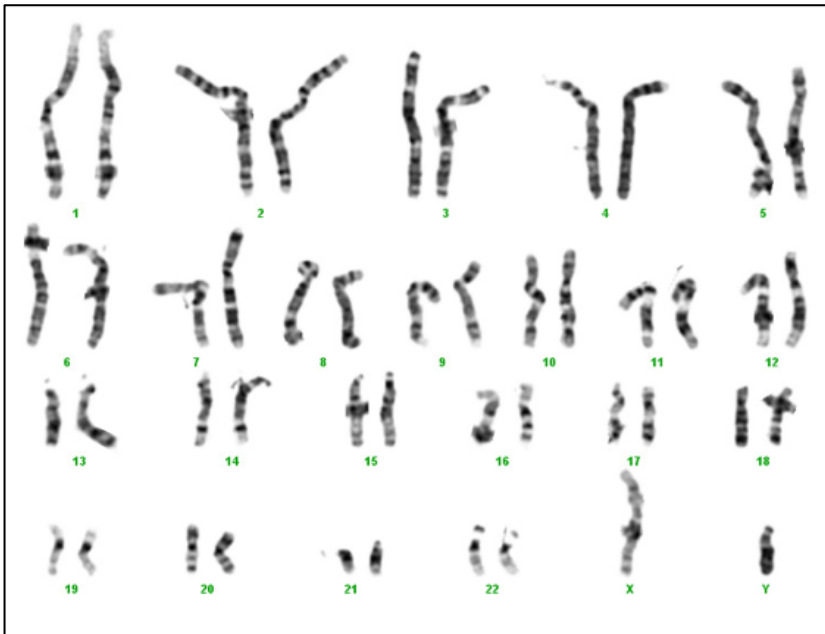


Figura 111. Cariotipo 46,XY,del(13)(q31.1,q32.2), caso C00041.

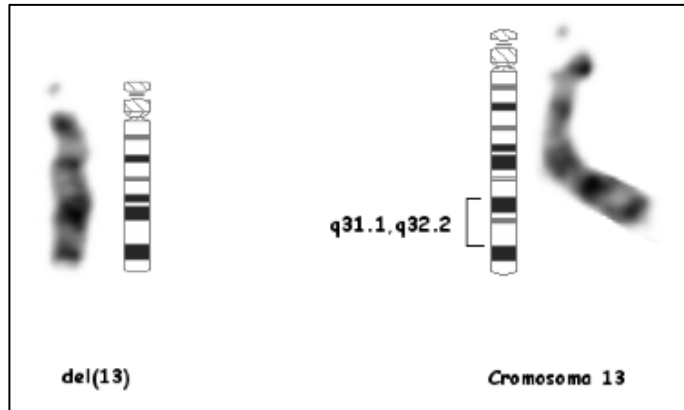


Figura 112. Detalle de la deleción en 13q, caso C00041.

4.1.12.1.2 Caso C00243

Niño 9 años, retinoblastoma bilateral y retraso psicomotor.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 13, citobandas 13q14.11q21.1, coordenadas chr13:44120870_55917274, de aproximadamente 11.796,4 Kb (Figura 113), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 13q14.11q21.1(44120870_55917274)x1 dn.**

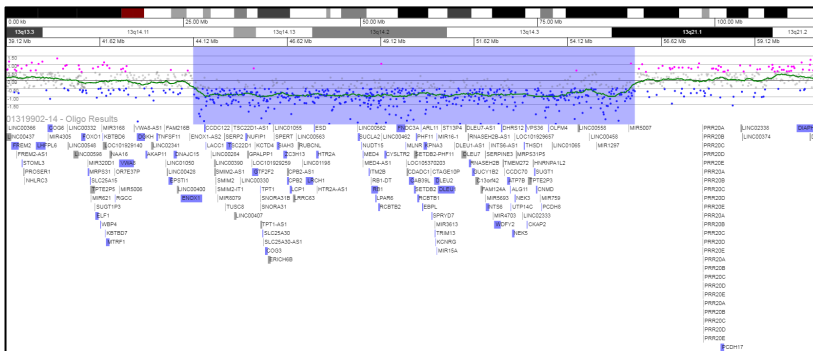


Figura 113. Detalle de la deleción en 13q14.11q21.1 (chr13:44120870_55917274), caso C00243.

En esta región se incluyen 198 genes registrados en la base de datos Ensembl, 49 de ellos en OMIM: NUFIP1, CCDC122, RB1, GTF2F2, ESD, TSC22D1, PCDH8, NEK3, DLEU1, ATP7B, PHF11, MED4, VPS36, RCBTB1, ARL11, TPT1, RNASEH2B, ALG11, OLFM4, UTP14C, SUCLA2, KPNA3, DHRS12, SIAH3, SLC25A30, THSD1, WDFY2, ITM2B, CYSLTR2, NUDT15, TRIM13, CNMD, COG3, CAB39L, ENOX1, GUCY1B2, HTR2A, INTS6, ZC3H13, CPB2, KCNRG, SETDB2, LPAR6, MIR16-1, LCP1, MLNR, EBPL, SUGT1 y SPRYD7.

Hay evidencia clara de la relación de la haploinsuficiencia del gen RB1 y **Retinoblastoma** (MIM #180200, ORPHA:790) [179,180]. Se han descrito deleciones de esta región incluyendo el gen PCDH8, en pacientes con retraso psicomotor [181].

Clasificación: <u>PATOGÉNICA</u> .

4.1.12.1.3 Casos C00423 y CC0023-TS

Niñas gemelas de 9 años de edad que presentan ambas retraso intelectual, talla baja y episodios ataxia.

Presentan las dos hermanas una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 13, citobanda 13q33.1, coordenadas chr13:102521058_102945326, de aproximadamente 424,27 Kb (**Figura 114** y **Figura 115**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 13q33.1(102521058_102945326)x1**.

Se trata de una deleción parcial del gen FGF14 (exón 2 de 5) (**Figura 116**). El gen FGF14 se asocia a a **Ataxia Espinocerebelosa 27 (SCA27)** (MIM #609307, ORPHA:98764), un subtipo muy poco común de ataxia

cerebelosa autosómica dominante tipo 1, caracterizada por ataxia cerebelosa de progresión lenta sensible a la fiebre, temblor postural, disquinesias (predominantemente orofacial) y nistagmus. Hasta la fecha se han descrito menos de 30 casos[182–184].

Clasificación: PATOGÉNICA.

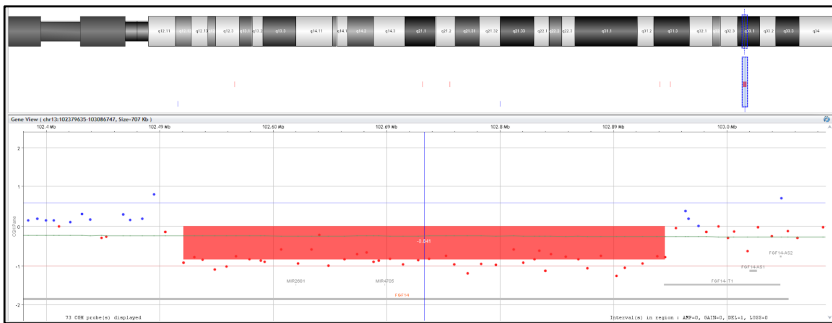


Figura 114. Detalle de la delección en 13q33.1 (chr13:102521058_102945326), caso C00423.

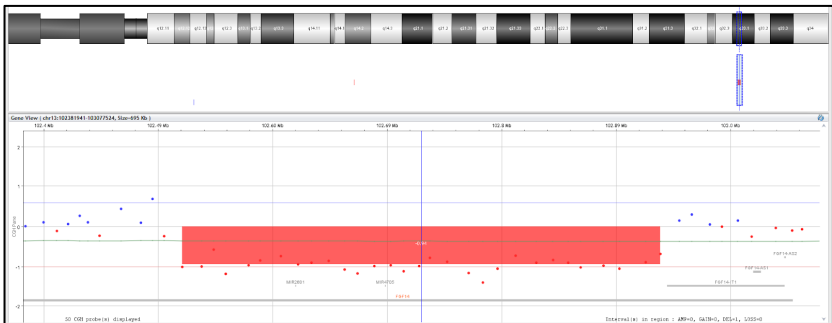


Figura 115. Detalle de la delección en 13q33.1 (chr13:102521058_102945326), caso C00423-TS.

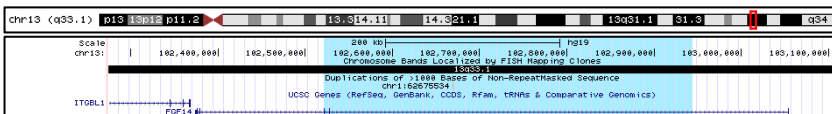


Figura 116. Detalle de la delección de los casos C00423 y C00423-TS (en azul). Se puede ver como afecta sólo a los exones 2-5 del gen FGF14. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Actividad científica

Caso publicado: (Ver Anexo 1)
Neuropediatrics. 2017 Apr;48(2):131. doi: 10.1055/s-0037-1598110

Spinocerebellar Ataxia 27: Clinical Phenotype of Twin Sisters with FGF14 Deletion

Alfonso Amado¹ Manuel Oscar Blanco¹ Alfredo Repáraz-Andrade²

¹Child Neurology Unit, SERGAS, Alvaro Cunqueiro Hospital (Vigo), Vigo, Pontevedra, Spain

²Department of Clinical Analysis, Cytogenetics Unit, SERGAS, Alvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Pontevedra, Spain

Address for correspondence Alfonso Amado, MD, Child Neurology Unit, SERGAS, Alvaro Cunqueiro Hospital (Vigo), Estrada Clara Campoamor, 341 Vigo, Pontevedra 36312, Spain (e-mail: alfonso.amado.puentes@sergas.es).

Neuropediatrics 2017;48:131.

4.1.12.1.4 Caso C01876

Niña de 10 años de edad que presenta rasgos TEA.

Presenta una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 13, citobanda 13q21.21, coordenadas chr13:67336852_67381276, de aproximadamente 44,4 Kb (**Figura 117**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]13q21.32(67336852_67381276)x1**.

Se trata de una deleción parcial del gen PCDH9 (intrones 3 y 4) (**Figura 118**). Hay datos bibliográficos sobre asociación entre el gen PCDH9 y trastornos del espectro autista y alteraciones neuropsiquiátricas, aunque esta relación no ha quedado claramente establecida [185–188]. No hay evidencia clara de asociación con el fenotipo que presenta, pero tampoco ha sido descrita como variante polimórfica.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

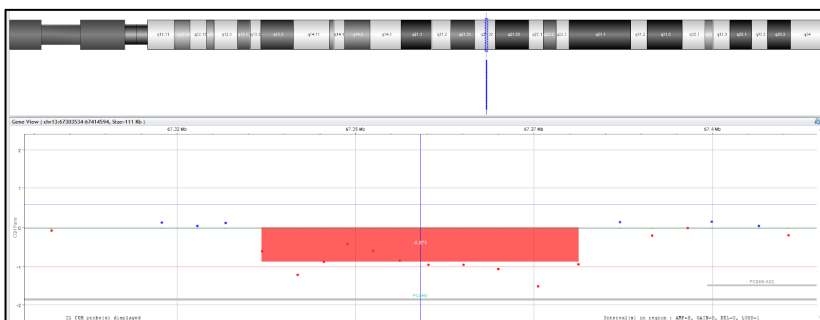


Figura 117. Detalle de la deleción en 13q21.21 (chr13:67336852_67381276), caso C01876.

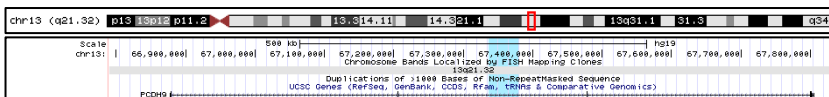


Figura 118. Detalle de la deleción del caso C01876 (en azul). Afecta a los intrones 3-4 del gen PCDH9. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.13 Cromosoma 14

4.1.13.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 14

4.1.13.1.1 Caso C00051

Niño 2 años, microsomía, coloboma, ceguera, hipotonía e hipoplasia del cuerpo caloso.

Se identifica una deleción terminal heterocigota del brazo largo del cromosoma 14, citobandas 14q32.31q32.33, coordinadas chr14:101405950_107349540, de aproximadamente 5.943,6 Kb (**Figura 119**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]14q32.31q32.33(101405950_107349540)x1 dn.**

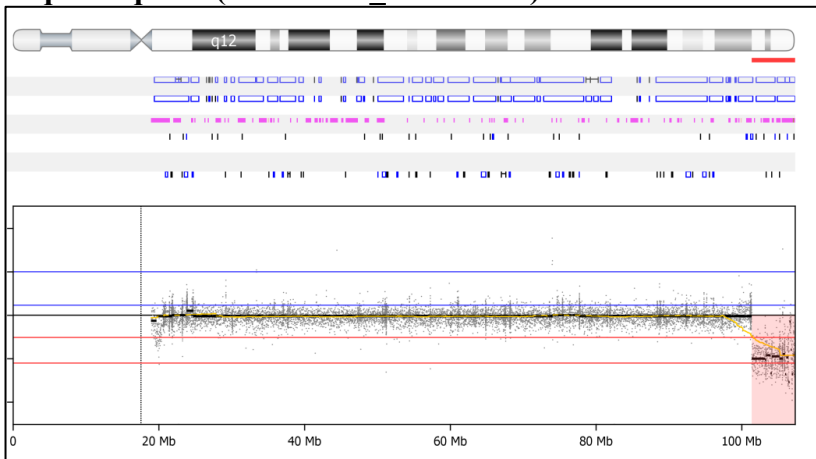


Figura 119. Detalle de la deleción en 14q32.31q32.33 (chr14:101405950_107349540), caso C00051.

En esta región hay 451 genes registrados en la base de datos Ensembl, 50 de ellos registrados en OMIM (TRAF3, CRIP1, MARK3, MIR380, PPP1R13B, ZBTB42, RCOR1, MIR495, CINP, EIF5, XRCC3, KLC1, C14orf2, MIR369, MIR485,

MIR409 , DIO3, MIR376A1, AMN, CDCA4, CKB, GPR132, ADSSL1, APOPT1, MTA1, SNORD114-1, NUDT14, JAG2, TECPR2, BAG5, MIR494, INF2, MOK, HSP90AA1, MIR376C, MIR203A, AKT1, MIR410, MIR379, CDC42BPB, DYNC1H1, CRIP2, MIR134, KIF26A, MIR656, MIR487B, FAM30A, ZFYVE21, SIVA1 y AHNAK2).

Hay casos descritos en la literatura de síndrome de delección 14q terminal con fenotipo similar al del paciente (hipoplasia cuerpo calloso, hipotonía, blefarofimosis, etc) [170–172].

Clasificación: <u>PATOGÉNICA</u> .

4.1.13.1.2 Casos C00817 y C0087-TB

El caso C00817 es un neonato 8 días que presenta un síndrome polimalformativo con CIR, coloboma retina bilateral, microftalmia, estenosis pulmonar, hipospadias y clinodactilia.

Presenta una delección intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 14, citobanda 14q22.3, coordenadas chr14:57157575_57553837, de aproximadamente 396,26 Kb (**Figura 120**), no heredada de progenitores (de novo), fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]14q22.3(57157575_57553837)x1 dn.**

Esta delección incluye en su totalidad el gen OTX2, de cuya relación entre haploinsuficiencia y **Microftalmia Síndrónica tipo 5** (MIM #610125, ORPHA:178364) hay suficiente evidencia. Se trata de un síndrome caracterizado por un cuadro clínico variable con una serie de anomalías oculares (anoftalmía, microftalmía y anomalías de la retina), retraso variable del desarrollo y malformaciones del sistema nervioso central. Los hallazgos oculares varían de una anoftalmía bilateral a una microftalmía bilateral o unilateral, grave o leve, y una distrofia retiniana. La RM puede revelar hipoplasia/aplasia del nervio

óptico, malformaciones del hipocampo, anomalías estructurales de la hipófisis y agenesia del cuerpo calloso. Algunos pacientes presentan un retraso grave del desarrollo, mientras que otros muestran un desarrollo cognitivo normal. También se ha descrito una disfunción en la hipófisis, que conlleva déficit de la hormona del crecimiento y estatura baja, o deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) [162–165].

Clasificación: PATOGÉNICA.

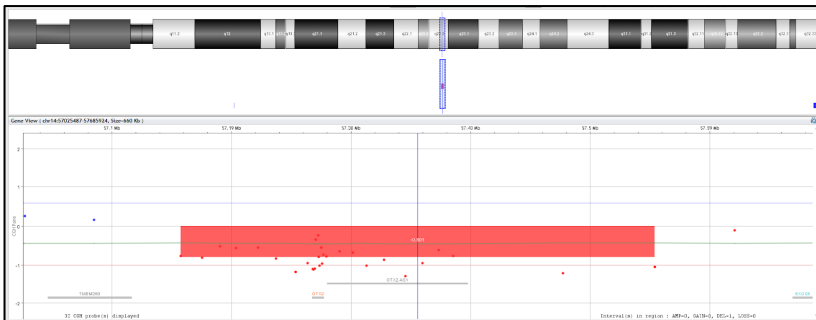


Figura 120. Detalle de la deleción en 14q22.3 (chr14:57157575_57553837), casos C00817.

Su hermano gemelo (caso C00817-TB) (**Figura 121**) tiene la misma deleción y presenta sólo parálisis del III pC incompleta. Está siendo seguido en consulta de Neuropediatría para valorar su neurodesarrollo.

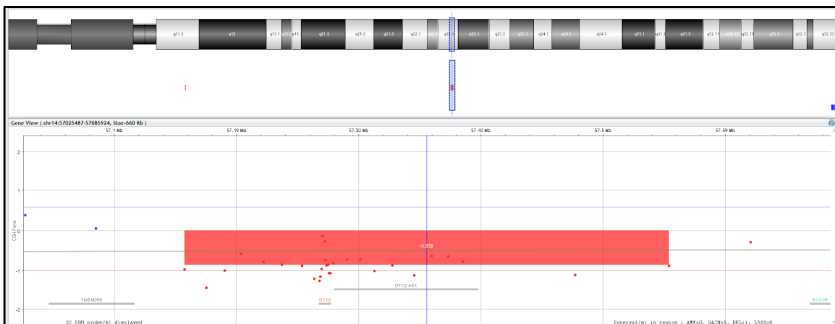


Figura 121. Detalle de la deleción en 14q22.3 (chr14:57157575_57553837), casos C00817-TB.

4.1.13.1.3 Caso C01175

Niña 15 años de edad que presenta discapacidad intelectual leve.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 14, citobandas 14q12q13.1, coordenadas chr14:31692533_33707414, de aproximadamente 2.014,9 Kb (**Figura 122**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 14q12q13.1(31692533_33707414)x1**. No ha sido posible realizar aCGH a ambos progenitores.

En esta región se encuentran 29 genes registrados en la base de datos Ensembl, 7 de ellos registrados en OMIM (GPR33, NUBPL, ARHGAP5, RNU6-7, RNU6-8, AKAP6 y NPAS3). Sólo el gen NUBPL se ha asociado a patología (Deficiencia aislada de complejo I) aunque no parece relacionado con el fenotipo del paciente.

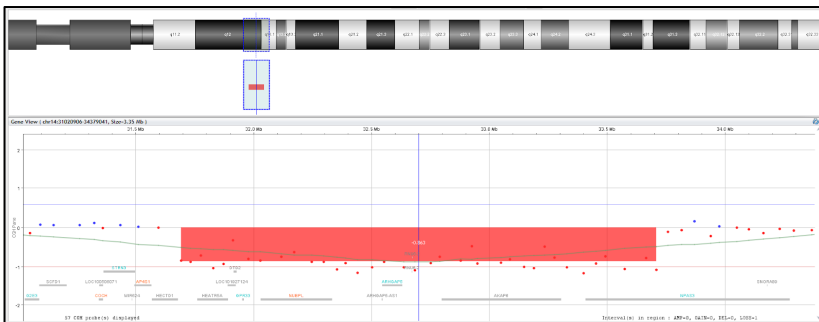


Figura 122. Detalle de la deleción en 14q12q13.1 (chr14:31692533_33707414), casos C01175.

No hay descrita en la bibliografía asociación entre la deleción de esta región y patología, y tampoco ha sido descrita como variante polimórfica.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.14 Cromosoma 15

4.1.14.1 Delección región recurrente 15q11.2 BP1-BP2 (incluye el gen NIPA1)

Se trata de la región recurrente en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22832519_23090897, de aproximadamente 258,37 Kb (**Figura 123**).

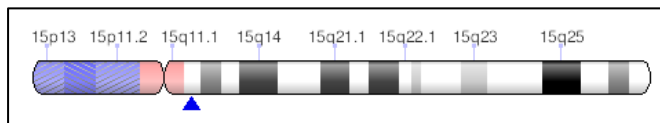


Figura 123. Localización de la región recurrente 15q11.2 BP1-BP2 (incluye el gen NIPA1). Fuente: ClinGen.

Hay alguna evidencia de que tanto su delección está asociadas a patología.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA (LP).
 Score Haploinsuficiencia ClinGen: 2 (alguna evidencia de patogenicidad).
 Asociado a: **Sd. Delección 15q11.2 (NIPA1)** (MIM #615656, ORPHA:261183)

Esta variante no explica por sí sola las alteraciones fenotípicas de los pacientes, pero se cree que puede contribuir a una manifestación más severa de las alteraciones causadas por otra etiología.

La delección 15q11.2 BP1-BP2 (incluye gen NIPA1) muestra una **penetrancia muy baja** (8-13%) [78] y aunque se observa con frecuencia en población control, estadísticamente se ha demostrado un enriquecimiento en cohortes de pacientes. El 10% de los portadores con anomalías fenotípicas pueden presentar retraso del desarrollo (73%) y del habla (67%), dificultades de escritura (60%) y lectura (57%), problemas de memoria (60%) y

problemas generales de comportamiento (55%). Con menor frecuencia se describen convulsiones o epilepsia (26%), trastornos del espectro autista (TEA, 27%), trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad (TDA o TDAH) (35%), trastornos psiquiátricos (20 %) y retraso motor (42%) [189].

El 5-22% de los pacientes presenta la delección de novo, el 51% heredada de un progenitor normal y el 35% heredada de un progenitor afecto [189–196].

4.1.14.1.1 Caso C00356

Niña 2 años, displasia neuronal, agenesia cuerpo calloso.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22822019_23085218, de aproximadamente 263,20 Kb (**Figura 124**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22822019_23085218)x1 mat.**

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Delección 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA, aunque probablemente no relacionada con el fenotipo actual de la paciente.

4.1.14.1.2 Caso C00512

Niña de 8 días, que presenta malformación ano rectal.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22822019_23085218, de aproximadamente 263,20 Kb (**Figura 125**), heredada por vía materna, con fórmula según

ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22822019_23085218)x1 mat.**

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Delección 15q11.2

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA, aunque probablemente no relacionada con el fenotipo actual de la paciente.

4.1.14.1.3 Caso C00520

Se trata de una niña de 14 años con discapacidad intelectual y microcefalia.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22822019_23085219, de aproximadamente 263,20 Kb (**Figura 126**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22822019_23085219)x1 mat.**

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Delección 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.

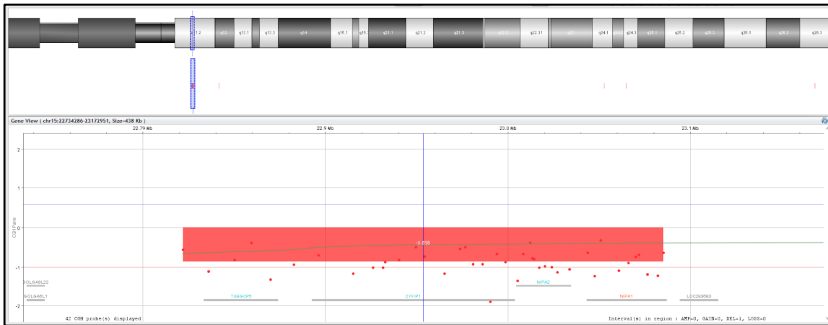


Figura 124. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), caso C00356.

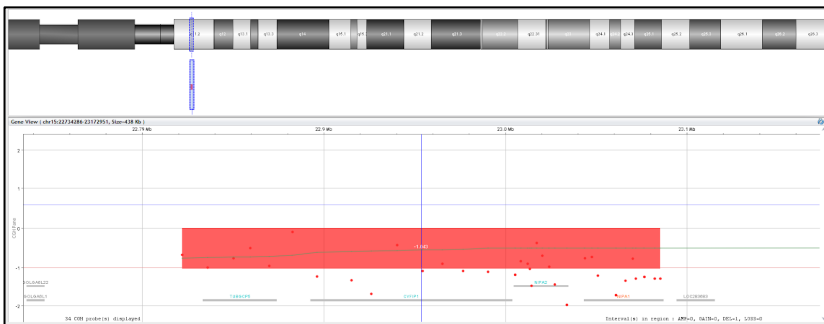


Figura 125. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), caso C00512.

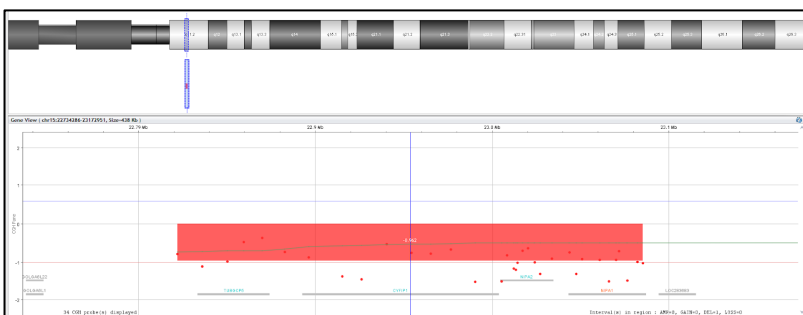


Figura 126. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085219), caso C00520.

4.1.14.1.4 Caso C00584

Se trata de una niña de 8 años con discapacidad intelectual.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22822019_23085219, de aproximadamente 263,20 Kb (**Figura 127**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22822019_23085219)x1 pat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.14.1.5 Caso C00808

Lactante varón de 6 meses que presenta craneosinostosis.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22822019_23085219, de aproximadamente 263,20 Kb (**Figura 128**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22822019_23085219)x1 pat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA, aunque probablemente no relacionada con el fenotipo actual de la paciente.

4.1.14.1.6 Caso C00811 y C00811-B

Se trata de una niña de 10 años con rasgos TEA y su hermano de 6 años con dificultad de aprendizaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22822019_23085219, de aproximadamente 263,20 Kb (**Figura 129**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22822019_23085219)x1 mat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.14.1.7 Caso C01109

Se trata de un niño de 4 años con rasgos TEA.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22765628_23217514, de aproximadamente 451,89 Kb (**Figura 130**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22765628_23217514)x1 pat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

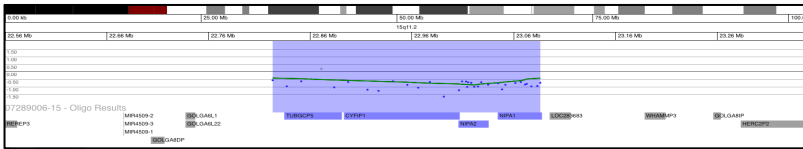


Figura 127. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085219), caso C0584.

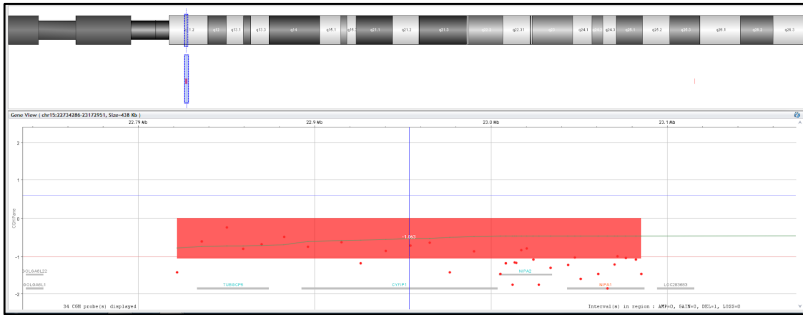


Figura 128. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), caso C00808.

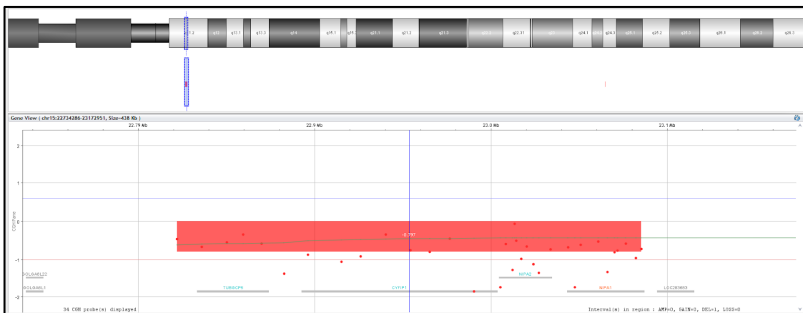


Figura 129. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22822019_23085218), casos C00811 y C00811-B.

4.1.14.1.8 Caso C01188

Se trata de un niño de 14 años con discapacidad intelectual y macrosomía.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22765628_23086303, de aproximadamente 320,68 Kb (**Figura 131**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22765628_23086303)x1 mat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.

4.1.14.1.9 Caso C01335

Se trata de un niño de 13 años de edad con rasgos TEA, TDAH.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22765628_23217514, de aproximadamente 451,89 Kb (**Figura 132**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.2(22765628_23217514)x1.** No ha sido posible realizar aCGH a progenitores y establecer modo de herencia.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.

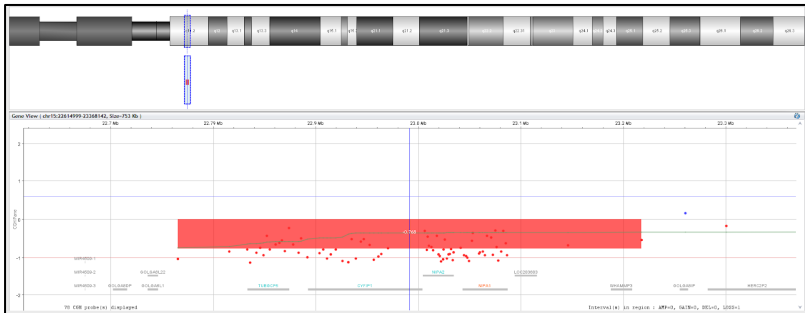


Figura 130. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C0109.

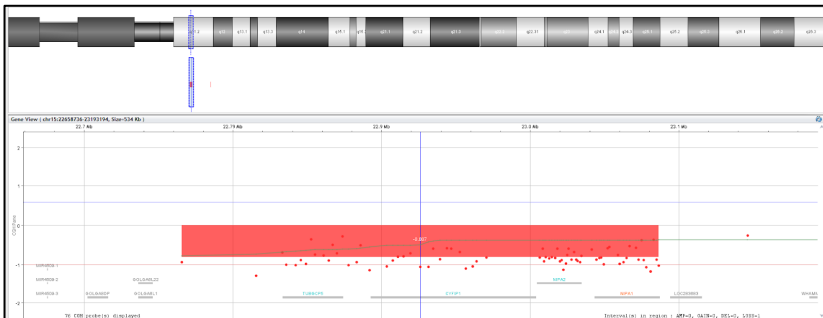


Figura 131. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23086303), caso C01188.

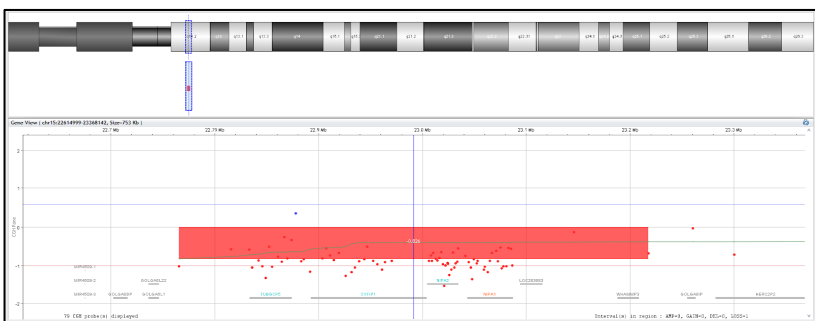


Figura 132. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C01188.

4.1.14.1.10 Caso C01781

Se trata de un niño 11 años con trastorno de aprendizaje. Episodios paroxísticos no epilépticos.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22765628_23217514, de aproximadamente 451,89 Kb (**Figura 133**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]15q11.2(22765628_23217514)x1**. No ha sido posible realizar aCGH a progenitores y establecer modo de herencia.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.14.1.11 Caso C01900

Se trata de un niño 9 años con rasgos TEA.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q11.2, coordenadas chr15:22765628_23217514, de aproximadamente 451,89 Kb (**Figura 134**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]15q11.2(22765628_23217514)x1**. No ha sido posible realizar aCGH a progenitores y establecer modo de herencia.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q11.2 BP1-BP2**, asociada a Sd. Deleción 15q11.2.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

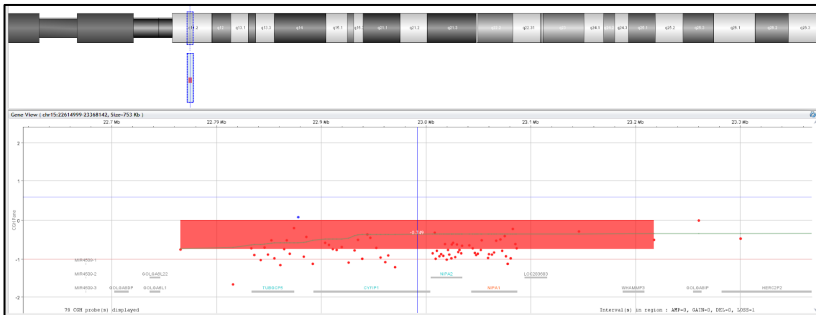


Figura 133. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C01781.

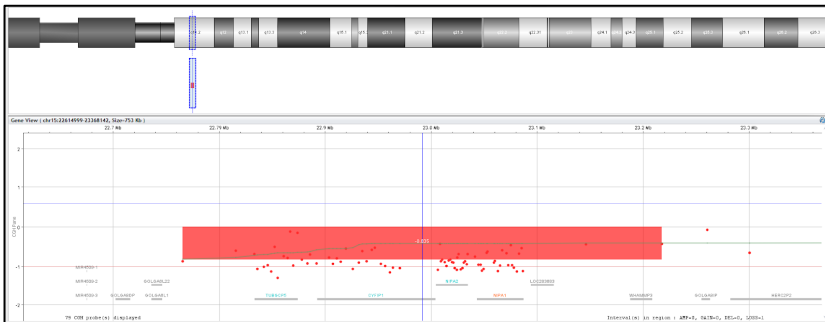


Figura 134. Detalle de la deleción en 15q11.2 (chr15:22765628_23217514), caso C01900.

4.1.14.2 Duplicación región recurrente 15q11q13 (PWS/AS) (BP2-BP3, Clase 2)

Se trata de la región recurrente en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q11q13, coordenadas chr15:23747996_28379874, de aproximadamente 4.631,87 Kb (Figura 135).

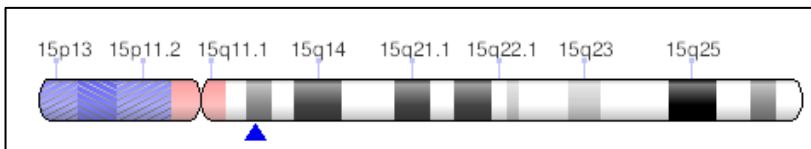


Figura 135. Localización de la región 15q11q13 BP2-BP3 clase 2. Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Duplicación 15q11q13** (MIM #608636, ORPHA:238446).

La duplicación 15q11q13 se ha asociado con TEA, discapacidad intelectual, convulsiones [197–201] y alteraciones psiquiátricas, como esquizofrenia [202]. La evidencia sugiere un efecto según el progenitor del que provenga la duplicación, siendo más frecuente la asociación entre herencia materna y fenotipo anormal. Duplicaciones de origen paterno se han reportado principalmente en individuos no afectados, aunque se ha identificado en algunos pacientes, con fenotipos que incluye trastornos del espectro autista [203], crisis convulsivas [204,205].

4.1.14.2.1 Caso C01071

Se trata de una niña de 8 años con trastorno del aprendizaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q11.2q12, coordinadas chr15:23921906_26653030, de aproximadamente 2.731,1 Kb (**Figura 136**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2916: **arr[GRCh37] 15q11.2q12(23921906_26653030)x3 mat.**

En esta región hay 115 genes registrados en la base de datos Ensembl, 12 de ellos registrados en OMIM (NDN, PWRN2,

PWRN1, NPAP1, SNRPN, SNHG14, SNORD64, SNORD116-1, SNORD115-1, UBE3A y ATP10A).

Esta **duplicación** es ligeramente más pequeña (**Figura 137**) que la típica **región recurrente 15q11q13 (PW/AS) (BP2-BP3, Clase 2)**, asociado a Sd. Duplicación 15q11q13.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

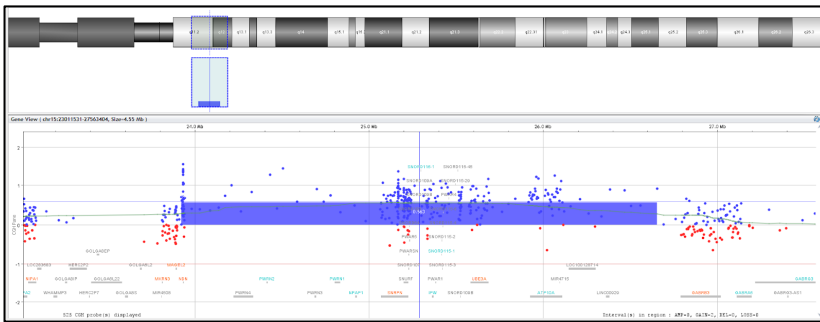


Figura 136. Detalle de la duplicación en 15q11q13 (chr15:23921906_26653030), caso C01071.

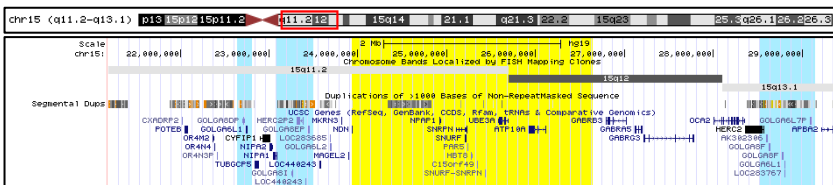


Figura 137. Detalle de la región 15q11q13 BP2-BP3 (en azul BP1, BP2 y BP3). En amarillo se muestra la delección del caso C01071. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.14.3 Duplicación región recurrente 15q13 BP3-BP4 (incluye el gen APBA2)

Se trata de la región recurrente en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q13, coordenadas chr15:23747996_28379874, de aproximadamente 4.631,878 Kb (**Figura 138**).



Figura 138. Localización de la región 15q13 BP3-BP4. Fuente: ClinGen.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS).

Score Triplosensibilidad ClinGen: pendiente.

Se observa una duplicación de la región 15q13.1q13.2 (chr15:29085844_30366124). Se trata de la duplicación recurrente de la región 15q13 BP3-BP4. Esta duplicación se ha descrito en pacientes y portadores normales. Hay una publicación [206] que no logra demostrar estadísticamente un enriquecimiento en poblaciones de pacientes con trastornos del neurodesarrollo y varios artículos que lo ven en controles sanos y sugieren benignidad sin ningún estudio estadístico [207,208].

4.1.14.3.1 Caso C01894

Se trata de un niño 2 años con trastorno del espectro autista.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.1q13.2, coordinadas chr15:29085844_30366124, de aproximadamente 1280,3 Kb (**Figura 139**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.1q13.2(29085844_30366124)x3**. No ha sido posible realizar aCGH a progenitores para estudiar modo de herencia.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 15q13 BP3-BP4 (incluye el gen APBA2)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

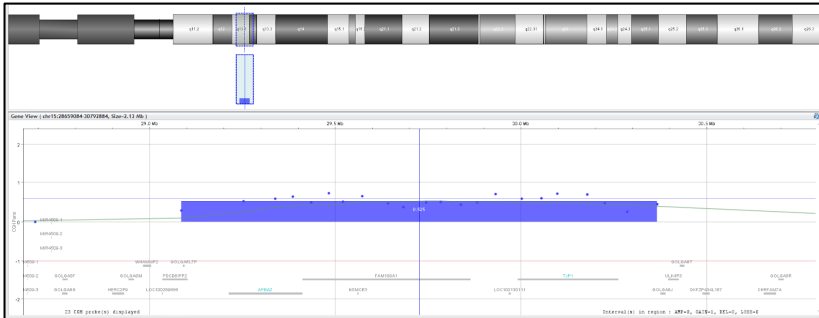


Figura 139. Detalle de la duplicación en 15q13.1q13.2 (chr15:29085844_30366124), caso C01894.

4.1.14.4 Deleción región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)

Se trata de la deleción de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q13.3, coordenadas chr15:31192889_32445405, de aproximadamente 1.252,51 Kb (Figura 140).

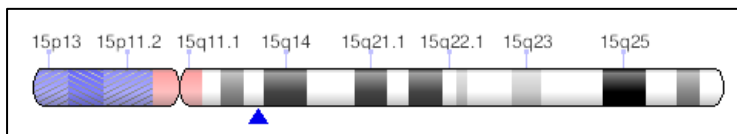


Figura 140. Localización de la región 15q13.3 BP4-BP5. Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
 Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
 Asociado a: **Sd. Deleción 15q13.3** (MIM #612001, ORPHA:199318).

Deleciones de esta región se asocian al Sd. Microdeleción 15q13.3 (OMIM #612001, ORPHA199318), caracterizado por

un amplio espectro de trastornos del neurodesarrollo, con o sin sutiles rasgos dismórficos. Los pacientes presentan un retraso en el desarrollo, principalmente en la adquisición del lenguaje, un deterioro cognitivo en aproximadamente la mitad de los casos, epilepsia idiopática generalizada, trastornos neuroconductuales del espectro autista o trastornos psicóticos (incluyendo: limitación de la expresión lingüística, escaso contacto visual, movimientos repetitivos, hiperactividad, comportamiento impulsivo y/o agresivo e interacción social alterada). Pueden estar presentes algunos rasgos dismórficos sutiles. También son comunes la baja estatura, la macrocefalia y la hipotonía. Los defectos congénitos del corazón son raros. Alrededor del 25% de las deleciones ocurren de novo mientras que el 75% se heredan de forma autosómica dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta. De los casos hereditarios, aproximadamente el 25% son de herencia paterna y el 75% de herencia materna [207,209–212].

4.1.14.4.1 Caso C00105

Niño de 2 años con trastorno de aprendizaje, fenotipo peculiar. Antecedentes familiares en línea materna.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordinadas chr15:31140606_32438944, de aproximadamente 1.298,34 Kb (**Figura 141**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31140606_32438944)x1 mat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**, asociada al Sd. Deleción 15q13.3.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.14.4.2 Caso C00310

Se trata de un varón 7 años, baja capacidad de lenguaje y cognitiva, TDAH

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordenadas chr15:31140606_32438944, de aproximadamente 1.298,34 Kb (**Figura 142**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31140606_32438944)x1 mat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**, asociada al Sd. Deleción 15q13.3.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.14.4.3 Caso C00508

Se trata de un varón de 2 años, retraso psicomotor, parálisis facial.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordenadas chr15:31140606_32438944, de aproximadamente 1.298,34 Kb (**Figura 143**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31140606_32438944)x1 mat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**, asociada al Sd. Deleción 15q13.3.

Clasificación: PATOGÉNICA.

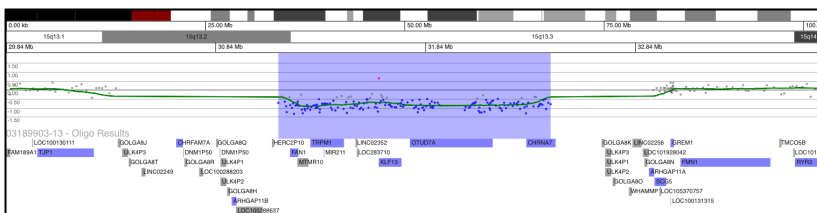


Figura 141. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C00105.

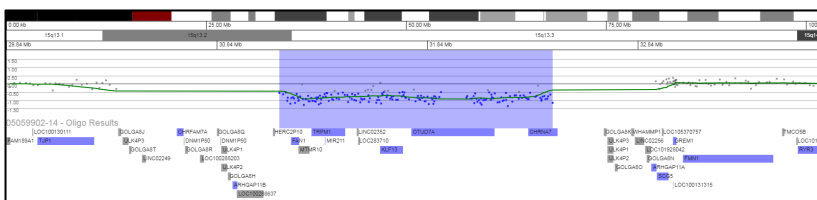


Figura 142. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C00310.

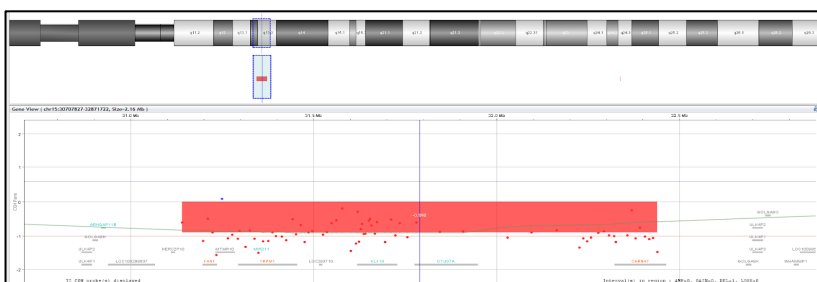


Figura 143. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C00508.

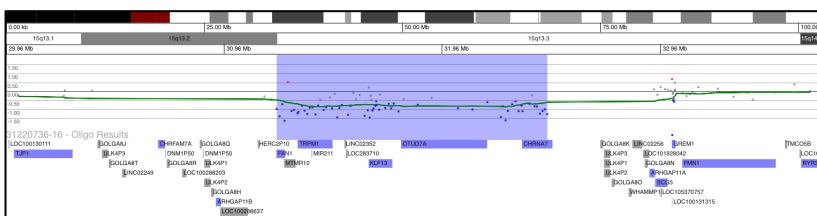


Figura 144. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31197223_32438943), caso C00814.

4.1.14.4.4 Caso C00814

Se trata de una niña de 11 años con TEA.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordinadas chr15:31197223_32438943, de aproximadamente 1.241,72 Kb (**Figura 144**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31197223_32438943)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**, asociada al Sd. Deleción 15q13.3.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.14.4.5 Caso C01595

Se trata de una niña de 12 años con trastorno de aprendizaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordinadas chr15:31042916_32509926, de aproximadamente 1.467,01 Kb (**Figura 145**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31042916_32509926)x1 pat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**, asociada al Sd. Deleción 15q13.3.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.14.4.6 Caso C01916

Se trata de un niño de 4 años de edad con trastorno específico del lenguaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordenadas chr15:30954726_32509926, de aproximadamente 1.550,20 Kb (**Figura 146**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(30954726_32509926)x1**. No es posible establecer modo de herencia.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**, asociada al Sd. Deleción 15q13.3.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.14.5 **Duplicación región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q13.3, coordenadas chr15:31192889_32445405, de aproximadamente 1.252,51 Kb (**Figura 140**).

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 1 (poca evidencia de patogenicidad).

En este momento hay limitada evidencia que apoye la patogenicidad de la duplicación 15q13.3 BP4-BP5. Se ha

observado duplicación de esta región asociada con hallazgos clínicos variables [212]. Aunque se han reportado al menos 3 casos de novo, también se han encontrado heredado de progenitores no afectados. De hecho, la duplicación de esta región es de alguna manera común en población general. Estudios que han comparado la prevalencia relativa de esta duplicación en pacientes y controles no han demostrado enriquecimiento en la población paciente [207,213,214].

4.1.14.5.1 Caso C00271

Se trata de un varón de 9 años que presenta microcefalia (-2,5 DE), discapacidad intelectual y TDAH.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordenadas chr15:31140606_32438944, de aproximadamente 1.298,34 Kb (**Figura 147**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31140606_32438944)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación de la región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7).**

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.14.5.2 Caso C00274

Se trata de un varón de 6 años que presenta trastorno específico del lenguaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordenadas

chr15:31140606_32438944, de aproximadamente 1.298,34 Kb (**Figura 148**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31140606_32438944)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.14.5.3 Caso C00958

Se trata de un niña de 12 años que presenta TEA y trastorno de aprendizaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.1q13.3, coordenadas chr15:28559343_32899558, de aproximadamente 4.320,22 Kb, heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.1q13.3(28559343_32899558)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región 15q13.1q13.3 BP3-BP5**, que incluye la **región recurrente 15q13.3 BP4-BP5 (incluye el gen CHRNA7)** (**Figura 149**).

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

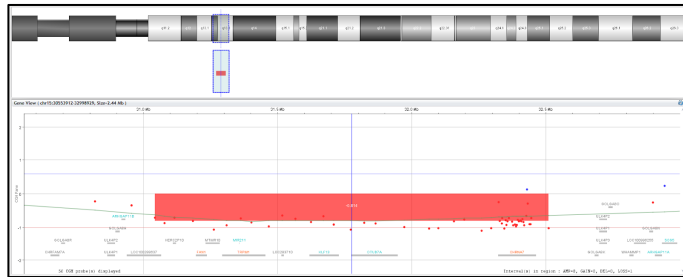


Figura 145. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31042916_32509926), caso C01595.

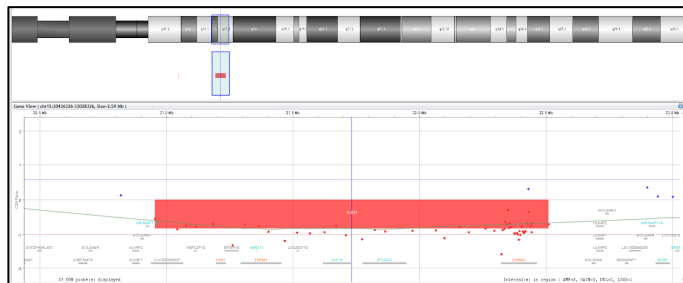


Figura 146. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:30954726_32509926), caso C01916.

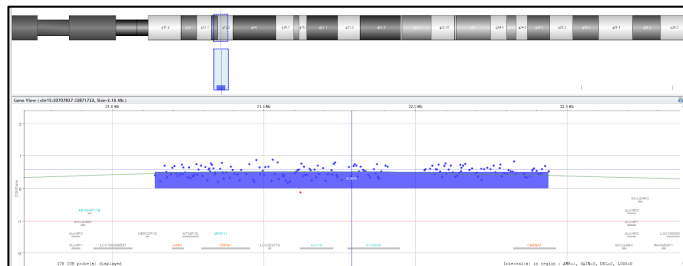


Figura 147. Detalle de la duplicación en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C0271.

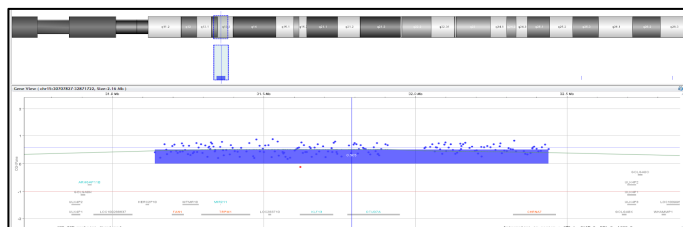


Figura 148. Detalle de la duplicación en 15q13.2q13.3 (chr15:31140606_32438944), caso C0274.

4.1.14.6 CNVs no recurrentes en el cromosoma 15

4.1.14.6.1 Caso C00060

Niña de 1 año de edad con microcefalia, no sedestación estable.

Se identifica una amplificación en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q11.1q13.3, coordenadas chr15:20000175_32908296, de aproximadamente 12.908,12 Kb (**Figura 150**), no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q11.1q13.3(20000175_32908296)x4 dn.**

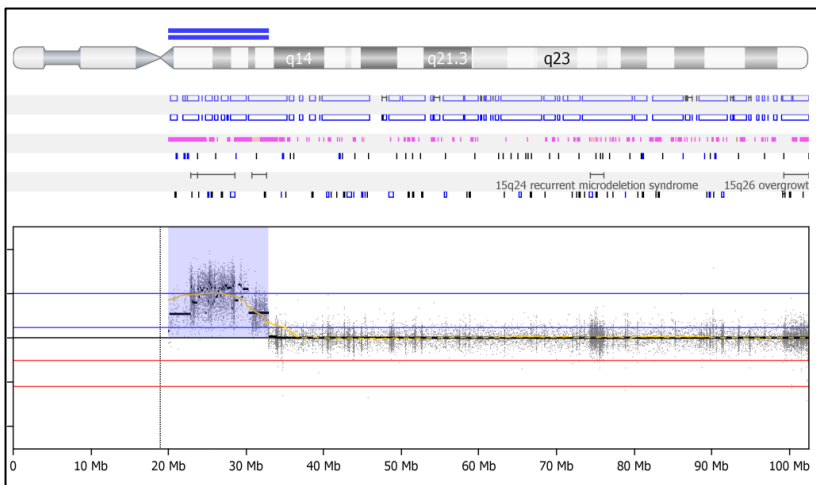


Figura 150. Detalle de la amplificación en 15q11.1q13.3 (chr15: 20000175_32908296), caso C00060.

Esta amplificación nos hace pensar en un marcador extracromosómico, por lo que se realiza cariotipo (**Figura 151**) y FISH (**Figura 152**) muestran un cromosoma pseudo isodicéntrico **47,XX,+psu idic(15)(q13.3)**.

Clasificación: PATOGÉNICA.

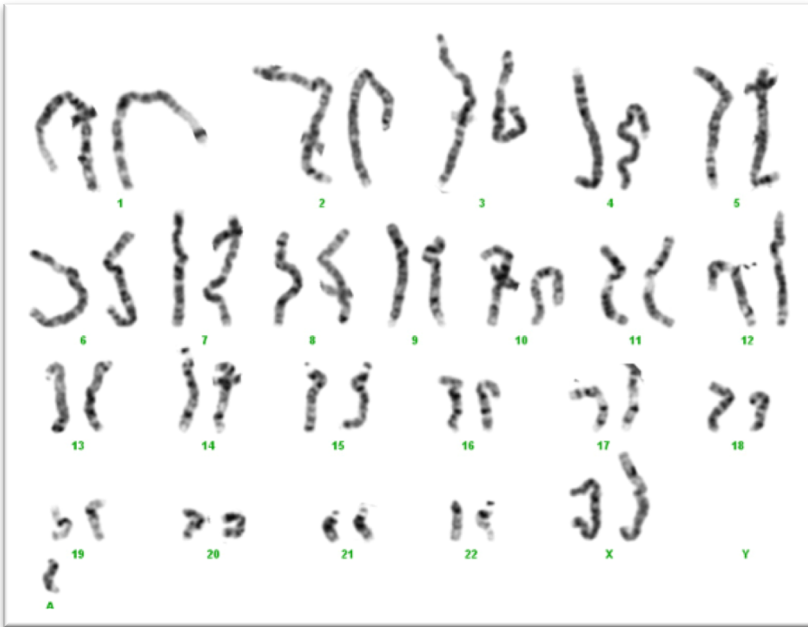


Figura 151. Cariotipo 47,XX,+psu idic(15)(q13.3), caso C00060.

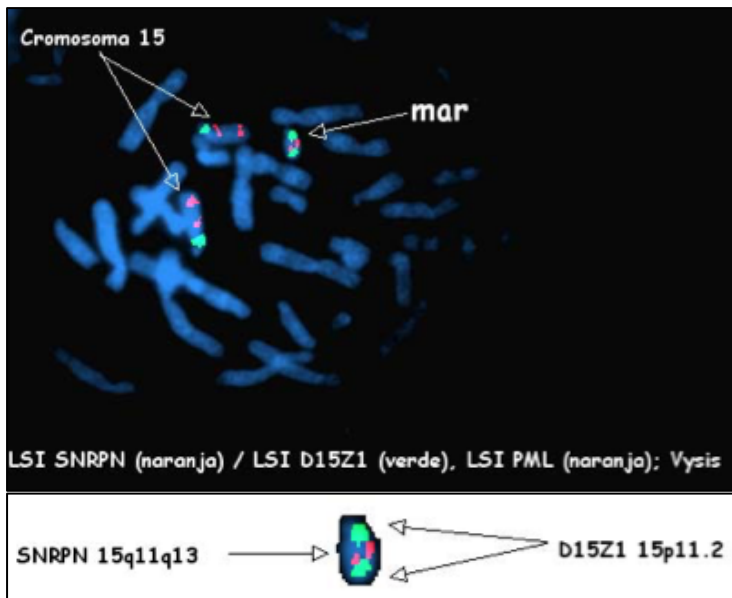


Figura 152. FISH 47,XX,+psu idic(15)(q13.3), caso C00060.

4.1.14.6.2 Caso C00314

Niño 12 años, presenta dismorfías, microsomía armónica, displasia dentaria y discapacidad intelectual.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobanda 15q14, coordenadas chr15:36665445_39501040, de aproximadamente 2.835,60 Kb (**Figura 153**), heredad por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q14(36665445_39501040)x3 pat.**

En esta región se encuentran 3 genes OMIM (MEIS2, SPRED1, RASGRP1). Hay descrita asociación entre el gen MEIS2 y discapacidad intelectual, fisura palatina y malformaciones cardíacas. Está descrita asociación entre el gen SPRED1 y el Sd. Legius (discapacidad intelectual, manchas café con leche).

En la literatura hay descritos casos de deleciones similares que incluyen los mismos genes con fenotipos variables discapacidad intelectual con o sin fisura palatina y malformaciones cardíacas. No hay descritos casos de duplicaciones de esta región. En ClinGen 2 casos similares están reportados como patogénicos.

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.</u>

4.1.14.6.3 Caso C00424

Se trata de un varón 10 años de edad, con discapacidad intelectual, pectus carinatum y convulsiones febriles.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q12q13.1, coordenadas chr15:26238136_28100246, de aproximadamente 1.862,11 Kb (**Figura 154**), de origen paterno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q12q13.1(26238136_28100245)x1 pat.**

En esta región hay 6 genes, 4 de ellos referenciados en OMIM (GABRB3, GABRA5, GABRG3, OCA2). Los genes GABRB3, GABRA5 y GABRG3, se asocian a susceptibilidad a Epilepsia y recientemente se ha postulado su asociación a TEA.

Se trata de una deleción entre los puntos BP2 y BP3 pero más pequeña en tamaño, y que no contiene los genes implicados en los Sds. Prader-Willi o Angelman.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS).

4.1.14.6.4 Caso C00934

Niño de 7 años con TEA y macrosomía.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 15, citobandas 15q13.2q13.3, coordenadas chr15:31115047_31624115, de aproximadamente 510,07 Kb (**Figura 155**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 15q13.2q13.3(31115047_31624115)x1 mat.**

En esta región se encuentran 13 genes, 4 registrados en la base de datos OMIM (FAN1, TRPM1, MIR211 y KLF13). Se trata de una deleción de menor tamaño que la deleción recurrente propia del Sd. Deleción 15q13.3 y no incluye el gen CHRNA7.

Esta deleción no ha sido previamente descrita en la literatura. Hay un artículo que describe asociación entre deleción del gen FAN1 y susceptibilidad a trastornos del espectro autista [215], aunque en ClinGen está clasificada como no evidencia de patogenicidad de haploinsuficiencia del gen FAN1 (Score 0 sobre 3).

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

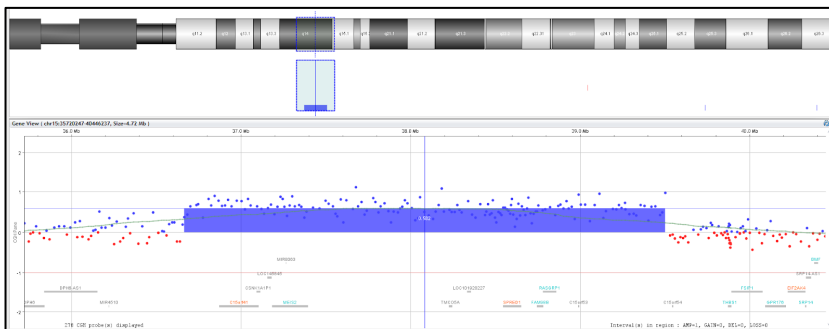


Figura 153. Detalle de la duplicación en 15q14 (chr15:36665445_39501040), caso C00314.

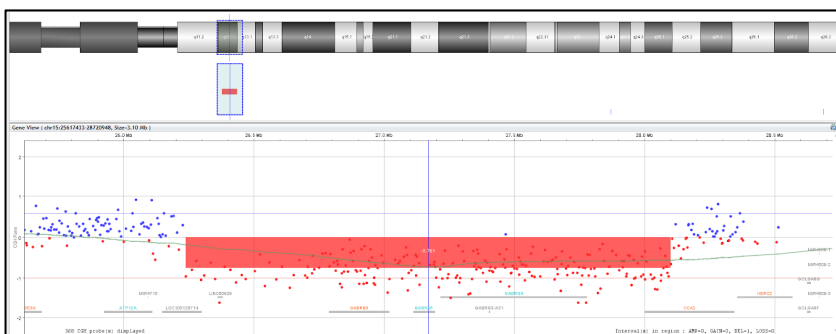


Figura 154. Detalle de la deleción en 15q12q13.1 (chr15:26238136_28100246), caso C00424.

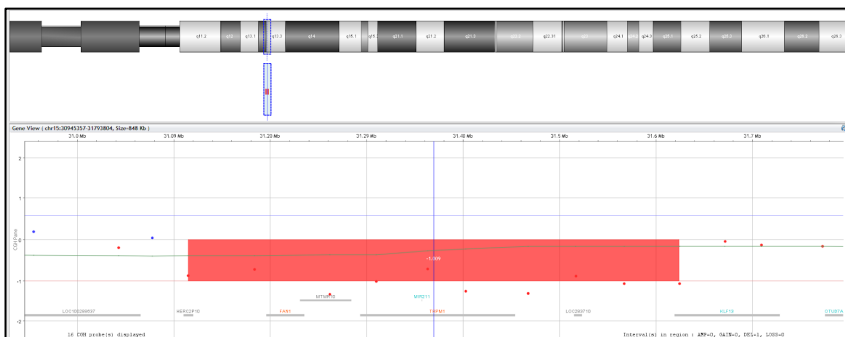


Figura 155. Detalle de la deleción en 15q13.2q13.3 (chr15:31115047_31624115), caso C00934.

4.1.15 Cromosoma 16

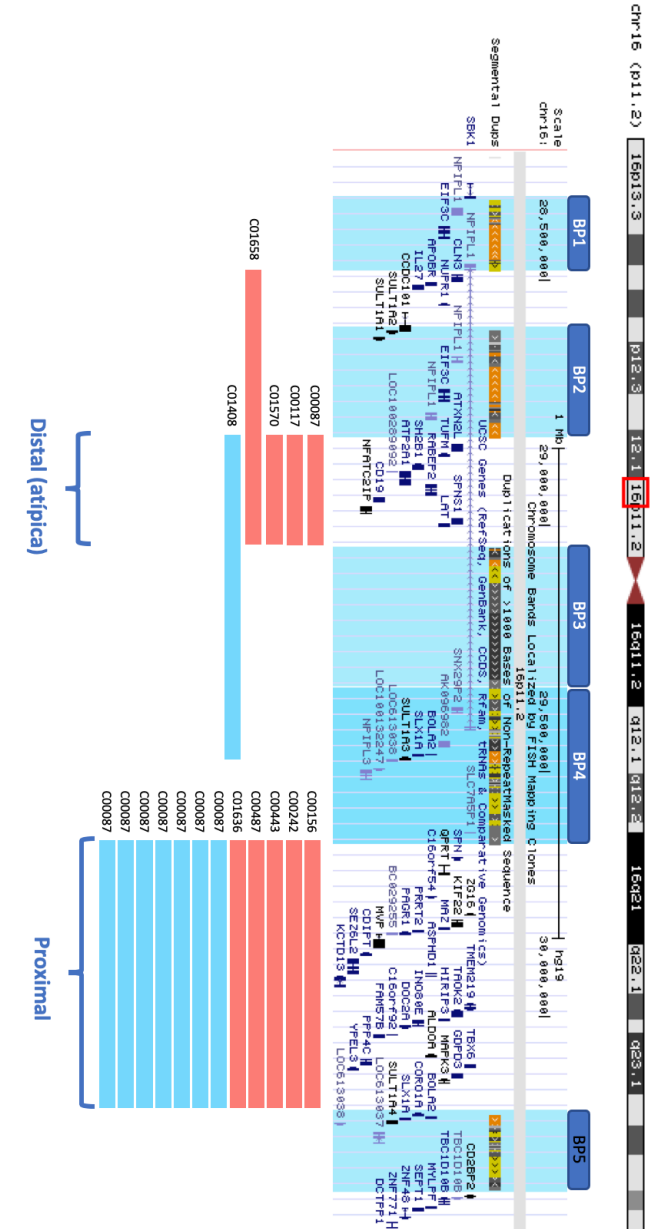


Figura 156. Detalle de la región 16p11.2, con los puntos de rotura BP1, BP2, BP3, BP4 y BP5 (en azul oscuro). Los pacientes aparecen en color rojo (delección) y azul (duplicación). Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.15.1 **Delección región recurrente 16p11.2 distal (BP2-BP3)** **(incluye el gen SH2B1)**

Se trata de la delección de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:28822635_29046499, de aproximadamente 223,86 Kb (**Figura 157**), entre los puntos de rotura BP2 y BP3.

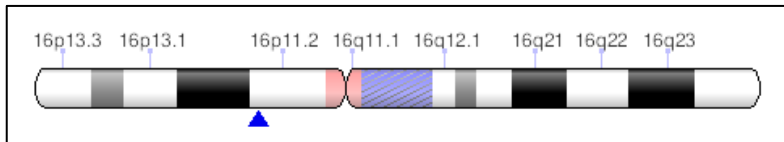


Figura 157. Localización de la región 16p11.2. Fuente: ClinGen.

Clasificación: **PATOGÉNICA** (P).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Delección 16p11.2 – 220 Kb** (MIM #613444, ORPHA:261222).

Se trata de la delección de la región recurrente 16p11.2 BP2-BP3 (distal), asociada al Sd. Delección 16p11.2 Distal (MIM #613444, ORPHA:261222), caracterizado por retraso de desarrollo, rasgos dismórficos faciales, alteraciones del comportamiento, TEA, macrocefalia, obesidad y alteraciones congénitas de riñón y tracto urinario. Presenta penetrancia incompleta [78,216–220].

4.1.15.1.1 Caso C00087

Se trata de un niño de 7 años, presenta macrosomía, obesidad y TDAH.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:28788752_29040582, de aproximadamente 251,83 Kb

(Figura 158), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]16p11.2(28788752_29040582)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 16p11.2 distal BP2-BP3 (incluye el gen SH2B1)**, asociada al Sd. Deleción 16p11.2 – 220 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.1.2 Caso C00117

Se trata de un varón de 7 años de edad, presenta rasgos TEA, coloboma y dismorfias.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:28833437_29046252, de aproximadamente 212,82 Kb (Figura 159), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]16p11.2(28833437_29046252)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 16p11.2 distal BP2-BP3 (incluye el gen SH2B1)**, asociada al Sd. Deleción 16p11.2 – 220 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.1.3 Caso C01570

Niño varón de 3 año que presenta rasgos TEA. Antecedente familiar de madre afecta de neuropatía tomacular debido a deleción PMP22 (17p12).

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:28843773_29031059, de aproximadamente 187,29 Kb (**Figura 160**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(28843773_29031059)x1**. Está pendiente realización de estudio de progenitores.

Se trata de la **deleción de la región recurrente 16p11.2 distal BP2-BP3 (incluye el gen SH2B1)**, asociada al Sd. Deleción 16p11.2 – 220 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA.

Además, se identifica una deleción en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p12, coordenadas chr17:14111772_15442066, de aproximadamente 1330,3 kb (**Figura 161**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p12(14111772_15442066)x1 mat**.

Deleciones de esta región recurrente se asocian a Neuropatía Hereditaria con susceptibilidad a la Parálisis por Presión.

Clasificación: PATOGÉNICA.

Este caso se comenta además más adelante en la sección del cromosoma 17, página 256.

4.1.15.1.4 Caso C01658

Se trata de una niña de 6 años, con obesidad, trastorno del aprendizaje y TDAH.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:28843773_29031059, de aproximadamente 187,29 Kb (**Figura 162**), heredada por vía materna, con fórmula según

ISCN 2016: arr[GRCh37] 16p11.2(28503803_29182196)x1 mat.

Esta delección se da entre los puntos de rotura BP1-BP3, por lo que engloba la **delección** de la **región recurrente 16p11.2 distal BP2-BP3 (incluye el gen SH2B1)**, asociada al Sd. Delección 16p11.2 – 220 Kb.

Clasificación: PATOGENICA.

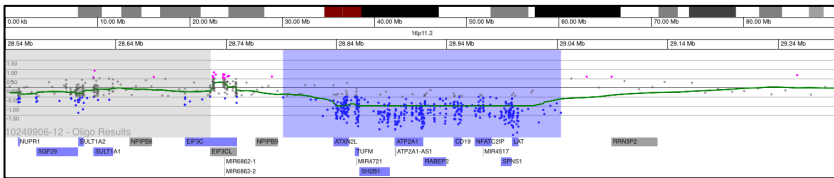


Figura 158. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:28788752_29040582), caso C00087.

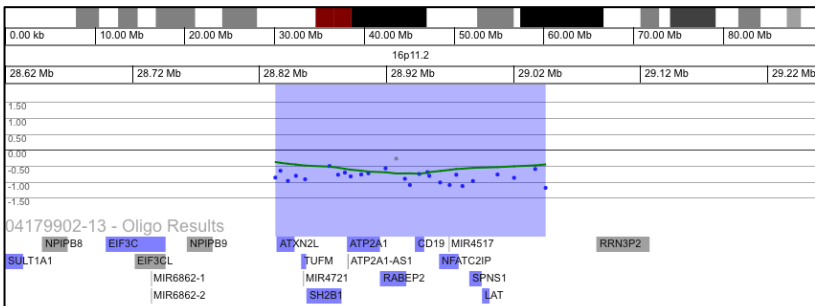


Figura 159. Detalle de la delección en 16p11.2 (chr16:28833437_29046252), caso C00117.

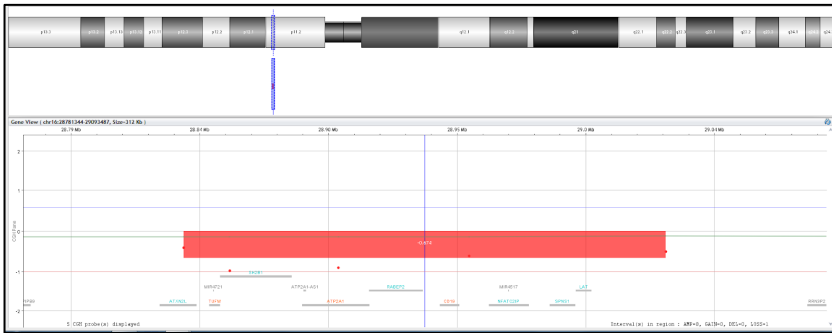


Figura 160. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:28843773_29031059), caso C01570.

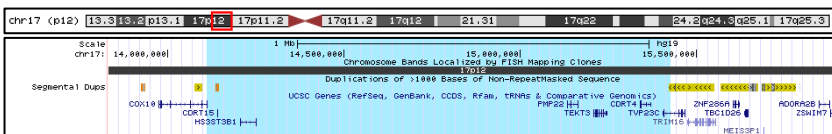


Figura 161. Detalle de la región delecionada en 17p12 (en azul), caso C01570. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

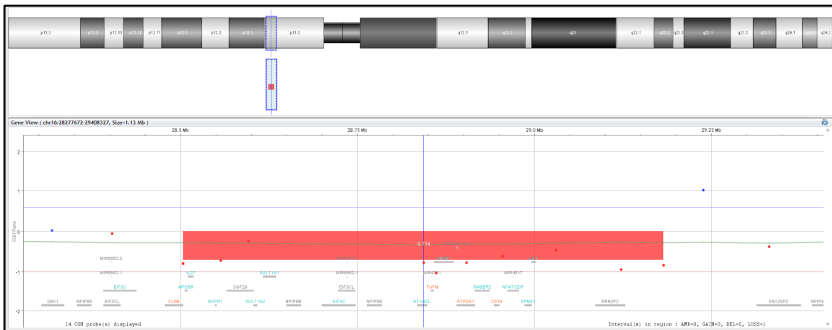


Figura 162. Detalle de la deleción en 16p11.2 (chr16:28843773_29031059), caso C01658.

4.1.15.2 Duplicación región recurrente 16p11.2 distal (BP2-BP3) (incluye el gen SH2B1)

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:28822635_29046499, de aproximadamente 223,86 Kb (Figura 157), entre los puntos de rotura BP2 y BP3.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Los datos clínicos sobre portadores de duplicaciones de esta región son limitados y no hay datos clínicos consistentes que se observen en pacientes con la duplicación 16p11.2 BP2-BP3 [78,219].

4.1.15.2.1 Caso C01408

Se trata de un varón de 9 años de edad con problemas de aprendizaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:28843773_29592842, de aproximadamente 749,07 Kb (**Figura 163**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(28843773_29592842)x3**. Está pendiente realización de estudio de progenitores.

Esta duplicación se da entre los puntos de rotura BP2-BP4, por lo que engloba la **duplicación de la región recurrente 16p11.2 distal BP2-BP3 (incluye el gen SH2B1)**.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

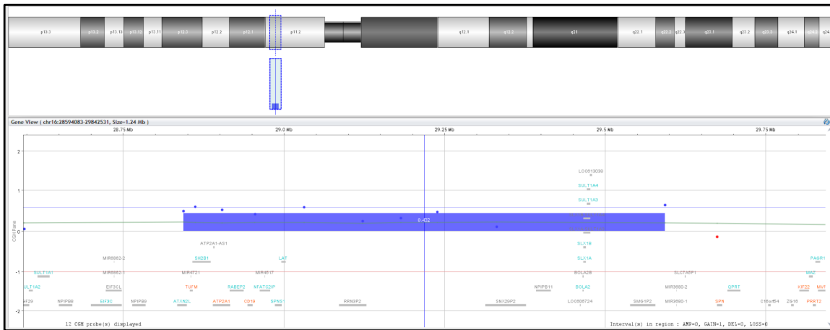


Figura 163. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:28843773_29592842), caso C01408.

4.1.15.3 Delección región recurrente 16p11.2 proximal (BP4-BP5) (incluye el gen TBX6)

Se trata de la delección de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29649997_30199852, de aproximadamente 549,85 Kb (**Figura 164**), entre los puntos de rotura BP2 y BP3.

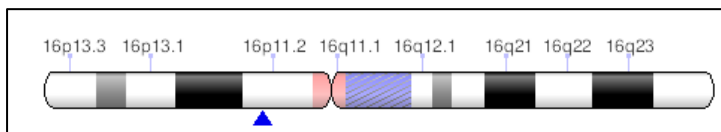


Figura 164. Localización región 16p11.2 proximal. Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. Delección 16p11.2 – 593 Kb** (MIM #611913, ORPHA:261197).

Delecciones recurrentes de esta región se asocian a Sd. Delección 16p11.2 proximal (MIM #611913, ORPHA:261197), caracterizado por retraso del lenguaje y desarrollo, leve discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y predisposición a la obesidad. Presenta penetrancia incompleta,

sobre el 50%, por lo que podría explicar la presencia de esta deleción en pacientes no afectos [82,218,219,221,222].

4.1.15.3.1 Caso C00156

Se trata de un un varón de 12 años, presenta obesidad trastorno del comportamiento y mutismo selectivo.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29664618_30176568, de aproximadamente 511,95 Kb (**Figura 165**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(29664618_30176568)x1**. Se descarta origen paterno pero no es posible confirmar herencia de novo o materna.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Deleción 16p11.2 – 593 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.3.2 Caso C00242

Se trata de una niña de 13 años, con TEA y epilepsia.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29664618_30188269, de aproximadamente 523,65 Kb (**Figura 166**), no heredado de progenitores (de novo) con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(29664618_30188269)x1 dn**.

Se trata de la **delección de la región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al **Sd.Delección 16p11.2 – 593 Kb**.

Clasificación: PATOGENICA.

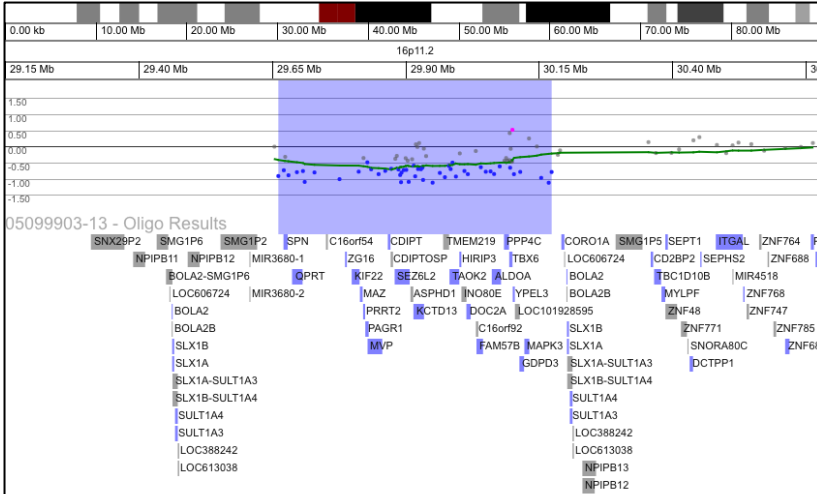


Figura 165. Detalle de la delección en 16p11.2 (chr16:29664618_30176568), caso C00156.

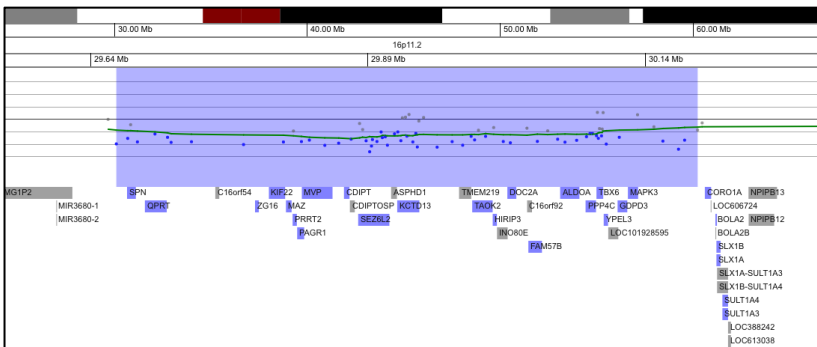


Figura 166. Detalle de la delección en 16p11.2 (chr16:29664618_30188269), caso C00242.

4.1.15.3.3 Caso C00443

Se trata de una niña de 12 años de edad, con obesidad y discapacidad intelectual.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29664618_30192346, de aproximadamente 527,73 Kb (**Figura 167**), no heredado de progenitores (de novo) con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(29664618_30192346)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Deleción 16p11.2 – 593 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.3.4 Caso C00487

Se trata de un varón de 14 años de edad, retraso psicomotor, trastorno de aprendizaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29664618_30188269, de aproximadamente 523,65 Kb (**Figura 168**), no heredado de progenitores (de novo) con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(29664618_30188269)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Deleción 16p11.2 – 593 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.3.5 Caso C01636

Se trata de un niño de 2 años con retraso del lenguaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29592783_30190568, de aproximadamente 597,79 Kb (**Figura 169**), heredado por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(29592783_30190568)x1 pat.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Deleción 16p11.2 – 593 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA.

Se identifica además una deleción en el brazo corto del cromosoma X, citobandas Xp11.3p11.23, coordenadas chrX:46323531_46580352, de aproximadamente 256,82 Kb, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp11.3p11.23(46323531_46580352)x0.**

En esta región hay 9 genes registrados en Ensembl, 4 de ellos registrados en OMIM: KRBOX4, ZNF674, CHST7 y SLC9A7. Hay muy poca evidencia de la asociación entre deleción del gen ZNF674 y trastornos del neurodesarrollo y alteraciones de retina [223,224].

Clasificación: <u>VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.</u>

Este caso se comenta también en el apartado de CNVs en el cromosoma X, página 304.

4.1.15.4 **Duplicación región recurrente 16p11.2 proximal (BP4-BP5) (incluye el gen TBX6)**

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29649997_30199852, de aproximadamente 549,85 Kb (**Figura 164**), entre los puntos de rotura BP2 y BP3.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Duplicación 16p11.2** (MIM # 614671, ORPHA:370079).

El síndrome de microduplicación 16p11.2 proximal es un síndrome poco frecuente de anomalías cromosómicas, que resulta de una duplicación parcial del brazo corto del cromosoma 16. Está caracterizado por retraso del desarrollo y discapacidad intelectual de un grado muy variable, rasgos del espectro autista, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, alteraciones del habla, hipotonía muscular, temblor, hiper- o hiporreflexia, convulsiones, microcefalia, anomalías en estudios de neuroimagen, disminución del índice de masa corporal y esquizofrenia o trastorno bipolar de forma más tardía [79,222,225].

4.1.15.4.1 Caso C00108

Se trata de una niña de 7 años, aspecto dismórfico, trastorno conductual.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29664618_30192346, de aproximadamente 527,73 Kb (**Figura 170**), no heredado de progenitores (de novo) con

fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]
16p11.2(29664618_30192346)x1 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Duplicación 16p11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.4.2 Caso C00210

Se trata de un niño de 6 años, trastorno aprendizaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29591078_30177240, de aproximadamente 586,16 Kb, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]
16p11.2(29591078_30177240)x3.** No realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Duplicación 16p11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.4.3 Caso C00247

Varón de 2 años, trastorno general del desarrollo.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29657192_30192347, de aproximadamente 535,16 Kb

4.1.15.4.4 Caso C00571

Se trata de un varón de 4 años, con trastorno general del desarrollo.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29657192_30188268, de aproximadamente 531,08 Kb (**Figura 172**), heredado por vía paterna, fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(29657192_30188268)x3 pat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Duplicación 16p11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.4.5 Caso C00815

Se trata de una niña de 5 años con retraso psicomotor, microcefalia, retraso del lenguaje y motor.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29657192_30188268, de aproximadamente 531,08 Kb (**Figura 173**), no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p11.2(29657192_30188268)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Duplicación 16p11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.4.6 Caso C00891

Se trata de un niño de 12 años, con microcefalia, DI límite y TDAH.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29657192_30171077, de aproximadamente 513,89 Kb (**Figura 174**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]16p11.2(29657192_30171077)x3**. No realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Duplicación 16p11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.4.7 Caso C01562

Se trata de una niña de 10 años, fenotipo peculiar, talla baja.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p11.2, coordenadas chr16:29673954_30190568, de aproximadamente 516,61 Kb (**Figura 175**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]16p11.2(29673954_30190568)x3**. No realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p11.2 proximal BP4-BP5 (incluye el gen TBX6)**, asociada al Sd. Duplicación 16p11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

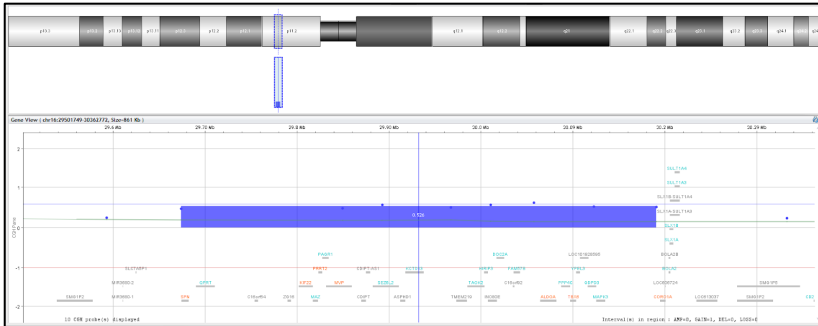


Figura 175. Detalle de la duplicación en 16p11.2 (chr16:29673954_30190568), caso C01562.

Actividad científica

Publicación sobre relación CNVs 16p11 con obesidad: (Ver Anexo 1)

J Hum Genet. 2019 Mar;64(3):221-231. doi: 10.1038/s10038-018-0545-5

Journal of Human Genetics
<https://doi.org/10.1038/s10038-018-0545-5>



ARTICLE



The effect of copy number variations in chromosome 16p on body weight in patients with intellectual disability

Fátima Gimeno-Ferrer¹ · David Albuquerque^{1,2} · Carola Guzmán Luján³ · Goitzane Marcaida Benito^{1,3} · Cristina Torreira Banzas⁴ · Alfredo Repáraz-Andrade⁵ · Virginia Ballesteros Cogollos⁵ · Montserrat Aleu Pérez-Gramunt⁵ · Enrique Galán Gómez⁶ · Inés Quintela⁷ · Raquel Rodríguez-López^{1,3}

Received: 14 July 2018 / Revised: 17 October 2018 / Accepted: 8 November 2018
© The Author(s) under exclusive licence to The Japan Society of Human Genetics 2018

4.1.15.5 Deleción región recurrente 16p12.2 (incluye los genes EEF2K y CDR2)

Se trata de la deleción de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p12.2, coordenadas

chr16:21948445_22430804, de aproximadamente 482,36 Kb (**Figura 176**).

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 2 (alguna evidencia de patogenicidad).

La deleción 16p12.2 se ha observado en asociación con una penetrancia reducida y expresividad variable, con un espectro clínico variable incluyendo retraso del desarrollo, discapacidad intelectual leve o moderada, retraso del lenguaje, alteración del comportamiento, leves dismorfias sin un patrón consistente, defectos congénitos cardiacos, alteraciones del sueño y epilepsia. Se ha propuesto como locus de susceptibilidad para trastornos del neurodesarrollo y fenotipos neuropsiquiátricos. No se ha podido demostrar enriquecimiento en población clínica frente a controles [77,101,226–229].

En la bibliografía puede encontrarse también como microdeleción 16p12.1 si estaban referenciados a la versión del genoma hg18 (coordenadas ~21850000 a ~22370000. Según la versión de genoma GRCh37 (hg19) correspondería a la región 16p12.2 (coordenadas ~21950000 a ~22470000).

4.1.15.5.1 Caso C00963

Se trata de una niña de 11 años con trastorno de aprendizaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 1, citobanda 16p12, coordenadas chr16:21959891_22369722, de aproximadamente 409,83 Kb (**Figura 177**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p12.2(21959891_22369722)x1 mat.**

Se trata de la **delección de la región recurrente 16p12.2 (incluye los genes *EEF2K* y *CDR2*)**.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

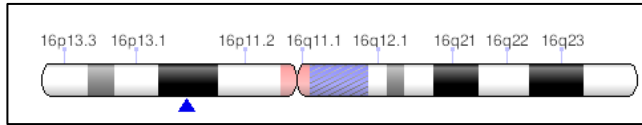


Figura 176. Localización de la región 16p12.2. Fuente: ClinGen.

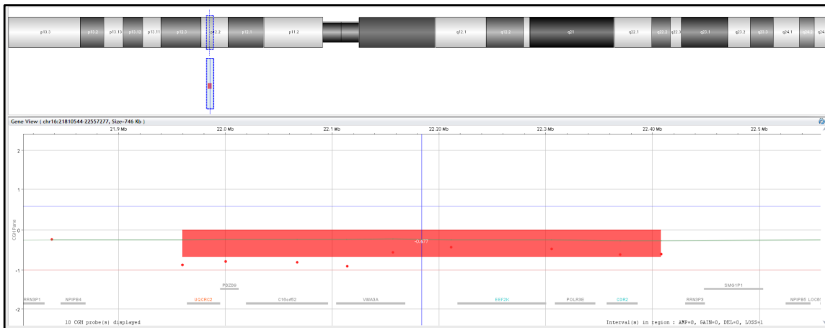


Figura 177. Detalle de la delección en 16p12.2 (chr16:21959891_22369722), caso C00963.

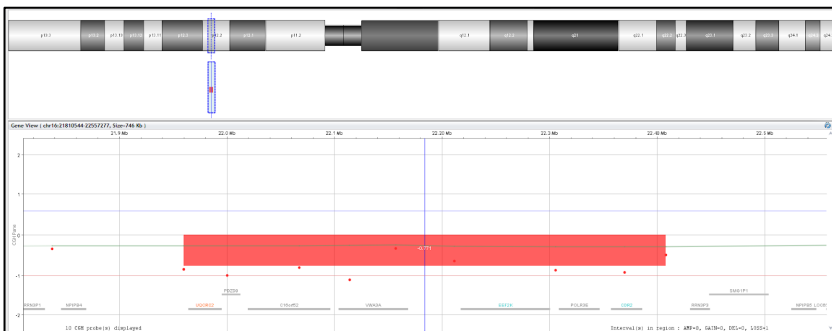


Figura 178. Detalle de la delección en 16p12.2 (chr16:21959891_22407931), caso C01629.

4.1.15.5.2 Caso C01629

Se trata de un niño de 8 años, con trastorno del neurodesarrollo.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 1, citobanda 16p12, coordenadas chr16:21959891_22407931, de aproximadamente 448,31 Kb (**Figura 178**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p12.2(21959891_22407931)x1**. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **deleción de la región recurrente 16p12.2 (incluye los genes EEF2K y CDR2)**.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.15.6 **Deleción región recurrente 16p12.2 distal (incluye el gen OTOA)**

Se trata de la deleción de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p12.2, coordenadas chr16:21570113_21740423 de aproximadamente 170,31 Kb (**Figura 176**).

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGENICA</u> (LP). Score Haploinsuficiencia ClinGen: Pendiente.
--

Se ha relacionado con trastornos del neurodesarrollo y TEA [230].

4.1.15.6.1 Caso C00330

Se trata de una niña de 6 años con TEA.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p12.2, coordenadas chr16:21578513_21739542, de aproximadamente 161,03 Kb

(**Figura 179**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p12.2(21578513_21739542)x1 mat.**

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 16p12.2 distal (incluye el gen OTOA)**.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.15.6.2 Caso C00658

Se trata de un niño de 8 años con TEA y microsomía armónica.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p12.2, coordenadas chr16:21601904_21739542, de aproximadamente 137,64 Kb (**Figura 180**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p12.2(21601904_21739542)x1**. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 16p12.2 distal (incluye el gen OTOA)**.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.15.7 Delección región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)

Se trata de la delección de la región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11), localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p13.11, coordenadas chr16:15511711_16292265, de aproximadamente 780,55 Kb (**Figura 181**).

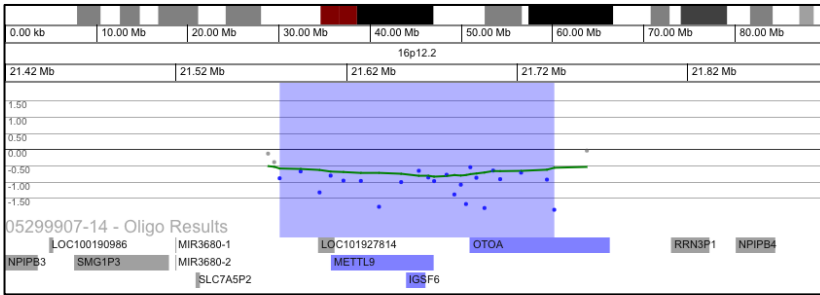


Figura 179. Detalle de la deleción en 16p12.2 (chr16:21578513_21739542), caso C00330.

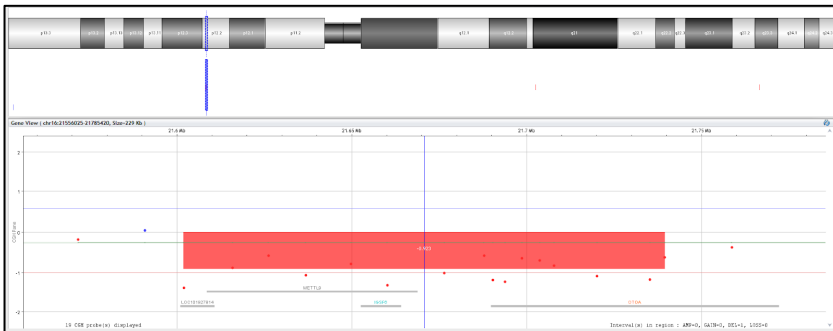


Figura 180. Detalle de la deleción en 16p12.2 (chr16:21601904_21739542), caso C00658.

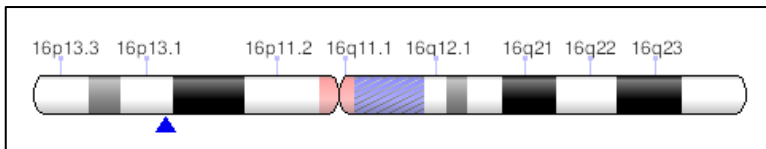


Figura 181, Localización de la región 16p13.11 (MYH11). Fuente: ClinGen.

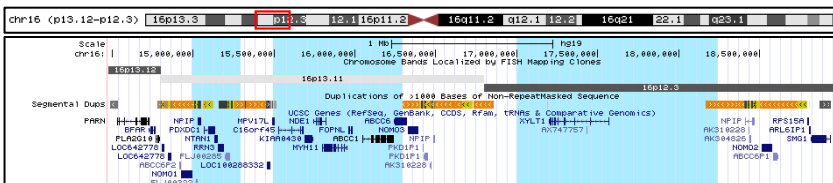


Figura 182. Región 16p13.11, en azul las regiones que determinan los intervalos I, II y III. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Se han propuesto diferentes tipos de deleciones / duplicaciones de esta región [231,232] (**Figura 182**):

Intervalo I: Incluye los genes RRN3 y PDXDC1 (chr16:15000000_15300000).

Intervalo II: Incluye el gen MYH11, NDE1 y ABCC6 (chr16:15490000_16300000).

Intervalo III: Esta región incluye el gen XYLT1 (chr16:17000000_18250000).

Las coordenadas de la región recurrente son las correspondientes al intervalo II. Lo más común es que incluya el intervalo II pero puede extenderse al I y III (**Figura 186**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Deleción 16p13.11** (ORPHA:261236).

Está asociada a trastornos del neurodesarrollo, TEA, discapacidad intelectual, epilepsia, trastorno de aprendizaje, dismorfias, defectos congénitos cardiacos, anomalías esqueléticas, pero con penetrancia incompleta baja, estimada del 13% [231–235]. Está descrito un enriquecimiento significativo de deleciones 16p13.11 en pacientes varones, pero no en mujeres, sugiriendo penetrancia mayor en varones [236].

4.1.15.7.1 Caso C01468

Se trata de un niño de 8 años que presenta microsomía, microcefalia y discapacidad intelectual.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p13.11p12.3, coordenadas chr16:15551302_18141051, de aproximadamente 2.589,75 Kb (**Figura 183**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]**

16p13.11p12.3(15551302_18141051)x1. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos II y III, asociada al Sd. Delección 16p13.11.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.7.2 Caso C01624

Se trata de un niño de 9 años, que presenta epilepsia y retraso del lenguaje.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p13.11, coordenadas chr16:14910205_16194578, de aproximadamente 1.284,37 Kb (**Figura 184**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p13.11(14910205_16194578)x1**. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos I y II, asociada al Sd. Delección 16p13.11.

Clasificación: PATOGÉNICA.

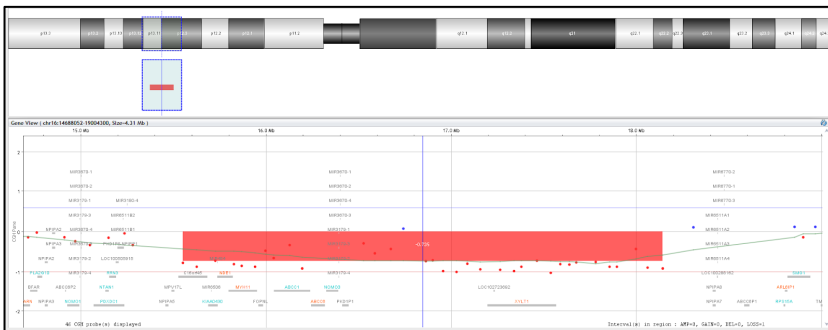


Figura 183. Detalle de la deleción en 16p13.11p12.3 (chr16:15551302_18141051), caso C01468.

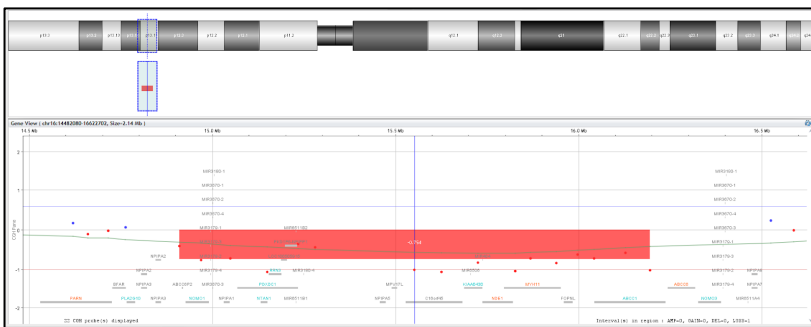


Figura 184. Detalle de la deleción en 16p13.11 (chr16:14910205_16194578), caso C01624.

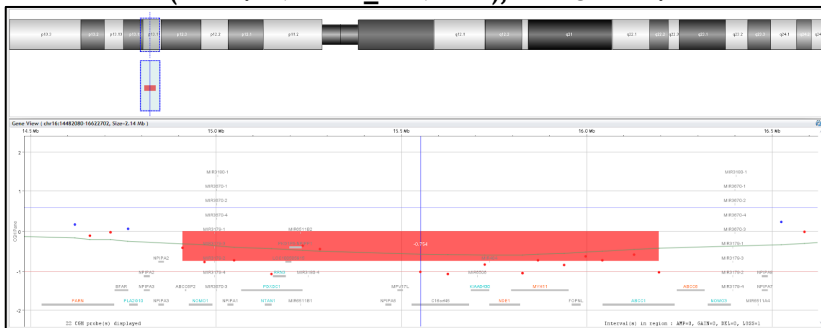


Figura 185. Detalle de la deleción en 16p13.11p12.3 (chr16:15551302_18141051), caso C01624.

4.1.15.7.3 Caso C01624

Se trata de un niño de 9 años, que presenta epilepsia y retraso del lenguaje.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p13.11, coordenadas chr16:14910205_16194578, de aproximadamente 1.284,37 Kb (**Figura 185**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p13.11(14910205_16194578)x1**. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos I y II, asociada al Sd. Deleción 16p13.11.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.15.8 **Duplicación región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**

Se trata de la duplicación de la región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11), localizada en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p13.11, coordenadas chr16:15511711_16292265, de aproximadamente 780,55 Kb (**Figura 181**).

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA (LP).
Score Triplosensibilidad ClinGen: 2 (poca evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. Deleción 16p13.11** (ORPHA:261236).

Algunos estudios a gran escala muestran que no hay diferencia significativa entre la frecuencia de las duplicaciones de esta región en casos frente a controles [76,237], mientras que en otros trabajos si encuentran enriquecimiento en población de pacientes

[76,229,236–238], relacionado con trastornos del neurodesarrollo.

Hay discrepancias por lo que algunos autores la clasifican como variante de significado incierto.

4.1.15.8.1 Caso C00745

Se trata de un niño de 12 años con dificultad de aprendizaje. Antecedente familiar de hermana con discapacidad psíquica.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p13.11, coordenadas chr16:15512480_16287899, de aproximadamente 775,42 Kb (**Figura 187**), heredada por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p13.11(15512480_16287899)x3 pat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo el intervalo II.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.

4.1.15.8.2 Caso C00989

Se trata de un niño de 9 años de edad con TEA, TDAH y microcefalia.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p13.11p12.3, coordenadas chr16:15279997_18306854, de aproximadamente 3.026,86 Kb (**Figura 188**), heredada por vía paterna, con fórmula según

ISCN 2016: **arr[GRCh37]
16p13.11p12.3(15279997_18306854)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos II y III.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.15.8.3 Caso C01036

Se trata de un varón de 6 años de edad con TDAH.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p13.12p13.11, coordenadas chr16:14762239_16194578, de aproximadamente 1.432,34 Kb (**Figura 189**), no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]
16p13.12p13.11(14762239_16194578)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos I y II.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

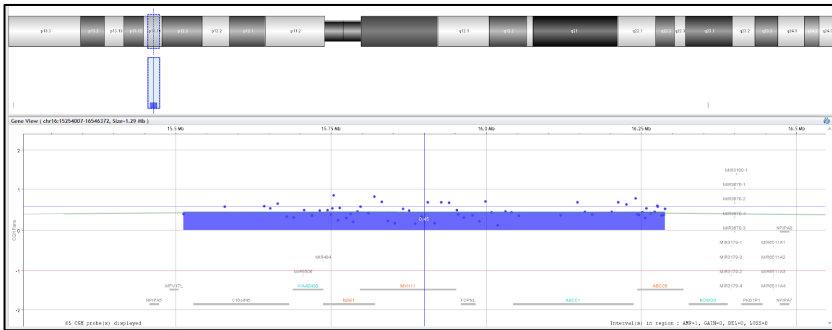


Figura 187. Detalle de la duplicación en 16p13.11 (chr16:15512480_16287899), caso C00745.

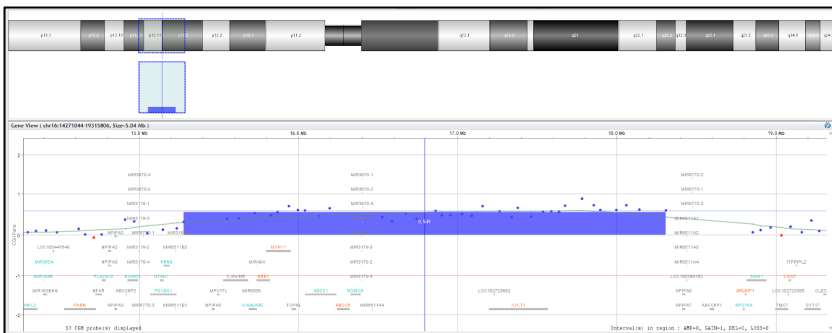


Figura 188. Detalle de la duplicación en 16p13.11 (chr16:15279997_18306854), caso C00989.

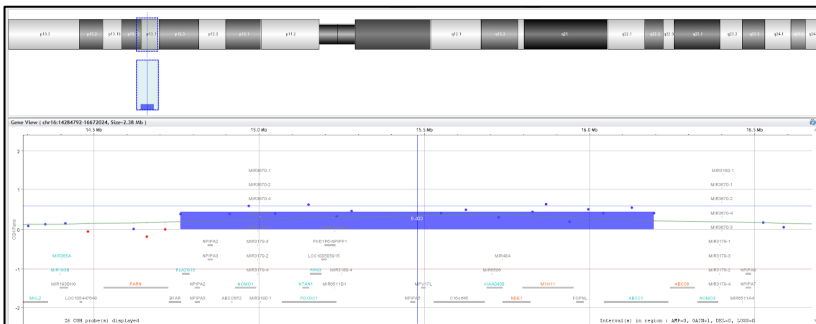


Figura 189. Detalle de la duplicación en 16p13.12p13.11 (chr16:15279997_18306854), caso C01036.

4.1.15.8.4 Caso C01249

Se trata de un niño de 6 años, que presenta trastorno de aprendizaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p13.12p13.11, coordenadas chr16:14762239_16525348, de aproximadamente 1.763,11 Kb (**Figura 190**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p13.12p13.11(14762239_16525348)x3**. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos I y II.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.15.8.5 Caso C01355

Niño con 14 años y trastorno del aprendizaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p13.12p13.11, coordenadas chr16:14910205_16194578, de aproximadamente 1.284,37 Kb (**Figura 191**), heredado por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p13.11(14910205_16194578)x3 pat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos I y II.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.15.8.6 Caso C01596

Se trata de un niño de 12 años con trastorno del neurodesarrollo.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobandas 16p13.11, coordenadas chr16:14910205_16586915, de aproximadamente 1.676,71 Kb (**Figura 192**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p13.11(14910205_16586915)x3**. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 16p13.11 (incluye el gen MYH11)**, incluyendo los intervalos I y II.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.15.9 CNVs no recurrentes en el cromosoma 16

4.1.15.9.1 Caso C00097

Se trata de un niño de 4 años que presenta retraso psicomotor.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 16, citobanda 16q23.1, coordenadas chr16:75147695_78613236, de aproximadamente 3.465,54 Kb (**Figura 193**), heredado por vía paterna, con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16q23.1(75147695_78613236)x3 pat.**

En esta región hay 67 genes registrados en Ensembl, 17 de ellos registrados en la base datos OMIM (LDHD, CTRB1, BCAR1, CFDP1, CHST6, CHST5, GABARAPL2, ADAT1, KARS, TERF2IP, CNTNAP4, MON1B, ADAMTS18, NUDT7,

CLEC3A, WWOX). No hay descrita en la literatura asociación entre variaciones de número de copia de alguno de estos genes o de la región completa y patología. Tampoco está descrita como polimorfismo.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

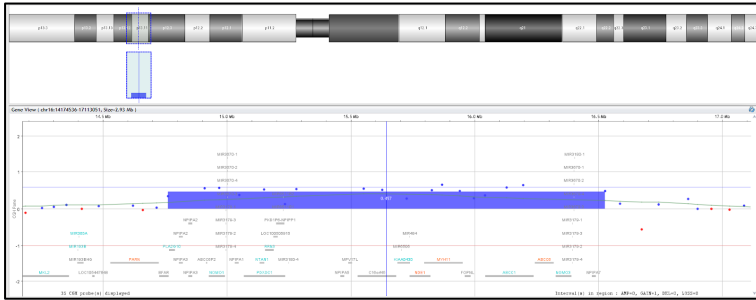


Figura 190. Detalle de la duplicación en 16p13.12p13.11 (chr16:14762239_16525348), caso C01249.

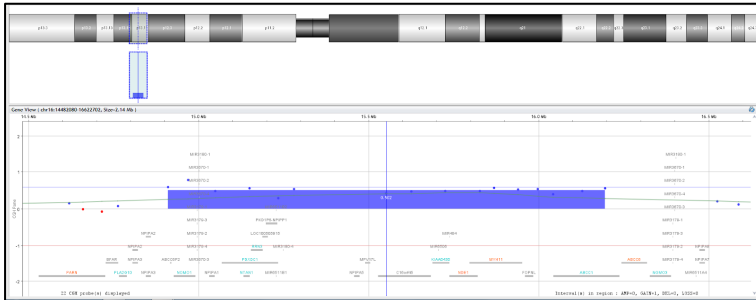


Figura 191. Detalle de la duplicación en 16p13.12p13.11 (chr16:14910205_16194578), caso C01355.

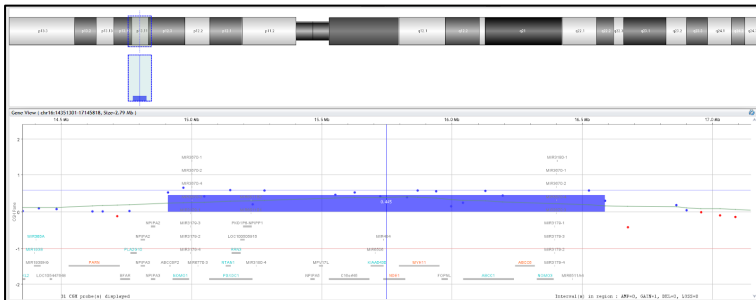


Figura 192. Detalle de la duplicación en 16p13.11 (chr16:14910205_16586915), caso C01596.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p13.3, coordenadas chr17:234223_622445, de aproximadamente 388,22 Kb (**Figura 194**), heredado por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p13.3(234223_622445)x1 pat.**

En esta región hay 10 genes registrados en Ensembl, 1 de ellos registrados en la base de datos OMIM (RPH3AL). No hay descrita en la literatura asociación entre variaciones de número de copia de alguno de estos genes o de la región completa y patología. Tampoco está descrita como polimorfismo.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

Se comentará de nuevo este caso en la página 268, en CNVs no recurrentes del cromosoma 17.

4.1.15.9.2 Caso C01363

Se trata de un niño de 10 días de vida con síndrome polimalformativo.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 16, citobanda 16p13, coordenadas chr16:3760450_4214681, de aproximadamente 454,2 Kb (**Figura 195**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 16p13.3(3760450_4214681)x1.** No se ha realizado estudio de progenitores.

En esta región se encuentran 8 genes registrados en la base de datos Ensembl, 3 de ellos registrados en OMIM (TRAP1, CREBBP y ADCY9). La haploinsuficiencia del gen CREBBP se asocia al **Sd. Rubinstein-Taybi**, RTS(OMIM #180849, ORPHA:783), caracterizado por rasgos faciales característicos

(cejas muy arqueadas, pestañas largas, fisuras palpebrales de inclinación descendente, perfil nasal convexo, columela prominente, paladar ojival y micrognatia), anomalías oculares (obstrucción del conducto nasolacrimal, glaucoma congénito, errores de refracción), anomalías cardíacas congénitas (comunicación interventricular e interauricular, conducto arterioso persistente), discapacidad intelectual y retraso de crecimiento [239–241].

Clasificación: PATOGÉNICA.

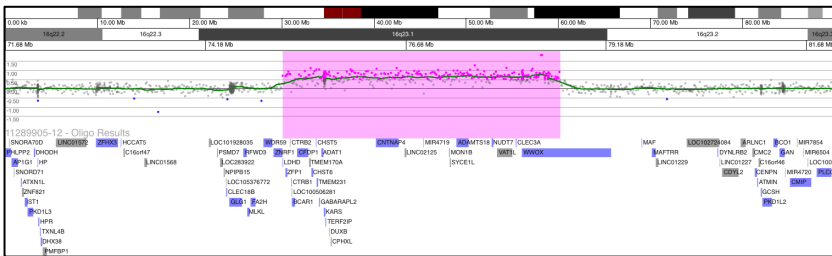


Figura 193. Detalle de la duplicación en 16q23.1 (chr16:75147695_78613236), caso C00097.

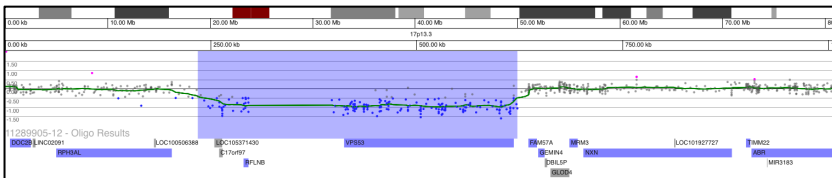


Figura 194. Detalle de la duplicación en 16q23.1 (chr16:75147695_78613236), caso C00097.

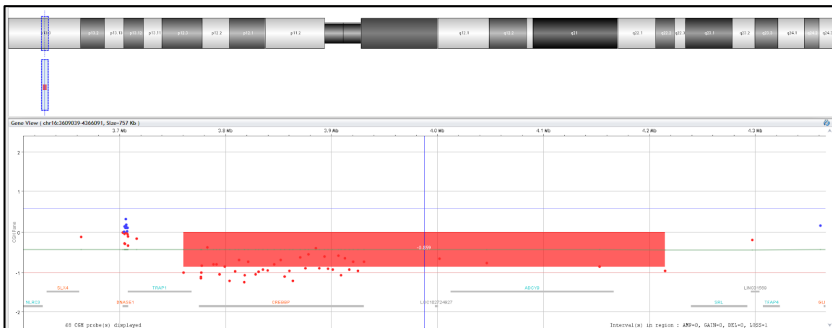


Figura 195. Detalle de la deleción en 16p13 (chr16:3760450_4214681), caso C01363.

4.1.16 Cromosoma 17

4.1.16.1 **Delección región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)**

Se trata de la delección de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p11.2, coordenadas chr17:16810028_20213202, de aproximadamente 3.403,17 Kb (**Figura 196**).

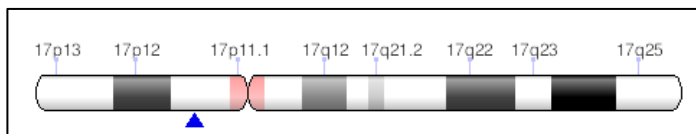


Figura 196. Localización de la región 17p11.2 (SMS/PLS). Fuente: ClinGen.

Clasificación: **PATOGENICA** (P).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Smith-Magenis** (MIM #182290, ORPHA:819).

Se trata de un trastorno genético complejo caracterizado por un déficit intelectual variable, trastornos del sueño, anomalías craneofaciales y esqueléticas, trastornos psiquiátricos, y retraso motor y del habla [242].

4.1.16.1.1 Caso C01934

Se trata de un niño de 1 año de edad, que presenta retraso psicomotor.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p11.2, coordenadas chr17:16782546_20294038, de aproximadamente 3.511,49 Kb (**Figura 197**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p11.2(16782546_20294038)x1**. No se realiza estudio de progenitores.

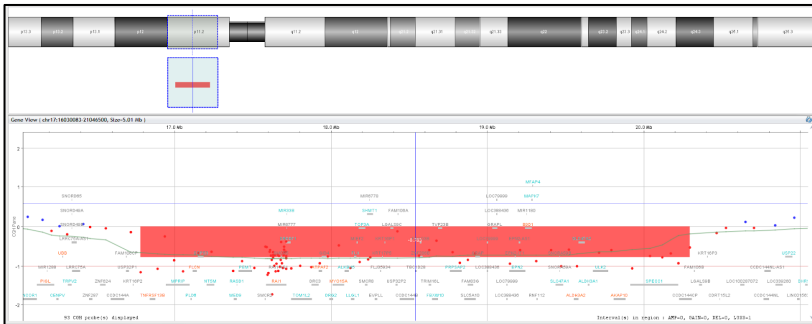


Figura 197. Detalle de la deleción en 17p11.2 (chr17:16782546_20294038), caso C01934.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)**, asociada al Sd. Smith-Magenis.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.16.2 Duplicación región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p11.2, coordenadas chr17:16810028_20213202, de aproximadamente 3.403,17 Kb (**Figura 196**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
 Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
 Asociado a: **Sd. Potocki-Lupski** (MIM #610883, ORPHA:1713).

Se trata de un trastorno genético complejo caracterizado por hipotonía, fallo de medro, discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista (se piensa que la duplicación del gen RAI1 es el

principal responsable), retraso del lenguaje y del habla (cuya severidad no suele corresponder con el grado de retraso general del desarrollo), problemas de comportamiento, TDAH, defectos cardíacos (50% de los casos, suelen ser leves y no afectar a la función cardíaca), miopía y estrabismo [243–245].

4.1.16.2.1 Caso C00444

Se trata de una niña de 5 años de edad, que presenta trastorno del aprendizaje y fallo de medro.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p11.2, coordenadas chr17:16814853_20217778, de aproximadamente 3.402,93 Kb (**Figura 198**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]17p11.2(16814853_20217778)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)**, asociada al Sd. Potocki-Lupski.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.16.2.2 Caso C00899

Se trata de un lactante varón de 11 meses de edad, que presenta retraso psicomotor y fallo de medro.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p11.2, coordenadas chr17:16814853_20667174, de aproximadamente 3.852,32 Kb (**Figura 199**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]17p11.2(16814853_20667174)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)**, asociada al Sd. Potocki-Lupski.

Clasificación: PATOGÉNICA.

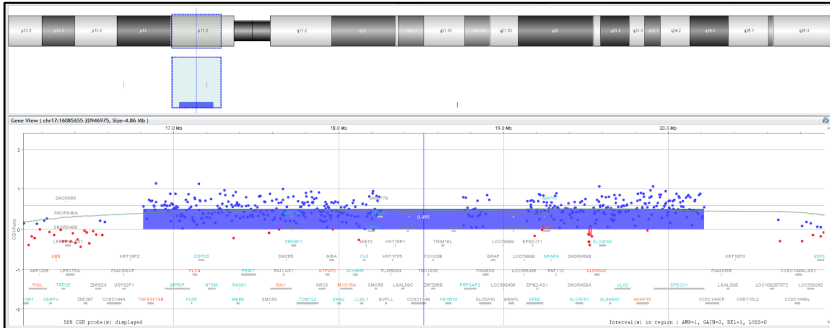


Figura 198. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16814853_20217778), caso C00444.

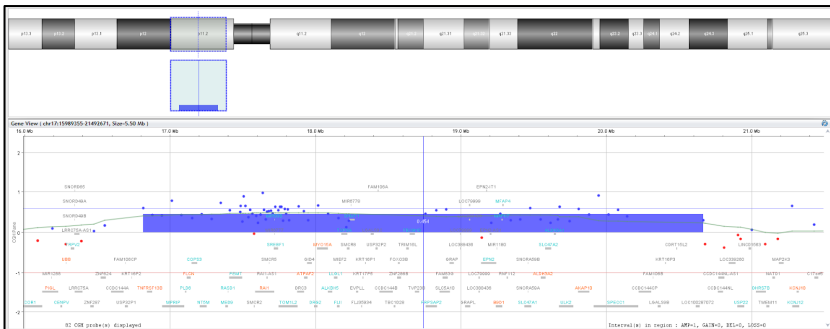


Figura 199. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16814853_20667174), caso C00899.

4.1.16.2.3 Caso C00951

Se trata de un lactante varón de 10 meses, facies peculiar, fallo de medro, alteraciones neuroconducta.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p11.2, coordenadas chr17:16814853_20143948, de aproximadamente 3.329,10 Kb (**Figura 200**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p11.2(16814853_20143948)x3**. No se realiza estudio de progenitores.

Se trata de la **duplicación de la región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)**, asociada al Sd. Potocki-Lupski.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.16.2.4 Caso C01174

Se trata de una niña de 1 año de edad y retraso psicomotor.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p11.2, coordenadas chr17:16720871_20702612, de aproximadamente 3.981,74 Kb (**Figura 201**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p11.2(16720871_20702612)x3 dn**.

Se trata de la **duplicación de la región recurrente 17p11.2 (SMS/PLS) región (incluye el gen RAI1)**, asociada al Sd. Potocki-Lupski.

Clasificación: PATOGÉNICA.

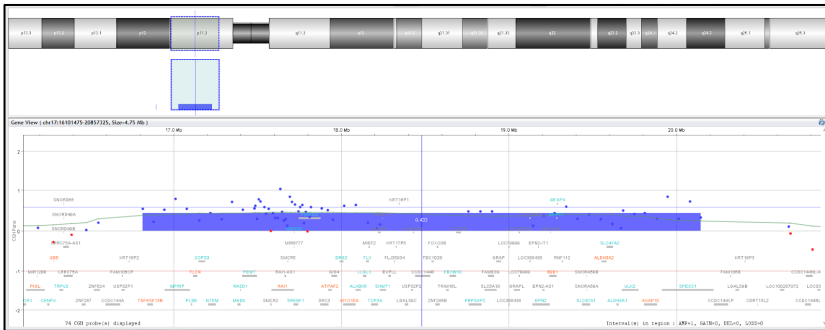


Figura 200. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16814853_20143948), caso C00951.

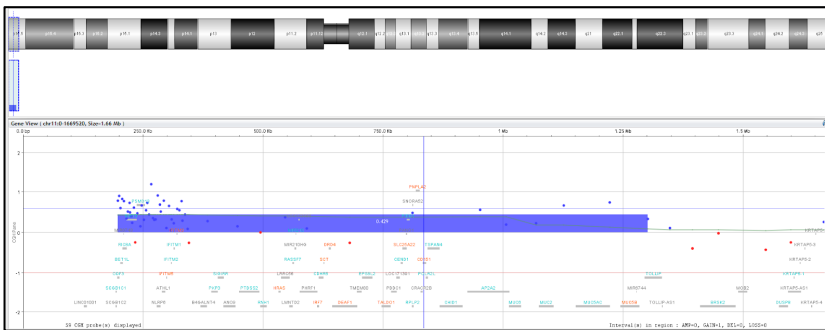


Figura 201. Detalle de la duplicación en 17p11.2 (chr17:16720871_20702612), caso C01174.

4.1.16.3 Delección región recurrente 17p12 (HNPP/CMT1A) (incluye el gen PMP22)

Se trata de la delección de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p12, coordenadas chr17:14097915_15422952, de aproximadamente 1.325,03 Kb (**Figura 202**).

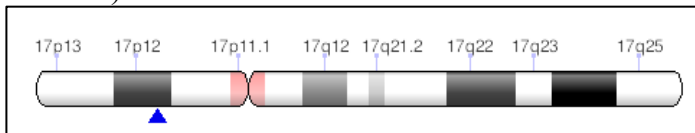


Figura 202. Localización de la región 17p12 (HNPP/CMT1A). Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Neuropatía Hereditaria con susceptibilidad a la Parálisis por Presión** (MIM #162500, ORPHA:640).

Se trata de un trastorno genético que afecta a los nervios periféricos que se caracteriza por una mononeuropatía recurrente, normalmente desencadenada por una actividad física menor [246].

4.1.16.3.1 Caso C01570

Caso comentado en CNVs recurrentes del cromosoma 16, página 213.

4.1.16.4 Duplicación región recurrente 17p12 (HNPP/CMT1A) (incluye el gen PMP22)

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p12, coordenadas chr17:14097915_15422952, de aproximadamente 1.325,03 Kb (**Figura 202**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Enf. Charcot-Marie-Tooth tipo 1A** (MIM #118220, ORPHA:101081).

La duplicación del gen PMP22 se asocia a Sd. Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A). Por lo general, los individuos afectados desarrollan debilidad distal, atrofia muscular simétrica (principalmente peroneal), y reflejos tendinosos disminuidos o

ausentes. El déficit sensorial relativo a la posición, vibración, dolor y temperatura y motores afecta comúnmente a los pies y más tarde a las manos. Habitualmente, el pie cavo (o plano) con los dedos en martillo está presente desde la infancia. Durante la adolescencia puede desarrollarse escoliosis de grado variable [254].

4.1.16.4.1 Caso C00874

Se trata de una niña de 11 años de edad, con discapacidad intelectual y fenotipo Charcot-Marie-Tooth tipo 1A.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p12, coordenadas chr17:14111772_15442066, de aproximadamente 1.330,29 Kb (**Figura 203**), con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p12(14111772_15442066)x3**.

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17p12 (HNPP/CMT1A) (incluye el gen PMP22)**, asociada a Enf. Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A).

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.16.4.2 Caso C01141

Se trata de un niño de 14 años de edad, con TDAH y trastorno de la marcha, pies cavos.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p12, coordenadas chr17:14239496_15257475, de aproximadamente 1.017,98 Kb

(**Figura 204**), de origen materno, fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p12(14239496_15257475)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17p12 (HNPP/CMT1A) (incluye el gen PMP22)**, asociada a Enf. Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A).

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.16.4.3 Caso C01236

Se trata de un niño de 11 años de edad, con sospecha E. Charcot-Marie-Tooth.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p12, coordenadas chr17:14111772_15442066, de aproximadamente 1.330,29 Kb (**Figura 205**), heredado por vía paterna, con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17p12(14111772_15442066)x3 pat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente recurrente 17p12 (HNPP/CMT1A) (incluye el gen PMP22)**, asociada a Enf. Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A).

Clasificación: PATOGÉNICA.

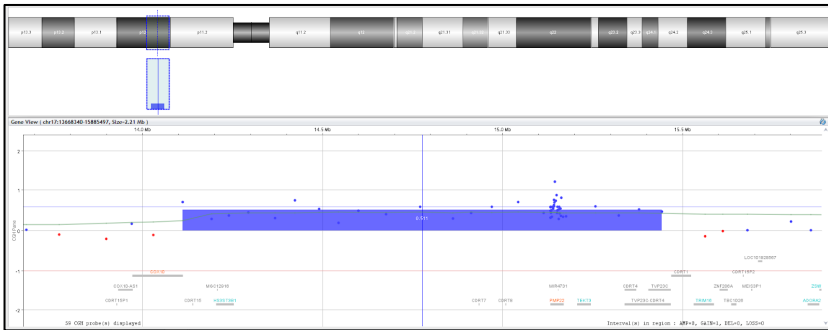


Figura 203. Detalle de la duplicación en 17p12 (chr17:14111772_15442066), caso C00874.

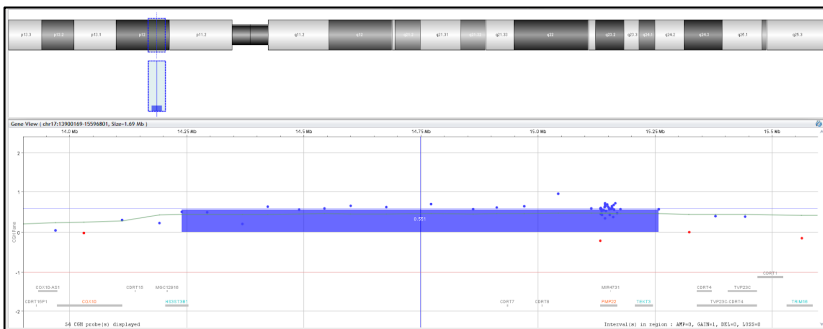


Figura 204. Detalle de la duplicación en 17p12 (chr17:14239496_15257475), caso C01141.

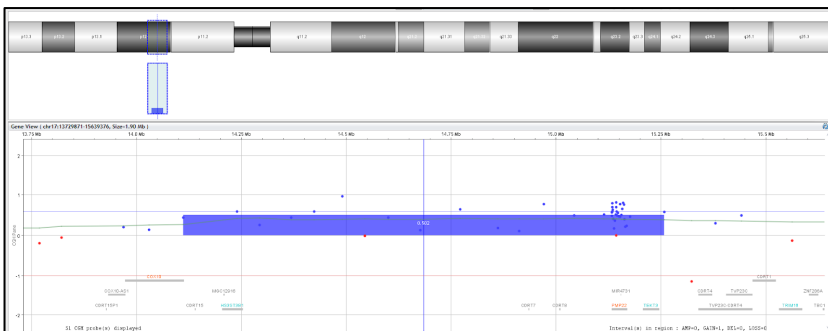


Figura 205. Detalle de la duplicación en 17p12 (chr17:14111772_15442066), caso C01236.

4.1.16.5 Delección región recurrente 17q11.2 (incluye el gen NF1)

Se trata de la delección de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas chr17: 29097069_30264027, de aproximadamente 1.166,96 Kb (**Figura 206**).

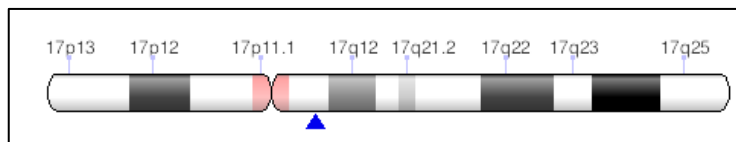


Figura 206. Localización de la región 17q11.2 (NF1).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Delección 17q11.2 – 1.4 MB** (MIM #613675, ORPHA:97685).

La delección de esta región recurrente 17q11.2 está asociada al Sd. Delección 17q11.2, caracterizado por fenotipo variable similar a al de pacientes con mutación en NF1, aunque estudios de correlación genotipo-fenotipo muestran un mayor número y aparición precoz de neurofibromas cutáneos, y mayor incidencia y severidad de alteraciones cognitivas, dismorfismo facial y sobrecrecimiento. Pacientes con NF1 presentan con mayor frecuencia convulsiones que en población general y éstas pueden ocurrir a cualquier edad [247–251].

4.1.16.5.1 Caso C01495

Se trata de una niña de 8 años con trastorno de aprendizaje y fenotipo compatible con NF1 (estudio genético mediante secuenciación NF1 negativo).

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas chr17:29131171_30293244, de aproximadamente 1.162,07 Kb (**Figura 207**), no heredada de progenitores (de novo), fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]17q11.2(29131171_30293244)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 17q11.2 (incluye el gen NF1)**, asociada al Sd. Deleción 17q11.2.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.16.6 **Duplicación región recurrente 17q11.2 (incluye el gen NF1)**

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas chr17: 29097069_30264027, de aproximadamente 1.166,96 Kb (**Figura 206**).

Clasificación: PATOGENICA (P).
Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. Deleción 17q11.2 – 1.4 MB** (MIM #613675, ORPHA:97685).

La duplicación recíproca de la microdeleción de la región NF1 se asocia también a Sd. Deleción 17q11.2, pero con penetrancia reducida y expresividad variable incluyendo retraso del desarrollo, discapacidad intelectual y dismorfias faciales leves [77,252,253].

4.1.16.6.1 Caso C00075

Este caso de ha expuesto en la página 70, ya que tiene 2 CNVs recurrentes, una en el cromosoma 1 y otra en el 17.

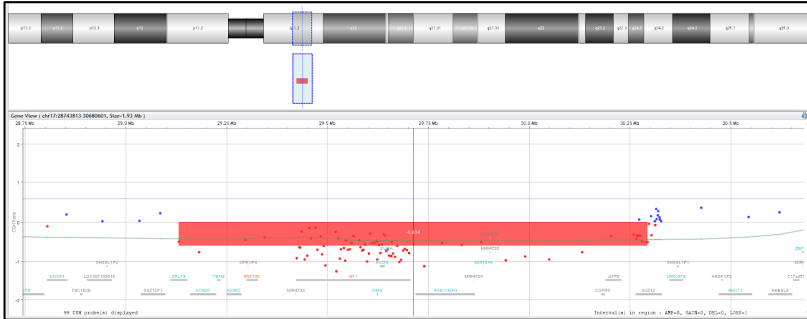


Figura 207. Detalle de la deleción en 17q11.2 (chr17: 29131171_30293244), caso C01495.

4.1.16.7 **Deleción región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B)**

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas chr17:34815072_36192489, de aproximadamente 1.377,41 Kb (Figura 208).

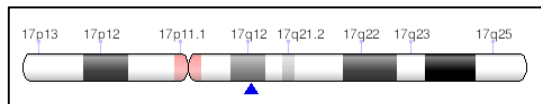


Figura 208. Localización de la región 17q12 (HNF1B). Fuente: ClinGen.

Clasificación: **PATOGÉNICA (P)**.

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Deleción 17q12** (MIM #614527, ORPHA:261265).

El Sd. Deleción 17q12 se caracteriza por enfermedad renal poliquística, diabetes MODY5 (Síndrome de quistes renales y diabetes), atrofia pancreática y anomalías hepáticas, producidas por la deleción del gen HNF1B. Suelen presentar talla baja (<p3). Se asocia también a discapacidad intelectual variable, retraso del lenguaje, epilepsia, TEA, esquizofrenia y anomalías estructurales del SNC, aunque el fenotipo se expresa con penetrancia incompleta, ya que no todos los pacientes presentan problemas neurológicos o cognitivos [254,255].

4.1.16.7.1 Caso C00344

Se trata de una niña de 10 meses de edad que presenta riñón multiquístico y crisis convulsivas.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q12, coordenadas chr17:34816424_36207540, de aproximadamente 1.391,12 Kb (**Figura 209**), no heredada de progenitores (de novo) y fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37]17q12(34816424_36207540)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B)**, asociada al Sd. Deleción 17q12.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.16.8 Duplicación región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B)

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas

chr17:34815072_36192489, de aproximadamente 1.377,41 Kb (**Figura 208**).

Clasificación: PATOGENICA (P).
Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. Duplicación 17q12** (MIM #614526, ORPHA:261272).

Se trata de la duplicación recurrente asociada al Sd. Duplicación 17q12 (OMIM #614526, ORPHA:261272), asociado a trastornos del neurodesarrollo (dificultad de aprendizaje, retraso del lenguaje y del desarrollo). Está descrita también asociación con alteraciones renales por duplicación del gen HNF1B [256–261].

4.1.16.8.1 Caso C00945

Se trata de una niña de 9 años con discapacidad intelectual, talla baja y microcefalia.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q12, coordenadas chr17:34856055_36510799, de aproximadamente 1.654,74 Kb (**Figura 210**), heredada por vía materna y fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 17q12(34856055_36510799)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B)**, asociada al Sd. Duplicación 17q12.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.16.8.2 Caso C01005

Se trata de un niño de 8 años con TEA y TDAH.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q12, coordenadas chr17:34611352_36248918, de aproximadamente 1.637,57 Kb (**Figura 211**), no heredada de progenitores (de novo) y fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37]17q12(34611352_36248918)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B)**, asociada al Sd. Duplicación 17q12.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.16.8.3 Caso C01020

Se trata de un niño de 6 años con retraso del lenguaje y macrosomía.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q12, coordenadas chr17:34856055_36248918, de aproximadamente 1.392,86 Kb (**Figura 212**), heredada por vía materna y fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37]17q12(34856055_36248918)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 17q12 (Síndrome RCAD) (incluye el gen HNF1B)**, asociada al Sd. Duplicación 17q12.

Clasificación: PATOGENICA.

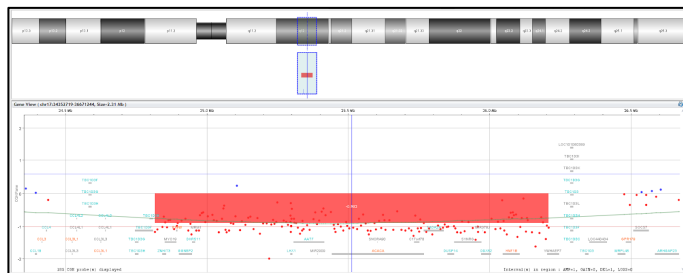


Figura 209. Detalle de la deleción en 17q12 (chr17:34816424_36207540), caso C00344.

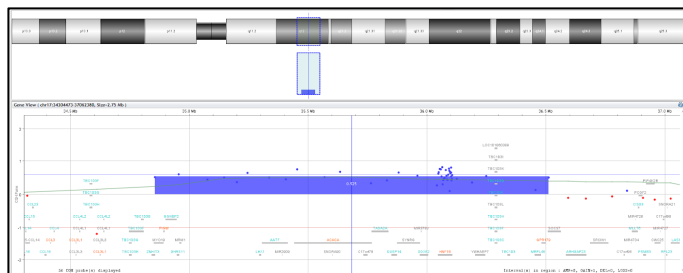


Figura 210. Detalle de la duplicación en 17q12 (chr17:34856055_36510799), caso C00945.

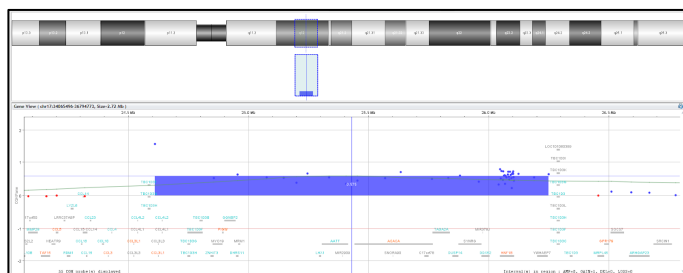


Figura 211. Detalle de la duplicación en 17q12 (chr17:34611352_36248918), caso C01005.

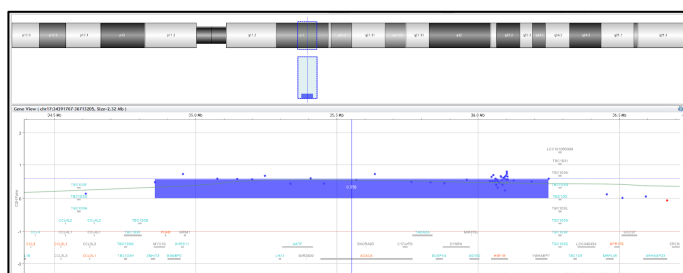


Figura 212. Detalle de la duplicación en 17q12 (chr17:34856055_36248918), caso C01020.

4.1.16.9 Delección de la región recurrente 17q21.3 (incluye el gen KANSL1)

Se trata de la delección de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas chr17: 43705166_44164880, de aproximadamente 459,71 Kb (Figura 213).

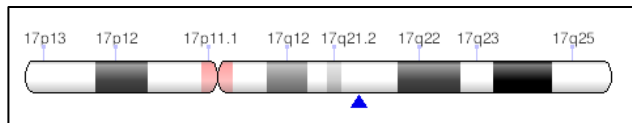


Figura 213. Localización de la región 17q21.3 (KANSL1). Fuente: ClinGen.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Koolen de Vries** (MIM #610443, ORPHA:96169).

Delecciones de esta región se asocian al Sd. de Koolen de Vries, microdelección 17q21.31 (KdVS; OMIM #610443), con un espectro fenotípico que abarca retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, hipotonía, epilepsia, cara alargada y malformaciones congénitas cardíacas, urogenitales y del sistema nervioso central [77,265,266].

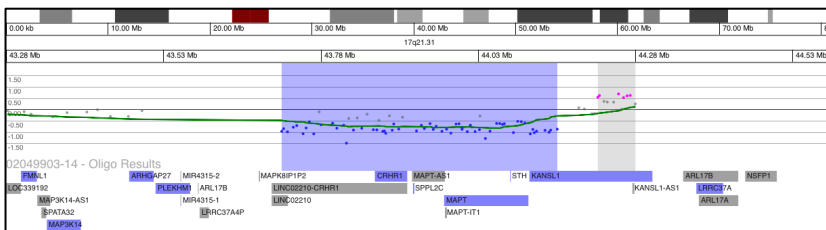


Figura 214. Detalle de la delección en 17q21.31 (chr17:43713616_44151667), caso C00250.

4.1.16.9.1 Caso C00250

Se trata de una niña de 1 año de edad con fenotipo peculiar.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q21.31, coordenadas chr17:43713616_44151667, de aproximadamente 438,05 Kb (**Figura 214**), no heredada de progenitores (de novo) y fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]17q21.31(43713616_44151667)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 17q21.3 (incluye el gen KANSL1)**, asociada al Sd. Koolen de Vries.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.16.10 **CNVs no recurrentes en el cromosoma 17**

4.1.16.10.1 Caso C00097

Caso ya comentado junto a su potra CNV en el cromosoma 16, en la página 245.

4.1.16.10.2 Caso C00407

Se trata de un niño de 7 años que presenta microcefalia, facies peculiar y trastorno del aprendizaje

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 17, citobanda 17p13.2, coordenadas chr17:4727289_5090840, de aproximadamente 363,55 Kb (**Figura 215**), no heredada de progenitores (de novo), con

fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]
17p13.2(4727289_5090840)x1 dn.**

En esta región hay 18 genes: 14 genes referenciados en OMIM (PLD2, MINK1, CHRNE, GP1BA, SLC25A11, RNF167, PFN1, ENO3, SPAG7, CAMTA2, KIF1C, GPR172B, ZFP3, USP6). Reportado un caso similar en ClinGen (nssv3396800) como probablemente patogénica.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

4.1.16.10.3 Caso C01172

Se trata de un varón de 6 años que presenta problemas de aprendizaje, fallo de medro y manchas café con leche.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q11.2, coordenadas chr17:29581490_29691340, de aproximadamente 109,09 Kb (**Figura 216**), no heredada de progenitores (de novo), fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]
17q11.2(29581490_29691340)x1 dn.**

Se trata de una deleción parcial del gen NF1 (exones 37 al 57, de 58) (**Figura 217**). Hay suficiente evidencia de la relación entre la haploinsuficiencia del gen NF1 y Neurofibromatosis Tipo 1 (MIM #162200, ORPHA:363700) [248,249,262]. Está descrita la asociación de NF1 con alteraciones del comportamiento (50-80%), discapacidad intelectual (6-7%), TEA (30%) y trastornos de aprendizaje [247,250,263,264].

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.16.10.4 Caso C01281

Se trata de un chico de 23 años, con TEA y obesidad. Antecedentes familiares por rama materna.

Se identifica una duplicación en el brazo largo del cromosoma 17, citobanda 17q25.3, coordenadas chr17:80583397_80914321, de aproximadamente 330,92 Kb (**Figura 218**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCCh37]17q25.3(80583397_80914321)x3**. No ha sido posible realizar estudio de progenitores.

En esta región hay 16 genes registrados en la base de datos Ensembl, 7 de ellos registrados en OMIM (FOXK2, WDR45B, FN3KRP, FN3K, TBCD, ZNF750 y B3GNTL1). No ha sido descrita previamente, asociada a patología. Hay dos casos de duplicaciones un poco mayores en Decipher clasificadas como de significado incierto y patogénica. No hay evidencia de patogenicidad de esta duplicación ni de que se trate de una variante de la normalidad.

Clasificación: <u>VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.</u>

4.1.17 Cromosoma 18

4.1.17.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 18

4.1.17.1.1 Caso C00323

Se trata de una niña de 15 años, con síndrome polimalformativo y síndrome poliglandular autoinmune.

Se observa una delección de todo el brazo corto del cromosoma 18, citobandas 18p11.32p11.21, coordenadas chr18:146484_14117327, de aproximadamente 13.970,84 Kb (**Figura 219**), no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 18p11.32p11.21(146484_14117327)x1 dn.**

En esta región se encuentran 52 genes, 29 de ellos registrados en OMIM (ZFP161, EPB41L3, ARHGAP28, LAMA1, PTPRM, NDUFV2, ANKRD12, TWSG1, RALBP1, PPP4R1, RAB31, VAPA, APCDD1, NAPG, PIEZO2, GNAL, CHMP1B, MPPE1, IMPA2, CIDEA, AFG3L2, SPIRE1, PSMG2, PTPN2, SEH1L, C18orf1, RNMT, MC5R y MC2R).

La **monosomía 18p** se caracteriza frecuentemente por discapacidad intelectual (severidad variable), alteraciones del lenguaje, estatura baja, ptosis, cifoescoliosis, alteraciones dentarias y otras alteraciones.

Menos frecuente se han descrito casos de ausencia o reducción de Inmunoglobulina A, tiroiditis, diabetes juvenil y otras alteraciones autoinmunes. Se ha relacionado monosomía 18p y Sd. Poliglandular Autonimune [265,266].

Clasificación: <u>PATOGÉNICA.</u>

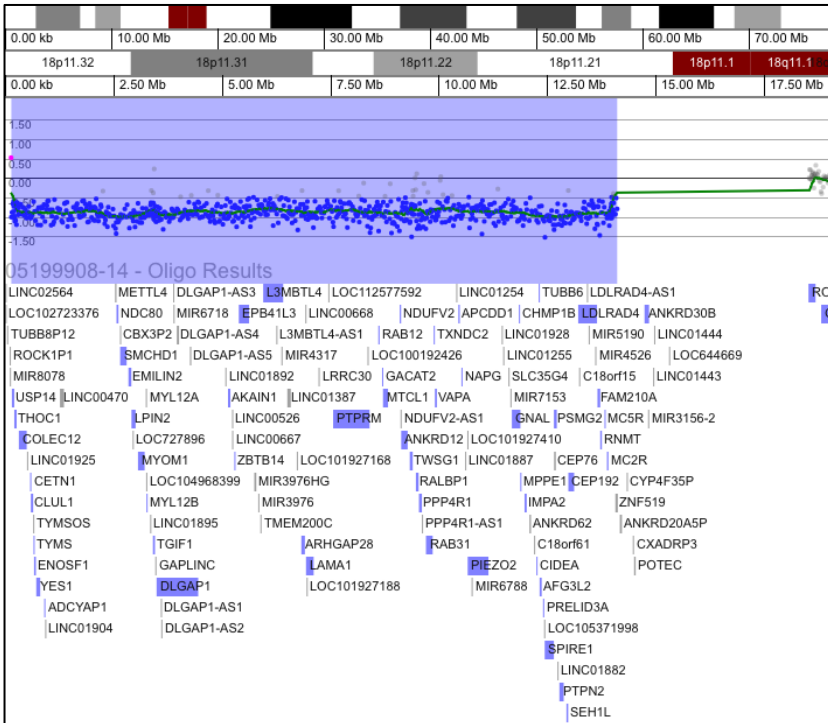


Figura 219. Detalle de la monosomía 18p en caso C00323.

4.1.18 Cromosoma 19

4.1.18.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 19

4.1.18.1.1 Caso C00046

Se trata de una niña de 11 años, con sospecha de Sd. Peutz-Jeghers, y estudio de secuenciación del gen STK11 negativo.

Se identifica una delección en el brazo corto del cromosoma 19, citobanda 19p13, coordenadas chr19: 1206799_1223167, de aproximadamente 16,37 Kb (**Figura 220**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 19p13.3(1206799_1223167)x1 dn.**

Se trata de una delección parcial del gen STK11 (exones 1-8 de 10) (**Figura 221**). La haploinsuficiencia del gen STK11 se asocia a Sd. Peutz-Jeghers [267].

Clasificación: <u>PATOGENICA.</u>

4.1.18.1.2 Casos C00389 y C00389-B

Se trata de un niño de 10 años, fenotipo peculiar y TEA y su hermana de 7 años, con TDAH. Madre fenotipo TEA/TDAH.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 19, citobandas 9q13.42, coordenadas chr19:55383911_56441352, de aproximadamente 1.057,44 Kb (**Figura 222**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 19q13.42q13.43(55383911_56441352)x3 mat.**

En esta región se encuentran 48 genes, 28 genes registrados en OMIM (FCAR, NCR1, NLRP7, NLRP2, GP6, PPP1R12C, TNNT1, TNNT3, SYT5, PTPRH, PPP6R1, HSPBP1, BRSK1, SUV420H2, IL11, RPL28, UBE2S, ISOC2, ZNF628, FIZ1, CCDC106, U2AF2, EPN1, NLRP9, RFPL4A, NLRP11, NLRP4 y NLRP13).

No hay descrita asociación en la literatura entre duplicación de esta región y el fenotipo del paciente, pero el hecho de que tanto su madre como su hermana, que presentan ambas datos TEA/TDAH, porten también la duplicación, nos inclina a clasificarla como probablemente patogénica.

Clasificación: PROABLEMENTE PATOGENICA.

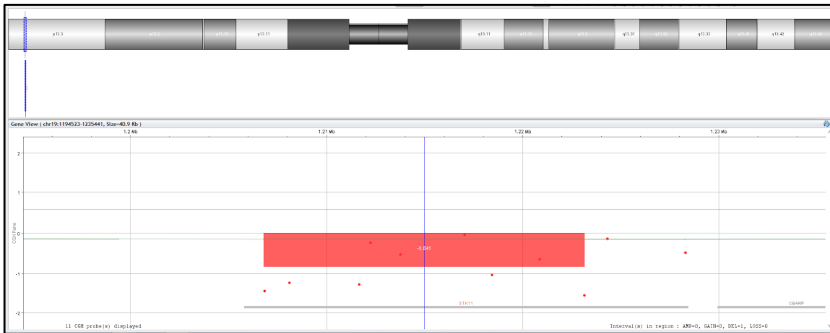


Figura 220. Detalle de la deleción en 19p13 (chr19:1206799_1223167), caso C00046.

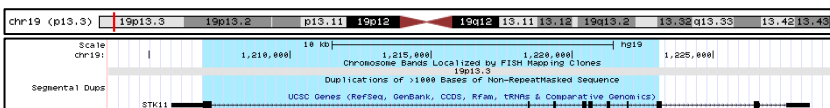


Figura 221. Representación del gen STK11. En azul a deleción de los exones 1 al 8 del caso C00046. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

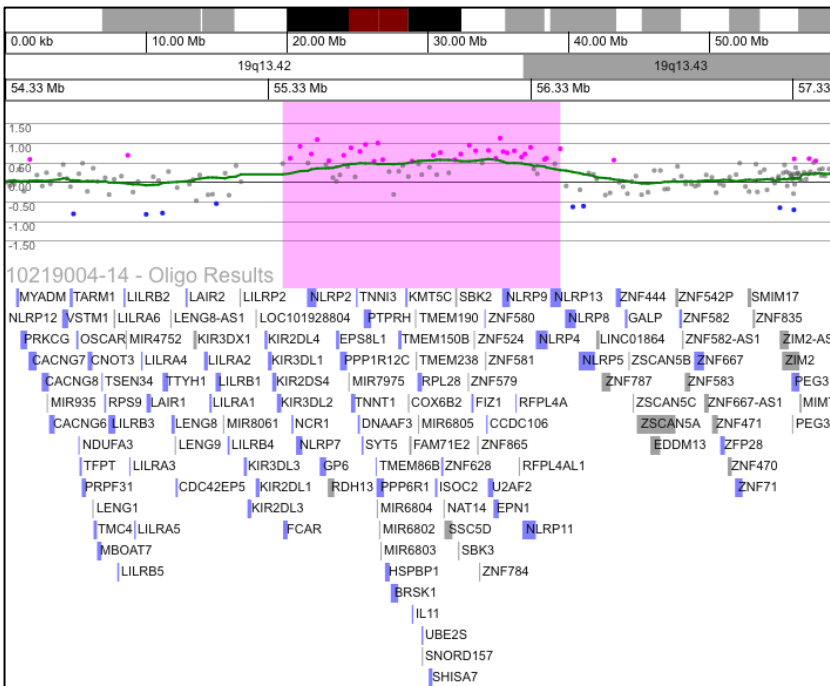


Figura 222. Detalle de la deleción en 19q13.42 (chr19:55383911_56441352), casos C00389 y C00389-B.

4.1.19 Cromosoma 20

4.1.19.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 20

4.1.19.1.1 Caso C00615

Se trata de un varón de 7 años con TEA.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma 20, citobanda 20p12.1, coordenadas chr20:14989224_15169247, de aproximadamente 180,02 Kb (**Figura 223**), heredadas por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 20p12.1(14989224_15169247)x1 pat.**

Se trata de una deleción del intrón 5 del gen MACROD2 (**Figura 224**). Está descrita asociación entre el gen MACROD2 y trastornos del espectro autista aunque también se ha descrito en población general con rasgos autista-like [268]. Esta misma deleción está clasificada como benigna en ClinGen (nssv13640394) y como patogénica en Decipher (casos 285006 y 280881).

Clasificación: <u>VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.</u>

4.1.19.1.2 Caso C00134

Se trata de un varón de 15 años con fenotipo peculiar.

Se identifica una deleción terminal heterocigota del brazo corto del cromosoma 20, citobanda 20p13, coordenadas chr20:71023_1048400, de aproximadamente 977,38 Kb (**Figura**

225), no heredada de progenitores (de novo) y con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 20p13(71023_1048400)x1 dn.**

En esta región se encuentran 12 genes registrados en OMIM: RSPO4, ANGPT4, TCF15, RBCK1, TBC1D20, NRSN2, FAM110A, SRXN1, TRIB3, CSNK2A1, SOX12 y SLC52A3. La delección 20p13 cursa con retraso de crecimiento, retraso de desarrollo, cierto grado de dificultad de aprendizaje y diversas dismorfias faciales. También se ha descrito desarrollo anormal de los riñones, retraso de la dentición, alteraciones de sobre todo en la adquisición de habilidades sociales [269,270].

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGENICA.</u>

4.1.19.1.3 Caso C00076

Caso comentado en la página 138, presenta dos grandes CNVs terminales en los cromosomas 8 y 20.

4.1.19.1.4 Caso C01514

Se trata de un lactante varón de 4 meses con crisis comiciales.

Se identifica una delección subtelomérica heterocigota en el brazo largo del cromosoma 20, citobanda 20q13.33, coordenadas chr20:61963016_62072890, de aproximadamente 109,87 Kb (**Figura 226**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 20q13.33(61963016_62072890)x1 mat.**

En esta región se encuentran 5 genes registrados en la base de datos Ensembl, 2 de ellos registrados en OMIM (CHRNA4 y exones 5 al 17 de KCNQ2). El gen CHRNA4 está asociado a **EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL NOCTURNA 1** (OMIM #600513, ORPHA:98784), caracterizada por distonía

intermitente y/o movimientos coreoatetoides que se producen durante el sueño. Deleciones del gen KCNQ2 se asocian a **EPILEPSIA NEONATAL BENIGNA FAMILIAR** (OMIM #121200, ORPHA:1949). Está descrita asociación entre deleciones de estos 2 genes y patología [271,272].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

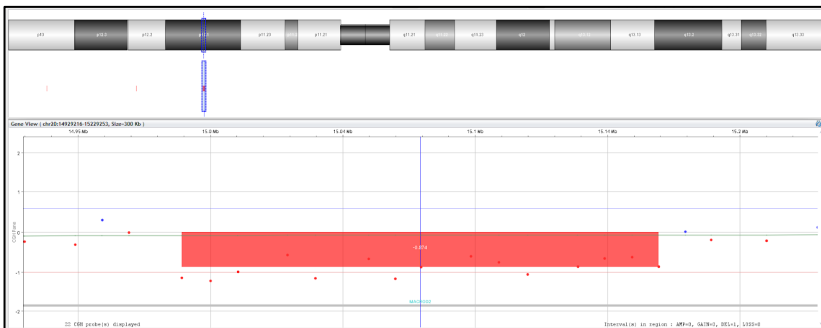


Figura 223. Detalle de la deleción en 20p12.1 (chr20:14989224_15169247), caso C00615.

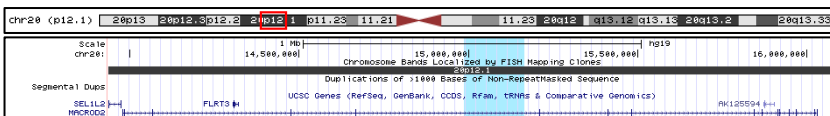


Figura 224. Representación del gen MACROD2, en azul la deleción del intrón 5 del caso C00615. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

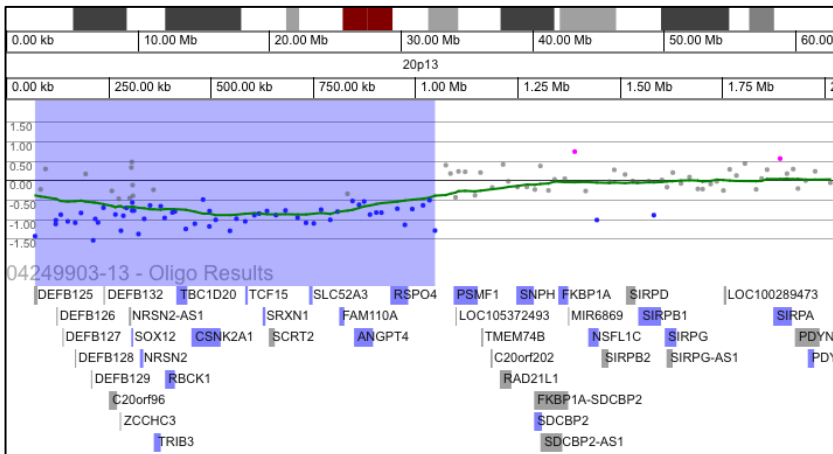


Figura 225. Detalle de la deleción en 20p12.1 (chr20:14989224_15169247), caso C00134.

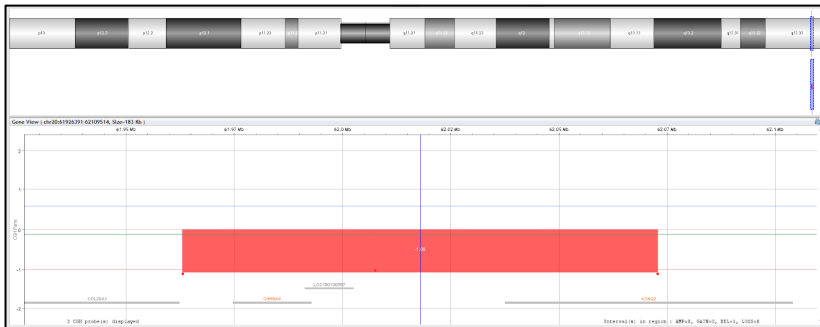


Figura 226. Detalle de la deleción en 20q13.3 (chr20:61963016_62072890), caso C01514.

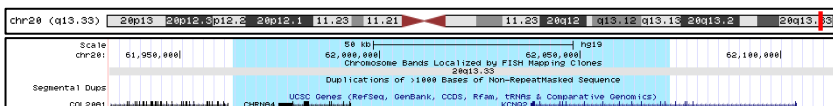


Figura 227. En azul la región delecionada que incluye todo el gen CRNA4 y exones 6-17 de KCQN2, en caso C01514. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.20 Cromosoma 21

4.1.20.1 CNVs no recurrentes en el cromosoma 21

4.1.20.1.1 Caso C01290

Se trata de una niña de 7 años con trastorno de aprendizaje y fenotipo peculiar.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 21, citobandas 21q22.11q22.12, coordenadas chr21:35734654_35905168, de aproximadamente 170,5 Kb (**Figura 228**), de origen paterno, fórmula ISCN 2016: **arr[GRCh37] 21q22.11q22.12(35734654_35905168)x3 pat.**

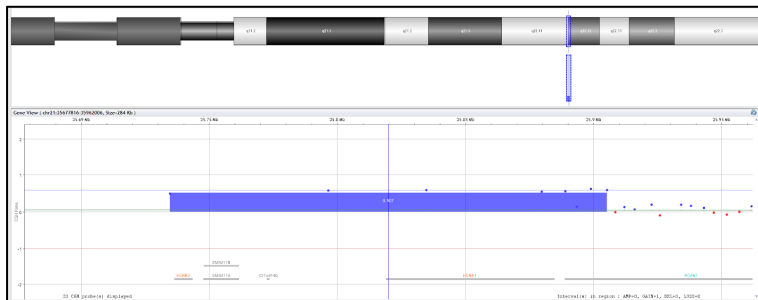


Figura 228. Detalle de la duplicación en 21q22.11q22.12 (chr21:35734654_35905168), caso C01290.

En esta región se encuentran 10 genes registrados en Ensembl, 3 de ellos registrados en OMIM (KCNE2, KCNE1 y RCAN1). No hay descrita asociación entre duplicación de esta región y patología y tampoco está descrita como variante de la normalidad. Reportada en varias ocasiones en la base de datos Decipher como VUS.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.21 Cromosoma 22

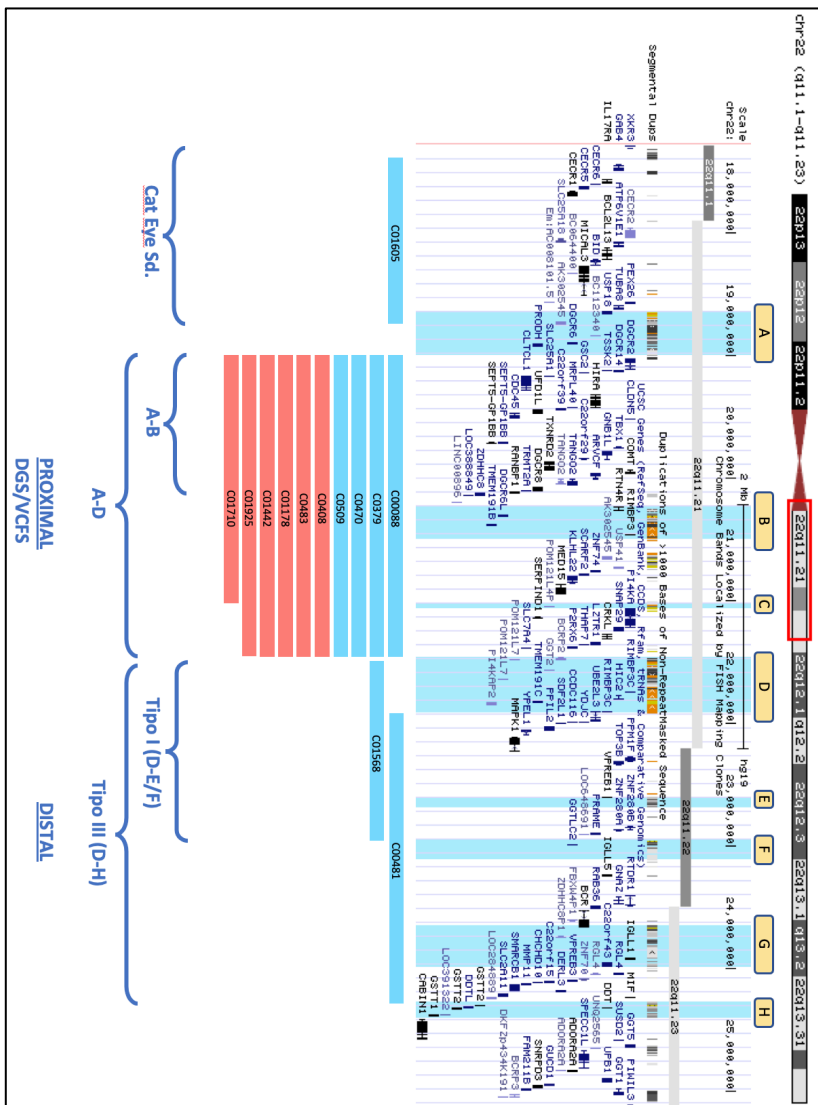


Figura 229. Representación de las CNVs recurrentes encontradas en la región 22q11, en base a los puntos A, B, C, D, E, F, G y H. Los pacientes con delección en rojo y los pacientes con duplicación en azul. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.21.1 **Duplicación región recurrente 22q11.21 (Sd. Cate Eye) (incluye gen CECR2)**

Se trata de la región recurrente del brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:17392953_18591860, de aproximadamente 1.198,90 Kb (**Figura 229**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Cat Eye** (MIM #115470, ORPHA:195).

Se trata de la región recurrente 22q11.21 (incluye CECR2), cuya duplicación está asociada al Sd. Cat Eye (CES), con un espectro fenotípico variable que incluye alteraciones del neurodesarrollo, cardiopatía, patología oftalmológica [273–275].

4.1.21.1.1 Caso C01605

Se trata de una niña de 7 años de edad con trastorno del aprendizaje.

Se identifica una duplicación del brazo largo del cromosoma 22, citobandas 22q11.1q11.21, coordenadas chr22:17397498_18706045, de aproximadamente 1.308,5 Kb (**Figura 230**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.1q11.21(17397498_18706045)x3**.

Se trata de la **duplicación de la región recurrente 22q11.21 (Sd. Cate Eye) (incluye gen CECR2)**, asociada al Sd. Cat Eye. Habitualmente se presenta como marcador extracromosómico, por lo que está pendiente de realización de cariotipo.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.2 Delección región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)

Se trata de la delección de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18912231_21465672, de aproximadamente 2.553,44 Kb, entre los puntos A y D (**Figura 229**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Sd. Delección 22q11.2** (MIM #188400, ORPHA:567).

Anomalia cromosómica que causa un cuadro clínico con malformaciones congénitas cuyos rasgos característicos incluyen defectos cardíacos, anomalías del paladar, dismorfismo facial, retraso en el desarrollo e inmunodeficiencia [276–281].

4.1.21.2.1 Caso C00408

Varón de 5 meses con cardiopatía congénita, orejas de implantación baja.

Se identifica una delección intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22 citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18919528_21460595, de aproximadamente 2.541,07 Kb (**Figura 231**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18919528_21460595)x1 mat.**

Se trata de la **delección** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Delección 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.2.2 Caso C00483

Se trata de una niña de 2 años de edad con dismorfias

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22 citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18919528_21417549, de aproximadamente 2.498,02 Kb (**Figura 232**), no heredada de progenitor (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18919528_21417549)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Deleción 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.2.3 Caso C01178

Niña lactante de 5 meses de edad, hipocalcemia neonatal, hipotonía axial.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22 citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18894835_21505417, de aproximadamente 2.610,58 Kb (**Figura 233**), no heredada de progenitor (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18894835_21505417)x1 dn.**

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Deleción 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

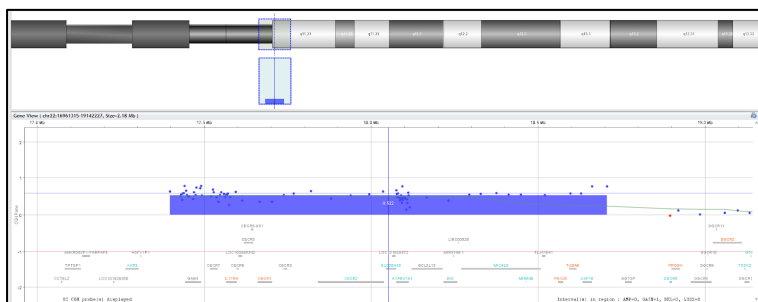


Figura 230. Detalle de la duplicación en 22q11.1q11.2 (chr22:17397498_18706045), caso C01605.

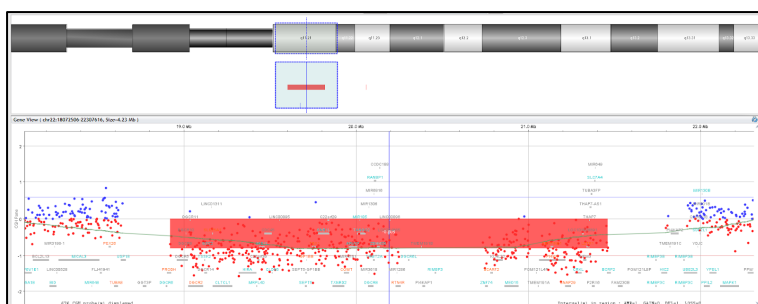


Figura 231. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C00408.

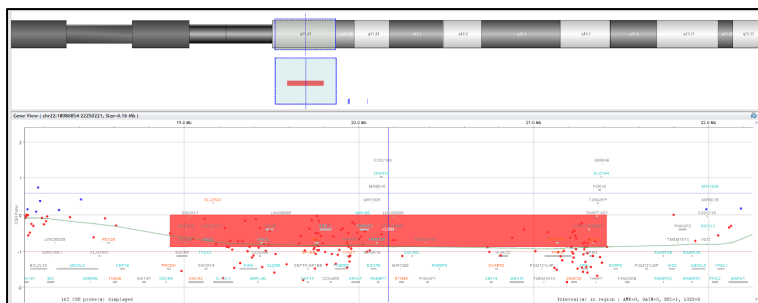


Figura 232. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C00483.

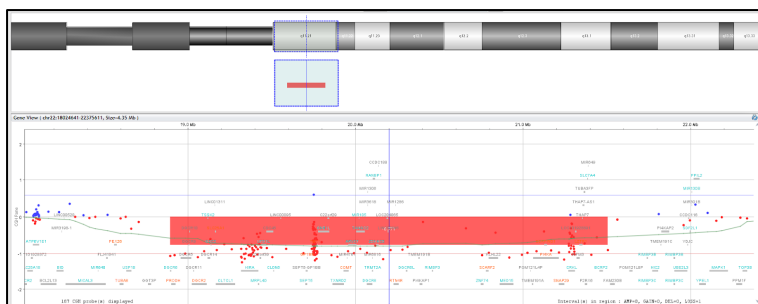


Figura 233. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C01178.

4.1.21.2.4 Caso C01442

Niño de 14 años, cuadro sindrómico.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22 citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18706001_21440514, de aproximadamente 2.734,51 Kb (**Figura 234**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18706001_21440514)x1**. No se realiza estudio de progenitores.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Deleción 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.2.5 Caso C01710

Chica de 29 años, sospecha de Sd. Williams.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22 citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18706001_21025713, de aproximadamente 2.319,71 Kb (**Figura 235**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18706001_21025713)x1**. No se realiza estudio de progenitores.

Se trata de la **deleción** entre las regiones A-C, un poco más pequeña que la de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Deleción 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.2.6 Caso C01925

Niño de 12 años, con retraso de desarrollo.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22 citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18894835_21440514, de aproximadamente 2.545,68 Kb (**Figura 236**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18894835_21440514)x1**. No se realiza estudio de progenitores.

Se trata de la **deleción** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Deleción 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.3 **Duplicación región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**

Se trata de la duplicación de la región recurrente localizada en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18912231_21465672, de aproximadamente 2.553,44 Kb, entre los puntos A y D (**Figura 229**).

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Duplicación 22q11.2** (MIM #608363, ORPHA:1727).

Está caracterizado por baja penetrancia y un espectro fenotípico generalmente leve y variable que va desde la aparente normalidad hasta discapacidad intelectual (alteraciones cognitivas como déficit de memoria, comprensión verbal, alteraciones de la percepción) (97%), retraso psicomotor (67%), retraso

crecimiento (63%) e hipotonía (43%). Hay casos descritos con alteraciones cardiacas, alteraciones del comportamiento, dismorfias faciales. Habitualmente esta duplicación se hereda de un progenitor con fenotipo normal / casi normal (70%) durante varias generaciones [77,282–284].

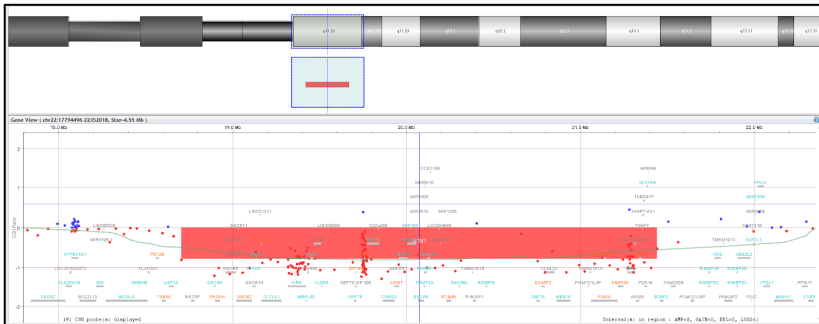


Figura 234. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C01442.

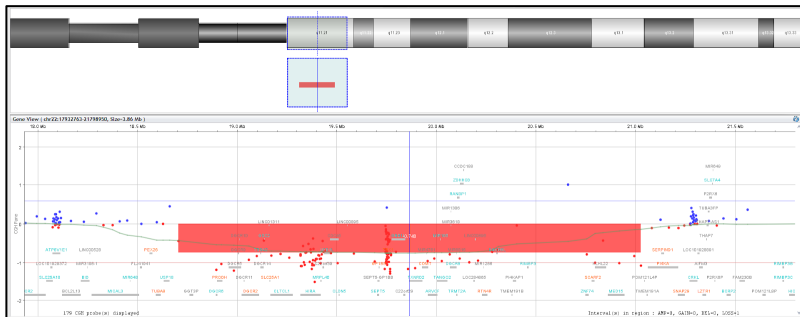


Figura 235. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-C, caso C01710.

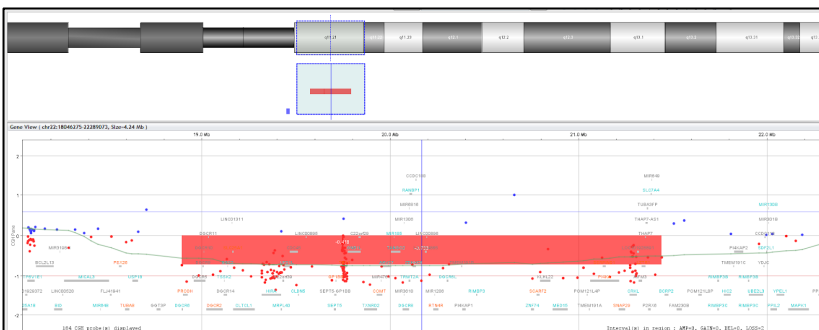


Figura 236. Detalle de la deleción 22q11.2 proximal A-D, caso C01925.

4.1.21.3.1 Caso C00088

Se trata de un niño de 7 años de edad con trastorno conductual, dismorfias faciales, fracaso escolar.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22: 18966337_21464775, de aproximadamente 2.498,44 Kb (**Figura 237**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18966337_21464775)x3 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Duplicación 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.3.2 Caso C00379

Varón de 12 años con alteraciones del comportamiento, malformaciones menores.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18981417_21460595, de aproximadamente 2.479,18 Kb (**Figura 238**), no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18981417_21460595)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Duplicación 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

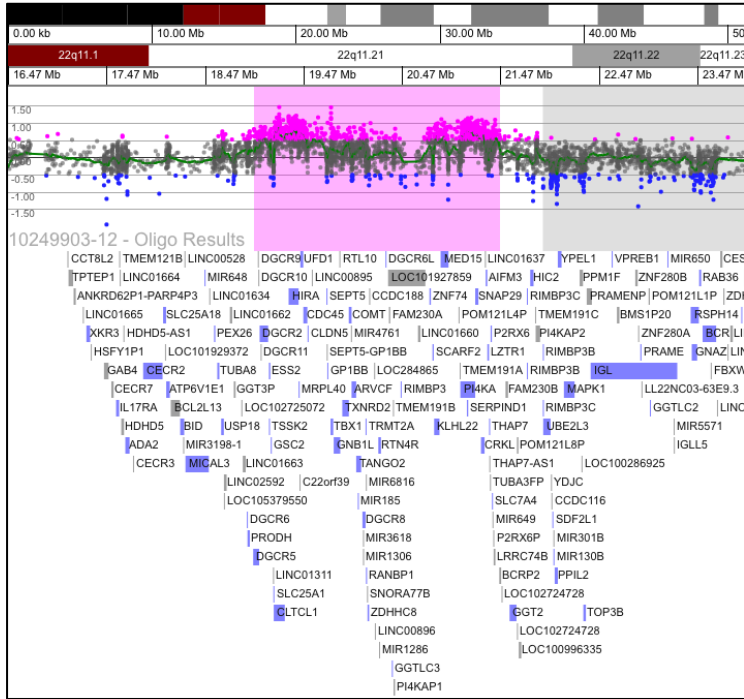


Figura 237. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C0088.

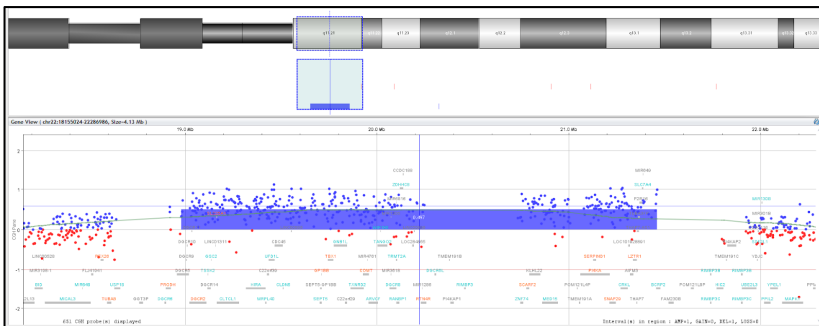


Figura 238. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C00379.

4.1.21.3.3 Caso C00470

Niño de 4 años con TEA y rasgos dismórficos.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18919528_21417549, de aproximadamente 2.498,02 Kb (**Figura 239**), no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18919528_21417549)x3 dn.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Duplicación 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.3.4 Caso C00509

Niño de 5 años de edad con TEA.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:18919528_21349219, de aproximadamente 2.429,69 Kb (**Figura 240**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21(18919528_21349219)x3 mat**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente 22q11.2 (DGS/VFCS) proximal A-D (incluye el gen TBX1)**, asociada al Sd. Duplicación 22q11.2.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.4 **Duplicación región recurrente 22q11.2 distal D-E/F (tipo I)**

Se trata de la región recurrente en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22:21917117_23649111, de aproximadamente 1.731,99 Kb (**Figura 229**), entre los puntos D y E o F.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
 Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
 Asociado a: **Sd. Duplicación 22q11.2 Distal** (ORPHA: 261337).

Se trata de la región recurrente 22q11.2, cuya duplicación está asociada retraso del desarrollo y dismorfias faciales. Muestra penetrancia incompleta, pero se ha demostrado enriquecimiento en la población clínica. [77,79,281,285,286].

4.1.21.4.1 Caso C01568

Niño de 9 años de edad con TEA.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21q11.22, coordenadas chr22:21505358_22905068, de aproximadamente 1.399,71 Kb (**Figura 241**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q11.21q11.22(21505358_22905068)x3**. No se ha realizado estudio de progenitores.

Se trata de la **duplicación de la recurrente 22q11.2 distal D-E/F (tipo I)**.

Clasificación: PATOGÉNICA.

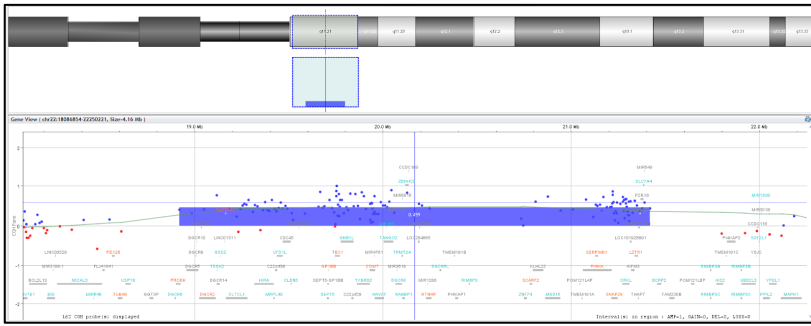


Figura 239. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C00470.

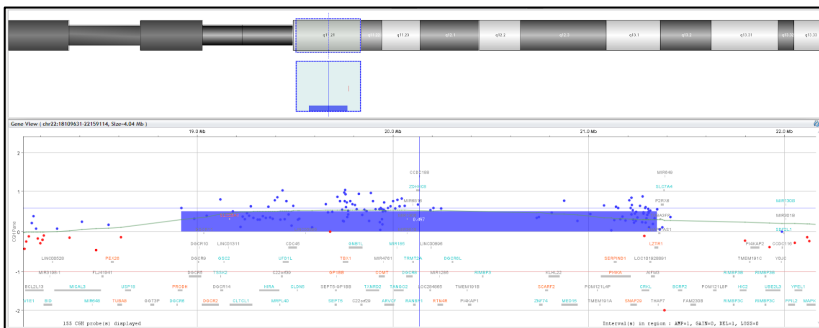


Figura 240. Detalle de la duplicación 22q11.2 proximal A-D, caso C00509.

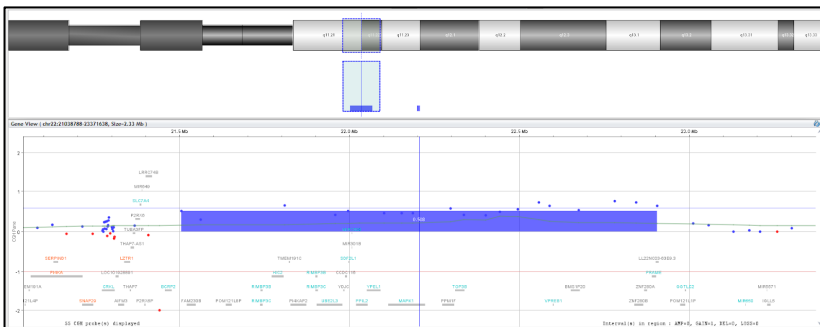


Figura 241. Detalle de la duplicación 22q11.2 distal tipo I, caso C01568.

4.1.21.5 Duplicación región recurrente 22q11.2 distal D-H (tipo III) (incluye el gen SMARCB1)

Se trata de la región recurrente en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21, coordenadas chr22: 21917117-

24994433, de aproximadamente 1.731,99 Kb (**Figura 229**), entre los puntos D y H.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Triplosensibilidad ClinGen: Pendiente de revisión.
Asociado a: **Sd. Duplicación 22q11.2 Distal** (ORPHA: 261337).

Se trata de la región recurrente 22q11.2, cuya duplicación está asociada retraso del desarrollo y dismorfias faciales. Muestra penetrancia incompleta, pero se ha demostrado enriquecimiento en la población clínica. [77,79,281,285,286].

4.1.21.5.1 Caso C00481

Niño de 9 años de edad con TEA.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q11.21q11.23, coordenadas chr22:21798705_24259233, de aproximadamente 2.460,53 Kb (**Figura 242**), no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37]22q11.21q11.23(21798705_24259233)x3 dn**.

Se trata de la **duplicación** de la **recurrente 22q11.2 distal D-H (tipo III)** (incluye el gen **SMARCB1**).

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.21.6 **CNVs no recurrentes en el cromosoma 22**

4.1.21.6.1 Caso C01949

Se trata de un niño de 3 años de edad con TEA.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma 22, citobanda 22q13.33, coordenadas chr22:51132803_51142935, de aproximadamente 10,13 Kb (**Figura 243**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] 22q13.33(51132803_51142935)x1**. Pendiente de estudio de progenitores.

Se trata de una deleción parcial del gen SHANK3 (exones 10 a 14 de 22) (**Figura 244**). Hay evidencia clara (score 3 sobre 3 en ClinGen) de que la haploinsuficiencia del gen SHANK3 se asocia a **Sd. Phelan-McDermid** (MIM #606232, ORPHA:48652), caracterizado por hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo, retraso del lenguaje, discapacidad intelectual moderada o profunda, crecimiento normal o acelerado, trastorno del espectro autista y alteraciones del comportamiento. Pacientes con deleciones parciales intragénicas pueden tener un fenotipo menos severo. Está descrita en la literatura la asociación entre mutaciones y o deleciones parciales o totales del gen SHANK3 y Trastorno del Espectro Autista [285–288].

Clasificación: <u>PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.</u>
--

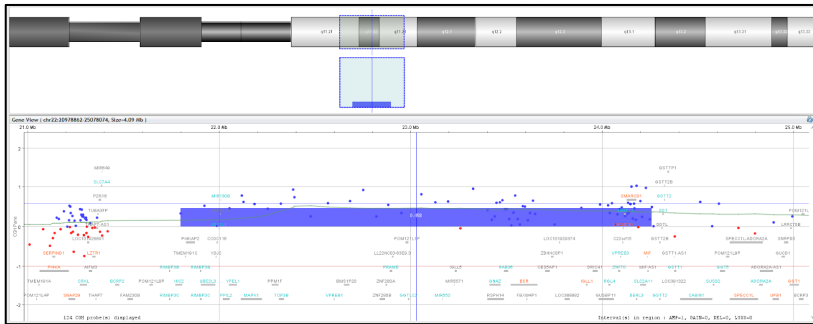


Figura 242. Detalle de la duplicación 22q11.2 distal tipo III, caso C00481.

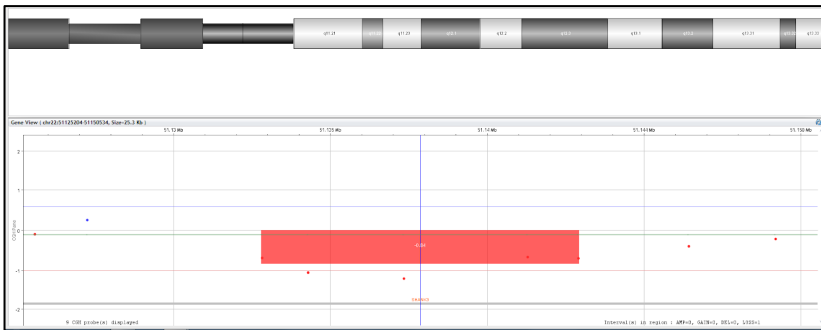


Figura 243. Detalle de la deleción en 22q13.3 (chr22:51132803_51142935), caso C01949.

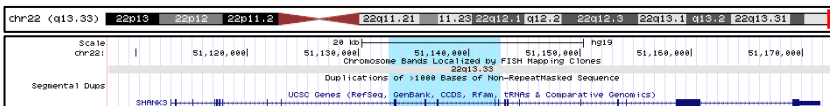


Figura 244. Detalle del gen SHANK3, en azul la deleción del caso C01949 de los exones 10 al 14. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.22 Cromosoma X

4.1.22.1 Aneuploidías cromosoma X

4.1.22.1.1 Caso C00413

Se trata de una niña de 9 años con discapacidad intelectual. Se observa una trisomía X, no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr (X)x3 dn**. Confirmado posteriormente por QF-PCR y cariotipo.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.22.1.2 Caso C01892

Niña de 1 año de edad con retraso psicomotor, fenotipo peculiar. Se observa la presencia de un solo cromosoma X, no heredado de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr (X)x1 dn**, compatible con **Sd. Turner**. Confirmado posteriormente por QF-PCR.

Clasificación: PATOGENICA.

4.1.22.2 Deleción región recurrente Xp22.31 (incluye el gen STS)

Se trata de la deleción recurrente de la región localizada en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp22.31, coordenadas chrX:6455812_8124954, de aproximadamente 1.669,14 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).
Score Haploinsuficiencia ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).
Asociado a: **Ictiosis Ligada a X** (MIM #308100, ORPHA: 281090).

Entre las alteraciones neurológicas de las formas complicadas no sindrómicas de pacientes con ILX y deleciones Xp destacan la epilepsia y los trastornos mentales, entre los que se incluyen, fundamentalmente, TDAH, presente hasta en el 40% de los niños, TEA, que en algunas series supondría hasta el 20% de los casos, y, en menor medida, retraso mental [289,290].

4.1.22.2.1 Caso C00448

Se trata de un niño de 6 años con TEA.

Se identifica una deleción en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp22.31, coordenadas chrX:6456777_8119329, de aproximadamente 1.662,55 Kb (**Figura 247**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp22.31(6456777_8119329)x0 mat.**

Se trata de la deleción de la región recurrente Xp22.31 (incluye el gen STS).

Clasificación: PATOGÉNICA.

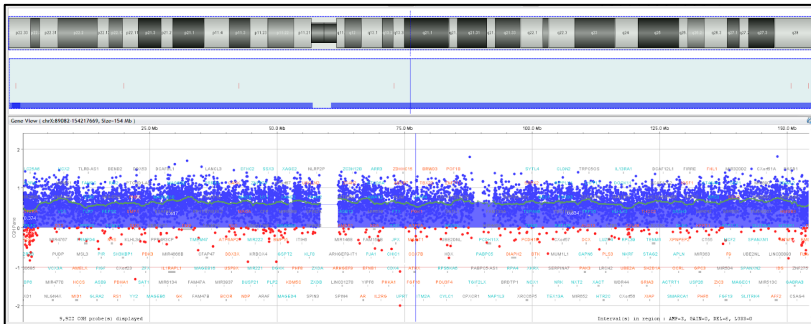


Figura 245. Caso C00413, arr (X)x3 dn.

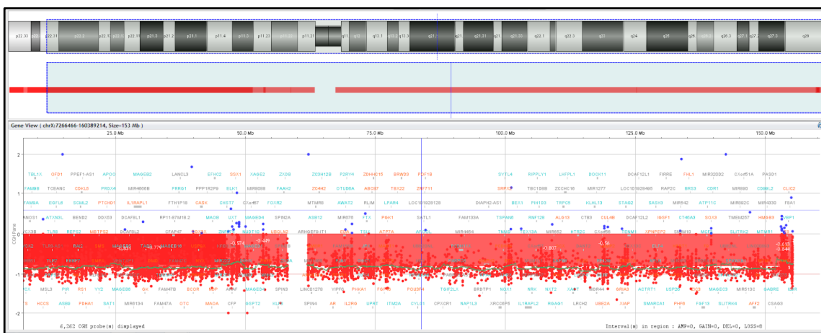


Figura 246. Caso C01892, arr (X)x1 dn.

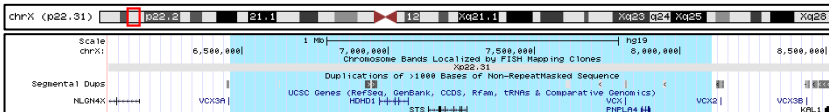


Figura 247. Detalle de la región delecionada en el caso C00448. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

4.1.22.3 Duplicación de la región recurrente Xq28 int22h1/int22h2 (incluye el gen RAB39B)

Se trata de la deleción recurrente de la región localizada en el brazo largo del cromosoma X, citobanda Xq28, coordenadas chrX: 154118603_154564401, de aproximadamente 445,80 Kb.

Clasificación: PATOGÉNICA (P).

Score Triplosensibilidad ClinGen: 3 (suficiente evidencia de patogenicidad).

Asociado a: **Sd. Duplicación Xq28** (MIM #300815, ORPHA: 293939).

Duplicaciones de esta región se asocian al Sd. Duplicación Xq28, caracterizado por deterioro cognitivo, alteraciones del comportamiento (agresividad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del espectro autista, alteraciones del sueño, ansiedad, ...), infecciones respiratorias recurrentes, enfermedad atópica, obesidad y dismorfias faciales características [291–293].

4.1.22.3.1 Caso C00960

Niño de 8 años, trastorno de aprendizaje, obesidad.

Se identifica una duplicación subtelomérica en el cromosoma X, citobanda Xq28, coordenadas chrX:154118643_154560375, de aproximadamente 441,73 Kb (**Figura 248**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq28(154118643_154560375)x2 mat.**

Se trata de la **duplicación** de la **región recurrente Xq28 int22h1/int22h2 (incluye el gen RAB39B)**, asociada al Sd. Duplicación Xq28.

Clasificación: PATOGÉNICA.

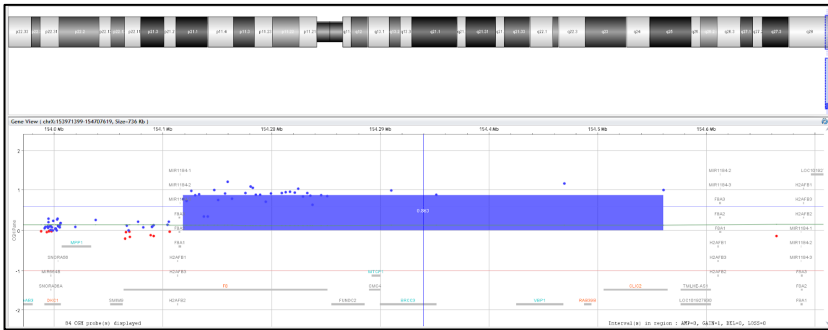


Figura 248. Sd. Duplicación Xq28 en casoC00960.

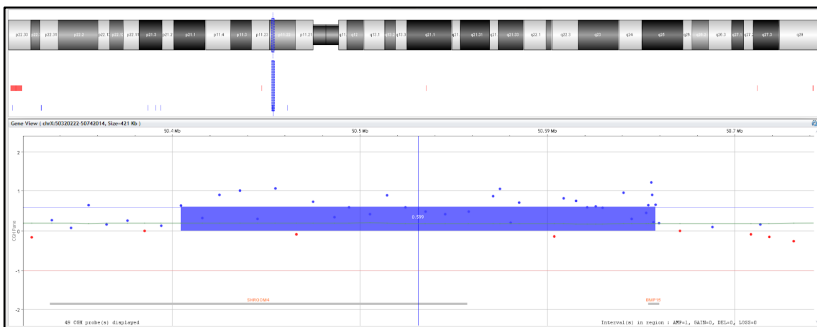


Figura 249. Detalle de la duplicación parcial del gen SHROOM4, caso C00167.

4.1.22.4 CNVs no recurrentes en el cromosoma X

4.1.22.4.1 Caso C00167

Niño de 4 años, discapacidad intelectual, episodios de desconexión, fenotipo peculiar.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp11.2, coordenadas chrX:50404581_50659485, de aproximadamente 254,90 Kb (**Figura 249**), de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp11.22(50404581_50659485)x2 mat.**

Esta duplicación afecta a los exones 1 y 2 del gen SHROOM4 cuya duplicación no hay evidencia de que esté asociada a patología, aunque está incluido dentro de la región propia del Sd. Microduplicación Xp11.22p11.23 (OMIM #300801), caracterizado por: discapacidad intelectual, alteraciones del lenguaje, talla baja, episodios de desconexión, hiperactividad y/o TEA y dismorfias faciales menores [294,295].

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.22.4.2 Caso C00315

Niña de 10 años, trastorno de aprendizaje.

Se identifica una duplicación intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp11.2, coordenadas chrX:50404581_50659485, de aproximadamente 254,90 Kb, de origen materno, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp11.22(50404581_50659485)x mat.**

Esta duplicación afecta a los exones 1 y 2 del gen SHROOM4 cuya duplicación no hay evidencia de que esté asociada a patología, aunque está incluido dentro de la región propia del Sd. Microduplicación Xp11.22p11.23 (OMIM #300801), caracterizado por: discapacidad intelectual, alteraciones del lenguaje, talla baja, episodios de desconexión, hiperactividad y/o TEA y dismorfias faciales menores [294,295].

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.22.4.3 Caso C01636

Caso comentado en CNVs recurrentes del cromosoma 16, página 222.

4.1.22.4.4 Caso C00078

Se trata de una niña de 2 años de edad, con cataratas congénitas bilaterales, sindactilia y comunicación interauricular intervenida.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp11.4, coordenadas chrX:38904177_40157085, de aproximadamente 1.252,91 Kb (**Figura 250**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp11.4(38904177_40157085)x1**.

En esta región se encuentran 16 genes registrados en Ensembl, uno de ellos registrado en OMIM, el gen BCOR. Está descrita asociación de la deleción del gen BCOR con el **Sd. Oculofaciocardiodental (OFCD)**, (MIM #300166, ORPHA:2712), caracterizado por radiculomegalia dental, cataratas congénitas, dismorfia facial y cardiopatía congénita. Se ha descrito también asociado a sindactilia de los dedos segundo y tercero de los pies [296,297]. El OFCD es un síndrome de herencia dominante ligada a X, letal en varones.

Clasificación: <u>PATOGÉNICA</u> .

4.1.22.4.5 Caso C00136

Niña de 5 años, con microcefalia extrema, retraso ponderoestatural, hipoplasia pontocerebelosa.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp11.4, coordenadas chrX:41623672_41877684, de aproximadamente 254,01 Kb (**Figura 251**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp11.4(41623672_41877684)x1 dn.**

En esta región hay 3 genes registrados en Esembl, 1 de ellos registrado en OMIM, el gen CASK. Se trata de una deleción parcial del gen CASK (exones 1 al 3 de 27) (**Figura 252**). Hay suficiente evidencia de la asociación entre deleciones del gen CASK y **Discapacidad Intelectual ligada a X tipo NAJM** (MIM #300749, ORPHA:163937), síndrome de disgenesia cerebelosa poco frecuente que se caracteriza por manifestaciones clínicas variables desde un déficit intelectual leve con o sin nistagmo congénito, a un deterioro cognitivo grave asociado con hipoplasia/atrofia cerebelosa y pontina y anomalías del desarrollo cortical [298–300].

Clasificación: <u>PATOGÉNICA.</u>

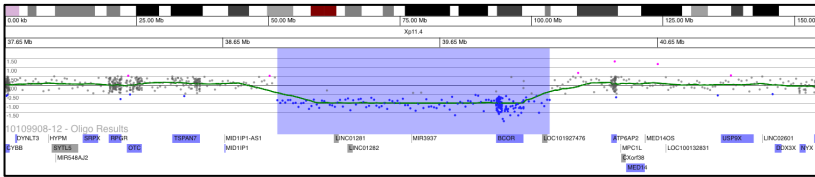


Figura 250. Detalle de la delección en Xp11.4, caso C0078.

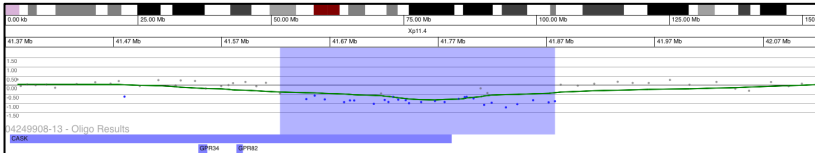


Figura 251. Detalle de la delección en Xp11.4, caso C00136.

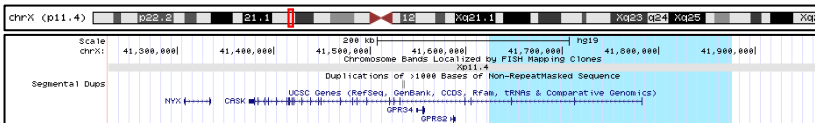


Figura 252. Representación del gen CASK, en azul la zona deleccionada en el caso C00136. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Actividad científica

Caso publicado: (Ver Anexo 1)

Rev Chil Pediatr. 2017;88(4):529-533. doi: 10.4067/S0370-41062017000400014



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.revistachilenadepediatria.cl



www.scielo.cl

Rev Chil Pediatr. 2017;88(4):529-533
DOI: 10.4067/S0370-41062017000400014

CLINICAL CASE

Pontocerebellar hypoplasia secondary to CASK gene deletion. Case report

**Hipoplasia pontocerebelosa secundaria a delección en el gen CASK.
Caso clínico**

Lucía Rivas^a, Óscar Blanco^b, Cristina Torreira^c, Alfredo Repáraz^c, Cristina Melcón^b, Alfonso Amado^b

^aDepartment of Pediatrics, University Hospital Complex of Pontevedra (Spain)

^bSection of Neuropediatrics, Pediatrics Service, University Hospital Complex of Vigo (Spain)

^cLaboratory of Cyto genetics, University Hospital Complex of Vigo (Spain)

Received: 2-9-2016; Accepted: 14-11-2016

4.1.22.4.6 Caso C01411

Niña de 1 año con retraso psicomotor y microcefalia progresiva. Antecedente familiar de hermana con discapacidad intelectual.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp21.3p21.2, coordenadas chrX:29292125_29749256, de aproximadamente 457,13 Kb (**Figura 253**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp21.3p21.2(29292125_29749256)x1 mat.**

Se trata de una deleción intragénica del gen IL1RAPL1 (exones 3-6 de 11) (**Figura 254**). Hay una clara asociación entre haploinsuficiencia del gen IL1RAPL1 y Retraso Mental Ligado a X MRX21 (MIM #300143), no sindrónico, caracterizado por varones con discapacidad intelectual y fenotipo dismórfico y mujeres portadoras con fenotipo normal o manifestaciones más leves [301–303].

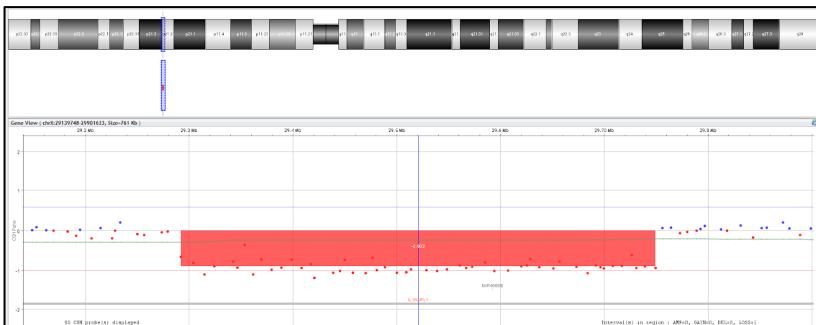


Figura 253. Deleción del gen IL1RAPL1, caso C01411.

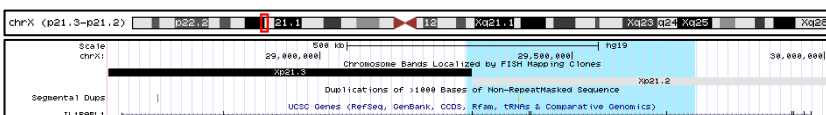


Figura 254. Representación del gen IL1RAPL1, en azul la región delecionada en el caso C01411. Adaptada de UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>).

Clasificación: **PATOGÉNICA.**

4.1.22.4.7 Caso C00785

Niño de 4 años con catarata congénita y alteración neurocognitiva.

Se identifica una duplicación intersticial en el brazo corto del cromosoma X, citobandas Xp22.2p22.13, coordinadas chrX:16845388_17883362, de aproximadamente 1.038 Kb (**Figura 255**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp22.2p22.13(16845388_17883362)x2 mat.**

En esta región se encuentran 18 genes registrados en Ensembl, 6 de ellos registrados en la base de datos OMIM (TXLNG, RBBP7, REPS2, NHS, SCML1 y RAI2).

La DELECIÓN (el paciente tiene duplicación) del gen NHS está asociada al Sd. Nance Horan (NHS, OMIM #302350, ORPHA:627), caracterizado por varones con catarata congénita, anomalías dentales, características dismórficas, defectos cardíacos y trastornos del neurodesarrollo, mientras que no hay evidencias del efecto fenotípico de la DUPLICACIÓN. Hay una familia descrita en la literatura con duplicación de esta región (de menor tamaño, pero incluyendo los mismos genes relacionados con NHS), en las que los varones presentan cataratas congénitas, no presentan alteraciones dentales, dismorfias y retraso del desarrollo, pero si presentan defectos cardíacos (en 4/6 varones afectos) [304–308].

Clasificación: **PROBABLEMENTE PATOGÉNICA.**

4.1.22.4.8 Caso C00256

Niña de 2 años de edad con talla baja.

Se identifica una deleción intersticial heterociotota en el brazo corto del cromosoma X, citobanda Xp22.33, coordenadas chrX:404219_1203379, de aproximadamente 799,16 Kb (**Figura 256**), heredada por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xp22.33(404219_1203379)x1 mat.**

Se observa una deleción del gen SHOX en la región PAR1 en el cromosoma X. La haploinsuficiencia del gen SHOX se asocia a talla baja familiar.

Clasificación: <u>PATOGENICA.</u>

4.1.22.4.9 Caso C01206

Se trata de una niña de 9 años de edad con discapacidad intelectual y obesidad.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma X, citobandas Xq11.1q11.2, coordenadas chrX:62810306_63073486, de aproximadamente 263,2 Kb (**Figura 257**), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq11.1q11.2(62810306_63073486)x1.**

En esta región se encuentran 4 genes registrados en la base de datos Ensembl, 1 de ellos registrado en OMIM (ARHGEF9). Está descrita probable asociación de haploinsuficiencia del gen ARHGEF9 y fenotipo en niñas de discapacidad intelectual y epilepsia (score Clingen 2 de 3) aunque hay un caso publicado de disrupción de este gen y discapacidad intelectual sin epilepsia. En varones el fenotipo sería más severo [309–311].

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

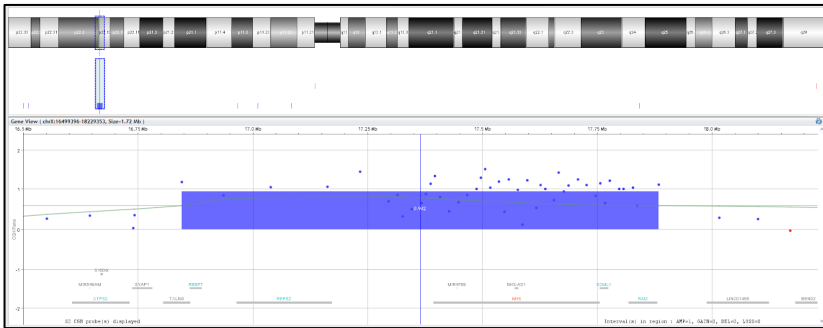


Figura 255. Detalle de la duplicación en Xp22.2p22.13, caso C00785.

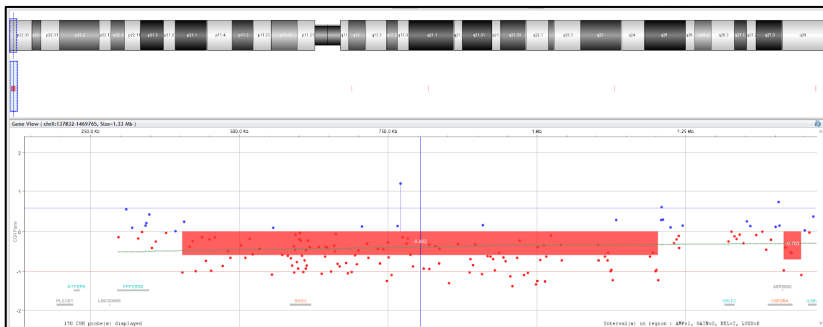


Figura 256. Detalle de la deleción gen SHOX, caso C00256.

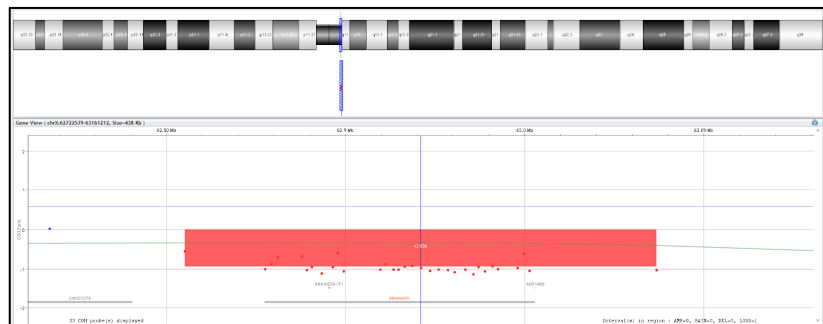


Figura 257. Detalle de la deleción en Xq11.1q11.2, caso C01206.

4.1.22.4.10 Caso C00343

Niña de 1 día de vida, polimalformada, secuencia Pierre Robin, hipoacusia congénita.

Se identifica una deleción intersticial heterocigota en el brazo largo del cromosoma X, citobanda Xq11.2, coordenadas chrX:63397989_63552763, de aproximadamente 154,77 Kb (**Figura 258**), no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq11.2(63397989_63552763)x1 dn.**

En esta región hay 5 genes registrados en Ensembl, 2 de ellos en OMIM: AMER1 y ASB12. Deleciones en Xq11.2 que incluyen el gen AMER1 (también llamado WTX, FAM123B) se asocian a **Osteopatía Estriada con Esclerosis Craneal (OC-CS)** (MIM #300373, ORPHA:2780), una displasia ósea caracterizada por estriaciones longitudinales de los huesos largos (de aparición a partir del 5 mes de vida), esclerosis de los huesos craneofaciales, macrocefalia, paladar hendido y pérdida de audición. La presentación clínica es muy variable, incluso dentro de la misma familia. Son frecuentes manifestaciones cardíacas (defecto septal ventricular, estenosis aórtica), retraso en el desarrollo, parálisis de los nervios craneales, malformaciones anales, cataratas y malformaciones del sistema nervioso. También se han documentado anomalías vertebrales (escoliosis, espondilolistesis), anomalías de las extremidades (pie zambo, dedos de las manos inusualmente largos y finos con clinodactilia de las falanges distales), hipertelorismo, prominencia frontal, puente de la nariz ancho, protuberancia prominente del hueso occipital y discapacidad intelectual leve. En casos poco frecuentes, se ha informado de la asociación de la OS-CS con la enfermedad de Hirschsprung, la secuencia de Pierre Robin, craneostenosis coronal, hidrocefalia y laringotraqueomalacia. El modo de herencia es dominante ligado a X, siendo

frecuentemente letal en varones. La variabilidad fenotípica en mujeres depende del grado de inactivación del cromosoma X alterado [312,313].

Clasificación: PATOGÉNICA.

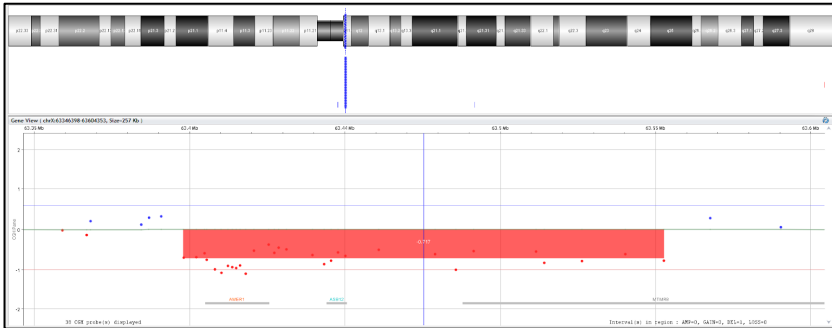
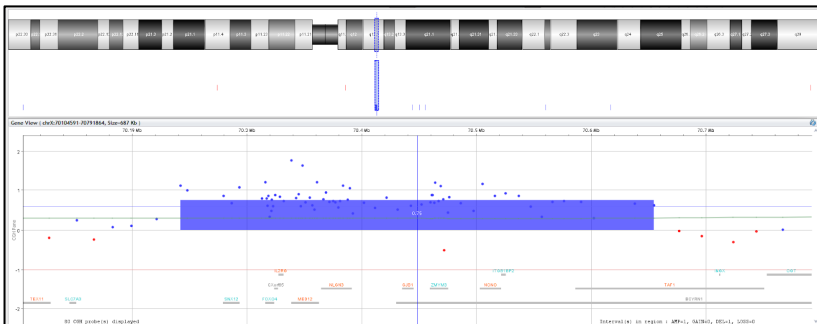


Figura 258. Detalle deleción gen AMER1, caso C00343.

4.1.22.4.11 Caso C00339

Se trata de un niño de 8 años con talla baja.

Se identifica una duplicación intersticial en el brazo largo del cromosoma X, citobanda Xq13.1, coordenadas chrX:70242046_70654411, de aproximadamente 412,37 Kb, no heredada de progenitores (de novo), con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq13.1(70242046_70654411)x2 dn.**



En esta región se encuentran 12 genes, 10 de ellos registrados en OMIM (FOXO4, IL2RG, MED12, NLGN3, BCYRN1, GJB1, ZMYM3, NONO, ITGB1BP2, TAF1). No se encuentra en la literatura asociación de esta duplicación con el fenotipo del paciente (aunque si se encuentra asociada a retraso de desarrollo / discapacidad intelectual), pero el hecho de que sea de novo y la cantidad de genes implicados no permite descartar su relación con el fenotipo del paciente.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.1.22.4.12 Caso C00965

Chico de 14 años con discapacidad intelectual.

Se observa una duplicación intersticial en el brazo largo del cromosoma X, citobandas Xq13.3q21.1, coordenadas chrX:75360218_77040549, de aproximadamente 1.680,3 Kb (), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq13.3q21.1(75360218_77040549)x2 mat.**

En esta región se encuentran 13 genes registrados en Ensembl, 2 de ellos registrados en la base de datos OMIM (MAGEE1 y ATRX). Hay publicaciones que asocian duplicaciones de esta región y discapacidad intelectual, talla baja y alteraciones genitourinarias (por duplicación del gen candidato ATRX). Está registrado además en la base de datos Decipher un paciente (276370) con una duplicación muy parecida (chrX:75344242_77160375) y fenotipo de discapacidad intelectual leve.

Clasificación: PROBABLEMENTE PATOGENICA.

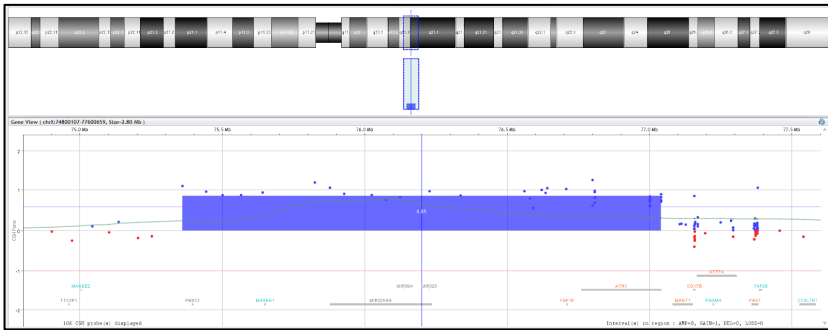


Figura 259. Detalle duplicación en Xq13.3q21.1, caso C00965.

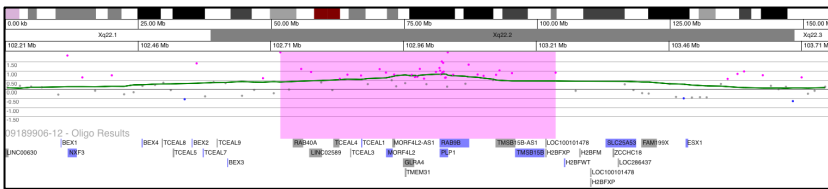


Figura 260. Detalle duplicación PLP1, caso C00062.

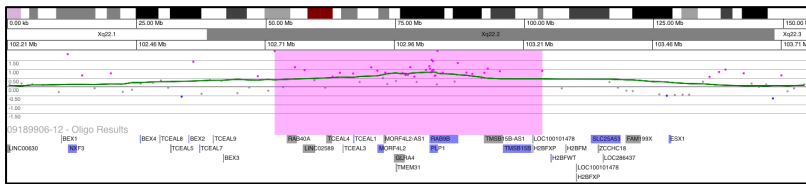


Figura 261. Detalle duplicación PLP1, caso C00471.

4.1.22.4.13 Caso C00062

Varón de 1 año de edad con retraso psicomotor, hipomielinización SNC, nistagmus. Sospecha Sd. Pelizaeus-Merzbacher

Se identifica una duplicación en el brazo largo del cromosoma X, citobanda Xq22.2, coordenadas chrX:102731383_103250028, de aproximadamente 518,64 Kb (**Figura 260**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq22.2(102731383_103250028)x2 mat.**

En esta región se encuentran 24 genes registrados en Ensembl, 5 de ellos registrados en OMIM (TCEAL1, MORF4L2, PLP1, RAB9B y TMSB15B). Esta región duplicada incluye el gen PLP1 relacionado con el **Sd. Pelizaeus-Merzbacher** (MIM #312080, ORPHA:280210), confirmando la sospecha diagnóstica.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.22.4.14 Caso C00471

Lactante varón de 3 meses, facies peculiar.

Se identifica una duplicación en el brazo largo del cromosoma X, citobanda Xq22.2, coordenadas chrX:102734405_103256265, de aproximadamente 521,86 Kb (**Figura 261**), heredado por vía materna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq22.2(102734405_103256265)x2 mat.**

En esta región se encuentran 24 genes registrados en Ensembl, 5 de ellos registrados en OMIM (TCEAL1, MORF4L2, PLP1, RAB9B y TMSB15B). Esta región duplicada incluye el gen PLP1 relacionado con el **Sd. Pelizaeus-Merzbacher** (MIM #312080, ORPHA:280210), confirmando la sospecha diagnóstica.

Clasificación: PATOGÉNICA.

4.1.22.4.15 Caso C00967

Se trata de niño de 3 años con crecimiento intrauterino retardado y microsomía.

Se identifica una duplicación en el brazo largo del cromosoma X, citobandas Xq25q26.1, coordenadas

chrX:128105388_129235302, de aproximadamente 1.129,9 Kb (**Figura 262**), heredada por vía materna, con fórmula cromosómica según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Xq25q26.1(chrX:128105388_129235302)x2 mat.**

En esta región se encuentran 14 genes, 8 de ellos registrados en la base de datos OMIM (SMARCA1, OCRL, SASH3, ZDHHC9, UTP14A, BCORL1 y ELF4). No hay evidencia de efectos de duplicación de estos genes o de la región, pero tampoco está descrita como duplicación benigna.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

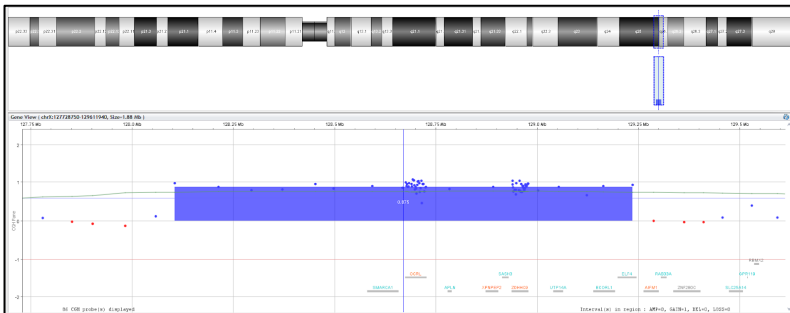


Figura 262. Detalle duplicación en Xq25q26.1, caso C0967.

4.1.23 Cromosoma Y

4.1.23.1 Aneuploidías del cromosoma Y

4.1.23.1.1 Caso C00719

Caso ya comentado en el apartado de CNVs recurrentes del cromosoma 1, en la página 72.

4.1.23.2 CNVs no recurrentes en el cromosoma Y

4.1.23.2.1 Caso C00544

Se trata de un chico de 14 años, con TEA y TDAH.

Se identifica una deleción en el brazo largo del cromosoma Y, citobanda Yq11.21, coordenadas chrY:16714151_18940450, de aproximadamente 2.226,30 Kb (**Figura 263**), heredado por vía paterna, con fórmula según ISCN 2016: **arr[GRCh37] Yq11.221)x0 pat.**

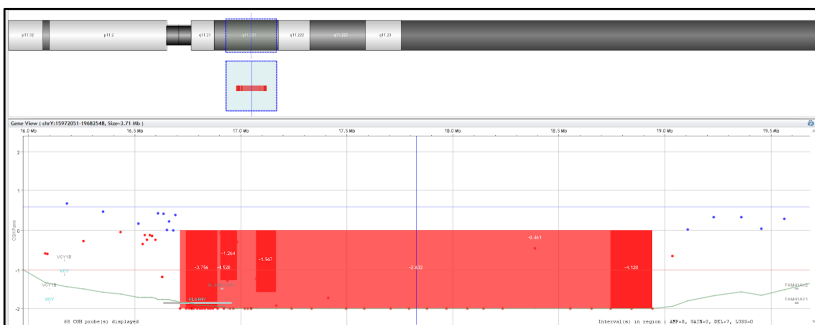


Figura 263. Deleción en Yq11.21 en caso C00544.

En esta región se encuentra el gen OMIM NLGN4Y, relacionado con trastornos del espectro autista [314,315], aunque no hay una evidencia clara.

Clasificación: VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO.

4.2 Rendimiento diagnóstico

Se calcula el rendimiento diagnóstico como el cociente del número de pacientes con variantes anormales dividido entre el total de pacientes, expresado como porcentaje.

$$\text{Rendimiento Dx (\%)} = \frac{\text{número pacientes } P + LP + VUS}{\text{total pacientes}}$$

Se han identificado deleciones o duplicaciones patogénicas (P), probablemente patogénicas (LP) o de significado incierto (VUS) en 197 de los 1687 pacientes analizados.

Por lo tanto, el **rendimiento diagnóstico es del 11,7%**. Si desglosamos los casos según la indicación, el rendimiento diagnóstico en casos de pacientes del grupo de las discapacidades intelectuales sería del 13%, en el caso de trastornos del espectro autista del 16,93%, en el caso de múltiples malformaciones congénitas del 11,13% y en la categoría otros (epilepsia, talla baja, etc.) el rendimiento bajaría hasta el 6,97%.

	Total	%	P/LP/VUS	Rendimiento Dx (%)
DI	637	37,75	76	11,93
TEA	691	40,96	85	12,30
MMC	539	31,95	91	16,88
Otros	215	22,99	15	6,97

4.3 Análisis de variables

En el estudio de asociación realizado entre el hallazgo de CNVs patogénicas (P), probablemente patogénicas (LP) o variantes de significado incierto (VUS) y las distintas variables recogidas demográficas recogidas (edad y sexo) muestran que no hay asociación (**Tabla 17**).

Datos demográficos	CNV P/LP/VUS	No CNV	p-Value
Edad (años)	6,8 ± 4,7	7,0 ± 4,6	0,742
Sexo (varón)	142 (72%)	1168 (69%)	0,852
Sexo (mujer)	55 (28%)	519 (31%)	0,927

Tabla 17. Estudio de asociación de variables demográficas.

En cuanto se analizan las variables clínicas recogidas (TEA, DI y MMC), se encuentra asociación estadísticamente significativa entre el hallazgo de una CNV patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto y pacientes que presentan múltiples malformaciones congénitas (dos o más) (MMC), pero no con pacientes con fenotipo dentro del trastorno del espectro autista (TEA) o fenotipo dentro del grupo de las discapacidades intelectuales.

Fenotipo	CNV P/LP/VUS	No CNV	p-Value
DI	83 (13%)	574	0,426
TEA	117 (17%)	554	0,012
MMC	60 (11%)	479	0,004
Otros	15 (7%)	200	0,745

Tabla 18. Estudio de asociación con variables clínicas.

4.4 Análisis coste-efectividad

En el estudio de pacientes con Discapacidad Intelectual (DI), Trastornos del Espectro Autista (TEA) con o sin múltiples malformaciones congénitas (MMC) asociadas, se ha variado desde el protocolo clásico de cariotipo y X Frágil hasta el actual de abordaje con microarrays cromosómicos de primera línea (con la variante de si se realiza el despistaje de Sd. X Frágil antes o después). El análisis de los pacientes estudiados durante el estudio nos mostró una tasa diagnóstica del cariotipo convencional del 1,5%. Si lo combinamos con estudios de hibridación in situ fluorescente llegamos hasta el 2,2% (similar a los datos de la bibliografía). El cribado de Sd. X Frágil fue positivo en tan sólo el 0,25% de los pacientes, una cifra inferior a la de la literatura.

El rendimiento diagnóstico de los microarrays cromosómicos fue del 19,19% (incluyendo las alteraciones de número de copia probablemente causales, 17,48%, y las de significado incierto, 1,71%).

En la **Figura 264** se presenta el modelo del árbol de decisión utilizado.

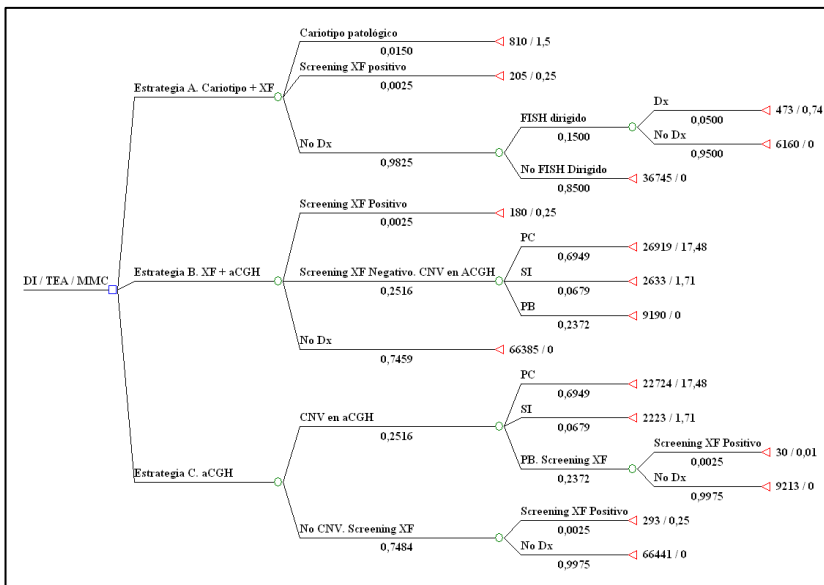


Figura 264. Modelo de árbol de decisión utilizado para el análisis coste-efectividad. Elaboración propia.

4.4.1 Estrategia A: Cariotipo + Despistaje de Sd. X-Frágil

El coste de la estrategia A sería de un total de 44.393 € por cada 100 pacientes estudiados. La efectividad (casos diagnosticados) es de 2,49 casos por cada 100 pacientes estudiados.

4.4.2 Estrategia B: aCGH + Despistaje de Sd. X-Frágil

El coste de la estrategia B sería de un total de 105.307 € por cada 100 pacientes estudiados. La efectividad es de 19,44 casos diagnosticados por cada 100 pacientes estudiados.

4.4.3 Estrategia C: aCGH. En caso negativo, despistaje de Sd. X-Frágil

El coste de la estrategia C sería de un total de 100.924 € por cada 100 pacientes estudiados. La efectividad es la misma que la B, 19,44 casos diagnosticados por cada 100 pacientes estudiados.

Tal como podemos observar en la **Tabla 19**, el RCEI (razón de coste efectividad incremental) sería de 3.593 € / cada caso adicional diagnosticado en caso de la estrategia B y de 3.335 € / caso adicional diagnosticado en caso de la estrategia C.

En el plano coste-efectividad, tanto la estrategia B como la C quedarían en el cuadrante NE o cuadrante I, siendo estrategias más costosas, pero indudablemente más efectivas (**Figura 265**).

	C (€ / 100 casos)	E (dx / 100 casos)	ΔC	ΔE	RCEI (€ / dx adicional)
Estrategia A	44.393	2,49			
Estrategia B	105.307	19,44	60.914	16,95	3.593
Estrategia C	100.924	19,44	56.531	16,95	3.335

Tabla 19. Datos según estrategias de razón de coste efectividad incremental (RCEI).

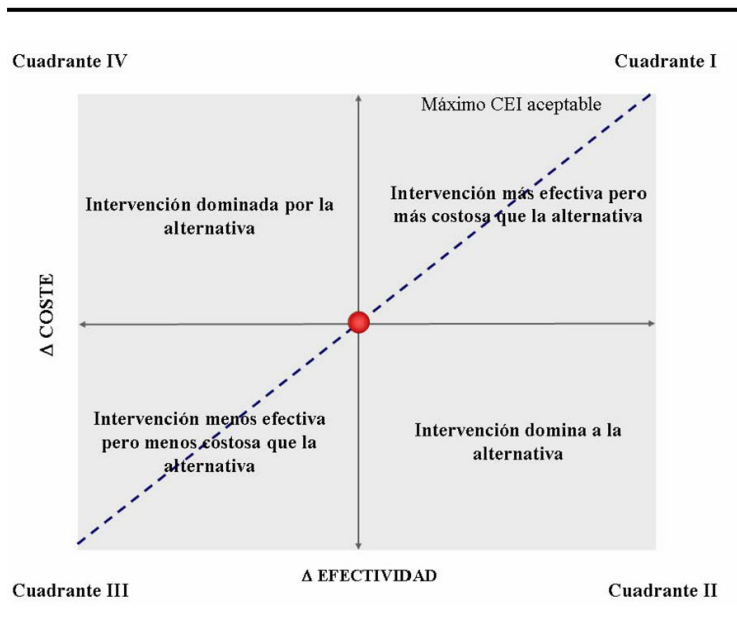


Figura 265. Cuadrantes de coste - efectividad. Las estrategias B y C quedan encuadradas en el cuadrante I o NE, intervención más efectiva pero más costosa.

5 DISCUSIÓN

Como hemos visto, se han identificado CNVs patogénicas (P), probablemente patogénicas (LP) o de significado incierto (VUS) en 197 de los 1687 pacientes analizados, lo que supone un rendimiento diagnóstico del 11,05%. Esta cifra concuerda con los datos recogidos en la literatura [318].

Si desglosamos por indicación, el rendimiento en caso de discapacidad intelectual es del 11,93%, estando entre 10 y 19% en otras series publicadas [316,319–321]. En el caso de trastornos del espectro autista, el rendimiento obtenido es del 12,30%, estando en otras series publicadas entre 7 y 9% [316,322]. En el caso de múltiples malformaciones congénitas, el rendimiento obtenido es del 16,88%, estando en otras series entre el 10 y el 14% [49,316,319].

Es importante reseñar que en los datos preliminares, teníamos un rendimiento diagnóstico mayor, cercano al 15%. Hay dos motivos fundamentales que explican esta disminución del rendimiento diagnóstico:

Reclasificación. Ya se ha reseñado la importancia de la reclasificación de variantes. Al comienzo de la publicación de resultados de CNVs patogénicas, se definieron variantes por delección o duplicación de regiones recurrentes, que posteriormente o bien se ha demostrado que no hay enriquecimiento en población clínica frente a controles, o no se ha podido demostrar que lo haya. Tenemos el ejemplo de varias regiones, que, en nuestra serie, se encuentran con una prevalencia reseñable, que hemos reclasificado recientemente.

Región 2q13 (incluye el gen NPHP1). Su duplicación se relacionó inicialmente con trastornos del neurodesarrollo, pero actualmente tiene un Score ClinGen de 0 (no hay evidencia de patogenicidad). En la serie a estudio esta duplicación la hemos visto en 28 ocasiones. Inicialmente reportada como probablemente patogénica, todos esos pacientes han sido reclasificados a PROBABLEMENTE BENIGNA.

Región Xp22.31 (incluye en gen STS). Su duplicación se relacionó inicialmente con trastornos del neurodesarrollo, pero actualmente tiene un Score ClinGen de que la evidencia sugiere que la duplicación de este gen no es dosis sensible. En la serie a estudio hemos visto esta duplicación en 15 ocasiones. Inicialmente reportada como probablemente patogénica, todos esos pacientes han sido reclasificados a PROBABLEMENTE BENIGNA.

Por lo tanto, si añadimos a los 197 pacientes, estas otras 43 CNVs, el rendimiento diagnóstico sería del 14,22%, cifra similar a nuestros resultados preliminares.

DSM-V. La nueva versión del DSM en la que se modificó la clasificación de los trastornos del espectro autista, ha provocado que en los dos últimos años aumentara de manera importante el porcentaje de peticiones en las que la indicación es TEA, a su vez disminuyendo el rendimiento diagnóstico en este supuesto. Este hecho, además, es probable que sea la causa por la que en estudios previos en nuestro grupo se encuentre una asociación estadísticamente significativa entre la indicación TEA y hallazgo de CNV patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto, y que en esta serie no resulte de tal manera.

En cuanto a las CNVs encontradas, la mayoría son CNVs recurrentes (56%), condensadas en los cromosomas 1, 15, 16, 17, y 22. El cromosoma con más alteraciones no recurrentes ha resultado ser el cromosoma X.

La CNV de menor tamaño identificado ha sido una delección de 10,13 Kb en el gen SHANK3, mientras que las más grandes han sido aneuploidías completas del cromosoma X.

Es importante reseñar el hallazgo incidental de una delección del gen APC, asociada a poliposis colónica familiar. Es muy

importante tener clara la estrategia que se va a seguir en caso de hallazgo incidental, y dejarlo claro en el proceso de asesoramiento genético pretest y consentimiento informado.

Como se ha podido ver a lo largo del estudio detallado de las diferentes CNVs halladas, las técnicas de citogenética clásica como el cariotipo y el FISH siguen siendo necesarias a la hora de situar espacialmente las alteraciones halladas, y aunque se haya visto que como técnicas diagnósticas de primera línea han sido superadas por los microarrays cromosómicos, su uso es fundamental. Tenemos los ejemplos del caso de la inversión con duplicación terminal del cromosoma 5 o los casos de traslocaciones equilibradas parentales. El asesoramiento genético en estos pacientes cambia drásticamente sin la utilización de técnicas de citogenética clásica, pudiendo infravalorar el riesgo de recurrencia.

Análisis coste efectividad

Las alternativas diagnósticas que se plantean al abordaje clásico mediante cariotipo y despistaje de Sd. X Frágil, son ambas igual de válidas, aunque los resultados muestran que quizás es más coste-eficiente el realizar, tal como sugiere la literatura, el microarray cromosómico, y en caso de que sea negativo, o tras hallazgo de alteración de número de copias probablemente benigno, el despistaje de Sd. X Frágil. En nuestro servicio, debido a múltiples factores, entre los que se encuentra la facilidad de realización e interpretación de la técnica del despistaje de Sd. X Frágil, la cadencia de realización de la técnica y otros factores, nos resulta más sencillo descartar de inicio del Sd. X Frágil (estrategia B). Tiene la misma efectividad que la estrategia C, pero un coste un poco mayor, aunque la comparación con la estrategia A, las sitúa, en un lugar muy parecido, dentro del cuadrante NE del plano coste-efectividad [43,49,63,316,317]. Hay un factor a tener en cuenta, y es el del cálculo del coste de estas técnicas. Hemos tomado como referencia los datos publicados en el Diario Oficial de Galicia (DOGA), pero en nuestro caso, en el que los equipos están amortizados, el coste podría reducirse al de material, ya que el personal es el mismo el

que realizaría cualquiera de las variantes diagnósticas. En ese supuesto, el coste de los microarrays se reduciría sustancialmente, dando como resultado unas cifras todavía más favorables.

No hay duda de que el diagnóstico de los pacientes con DI, TEA y/o MMC más coste-eficiente es el que abandona el abordaje clásico con cariotipo y lo sustituye por los microarrays cromosómicos.

Las nuevas técnicas de secuenciación masiva (NGS) permitirán estudiar mutaciones puntuales a nivel de una gran cantidad de genes asociados a estas patologías de manera rutinaria. Serán necesarios estudios de efectividad y de coste-efectividad para valorar su incorporación en el algoritmo diagnóstico de rutina de estos pacientes.

6 CONCLUSIONES

1. El rendimiento diagnóstico de pacientes con discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o múltiples malformaciones congénitas mediante microarray cromosómico (CMA) es del 11,05%. El rendimiento no es uniforme y varía según la indicación clínica. Desglosado por indicación clínica, en el caso de discapacidad intelectual es del 11,93%, en trastornos del espectro autista 12,30%, en múltiples malformaciones congénitas del 16,88% y en el resto de las indicaciones del 6,97%.
2. El rendimiento diagnóstico obtenido es similar al publicado por otros autores, tanto nacionales como internacionales.
3. Por orden de frecuencia, los cromosomas con más alteraciones encontradas son: chr16 (16,2%), chr15 (14,2%), chr17 (9,6%), chrX (8,63%) y chr1 (8,1%).
4. La mayor parte de las CNVs encontradas son deleciones o duplicaciones de regiones recurrentes (56%) y se concentran en pocos cromosomas: el 94% de las CNVs en el cromosoma 16, 93% de las del chr:22, 86% de las del chr:15, 84% de las del chr:17, 81% de las del chr:1 y 75% de las del chr:7.
5. No se encuentra asociación entre las variables demográficas (sexo y edad) con patología. Hay asociación estadísticamente significativa entre indicación múltiples malformaciones congénitas y patología y no hay asociación entre el resto de las indicaciones.
6. Además de ser la alternativa más eficiente, es, a pesar de su mayor coste, una alternativa coste-eficiente, en el que el coste por diagnóstico adicional se sitúa en torno a los

3300-3500€ según la aproximación realizada. La combinación de los microarrays cromosómicos y estudios de secuenciación masiva (NGS), permitirán probablemente en el futuro aumentar el umbral diagnóstico en estos pacientes. Habrá que realizar estudios de coste efectividad con estas nuevas tecnologías para valorar su incorporación.


7. Nuestros datos concuerdan con los publicados en la bibliografía. Estos resultados avalan su inclusión dentro del Sistema Nacional de Salud en complementación y sustitución de las técnicas de cariotipo, MLPA y FISH.




7 ANEXO 1

Comunicaciones a congresos en forma de póster:

1. 50th European Human Genetics Conference.
Copenhagen, 27-30 Mayo 2017





P08.05A

Evaluation of array comparative genomic hybridisation for patients with developmental disabilities or congenital anomalies.

A. Repáraz-Andrade¹, C. Torreira Banzas¹, A. Amado Puentes², M. Blanco Pérez¹, O. Blanco Barca², M. A. Andrade Olivé³, J. R. Fernández Lorenzo⁴

¹ Cytogenetics and Molecular Genetics Unit, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain
² Neuropediatrics Unit, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain
³ Head of Clinical Laboratory Department, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain
⁴ Head of Department of Pediatrics, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Spain.

INTRODUCTION:

Chromosomal microarrays (CMA) are widely used as first-tier test for patients with unexplained developmental delay/intellectual disability (DD/ID), autism spectrum disorders (ASD), or multiple congenital anomalies (MCA).

OBJECTIVES:

Review the data after the implementation of an algorithm for array comparative genomic hybridisation (aCGH) testing in patients with unexplained DD/ID, ASD, or MCA and assess the diagnostic yield.

MATERIALS AND METHODS:

We performed aCGH to 724 patients referred from the neuropediatrics department with unexplained DD/ID, ASD, or MCA. aCGH was performed mainly with the Signature Genomics CGX 8x160K arrays (Perkin Elmer), following ClinGen guidelines (ISCA). Results were reported following ISCN 2013 recommendations. If a CMA variant was observed, parental samples were analyzed. Copy number variations are assigned the following interpretations: abnormal (well established syndromes, de novo variants and large changes); VOUS (variants of unknown significance) and likely benign (not previously reported but inherited from a healthy parent). Diagnostic yield was defined as the number of patients with abnormal variants divided by the total number of patients tested.

RESULTS:

894 patients and 277 parents were studied. 170 patients (19%) showed an abnormal result, and were classified as follows: 128 pathogenic and likely pathogenic (14,3%), 30 likely benign (3,4%) and 12 VOUS (1,3%). The diagnostic yield is 14,3%.

CONCLUSIONS:

The use of CMA as first-tier clinical diagnostic test for patients with unexplained DD/ID, ASD, or MCA has proven to surpass the classical approach with conventional cytogenetics. Karyotyping is still needed to address whether the imbalance is due to parental chromosomal rearrangements and for genetic counselling purposes. The use of CMA as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies has proven to surpass the classical approach with conventional cytogenetics.

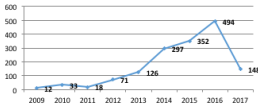


Table 1. aCGH reported from 2009 to 02/2017

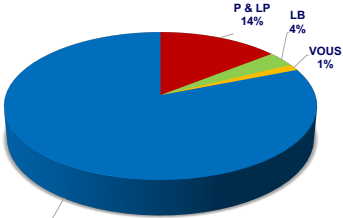






Figure 1. aCGH results distribution



2. 51th European Human Genetics Conference. Milán, 16-19 Junio 2018.







E-P08.22

Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome due to NR2F1 gene deletion


A. Repáraz-Andrade¹, C. Torreira Banzas¹, O. Blanco Barca², M. Blanco Pérez¹, A. Amado Puentes², C. Melcón Crespo², M. A. Andrade Olivie³, J. R. Fernández Lorenzo⁴.

¹ Genetics and Molecular Pathology. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)
² Neuropediatrics. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)
³ Head of Clinical Laboratory Department. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)
⁴ Head of Pediatrics Department. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo (Spain)

INTRODUCTION

Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome (BBSOAS, MIM #615722) is an autosomal dominant disorder characterized by delayed development, moderate intellectual disability, and optic atrophy and/or hypoplasia, described in 2014. Dysmorphic facial features are variable and nonspecific.

BBSOAS results from mutations in NR2F1 and findings suggest haploinsufficiency as the pathogenetic mechanism, even though ClinGen Haploinsufficiency Score for NR2F1 is 0 (being 0 no evidence available and 3 sufficient evidence for dosage pathogenicity), requiring that more information is necessary to determine the role of NR2F1 haploinsufficiency in BBSOAS.



ClinGen Dosage Sensitivity Curation Page

Genomic View
Evidence for Haploinsufficiency Phenotypes
Evidence for Triposensitivity Phenotypes

NR2F1

Curation Status: Complete

id: ISCA-311E1

Date last evaluated: 2015-03-12

Issue Type: ClinGen Dosage Curation

Gene type: protein-coding

Ensembl Gene: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ensembl/>

OMIM: <https://omim.org/entry/615722>

ClinGen Haploinsufficiency Score: 0

ClinGen Triposensitivity Score: 0

Haploinsufficiency Phenotype | **Triposensitivity Phenotype**

Haploinsufficiency score: 0
Strength of Evidence (classical): No evidence available
Haploinsufficiency Phenotype: BOSCH-BOONSTRA-SCHAAF OPTIC ATROPHY SYNDROME, BBSOAS

Haploinsufficiency phenotype comment:

Varia et al. (2014) [PMID: 24462272] report 4 individuals with variable hearing impairment (VHI) and/or hearing phenotypes, including 1 with bilateral sensorineural hearing loss (SNHL) and 3 with unilateral SNHL (as well as other genes).


The authors proposed that haploinsufficiency was the mechanism by which VHI was contributing to this phenotype. Using a 3-base-pair repeat allele, they showed that 4 of 400000 variants lost their ability to fully activate the NR2F1-COUP-TF1 reporter, suggesting that these variants resulted in loss of function of the NR2F1-COUP-TF1 protein. Additionally, the group reported that the probability of identifying even 3 de novo variants in NR2F1 in a cohort of 50 individuals with ClinGen p1-12 x 1 DE-10, indicating that these observations were highly unlikely to occur by chance.


Al-Kabali et al. (2015) [PMID: 25200010] also report an individual with developmental delay, dysmorphic features, and bilateral optic atrophy associated with visual integration deficit and visual perceptual disorder. This individual was found to have a 5203-de novo deletion involving NR2F1 and 4 other genes, including one implicated gene.

While there have been several other reports of deletions involving NR2F1 in the literature, not all these individuals have been shown to have evidence of visual impairment or optic atrophy. However, one cannot be certain in all cases whether it truly did not exist in the patient or was simply not assessed. Brown et al. (2016) [PMID: 26535656] report a 6-year-old girl with profound deafness, absence of hearing effort, dysmorphic features, developmental delay, and an apparently bilateral de novo paracentric chromosomal translocation (17q11.21:21.31::p11.1) interdeletions of approximately 400-500 kb in 41-year-old female patients, including a 48 kb deletion of NR2F1. The 48 kb was noted to have abnormalities, but no other clear phenotypes were mentioned. Additionally, Carlson et al. (2016) [PMID: 26728477] report three individuals with bilateral, non-symmetric, and bilateral peripheral optic atrophy in the area of the anterior horns of the lateral ventricles and large, de novo deletions of the 5q14.3-15 region, ranging from 6.7 Mb in size. None of these patients were described as having CHL, though one was noted to have an 80000 bp.


More information is necessary to determine the role of NR2F1 haploinsufficiency in Bosch-Boonstra syndrome.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/clingen_gene.cgi?sym=NR2F1





alfredo.reparaz.andrade@sergas.es



3. II Congreso Interdisciplinar en Genética Humana. Madrid, 3-5 Abril 2019.

C0042



MOSAICISMO DE DELECIÓN TERMINAL CON DUPLICACIÓN INVERTIDA DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 5.

Cristina Torreira Banzas, Milagros Blanco Pérez, Alfredo Repáraz Andrade, María del Mar Portugués de la Red*, Leticia Rodríguez Calviño, María Amalia Andrade Olivé.
Unidade de Xenética e Patoloxía Molecular. Servizo de Análisis Clínicos y *Servicio de Pediatría.
Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo (Pontevedra), España.

Objetivos

Las duplicaciones invertidas con delección terminal (inv dup del) son reordenamientos cromosómicos complejos muy raros. Estos reordenamientos pueden afectar a muchos cromosomas, siendo el que afecta al 8p el más frecuente. Se producen por la duplicación de una región que se invierte con la pérdida de la región distal al punto de fusión.
Presentamos el caso de un recién nacido con inv dup del 5p con hipotonía y dificultad para la succión-deglución y desenlace fetal.

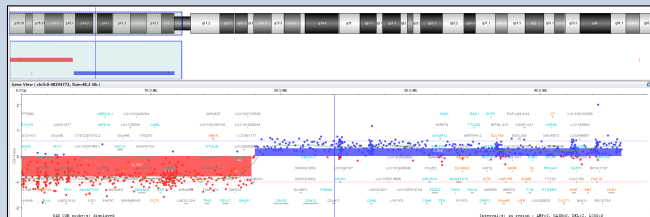
Material y Método

Se realiza análisis por Hibridación Genómica Comparada (array CGH) con la plataforma de Signature Genomics de Perkin Elmer que contiene 60.000 sondas de oligonucleótidos y análisis bioinformático mediante software Cytogenomics (Agilent) y Genoglyphix (Signature Genomics de Perkin Elmer). La resolución en las regiones diana es de 28Kb y en el resto de 190Kb.
Posteriormente, se realiza cariotipo en sangre periférica mediante cultivo in vitro de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, tinción de bandas G y resolución de 550 bandas.

Resultados

Array CGH:

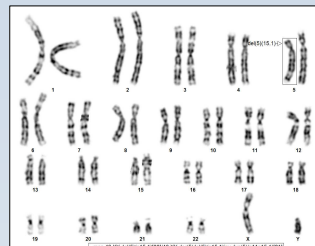
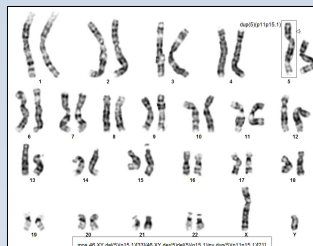
arr[4RCh37] 5p15.33p15.1(55550_17757102)x1,5p15.1p11(18014207_46250419)x3



Cariotipo:

mos 46,XY,del(5)(p15.1)[33]/46,XY,der(5)del(5)(p15.1)invdup(5)(p11p15.1)[21]dn

Padres cariotipo normal.



Conclusiones

Se trata de un mosaicismo de líneas con sólo delección 5p (61%) y líneas con inv dup del 5p (39%). Es infrecuente la asociación de duplicación (trisomía parcial) y delección terminal del brazo corto del cromosoma 5. Es necesario realizar cariotipo para caracterizar bien dicha alteración. En la literatura reciente hay documentados 7 casos con inv dup del 5p similares (en línea pura).

El fenotipo así como la presencia o ausencia del maullido de gato típico del síndrome 5p- o Cri du Chat va a depender de las regiones cromosómicas deletionadas y de la trisomía parcial. La delección 5p (OMIM #123450) es la alteración que más contribuye a las manifestaciones clínicas, aunque estos pacientes además pueden presentar características propias de la trisomía 5p (ORPHA:1742).

Publicaciones en revistas:

1. Amado A, Blanco MO, Repáraz-Andrade A. *Spinocerebellar Ataxia 27: Clinical Phenotype of Twin Sisters with FGF14 Deletion. Neuropediatrics. 2017 Apr;48(2):131.*

Videos in Neuropediatrics 131

Spinocerebellar Ataxia 27: Clinical Phenotype of Twin Sisters with FGF14 Deletion

Alfonso Amado¹ Manuel Oscar Blanco¹ Alfredo Repáraz-Andrade²¹Child Neurology Unit, SERGAS, Alvaro Cunqueiro Hospital (Vigo), Vigo, Pontevedra, Spain²Department of Clinical Analysis, Cytogenetics Unit, SERGAS, Alvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Pontevedra, Spain

Address for correspondence Alfonso Amado, MD, Child Neurology Unit, SERGAS, Alvaro Cunqueiro Hospital (Vigo), Estrada Clara Campoamor, 341 Vigo, Pontevedra 36312, Spain (e-mail: alfonso.amado.puentes@sergas.es).

Neuropediatrics 2017;48:131.

Introduction

Spinocerebellar ataxias are neurodegenerative syndromes, with spinocerebellar ataxia type 27 (SCA 27) as a rare cause of ataxia in families. The gene involved in the pathogenesis is the fibroblast-stimulating factor 14 (FGF14) gene. We present two twin sisters with episodic ataxia symptoms triggered by fever, along with a learning disorder (low IQ, memory, and executive functions disturbances). The array-CGH identified a heterozygous interstitial deletion of 424 kb on chromosome 13q33.1 including FGF14 gene associated with SCA 27. This deletion was identified in both twins. It was not possible to study their biological parents (adopted children in a social dystocia context). Their evolution was slow over several years, with development of ataxia, incoordination, tremor, dysarthria, dysmetria, disidiocinesia, and nystagmus. Magnetic resonance imaging (MRI) study was normal. This case supports previous findings that postulate that alterations in the FGF14 gene include a phenotypic spectrum that includes symptoms of episodic ataxia and learning difficulties. Also, the clinical presentation of both patients supports the hypothesis that this gene regulates the activity in the cerebellum through Nav1.2 and 1.6 α subunits, whose functions appear to be susceptible to fever. The study by array-CGH can help in the diagnosis of neurologic disorders and expand the phenotypic and genotypic spectrum known syndromes, as in the case of SCA27 (~Video 1).¹⁻⁵


Video 1

Clinical phenotype of twin patients. Online content including video sequences viewable at: www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1598110.

References

- 1 Brusse E, de Koning I, Maat-Kievit A, Oostra BA, Heutink P, van Swieten JC. Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene (SCA27): a new phenotype. *Mov Disord* 2006;21(3):396-401
- 2 van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia [corrected]. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1):191-199 Erratum in: *Am J Hum Genet* 2003 Apr;72(4):1078
- 3 Coebergh JA, Fransen van de Putte DE, Snoeck IN, Ruijvenkamp C, van Haeringen A, Smit LM. A new variable phenotype in spinocerebellar ataxia 27 (SCA 27) caused by a deletion in the FGF14 gene. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(3):413-415
- 4 Yan H, Pablo JL, Pitt GS. FGF14 regulates presynaptic Ca²⁺ channels and synaptic transmission. *Cell Reports* 2013;4(1):66-75
- 5 Dalski A, Atici J, Kreuz FR, Hellenbroich Y, Schwinger E, Zühlke C. Mutation analysis in the fibroblast growth factor 14 gene: frame-shift mutation and polymorphisms in patients with inherited ataxias. *Eur J Hum Genet* 2005;13(1):118-120


2. Rivas L, Blanco Ó, Torreira C, Repáraz A, Melcón C, Amado A. Pontocerebellar hypoplasia secondary to CASK gene deletion: Case report. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(4):529–33.



SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA
1922

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.revistachilenadepediatria.cl



SciELO Chile

www.scielo.cl

Rev Chil Pediatr. 2017;88(4):529-533
DOI: 10.4067/S0370-41062017000400014

CLINICAL CASE

Pontocerebellar hypoplasia secondary to CASK gene deletion. Case report

Hipoplasia pontocerebelosa secundaria a delección en el gen CASK. Caso clínico

Lucía Rivas^a, Óscar Blanco^b, Cristina Torreira^c, Alfredo Repáraz^c, Cristina Melcón^b, Alfonso Amado^b

Abstract

Introduction: Pontocerebellar hypoplasia (PCH) is a reduction of the size of the cerebellum and pons secondary to an alteration in its development, and can be caused by neurodegenerative diseases of genetic origin, of which there are known 10 subtypes (PCH 1-10), cortical malformations, metabolic and genetic diseases. **Objective:** To present the case of a child with microcephaly, PCH and West syndrome, in which the genetic study allowed to make the diagnosis of a deletion on chromosome X. **Case report:** This is a female infant of 7-month at diagnosis, without family or obstetric history of interest, head circumference at birth -1.5 standard deviations (SD). She had little weight and growth in head circumference progression. In addition, physical examination revealed no fixating gaze, hypotonia with preserved deep tendon reflexes. Progressively developed refractory seizures. Brainstem Auditory Evoked Potential demonstrated involvement of pontomesencephalic ways and neuroimaging Pontocerebellar hypoplasia. The genetic study (aCGH) showed heterozygous deletion on the X chromosome, affecting the CASK gene. **Conclusions:** Given the wide differential diagnosis proposed at the PCH, new cytogenetic techniques have improved the classification of HPC and in some cases establish their etiology, so in these cases can provide appropriate genetic counseling to families.

Keywords:
CASK gene;
Intellectual disability;
Microcephaly;
Pontocerebellar hypoplasia;
Psicomotor retardation;
West Syndrome

3. Gimeno-Ferrer F, Albuquerque D, Guzmán Luján C, Marcaida Benito G, Torreira Banzas C, Repáraz-Andrade A, et al. The effect of copy number variations in chromosome 16p on body weight in patients with intellectual disability. *J Hum Genet.* 2019 Mar;64(3):221–31.

Journal of Human Genetics
<https://doi.org/10.1038/s10038-018-0545-5>



ARTICLE



The effect of copy number variations in chromosome 16p on body weight in patients with intellectual disability

Fátima Gimeno-Ferrer¹ · David Albuquerque^{1,2} · Carola Guzmán Luján³ · Goitzane Marcaida Benito^{1,3} · Cristina Torreira Banzas⁴ · Alfredo Repáraz-Andrade⁴ · Virginia Ballesteros Cogollos⁵ · Montserrat Aleu Pérez-Gramunt⁵ · Enrique Galán Gómez⁶ · Inés Quintela⁷ · Raquel Rodríguez-López^{1,3}

Received: 14 July 2018 / Revised: 17 October 2018 / Accepted: 8 November 2018
 © The Author(s) under exclusive licence to The Japan Society of Human Genetics 2018

Abstract

Syndromic monogenic obesity is a rare and severe early-onset form of obesity. It is characterized by intellectual disability, congenital malformations, and/or dysmorphic facies. The diagnosis of patients is challenging due to the genetic heterogeneity of this condition. However, the use of microarray technology in combination with public databases has been successful on genotype–phenotype correlations, especially for body mass index (BMI) alteration. In this study, the relationship between copy number variations (CNVs) detected by microarray mapping on 16p region and BMI alterations in syndromic patients were assessed. In order to achieve this goal, 680 unrelated Spanish children with intellectual disability were included. 16p region was characterized by using microarray platforms. All detected variants were classified as: (I) one previously non-described 10-Mb duplication in 16p13.2p12.3 region considered causal of intellectual disability and severe overweight, and (II) eleven 16p11.2 CNVs of low prevalence but with recurrence in syndromic patients with severe BMI alteration (nine proximal and two distal). Proximal 16p11.2 CNVs have a dose-dependent effect: underweight in carriers of duplication and obesity in carriers of deletion. *KCTD13* was identified as a possible candidate gene for BMI alteration on proximal syndromes, whereas *SH2B1* gene was identified as candidate for distal syndromes. The results shown in this paper suggest that syndromic patients could constitute a reliable model to evaluate hypothalamic satiety and obesity disorders as well as generate a wide expectation for primary prevention of comorbidities. Furthermore, 16p13.2p12.3 showed to be an important region on the regulation of body fatness.

Introduction

Monogenic forms of human obesity are described as rare and severe early-onset obesity forms associated with several endocrine disorders [1]. These forms of obesity are mainly due to single mutations located in genes linked to the leptin–melanocortin pathway, resulting in an imbalance between food intake and energy expenditure [2].

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s10038-018-0545-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Raquel Rodríguez-López
rodriguez_raqlp@gva.es

¹ Genomics Group, Fundación Investigación Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

² Research Center for Anthropology and Health (CIAS), Department of Life Sciences, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

³ Laboratory of Molecular Genetics, Clinical Analysis Service, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁴ Genetics and Molecular Pathology Unit, Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Vigo, Spain

⁵ Neuropediatrics Service, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

⁶ Unit of Genetic Paediatrics, Hospital Materno Infantil, Badajoz, Spain

⁷ Medicina Xenómica Group, Centro Nacional de Genotipado - Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

Published online: 05 December 2018

SPRINGER NATURE

4. Amado-Puentes A, Reparaz-Andrade A, Campo-García AD, Blanco-Barca MÓ, Salgado-Barreira Á, Campo-Pérez VD, et al. Neurodevelopmental Disorders and Array-Based Comparative Genomic Hybridization: Sensitivity and Specificity using a Criteria Checklist for Genetic Test Performance. *Neuropediatrics* [Internet]. 2019 Apr 2; Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1685216>

Original Article

Neurodevelopmental Disorders and Array-Based Comparative Genomic Hybridization: Sensitivity and Specificity using a Criteria Checklist for Genetic Test Performance

Alfonso Amado-Puentes¹ Alfredo Reparaz-Andrade² Aida Del Campo-García¹
Manuel Óscar Blanco-Barca¹ Ángel Salgado-Barreira³ Víctor Del Campo-Pérez⁴
José Ramón Fernández-Lorenzo⁵

¹Department of Pediatrics, Child Neurology Unit, Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Pontevedra, Spain

²Department of Clinical Analysis, Cytogenetics Unit, Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Pontevedra, Spain

³Methodology and Statistics Unit, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur), Vigo, Pontevedra, Spain

⁴Department of Preventive Medicine and Public Health, Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Pontevedra, Spain

⁵Department of Pediatrics, Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Pontevedra, Spain

Address for correspondence Alfonso Amado-Puentes, MD, Department of Pediatrics, Child Neurology Unit, Álvaro Cunqueiro Hospital, Estrada de Clara Campoamor, 341, 36312 Vigo, Pontevedra, Spain (e-mail: alfonso.amado.puentes@sergas.es).

Neuropediatrics

Abstract

Background Array-based comparative genomic hybridization (aCGH) is a molecular analysis method for identifying chromosomal anomalies or copy number variants (CNVs) correlating with clinical phenotypes. The aim of our study was to identify the most significant clinical variables associated with a positive outcome of aCGH analyses to develop a simple predictive clinical score.

Methods We conducted a cross-sectional study in a tertiary center comparing the genotype and phenotype of the cases. A score was developed using multivariate logistic regression. The best score cutoff point, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and area under the curve were calculated with the receiver operating characteristic curve.

Results aCGH identified structural chromosomal alterations responsible for the disorder in 13.7% (95% confidence interval [CI]: 10.9–16.5) of our sample (570 patients analyzed by aCGH). Based on the most frequent phenotypic characteristics among patients with a pathogenic CNV, we have created a checklist with the following items: alteration of the cranial perimeter, stature < percentile (p) 3, weight < p3, presence of brain malformations, ophthalmological malformations, two or more dysmorphic features in the same patient, and autism spectrum disorder diagnosis. Using a score ≥ 1.5 as the cutoff point for the test, we obtained a sensitivity of 82.4% (95% CI: 73.1–91.8) and a specificity of 54.2% (95% CI: 49.7–58.7).

Conclusion All individuals with a score of 1.5 or higher should be genetically screened by aCGH. This approach can improve clinical indications for aCGH in patients with neurodevelopmental disorders, but the scoring system should be validated in an external group.

Keywords

- neurodevelopmental
- genetics
- array-based CGH
- autism spectrum disorders
- scale
- checklist

received
January 16, 2018
accepted after revision
February 28, 2019

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685216>
ISSN 0174-304X.


Publicaciones en el periodo a estudio, no relacionadas con este trabajo:

1. Cabanillas R, Diñeiro M, Cifuentes GA, Castillo D, Pruneda PC, Álvarez R, et al. Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients. *BMC Med Genomics*. 2018 Jul 9;11(1):58.


Cabanillas et al. *BMC Medical Genomics* (2018) 11:58
<https://doi.org/10.1186/s12920-018-0375-5>

BMC Medical Genomics

RESEARCH ARTICLE
Open Access



Comprehensive genomic diagnosis of non-syndromic and syndromic hereditary hearing loss in Spanish patients

Rubén Cabanillas^{1*}, Marta Diñeiro^{1†}, Guadalupe A. Cifuentes¹, David Castillo², Patricia C. Pruneda², Rebeca Álvarez¹, Noelia Sánchez-Durán¹, Raquel Capín¹, Ana Plasencia³, Mónica Viejo-Díaz³, Noelia García-González³, Inés Hernando³, José L. Llorente³, Alfredo Repáraz-Andrade⁴, Cristina Torreira-Banzas⁴, Jordi Rosell⁵, Nancy Govea⁶, Justo Ramón Gómez-Martínez⁶, Faustino Núñez-Batalla⁶, José A. Garrote⁶, Ángel Mazón-Gutiérrez⁷, María Costales^{3,7}, María Isidoro-García⁸, Belén García-Berrocal⁸, Gonzalo R. Ordóñez² and Juan Cadiñanos^{1*} 

Abstract

Background: Sensorineural hearing loss (SNHL) is the most common sensory impairment. Comprehensive next-generation sequencing (NGS) has become the standard for the etiological diagnosis of early-onset SNHL. However, accurate selection of target genomic regions (gene panel/exome/genome), analytical performance and variant interpretation remain relevant difficulties for its clinical implementation.

Methods: We developed a novel NGS panel with 199 genes associated with non-syndromic and/or syndromic SNHL. We evaluated the analytical sensitivity and specificity of the panel on 1624 known single nucleotide variants (SNVs) and indels on a mixture of genomic DNA from 10 previously characterized lymphoblastoid cell lines, and analyzed 50 Spanish patients with presumed hereditary SNHL not caused by *GJB2/GJB6*, *OTOF* nor *MT-RNR1* mutations.

Results: The analytical sensitivity of the test to detect SNVs and indels on the DNA mixture from the cell lines was > 99.5%, with a specificity > 99.9%. The diagnostic yield on the SNHL patients was 42% (21/50); 47.6% (10/21) with autosomal recessive inheritance pattern (*BSND*, *CDH23*, *MYO15A*, *STRC* [n = 2], *USH2A* [n = 3], *RDX*, *SLC26A4*); 38.1% (8/21) autosomal dominant (*ACTG1* [n = 3; 2 de novo], *CHD7*, *GATA3* [de novo], *MITF*, *P2RX2*, *SOX10*), and 14.3% (3/21) X-linked (*COL4A5* [de novo], *POU3F4*, *PRPS1*). 46.9% of causative variants (15/32) were not in the databases. 28.6% of genetically diagnosed cases (6/21) had previously undetected syndromes (Barakat, Usher type 2A [n = 3] and Waardenburg [n = 2]). 19% of genetic diagnoses (4/21) were attributable to large deletions/duplications (*STRC* deletion [n = 2]; partial *CDH23* duplication; *RDX* exon 2 deletion).

Conclusions: In the era of precision medicine, obtaining an etiologic diagnosis of SNHL is imperative. Here, we contribute to show that, with the right methodology, NGS can be transferred to the clinical practice, boosting the yield of SNHL genetic diagnosis to 50–60% (including *GJB2/GJB6* alterations), improving diagnostic/prognostic accuracy, refining genetic and reproductive counseling and revealing clinically relevant undiagnosed syndromes.

Keywords: Hereditary, Hearing loss, Precision, Diagnostics, NGS, Gene panel

2. Ochoa JP, Sabater-Molina M, García-Pinilla JM, Mogensen J, Restrepo-Córdoba A, Palomino-Doza J, et al. *Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018 Nov 13;72(20):2457–67.*

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

VOL. 72, NO. 20, 2018

Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy



Juan Pablo Ochoa, MD,^{a,b} María Sabater-Molina, MD, PhD,^c José Manuel García-Pinilla, MD, PhD,^d Jens Mogensen, MD, PhD,^e Alejandra Restrepo-Córdoba, MD,^{f,g} Julián Palomino-Doza, MD, PhD,^h Eduardo Villacorta, MD,ⁱ Marina Martínez-Moreno, MD,^j Javier Ramos-Maqueda, MD,^k Esther Zorio, MD, PhD,^l María L. Peña-Peña, MD,^{m,n} Pablo E. García-Granja, MD,^o José F. Rodríguez-Palomares, MD, PhD,^p Ivonne J. Cárdenas-Reyes, MD,^q María M. de la Torre-Carpente, MD, PhD,^r Alicia Bautista-Pavés, MD,^s Mohammed M. Akhtar, MD,^{t,u} Marcos N. Cierchia, MD,^v Raquel Bilbao-Quesada, MD,^w María Victoria Mogollón-Jimenez, MD,^x Joel Salazar-Mendiguchía, MD,^{y,z} José M. Mesa Latorre, MD,^{aa} Blanca Arnaez, MD,^{ab} Ivan Olavarri-Miguel, MD,^{ac} María E. Fuentes-Cañamero, MD,^{ad} Arsonval Lamounier Jr, MD,^{ae} José María Pérez Ruiz, MD,^{af} Vicente Climent-Payá, MD,^{ag,ah} Inmaculada Pérez-Sánchez, MD, PhD,^{ai} Juan P. Trujillo-Quintero, MD, PhD,^{aj} Luis R. Lopes, MD PhD,^{ak,al} Alfredo Repáraz-Andrade, MD,^{am} Rosario Marín-Iglesias, MD,^{an} Alejandro Rodríguez-Vilela, MD,^{ao} María Sandin-Fuentes, MD,^{ap} Jose A. Garrote, MD, PhD,^{aq} Alejandro Cortel-Fuster, MD,^{ah} Miguel Lopez-Garrido, MD,^{ar} Ana Fontalba-Romero, MD,^{as} Tomás Ripoll-Vera, MD, PhD,^{at} Isabel Llano-Rivas, MD,^{au} Xusto Fernandez-Fernandez, MD,^{av} María Isidoro-García, MD, PhD,^{aw} Diego García-Giustiniani, MD,^{ax} Roberto Barriaes-Villa, MD, PhD,^{ay,az} Martín Ortiz-Genga, MD,^{ba,bb} Pablo García-Pavía, MD, PhD,^{bc,be} Perry M. Elliott, MD, PhD,^{bf,cc} Juan R. Gimeno, MD, PhD,^{bd} Lorenzo Monserrat, MD, PhD^{ce}

ABSTRACT

BACKGROUND The genetic cause of hypertrophic cardiomyopathy remains unexplained in a substantial proportion of cases. Formin homology 2 domain containing 3 (*FHOD3*) may have a role in the pathogenesis of cardiac hypertrophy but has not been implicated in hypertrophic cardiomyopathy.

OBJECTIVES This study sought to investigate the relation between *FHOD3* mutations and the development of hypertrophic cardiomyopathy.

METHODS *FHOD3* was sequenced by massive parallel sequencing in 3,189 hypertrophic cardiomyopathy unrelated probands and 2,777 patients with no evidence of cardiomyopathy (disease control subjects). The authors evaluated protein-altering candidate variants in *FHOD3* for cosegregation, clinical characteristics, and outcomes.

RESULTS The authors identified 94 candidate variants in 132 probands. The variants' frequencies were significantly higher in patients with hypertrophic cardiomyopathy (74 of 3,189 [2.32%]) than in disease control subjects (18 of 2,777 [0.65%]; $p < 0.001$) or in the gnomAD database (1,049 of 138,606 [0.76%]; $p < 0.001$). *FHOD3* mutations cosegregated with hypertrophic cardiomyopathy in 17 families, with a combined logarithm of the odds score of 7.92, indicative of very strong segregation. One-half of the disease-causing variants were clustered in a small conserved coiled-coil domain (amino acids 622 to 655); odds ratio for hypertrophic cardiomyopathy was 21.8 versus disease control subjects (95% confidence interval: 1.3 to 37.9; $p < 0.001$) and 14.1 against gnomAD (95% confidence interval: 6.9 to 28.7; $p < 0.001$). Hypertrophic cardiomyopathy patients carrying (likely) pathogenic mutations in *FHOD3* ($n = 70$) were diagnosed after age 30 years (mean 46.1 ± 18.7 years), and two-thirds (66%) were males. Of the patients, 82% had asymmetric septal hypertrophy (mean 18.8 ± 5 mm); left ventricular ejection fraction $< 50\%$ was present in 14% and hypertrabeculation in 16%. Events were rare before age 30 years, with an annual cardiovascular death incidence of 1% during follow-up.

CONCLUSIONS *FHOD3* is a novel disease gene in hypertrophic cardiomyopathy, accounting for approximately 1% to 2% of cases. The phenotype and the rate of cardiovascular events are similar to those reported in unselected cohorts. The *FHOD3* gene should be routinely included in hypertrophic cardiomyopathy genetic testing panels. (*J Am Coll Cardiol* 2018;72:2457–67) © 2018 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN 0735-1097


<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.001>

3. *Pilar Carrasco Salas, Clara Gómez González, Carmen Prior de Castro, Ana Cuesta Peredo, María Santamaría González, Reyes Granell Escobar, María José Alcaine, Cristina Torreira Banzas, Alfredo Repáraz Andrade, Begoña Ezquieta Zubicaray. Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Recomendación (2018). Rev Lab Clin. 2019;12(1):27-37.*

Rev Lab Clin. 2019;12(1):27-37


Revista del Laboratorio Clínico

www.elsevier.es/LabClin



DOCUMENTO DE COMISIÓN/GRUPO DE TRABAJO

Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Recomendación (2018)[☆]



Pilar Carrasco Salas^{a,*,} Clara Gómez González^{b,} Carmen Prior de Castro^{b,} Ana Cuesta Peredo^{a,} María Santamaría González^{a,} Reyes Granell Escobar^{c,} María José Alcaine^{b,} Cristina Torreira Banzas^{a,} Alfredo Repáraz Andrade^d y Begoña Ezquieta Zubicaray^a

^a Comisión de Genética, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})
^b Comisión de Diagnóstico Prenatal, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML})
^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España
^d Unidad de Genética y Patología Molecular, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España

Recibido el 26 de agosto de 2018; aceptado el 9 de octubre de 2018
 Disponible en Internet el 5 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE
 Diagnóstico prenatal;
 Genética;
 Aneuploidías;
 Secuenciación

KEYWORDS
 Prenatal diagnosis;
 Genetics;
 Aneuploidies;
 Sequencing

Resumen El término diagnóstico prenatal comprende todas las modalidades de diagnóstico dirigidas a detectar durante la gestación una anomalía congénita que incluya trastornos estructurales o funcionales. Un porcentaje de las mismas se debe a factores genéticos. El presente documento pretende detallar las indicaciones actuales de las pruebas invasivas y de las no invasivas, describir las pruebas de laboratorio que se utilizan en el diagnóstico prenatal de alteraciones genéticas y proponer esquemas de trabajo para el estudio de estas alteraciones genéticas.
 © 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Genetic studies in prenatal diagnosis. Recommendation (2018)

Abstract The term prenatal diagnosis includes all diagnostic modalities aimed at detecting a congenital anomaly during pregnancy that includes structural or functional disorders. A percentage of them are due to genetic factors. This document intends to detail the current indications of invasive and non-invasive tests, describe the laboratory tests used in the prenatal diagnosis of genetic alterations, and propose work schemes for the study of these genetic alterations.
 © 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

[☆] Este documento tiene la conformidad de las tres Sociedades (AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML) como Recomendación profesional en el ámbito del Laboratorio Clínico.
 * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: mpilar.carrasco.sspa@juntadeandalucia.es (P. Carrasco Salas).

<https://doi.org/10.1016/j.labcli.2018.10.001>
 1888-4008/© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

8 BIBLIOGRAFÍA

- [1] Flemming W. Zellsubstanz, kern und zelltheilung. F. C. W. Vogel; 1882.
- [2] Waldeyer W. Über Karyokineze und ihre Beziehung zu den Befruchtungsvorgängen. Arch Mikr Anat 1888;32:1.
- [3] Repáraz Andrade A, Mérida de la Torre FJ, Moreno Campoy EE. Aplicación de técnicas de análisis cromosómico. Manual para técnico superior de laboratorio clínico y biomédico, Editorial Panamericana; 2014, p. 303–16.
- [4] Boveri T. Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. Verhandlungen der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg, Stuber; 1902, p. 67–90.
- [5] Sutton WS. The chromosomes in heredity. Biol Bull 1903;4:231–50. doi:10.2307/1535741 .
- [6] Levitsky GA. Materielle Grundlagen der Vererbung. Staatsverlag; 1927.
- [7] Hsu TC. Mammalian chromosomes in vitro I: The karyotype of man. J Heredity 1952;43:167–72.
- [8] Hsu TC, Pomerat CM. Mammalian Chromosomes in vitro II. A Method for Spreading the Chromosomes of Cells in Tissue Culture. J Heredity 1953;44:23–9.
- [9] Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. Hereditas 1956;42:1–6. doi:10.1111/j.1601-5223.1956.tb03010.x .
- [10] Ford CE, Hamerton JL. The Chromosomes of Man. Nature 1956;178:1781020a0. doi:10.1038/1781020a0 .
- [11] Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. CR Acad Sci 1959;248:1721–2.

- [12] Jacobs PA, Strong JA. A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. *Nature* 1959;183:302–3. doi:10.1038/183302a0 .
- [13] Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, Macgregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human “Superfemale.” *Lancet* 1959;274:423–5. doi:10.1016/s0140-6736(59)90415-5 .
- [14] Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner’s Syndrome). *Lancet* 1959;273:711–3. doi:10.1016/s0140-6736(59)91893-8 .
- [15] Ford CE, Hamerton JL. A Colchicine, Hypotonic Citrate, Squash Sequence for Mammalian Chromosomes. *Stain Technol* 1959;31:247–51. doi:10.3109/10520295609113814 .
- [16] Smith DW, Patau K, Therman E. Autosomal trisomy syndromes. *Lancet* 1961;278:211–2. doi:10.1016/s0140-6736(61)90501-3 .
- [17] Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1960;275:790–3. doi:10.1016/s0140-6736(60)90676-0 .
- [18] Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolf OH. A new trisomic syndrome. *Lancet* 1960;275:787–90. doi:10.1016/s0140-6736(60)90675-9 .
- [19] Nowell C. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. *Blut Zeitschrift Für Die Gesamte Blutforschung* 1962;8:65–6. doi:10.1007/bf01630378 .
- [20] Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497. doi:10.1126/science.132.3438.1488 .
- [21] Lejeune J, Berger R, Lafourcade J, Réthoré MO. Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d’un nouvel état morbide. *Ann De Génétique* 1966;9:32–8.

- [22] Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, et al. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De L'académie Des Sci* 1963;257:3098–102.
- [23] Jacobs PA, Brunton M, Melville MM, Brittain RP, McClellmont WF. Aggressive Behaviour, Mental Sub-normality and the XYY Male. *Nature* 1965;208:2081351a0. doi:10.1038/2081351a0 .
- [24] German J, Archibald R, Bloom D. Chromosomal Breakage in a Rare and Probably Genetically Determined Syndrome of Man. *Science* 1965;148:506–7. doi:10.1126/science.148.3669.506 .
- [25] Caspersson T, Zech L, Johansson C. Analysis of human metaphase chromosome set by aid of DNA-binding fluorescent agents. *Exp Cell Res* 1970;62:490–2. doi:10.1016/0014-4827(70)90586-0 .
- [26] Caspersson T, Lomaka G, Zech L. The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes — distinguishing characters and variability. *Hereditas* 1971;67:89–102. doi:10.1111/j.1601-5223.1971.tb02363.x .
- [27] Drets ME, Shaw MW. Specific Banding Patterns of Human Chromosomes. *Proc National Acad Sci* 1971;68:2073–7. doi:10.1073/pnas.68.9.2073 .
- [28] Langer-Safer P, Levine M, Ward D. Immunological method for mapping genes on *Drosophila* polytene chromosomes. *Proc National Acad Sci* 1982;79:4381–5. doi:10.1073/pnas.79.14.4381 .
- [29] Repáraz Andrade A, Mérida de la Torre FJ, Moreno Campoy EE. Aplicación de técnicas de hibridación con sonda. *Manual para técnico superior de laboratorio clínico y biomédico*, Editorial Panamericana; 2014, p. 353–63.
- [30] Saiki R, Gelfand D, Stoffel S, Scharf S, Higuchi R, Horn G, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988;239:487–91. doi:10.1126/science.239.4839.487 .
- [31] Kallioniemi A, Kallioniemi O, Sudar D, Rutovitz D, Gray J, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization for molecular

cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992;258:818–21. doi:10.1126/science.1359641 .

[32] Cirigliano V, Cañadas P, Plaja A, Ordoñez E, Mediano C, Sánchez A, et al. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies and zygosity in multiple pregnancies by amniocentesis with single insertion of the needle and quantitative fluorescent PCR. *Prenatal Diag* 2003;23:629–33. doi:10.1002/pd.655 .

[33] Cirigliano V, Ejarque M, Cingliam P, Fuster C. Rapid prenatal diagnosis of aneuploidies. *Lancet* 2002;359:442–3. doi:10.1016/s0140-6736(02)07573-6 .

[34] Adinolfi M, Sherlock J. Prenatal detection of chromosome disorders by QF-PCR. *Lancet* 2001;358:1030–1. doi:10.1016/s0140-6736(01)06229-8 .

[35] Adinolfi M, Sherlock J. First trimester prenatal diagnosis using transcervical cells: an evaluation. *Hum Reprod Update* 1997;3:383–92. doi:10.1093/humupd/3.4.383 .

[36] Adinolfi M, Pertl B, Sherlock J. Rapid detection of aneuploidies by microsatellite and the quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Prenatal Diag* 1997;17:1299–311. doi:10.1002/(sici)1097-0223(199712)17:13<1299::aid-pd297>3.3.co;2-8 .

[37] Cirigliano V, Lewin P, Szpiro-Tapies S, Fuester C, Adinolfi M. Assessment of new markers for the rapid detection of aneuploidies by quantitative fluorescent PCR (QF-PCR). *Ann Hum Genet* 2001;65:421–7. doi:10.1046/j.1469-1809.2001.6550421.x .

[38] Schouten J, McElgunn C, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e57–e57. doi:10.1093/nar/gnf056 .

[39] Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Döhner H, et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: Biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20:399–407. doi:10.1002/(sici)1098-2264(199712)20:4<399::aid-gcc12>3.0.co;2-i .

- [40] Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998;20:207–11. doi:10.1038/2524 .
- [41] Albertson D, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. *Hum Mol Genet* 2003;12:R145–52. doi:10.1093/hmg/ddg261 .
- [42] Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, Rio M, Willatt L, Fiegler H, et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 2004;41:241–8. doi:10.1136/jmg.2003.017731 .
- [43] Bejjani, Saleki R, Ballif B, Rorem E, Sundin K, Theisen A, et al. Use of targeted array-based CGH for the clinical diagnosis of chromosomal imbalance: Is less more? *Am J Med Genet A* 2005;134A:259–67. doi:10.1002/ajmg.a.30621 .
- [44] Bejjani, Shaffer L. Application of Array-Based Comparative Genomic Hybridization to Clinical Diagnostics. *J Mol Diagnostics* 2006;8:528–33. doi:10.2353/jmoldx.2006.060029 .
- [45] Roy S, Reif A. Evaluation of calling algorithms for array-CGH. *Frontiers Genetics* 2013;4:217. doi:10.3389/fgene.2013.00217 .
- [46] Lai W, Johnson, Kucherlapati R, Park P. Comparative analysis of algorithms for identifying amplifications and deletions in array CGH data. *Bioinformatics* 2005;21:3763–70. doi:10.1093/bioinformatics/bti611 .
- [47] South S, Lee C, Lamb A, Higgins A, Kearney H. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med* 2013;15:gim2013129. doi:10.1038/gim.2013.129 .
- [48] Kearney H, Thorland E, Brown K, Quintero-Rivera F, South S, WGOTACOMGLQA C. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*

2011;13:gim92011110. doi:10.1097/gim.0b013e3182217a3a .

[49] Miller D, Adam M, Aradhya S, Biesecker L, Brothman A, Carter N, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics* 2010;86:749–64. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006 .

[50] McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid F. *ISCN (2016): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Karger; 2016. doi:10.1159/isbn.978-3-318-05979-3 .

[51] Asociación Americana de Psiquiatría. *Trastornos del neurodesarrollo. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5™*, American Psychiatric Publishing; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425657.x01-es .

[52] American Psychiatric Association. *Neurodevelopmental Disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*. 5th ed., American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.dsm01 .

[53] Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;60:367–80. doi:10.1212/01.wnl.0000031431.81555.16 .

[54] Gillberg C, Soderstrom H. Learning disability. *Lancet* 2003;362:811–21. doi:10.1016/s0140-6736(03)14275-4 .

[55] Maulik P, Mascarenhas M, Mathers C, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011;32:419–36. doi:10.1016/j.ridd.2010.12.018 .

[56] Cigudosa García JC, Lapunzina Badía P. *Consenso para la Implementación de los Arrays [CGH y SNP-arrays] en la Genética Clínica*. Instituto Roche; 2012.

- [57] López-Ibor Aliño J. DSM-IV-TR: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson; 2001.
- [58] Organización Mundial de la Salud. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Ed. Médica Panamericana; 2000.
- [59] Newschaffer C, Croen L, Daniels J, Giarelli E, Grether J, Levy S, et al. The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders*. *Public Health* 2007;28:235–58. doi:10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007 .
- [60] Sevilla M, Bermúdez M, Sánchez J. Estimación de la prevalencia de los trastornos del espectro autista en Canarias. *Anales De Pediatría* 2013;79:352–9. doi:10.1016/j.anpedi.2013.04.022 .
- [61] Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 2006;368:210–5. doi:10.1016/s0140-6736(06)69041-7 .
- [62] Johnson C, Myers, AAOPCOCW D. Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2007;120:1183–215. doi:10.1542/peds.2007-2361 .
- [63] TWTCC C, Craddock N, Hurles M, Cardin N, Pearson R, Plagnol V, et al. Genome-wide association study of CNVs in 16,000 cases of eight common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2010;464:713. doi:10.1038/nature08979 .
- [64] Williams N, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401–8. doi:10.1016/s0140-6736(10)61109-9 .
- [65] Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25:25–9. doi:10.3109/14767058.2012.664943 .
- [66] Aviña Fierro JA, Tastekin A. Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfogénicas. *Rev Mex Pediatr* 2008;75:71–4.

- [67] Martínez-Frías M, Bermejo E, Frías J. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 2000;90:246–9. doi:10.1002/(sici)1096-8628(20000131)90:3<246::aid-ajmg12>3.0.co;2-q .
- [68] Martínez-Frías M, Frías J, Opitz J. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 1998;76:291–6. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19980401)76:4<291::aid-ajmg3>3.0.co;2-t .
- [69] Spranger J, Benirschke K, Hall J, Lenz W, Lowry R, Opitz J, et al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms Recommendations of an International Working Group. *J Pediatrics* 1982;100:160–5. doi:10.1016/s0022-3476(82)80261-8 .
- [70] Wellesley D, Boyd P, Dolk H, Pattenden S. An aetiological classification of birth defects for epidemiological research. *J Med Genet* 2005;42:54–7. doi:10.1136/jmg.2004.023309 .
- [71] Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Medical Genetics Part C Seminars Medical Genetics* 2007;145C:346–56. doi:10.1002/ajmg.c.30154 .
- [72] Battaglia A, Hoyme EH, Dallapiccola B, Zackai E, Hudgins L, nald-McGinn D, 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. doi:10.1542/peds.2007-0929 .
- [73] Giannikou K, Fryssira H, Oikonomakis V, Szymou A, Kosma K, Tzetis M, et al. Further delineation of novel 1p36 rearrangements by array-CGH analysis: Narrowing the breakpoints and clarifying the “extended” phenotype. *Gene* 2012;506:360–8. doi:10.1016/j.gene.2012.06.060 .
- [74] 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 the Syndrome. *Am J Hum Genetics* 2003;72:1200–12. doi:10.1086/375179 .
- [75] Scott D, Jordan V, Zaveri H. 1p36 deletion syndrome: an update.

Appl Clin Genetics 2015;Volume 8:189–200. doi:10.2147/tacg.s65698

[76] Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D, et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet Med* 2011;13:777. doi:10.1097/gim.0b013e31822c79f9

[77] Coe BP, Witherspoon K, Rosenfeld JA, van Bon BW, Silfhout AT, Bosco P, et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet* 2014;46:ng.3092. doi:10.1038/ng.3092

[78] Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med* 2012;15:gim2012164. doi:10.1038/gim.2012.164

[79] Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet* 2011;43:838. doi:10.1038/ng.909

[80] Verhagen J, de Leeuw N, Papatsonis D, Grijseels E, de Krijger RR, Wessels MW. Phenotypic Variability Associated with a Large Recurrent 1q21.1 Microduplication in a Three-Generation Family. *Mol Syndromol* 2015;6:71–6. doi:10.1159/000431274

[81] Gourari I, Schubert R, Prasad A. 1q21.1 Duplication syndrome and epilepsy: Case report and review. *Neurology Genetics* 2018;4:e219. doi:10.1212/nxg.0000000000000219

[82] Gillentine MA, Lupo PJ, Stankiewicz P, Schaaf CP. An estimation of the prevalence of genomic disorders using chromosomal microarray data. *Journal of Human Genetics* 2018;63:795–801. doi:10.1038/s10038-018-0451-x

[83] Benítez-Burraco A, Barcos-Martínez M, Espejo-Portero I, Fernández-Urquiza M, Torres-Ruiz R, Rodríguez-Perales S, et al. Narrowing the Genetic Causes of Language Dysfunction in the 1q21.1 Microduplication Syndrome. *Frontiers Pediatrics* 2018;6:163. doi:10.3389/fped.2018.00163

- [84] Busè M, Cuttaia HC, Palazzo D, Mazara MV, Lauricella SA, Malacarne M, et al. Expanding the phenotype of reciprocal 1q21.1 deletions and duplications: a case series. *Italian Journal of Pediatrics* 2017;43:61. doi:10.1186/s13052-017-0380-x .
- [85] Bernier R, Steinman KJ, Reilly B, Wallace A, Sherr EH, Pojman N, et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. *Genet Med* 2016;18:341. doi:10.1038/gim.2015.78 .
- [86] Torres F, Barbosa M, Maciel P. Recurrent copy number variations as risk factors for neurodevelopmental disorders: critical overview and analysis of clinical implications. *Journal of Medical Genetics* 2016;53:73–90. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103366 .
- [87] Kirov G. CNVs in neuropsychiatric disorders. *Hum Mol Genet* 2015;24:R45–9. doi:10.1093/hmg/ddv253 .
- [88] Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F, Belmont J, Bacino CA, Sahoo T, et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* 2008;40:ng.279. doi:10.1038/ng.279 .
- [89] van Rijn S. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47,YYY). *Curr Opin Psychiatr* 2019;32:79–84. doi:10.1097/ycp.0000000000000471 .
- [90] Chuang H, Huang T, Hsueh Y. T-Brain-1 – A Potential Master Regulator in Autism Spectrum Disorders. *Autism Res* 2015;8:412–26. doi:10.1002/aur.1456 .
- [91] Huang T-N, Hsueh Y-P. Brain-specific transcriptional regulator T-brain-1 controls brain wiring and neuronal activity in autism spectrum disorders. *Front Neurosci-Switz* 2015;9:406. doi:10.3389/fnins.2015.00406 .
- [92] Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, Mazaki E, Okamura N, Montal M, et al. A Nonsense Mutation of the Sodium Channel Gene SCN2A in a Patient with Intractable Epilepsy and Mental Decline. *J*

Neurosci 2004;24:2690–8. doi:10.1523/jneurosci.3089-03.2004 .

[93] Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey JA, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012;485:237. doi:10.1038/nature10945 .

[94] Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Broeckhoven VC, Jonghe DP. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–32.

[95] Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009;46:183. doi:10.1136/jmg.2008.062323 .

[96] Davidsson J, Collin A, Olsson M, Lundgren J, Soller M. Deletion of the SCN gene cluster on 2q24.4 is associated with severe epilepsy: An array-based genotype–phenotype correlation and a comprehensive review of previously published cases. *Epilepsy Res* 2008;81:69–79. doi:10.1016/j.epilepsyres.2008.04.018 .

[97] Belengeanu V, Gamage TH, Farcas S, Stoian M, Andreescu N, Belengeanu A, et al. A de novo 2.3Mb deletion in 2q24.2q24.3 in a 20-month-old developmentally delayed girl. *Gene* 2014;539:168–72. doi:10.1016/j.gene.2014.01.060 .

[98] Pérez-Palma E, Helbig I, Klein K, Anttila V, Horn H, Reinthaler E, et al. Heterogeneous contribution of microdeletions in the development of common generalised and focal epilepsies. *J Med Genet* 2017;54:598. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104495 .

[99] Chen T, Giri M, Xia Z, Subedi Y, Li Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsych Dis Treat* 2017;13:1841–59. doi:10.2147/ndt.s142032 .

[100] Onay H, Kacamak D, Kavasoglu A, gun, Yalcinli M, Kose S, et al. Mutation analysis of the NRXN1 gene in autism spectrum disorders. *Balk J Med Genet* 2016;19:17–22. doi:10.1515/bjmg-2016-0031 .

[101] Wolfe K, Strydom A, Morrogh D, Carter J, Cutajar P, Eyeoyibo

M, et al. Chromosomal microarray testing in adults with intellectual disability presenting with comorbid psychiatric disorders. *Eur J Hum Genet* 2017;25:66. doi:10.1038/ejhg.2016.107 .

[102] Sánchez F, Cantó V, Fernández P, Rodríguez R, Trives I, Más L. Deleciones intragénicas NRXN1: aportación de tres nuevos casos y revisión del fenotipo. *Revista De Neurología* 2015;60:215. doi:10.33588/rn.6005.2014476 .

[103] Fanciulli M, Pasini E, Malacrida S, Striano P, Striano S, Michelucci R, et al. Copy number variations and susceptibility to lateral temporal epilepsy: A study of 21 pedigrees. *Epilepsia* 2014;55:1651–8. doi:10.1111/epi.12767 .

[104] Curran S, Ahn J, Grayton H, Collier DA, Ogilvie C. NRXN1 deletions identified by array comparative genome hybridisation in a clinical case series – further understanding of the relevance of NRXN1 to neurodevelopmental disorders. *J Mol Psychiatry* 2013;1:4. doi:10.1186/2049-9256-1-4 .

[105] Dabell M, Rosenfeld JA, Bader P, Escobar LF, El-Khechen D, Vallee SE, et al. Investigation of NRXN1 deletions: Clinical and molecular characterization. *Am J Med Genet A* 2013;161:717–31. doi:10.1002/ajmg.a.35780 .

[106] Møller RS, Weber YG, Klitten LL, Trucks H, Muhle H, Kunz WS, et al. Exon-disrupting deletions of NRXN1 in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:256–64. doi:10.1111/epi.12078 .

[107] Castronovo P, Baccarin M, Ricciardello A, Picinelli C, Tomaiuolo P, Cucinotta F, et al. Phenotypic spectrum of NRXN1 mono- and bi-allelic deficiency: a systematic review. *Clin Genet* 2019. doi:10.1111/cge.13537 .

[108] Lalli C, Galasso C, Castro A, Nardone A, Paolo A, Curatolo P. Interstitial deletion of a proximal 3p: A clinically recognisable syndrome. *Brain Dev* 2007;29:312–6. doi:10.1016/j.braindev.2006.09.014 .

[109] Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, Eklund R,

Nopola-Hemmi J, Kääriäinen H, et al. The Axon Guidance Receptor Gene *ROBO1* Is a Candidate Gene for Developmental Dyslexia. *PLoS Genet* 2005;1:e50. doi:10.1371/journal.pgen.0010050 .

[110] YAAKI M, KANEMURA Y. Molecular Biology of Pediatric Hydrocephalus and Hydrocephalus-related Diseases. *Neurol Med-Chir* 2015;55:640–6. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0075 .

[111] Twigg S, Forecki J, Goos J, Richardson I, Hoogeboom JA, van den Ouweland A, et al. Gain-of-Function Mutations in *ZIC1* Are Associated with Coronal Craniosynostosis and Learning Disability. *Am J Hum Genetics* 2015;97:378–88. doi:10.1016/j.ajhg.2015.07.007 .

[112] Anichkina A, Kulenich T, Zinchenko S, Shagina I, Polyakov A, Ginter E, et al. Genotype-phenotype correlations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9:150. doi:10.1038/sj.ejhg.5200611 .

[113] South ST, Hannes F, Fisch GS, Vermeesch J, Zollino M. Pathogenic significance of deletions distal to the currently described Wolf-Hirschhorn syndrome critical regions on 4p16.3. *Am J Medical Genetics Part C Seminars Medical Genetics* 2008;148C:270–4. doi:10.1002/ajmg.c.30188 .

[114] Ho KS, South ST, Lortz A, Hensel CH, Sdano MR, Vanzo RJ, et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet* 2016;53:256. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103626 .

[115] Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn Syndrome Phenotype Outside the Currently Accepted WHS Critical Region and Defining a New Critical Region, WHSCR-2. *Am J Hum Genetics* 2003;72:590–7. doi:10.1086/367925 .

[116] Vlaikou A-M, Manolakos E, Noutsopoulos D, Markopoulos G, Liehr T, Vetro A, et al. An Interstitial 4q31.21q31.22 Microdeletion Associated with Developmental Delay: Case Report and Literature Review. *Cytogenet Genome Res* 2014;142:227–38. doi:10.1159/000361001 .

- [117] Goodman BK, Capone GT, Hennessey J, Thomas GH. Familial tandem duplication of bands q31.1 to q32.3 on chromosome 4 with mild phenotypic effect. *Am J Med Genet* 1997;73:119–24. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19971212)73:2<119::aid-ajmg3>3.0.co;2-p .
- [118] Elghezal H, Sendi H, Monastiri K, Lapierre J, Romdhane S, Mougou S, et al. Large duplication 4q25–q34 with mild clinical effect. *Ann De Génétique* 2004;47:419–22. doi:10.1016/j.anngen.2004.07.007 .
- [119] Zhang X, Snijders A, Segraves R, Zhang X, Niebuhr A, Albertson D, et al. High-Resolution Mapping of Genotype-Phenotype Relationships in Cri du Chat Syndrome Using Array Comparative Genomic Hybridization. *Am J Hum Genetics* 2005;76:312–26. doi:10.1086/427762 .
- [120] Mainardi CP, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, et al. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 2001;38:151. doi:10.1136/jmg.38.3.151 .
- [121] Kondoh T, Shimokawa O, Harada N, Doi T, Yun C, Gohda Y, et al. Genotype-phenotype correlation of 5p- syndrome: pitfall of diagnosis. *J Hum Genet* 2005;50:26. doi:10.1007/s10038-004-0213-9 .
- [122] Elmakky A, Carli D, Lugli L, Torelli P, Guidi B, Falcinelli C, et al. A three-generation family with terminal microdeletion involving 5p15.33–32 due to a whole-arm 5;15 chromosomal translocation with a steady phenotype of atypical cri du chat syndrome. *Eur J Med Genet* 2014;57:145–50. doi:10.1016/j.ejmg.2014.02.005 .
- [123] Krgovic D, Blatnik A, Burmas A, Zagorac A, Vokac N. A coalescence of two syndromes in a girl with terminal deletion and inverted duplication of chromosome 5. *Bmc Med Genet* 2014;15:21. doi:10.1186/1471-2350-15-21 .
- [124] Mosca AL, Callier P, Faivre L, Laurent N, Rousseau T, Marle N, et al. A prenatal case of inverted duplication with terminal deletion of 5p not including the cat-like cry critical region. *Am J Med Genet A* 2011;155:2031–4. doi:10.1002/ajmg.a.34105 .

- [125] Wang J, Coe BP, Lomax B, MacLeod PM, Parslow MI, Schein JE, et al. Inverted duplication with terminal deletion of 5p and no cat-like cry. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1173–9. doi:10.1002/ajmg.a.32246 .
- [126] Engels H, Wohlleber E, Zink A, Hoyer J, Ludwig KU, Brockschmidt FF, et al. A novel microdeletion syndrome involving 5q14.3-q15: clinical and molecular cytogenetic characterization of three patients. *Eur J Hum Genet* 2009;17:ejhg200990. doi:10.1038/ejhg.2009.90 .
- [127] Su L-K, Kohlmann W, Ward PA, Lynch PM. Different familial adenomatous polyposis phenotypes resulting from deletions of the entire APC exon 15. *Hum Genet* 2002;111:88–95. doi:10.1007/s00439-002-0758-7 .
- [128] Kaufmann A, Vogt S, Uhlhaas S, Stienen D, Kurth I, Hameister H, et al. Analysis of Rare APC Variants at the mRNA Level Six Pathogenic Mutations and Literature Review. *J Mol Diagnostics* 2009;11:131–9. doi:10.2353/jmoldx.2009.080129 .
- [129] Chen C-A, Bosch DG, Cho MT, Rosenfeld JA, Shinawi M, Lewis R, et al. The expanding clinical phenotype of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: 20 new cases and possible genotype–phenotype correlations. *Genet Med* 2016;18:1143. doi:10.1038/gim.2016.18 .
- [130] Kaiwar C, Zimmermann MT, Ferber MJ, Niu Z, Urrutia RA, Klee EW, et al. Novel NR2F1 variants likely disrupt DNA binding: molecular modeling in two cases, review of published cases, genotype–phenotype correlation, and phenotypic expansion of the Bosch–Boonstra–Schaaf optic atrophy syndrome. *Mol Case Stud* 2017;3:a002162. doi:10.1101/mcs.a002162 .
- [131] Bosch DG, Boonstra NF, de Leeuw N, Pfundt R, Nillesen WM, de Ligt J, et al. Novel genetic causes for cerebral visual impairment. *Eur J Hum Genet* 2015;24:660–5. doi:10.1038/ejhg.2015.186 .
- [132] Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic

services. *Gene* 2014;535:70–8. doi:10.1016/j.gene.2013.10.020 .

[133] Jarick I, Volckmar A-L, Pütter C, Pechlivanis S, Nguyen T, Dauvermann M, et al. Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatr* 2014;19:115. doi:10.1038/mp.2012.161 .

[134] Mariani M, Crosti F, Redaelli S, Fossati C, Piras R, Biondi A, et al. Partial duplication of the PARK2 gene in a child with developmental delay and her normal mother: A second report. *Am J Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 2013;162:485–6. doi:10.1002/ajmg.b.32173 .

[135] Scheuerle A, Wilson K. PARK2 copy number aberrations in two children presenting with autism spectrum disorder: Further support of an association and possible evidence for a new microdeletion/microduplication syndrome. *Am J Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 2011;156:413–20. doi:10.1002/ajmg.b.31176 .

[136] Capkova P, vnal J, Capkova Z, Staffova K, Becvarova V, Trkova M, et al. MLPA is a practical and complementary alternative to CMA for diagnostic testing in patients with autism spectrum disorders and identifying new candidate CNVs associated with autism. *Peerj* 2019;6:e6183. doi:10.7717/peerj.6183 .

[137] Henegariu O, Heerema NA, Vance GH. Mild “duplication 6q syndrome”: A case with partial trisomy (6)(q23.3q25.3). *Am J Med Genet* 1997;68:450–4. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19970211)68:4<450::aid-ajmg15>3.0.co;2-r .

[138] Caselli R, Mencarelli MA, Papa FT, Uliana V, Schiavone S, Strambi M, et al. A 2.6Mb deletion of 6q24.3–25.1 in a patient with growth failure, cardiac septal defect, thin upperlip and asymmetric dysmorphic ears. *Eur J Med Genet* 2007;50:315–21. doi:10.1016/j.ejmg.2007.03.003 .

[139] Balasubramanian M, Shield JPH, Acerini CL, Walker J, Ellard S, Marchand M, et al. Pancreatic hypoplasia presenting with neonatal diabetes mellitus in association with congenital heart defect and

developmental delay. *Am J Med Genet A* 2010;152A:340–6. doi:10.1002/ajmg.a.33194 .

[140] Zweier C, Trautmann U, Ekici A, Rauch A. A 15Mb duplication of 6q24.1–q25.3 associated with typical but milder features of the duplication 6q syndrome. *Eur J Med Genet* 2008;51:358–61. doi:10.1016/j.ejmg.2008.01.005 .

[141] Goldenberg P. An Update on Common Chromosome Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Pediatric Annals* 2018;47:e198–203. doi:10.3928/19382359-20180419-01 .

[142] Sanders SJ, Ercan-Sencicek GA, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, et al. Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism. *Neuron* 2011;70:863–85. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.002 .

[143] Dixit A, McKee S, Mansour S, Mehta S, Tanteles G, Anastasiadou V, et al. 7q11.23 Microduplication: a recognizable phenotype. *Clinical Genetics* 2013;83:155–61. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01862.x .

[144] Patil SJ, Salian S, Bhat V, Girisha K, Shrivastava Y, Kiran V, et al. Familial 7q11.23 duplication with variable phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015;167:2727–30. doi:10.1002/ajmg.a.37226 .

[145] Castiglia L, Husain R, Marquardt I, Fink C, Liehr T, Serino D, et al. 7q11.23 microduplication syndrome: neurophysiological and neuroradiological insights into a rare chromosomal disorder. *J Intell Disabil Res* 2018;62:359–70. doi:10.1111/jir.12457 .

[146] Ballarati L, Cereda A, Caselli R, Selicorni A, Recalcati MP, Maitz S, et al. Genotype–phenotype correlations in a new case of 8p23.1 deletion and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2011;54:55–9. doi:10.1016/j.ejmg.2010.10.003 .

[147] Guimiot F, Dupont C, Fuentes-Duarte A, Aboura A, Bazin A, Khung-Savatovsky S, et al. Maternal transmission of interstitial 8p23.1 deletion detected during prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2013;161:208–13. doi:10.1002/ajmg.a.35690 .

- [148] Pehlivan T, Pober BR, Brueckner M, Garrett S, Slaugh R, Rheeden R, et al. GATA4 haploinsufficiency in patients with interstitial deletion of chromosome region 8p23.1 and congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1999;83:201–6. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19990319)83:3<201::aid-ajmg11>3.0.co;2-v .
- [149] Shimokawa O, Miyake N, Yoshimura T, Sosonkina N, Harada N, Mizuguchi T, et al. Molecular characterization of del(8)(p23.1p23.1) in a case of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet A* 2005;136A:49–51. doi:10.1002/ajmg.a.30778 .
- [150] Barber J, Rosenfeld JA, Foulds N, Laird S, Bateman MS, Thomas SN, et al. 8p23.1 duplication syndrome; common, confirmed, and novel features in six further patients. *Am J Med Genet A* 2013;161:487–500. doi:10.1002/ajmg.a.35767 .
- [151] Barber JC, Rosenfeld JA, Graham JM, Kramer N, Lachlan KL, Bateman MS, et al. Inside the 8p23.1 duplication syndrome; eight microduplications of likely or uncertain clinical significance. *Am J Med Genet A* 2015;167:2052–64. doi:10.1002/ajmg.a.37120 .
- [152] Yu S, Zhou X-G, Fiedler SD, Brawner SJ, Joyce JM, Liu H-Y. Cardiac Defects Are Infrequent Findings in Individuals With 8p23.1 Genomic Duplications Containing GATA4. *Circulation Cardiovasc Genetics* 2011;4:620–5. doi:10.1161/circgenetics.111.960302 .
- [153] Balikova I, de Ravel T, Ayuso C, Thienpont B, Casteels I, Villaverde C, et al. High Frequency Of Submicroscopic Chromosomal Deletions in Patients with Idiopathic Congenital Eye Malformations. *Am J Ophthalmol* 2011;151:1087-1094.e45. doi:10.1016/j.ajo.2010.11.025 .
- [154] Rivera-Brugués N, Albrecht B, Wieczorek D, Schmidt H, Keller T, Göhring I, et al. Cohen syndrome diagnosis using whole genome arrays. *J Med Genet* 2011;48:136. doi:10.1136/jmg.2010.082206 .
- [155] Girirajan S, Dennis MY, Baker C, Malig M, Coe BP, Campbell CD, et al. Refinement and Discovery of New Hotspots of Copy-Number Variation Associated with Autism Spectrum Disorder. *The American Journal of Human Genetics* 2013;92:221–37.

doi:10.1016/j.ajhg.2012.12.016 .

[156] Lionel AC, Tammimies K, Vaags AK, Rosenfeld JA, Ahn J, Merico D, et al. Disruption of the ASTN2/TRIM32 locus at 9q33.1 is a risk factor in males for autism spectrum disorders, ADHD and other neurodevelopmental phenotypes. *Hum Mol Genet* 2014;23:2752–68. doi:10.1093/hmg/ddt669 .

[157] Campbell IM, Yatsenko SA, Hixson P, Reimschisel T, Thomas M, Wilson W, et al. Novel 9q34.11 gene deletions encompassing combinations of four Mendelian disease genes: STXBP1, SPTAN1, ENG, and TOR1A. *Genet Med* 2012;14:868. doi:10.1038/gim.2012.65 .

[158] Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of Early-Onset Epileptic Encephalopathies: From Genotype to Phenotype. *Pediatr Neurol* 2012;46:24–31. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.003 .

[159] Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, et al. SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *J Hum Genet* 2015;60:167–73. doi:10.1038/jhg.2015.5 .

[160] Domingo A, Erro R, Lohmann K. Novel Dystonia Genes: Clues on Disease Mechanisms and the Complexities of High-Throughput Sequencing. *Movement Disord* 2016;31:471–7. doi:10.1002/mds.26600 .

[161] Consortium W, Moskvina V, Craddock N, Holmans P, Nikolov I, Pahwa J, et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry* 2009;14:252. doi:10.1038/mp.2008.133 .

[162] Glessner JT, Reilly MP, Kim CE, Takahashi N, Albano A, Hou C, et al. Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proc National Acad Sci* 2010;107:10584–9. doi:10.1073/pnas.1000274107 .

[163] Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic

cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;11:434–7. doi:10.1038/ng1295-434 .

[164] Marston S, Copeland O, Jacques A, Livesey K, Tsang V, McKenna WJ, et al. Evidence From Human Myectomy Samples That MYBPC3 Mutations Cause Hypertrophic Cardiomyopathy Through Haploinsufficiency*. *Circ Res* 2009;105:219–22. doi:10.1161/circresaha.109.202440 .

[165] Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B, et al. Cardiac myosin binding protein–C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;11:ng1295-438. doi:10.1038/ng1295-438 .

[166] Reguero JR, Gómez J, Martín M, Flórez JP, Morís C, Iglesias S, et al. The G263X MYBPC3 mutation is a common and low-penetrant mutation for hypertrophic cardiomyopathy in the region of Asturias (Northern Spain). *Int J Cardiol* 2013;168:4555–6. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.085 .

[167] Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the Gene for Cardiac Myosin-Binding Protein C and Late-Onset Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *New Engl J Medicine* 1998;338:1248–57. doi:10.1056/nejm199804303381802 .

[168] Harcourt BE, Bullen DV, Kao K, Tassoni D, Alexander EJ, Burgess T, et al. Maternal inheritance of BDNF deletion, with phenotype of obesity and developmental delay in mother and child. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2018;176:194–200. doi:10.1002/ajmg.a.38539 .

[169] Friedel S, Horro FF, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, et al. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): Identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2005;132B:96–9. doi:10.1002/ajmg.b.30090 .

[170] Lamb AN, Rosenfeld JA, Neill NJ, Talkowski ME, Blumenthal I, Girirajan S, et al. Haploinsufficiency of SOX5 at 12p12.1 is

associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. *Hum Mutat* 2012;33:728–40. doi:10.1002/humu.22037 .

[171] Lee R, Bodurtha J, Cohen J, Fatemi A, Batista D. Deletion 12p12 Involving SOX5 in Two Children With Developmental Delay and Dysmorphic Features. *Pediatr Neurol* 2013;48:317–20. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.013 .

[172] Schanze I, Schanze D, Bacino CA, Douzgou S, Kerr B, Zenker M. Haploinsufficiency of SOX5, a member of the SOX (SRY-related HMG-box) family of transcription factors is a cause of intellectual disability. *Eur J Med Genet* 2013;56:108–13. doi:10.1016/j.ejmg.2012.11.001 .

[173] Hodge JC, Hulshizer RL, Seger P, Antoine A, Bair J, Kirmani S. Array CGH on unstimulated blood does not detect all cases of Pallister–Killian syndrome: A skin biopsy should remain the diagnostic gold standard. *Am J Med Genet A* 2012;158A:669–73. doi:10.1002/ajmg.a.35209 .

[174] Kucińska-Chahwan A, Bijok J, Dąbkowska S, Józwiak A, Ilnicka A, Nowakowska B, et al. Targeted prenatal diagnosis of Pallister–Killian syndrome. *Prenatal Diag* 2017;37:446–52. doi:10.1002/pd.5030 .

[175] Cobben JM, Engelen M, Polstra A. Array CGH on unstimulated blood does not detect all cases of Pallister–Killian syndrome: Buccal smear analysis should remain the diagnostic procedure of first choice. *Am J Med Genet A* 2013;161:1517–9. doi:10.1002/ajmg.a.35866 .

[176] Quélin C, Bendavid C, Dubourg C, de la Rochebrochard C, Lucas J, Henry C, et al. Twelve new patients with 13q deletion syndrome: Genotype–phenotype analyses in progress. *Eur J Med Genet* 2009;52:41–6. doi:10.1016/j.ejmg.2008.10.002 .

[177] Sharaidin HS, Knipe S, Bain N, Goel H. Clinical features associated with a 15.41 Mb deletion of chromosome 13q encompassing the MIR17HG locus. *Clin Dysmorphol* 2013;22:68–70. doi:10.1097/mcd.0b013e32835f56b3 .

[178] Balci S, Konuk YB, Atik F, Oguz A, Ergun M, Baltaci V, et al.

Partial deletion of the long arm of chromosome 13 (q32q33.2) associated with mental retardation, choanal atresia and fish mouth. *Genetic Couns Geneva Switz* 2010;21:317–24.

[179] Yandell DW, Campbell TA, Dayton SH, Petersen R, Walton D, Little JB, et al. Oncogenic Point Mutations in the Human Retinoblastoma Gene: Their Application to Genetic Counseling. *New Engl J Medicine* 1989;321:1689–95. doi:10.1056/nejm198912213212501 .

[180] nn J, Phillips R, Zhu X, Becker A, Gallie B. Mutations in the RB1 gene and their effects on transcription. *Mol Cell Biol* 1989;9:4596–604. doi:10.1128/mcb.9.11.4596 .

[181] Castéra L, Dehainault C, Michaux D, Rouic L, Aerts I, Doz F, et al. Fine mapping of whole RB1 gene deletions in retinoblastoma patients confirms PCDH8 as a candidate gene for psychomotor delay. *Eur J Hum Genet* 2013;21:460. doi:10.1038/ejhg.2012.186 .

[182] Coebergh JA, van de Putte DE, Snoeck IN, Ruivenkamp C, van Haeringen A, Smit LM. A new variable phenotype in spinocerebellar ataxia 27 (SCA 27) caused by a deletion in the FGF14 gene. *Eur J Paediatr Neuro* 2014;18:413–5. doi:10.1016/j.ejpn.2013.10.006 .

[183] Amado A, Blanco M, Repáraz-Andrade A. Spinocerebellar Ataxia 27: Clinical Phenotype of Twin Sisters with FGF14 Deletion. *Neuropediatrics* 2017;48:131–131. doi:10.1055/s-0037-1598110 .

[184] Blanco-Barca Ó, Amado-Puentes A, Repáraz A, Melcón C, Torreira C. [Spinocerebellar ataxia-27: description of the clinical phenotype of two twin sisters with a deletion in the FGF14 gene]. *Rev Neurologia* 2016;62:238–9. doi:10.33588/rn.6205.2015457 .

[185] Kim SY, Mo JW, Han S, Choi SY, Han SB, Moon BH, et al. The expression of non-clustered protocadherins in adult rat hippocampal formation and the connecting brain regions. *Neuroscience* 2010;170:189–99. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.05.027 .

[186] Bruining H, Matsui A, Oguro-Ando A, Kahn RS, Spijker HM, Akkermans G, et al. Genetic Mapping in Mice Reveals the Involvement of Pcdh9 in Long-Term Social and Object Recognition and

Sensorimotor Development. *Biol Psychiat* 2015;78:485–95.
doi:10.1016/j.biopsych.2015.01.017 .

[187] Kim S-Y, Yasuda S, Tanaka H, Yamagata K, Kim H. Non-clustered protocadherin. *Cell Adhesion & Migration* 2011;5:97–105.
doi:10.4161/cam.5.2.14374 .

[188] Pedrosa E, Shah A, Tenore C, Capogna M, Villa C, Guo X, et al. β -Catenin Promoter ChIP-Chip Reveals Potential Schizophrenia and Bipolar Disorder Gene Network. *Journal of Neurogenetics* 2010;24:182–93. doi:10.3109/01677063.2010.495182 .

[189] Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1–BP2 Microdeletion Syndrome: A Review. *Int J Mol Sci* 2015;16:4068–82.
doi:10.3390/ijms16024068 .

[190] Cafferkey M, Ahn J, Flinter F, Ogilvie C. Phenotypic features in patients with 15q11.2(BP1-BP2) deletion: Further delineation of an emerging syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164:1916–22.
doi:10.1002/ajmg.a.36554 .

[191] Wong D, Johnson S, Young D, Iwamoto L, Sood S, Slavin T. Expanding the BP1-BP2 15q11.2 Microdeletion Phenotype: Tracheoesophageal Fistula and Congenital Cataracts. *Case Reports Genetics* 2013;2013:801094. doi:10.1155/2013/801094 .

[192] Hashemi B, Bassett A, Chitayat D, Chong K, Feldman M, Flanagan J, et al. Deletion of 15q11.2(BP1-BP2) region: Further evidence for lack of phenotypic specificity in a pediatric population. *Am J Med Genet A* 2015;167:2098–102. doi:10.1002/ajmg.a.37134 .

[193] Butler M. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1–BP2 microdeletion disorder. *J Intell Disabil Res* 2017;61:568–79.
doi:10.1111/jir.12382 .

[194] Chen C-P, Chang S-Y, Wang L-K, Chang T-Y, Chern S-R, Wu P-S, et al. Prenatal diagnosis of a familial 15q11.2 (BP1-BP2) microdeletion encompassing TUBGCP5, CYFIP1, NIPA2 and NIPA1 in a fetus with ventriculomegaly, microcephaly and intrauterine growth restriction on prenatal ultrasound. *Taiwan J Obstetrics Gynecol* 2018;57:730–3. doi:10.1016/j.tjog.2018.08.022 .

- [195] Picinelli C, Lintas C, Piras I, Gabriele S, Sacco R, Brogna C, et al. Recurrent 15q11.2 BP1-BP2 microdeletions and microduplications in the etiology of neurodevelopmental disorders. *Am J Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 2016;171:1088–98. doi:10.1002/ajmg.b.32480 .
- [196] Vanlerberghe C, Petit F, Malan V, Vincent-Delorme C, Bouquillon S, Boute O, et al. 15q11.2 microdeletion (BP1–BP2) and developmental delay, behaviour issues, epilepsy and congenital heart disease: A series of 52 patients. *Eur J Med Genet* 2015;58:140–7. doi:10.1016/j.ejmg.2015.01.002 .
- [197] Cook E, Lindgren V, Leventhal B, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997;60:928–34.
- [198] Christian SL, Brune CW, Sudi J, Kumar RA, Liu S, Karamohamed S, et al. Novel Submicroscopic Chromosomal Abnormalities Detected in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiat* 2008;63:1111–7. doi:10.1016/j.biopsych.2008.01.009 .
- [199] Jacquemont M-L, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet* 2006;43:843. doi:10.1136/jmg.2006.043166 .
- [200] Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2015;62:587–606. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.004 .
- [201] Ageeli E, Drunat S, Delanoë C, Perrin L, Baumann C, Capri Y, et al. Duplication of the 15q11-q13 region: Clinical and genetic study of 30 new cases. *Eur J Med Genet* 2014;57:5–14. doi:10.1016/j.ejmg.2013.10.008 .
- [202] Ingason A, Kirov G, Giegling I, Hansen T, Isles AR, Jakobsen KD, et al. Maternally Derived Microduplications at 15q11-q13: Implication of Imprinted Genes in Psychotic Illness. *Am J Psychiat* 2011;168:408–17. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09111660 .

- [203] Urraca N, Cleary J, Brewer V, Pivnick EK, McVicar K, Thibert RL, et al. The Interstitial Duplication 15q11.2-q13 Syndrome Includes Autism, Mild Facial Anomalies and a Characteristic EEG Signature. *Autism Res* 2013;6:268–79. doi:10.1002/aur.1284 .
- [204] Marini C, Cecconi A, Contini E, Pantaleo M, Metitieri T, Guarducci S, et al. Clinical and genetic study of a family with a paternally inherited 15q11–q13 duplication. *Am J Med Genet A* 2013;161:1459–64. doi:10.1002/ajmg.a.35907 .
- [205] Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen CN. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis* 2010;38:181–91. doi:10.1016/j.nbd.2008.08.011 .
- [206] Rosenfeld JA, Stephens LE, Coppinger J, Ballif BC, Hoo JJ, French BN, et al. Deletions flanked by breakpoints 3 and 4 on 15q13 may contribute to abnormal phenotypes. *European Journal of Human Genetics* 2011;19:547. doi:10.1038/ejhg.2010.237 .
- [207] van Bon B, Mefford H, Menten B, Koolen D, Sharp A, Nillesen W, et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *Journal of Medical Genetics* 2009;46:511. doi:10.1136/jmg.2008.063412 .
- [208] Takumi T, Tamada K. CNV biology in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 2018;48:183–92. doi:10.1016/j.conb.2017.12.004 .
- [209] Sharp AJ, Mefford HC, Li K, Baker C, Skinner C, Stevenson RE, et al. A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat Genet* 2008;40:322–8. doi:10.1038/ng.93 .
- [210] Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160–2. doi:10.1038/ng.292 .
- [211] Ben-Shachar S, Lanpher B, German JR, Qasaymeh M, Potocki L, Nagamani S, et al. Microdeletion 15q13.3: a locus with incomplete penetrance for autism, mental retardation, and psychiatric disorders. *J*

- Med Genet 2009;46:382–8. doi:10.1136/jmg.2008.064378 .
- [212] Gillentine MA, Schaaf CP. The human clinical phenotypes of altered CHRNA7 copy number. *Biochem Pharmacol* 2015;97:352–62. doi:10.1016/j.bcp.2015.06.012 .
- [213] Hassfurther A, Komini E, Fischer J, Leipoldt M. Clinical and Genetic Heterogeneity of the 15q13.3 Microdeletion Syndrome. *Mol Syndromol* 2016;6:222–8. doi:10.1159/000443343 .
- [214] Miller D, Shen Y, Weiss L, Korn J, Anselm I, Bridgemohan C, et al. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet* 2009;46:242. doi:10.1136/jmg.2008.059907 .
- [215] Ionita-Laza I, Xu B, Makarov V, Buxbaum JD, Roos LJ, Gogos JA, et al. Scan statistic-based analysis of exome sequencing data identifies FAN1 at 15q13.3 as a susceptibility gene for schizophrenia and autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014;111:343–8. doi:10.1073/pnas.1309475110 .
- [216] Barge-Schaapveld D, Maas SM, Polstra A, Knecht LC, Hennekam R. The atypical 16p11.2 deletion: A not so atypical microdeletion syndrome? *Am J Med Genet A* 2011;155:1066–72. doi:10.1002/ajmg.a.33991 .
- [217] Gimeno-Ferrer F, Albuquerque D, Luján C, Benito G, Banzas C, Repáraz-Andrade A, et al. The effect of copy number variations in chromosome 16p on body weight in patients with intellectual disability. *Journal of Human Genetics* 2018;1. doi:10.1038/s10038-018-0545-5 .
- [218] Loviglio M, Arbogast T, Jøneh A, Collins SC, Popadin K, Bonnet CS, et al. The Immune Signaling Adaptor LAT Contributes to the Neuroanatomical Phenotype of 16p11.2 BP2-BP3 CNVs. *Am J Hum Genetics* 2017;101:564–77. doi:10.1016/j.ajhg.2017.08.016 .
- [219] Loviglio M, Leleu M, Männik K, Passeggeri M, Giannuzzi G, van der Werf I, et al. Chromosomal contacts connect loci associated with autism, BMI and head circumference phenotypes. *Mol Psychiatry* 2016;22:836. doi:10.1038/mp.2016.84 .

- [220] Bachmann-Gagescu R, Mefford HC, Cowan C, Glew GM, Hing AV, Wallace S, et al. Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. *Genetics in Medicine* 2010;12:641. doi:10.1097/gim.0b013e3181ef4286 .
- [221] Mei C, Fedorenko E, Amor DJ, Boys A, Hoeflin C, Carew P, et al. Deep phenotyping of speech and language skills in individuals with 16p11.2 deletion. *Eur J Hum Genet* 2018;26:676–86. doi:10.1038/s41431-018-0102-x .
- [222] Rosenfeld JA, Coppinger J, Bejjani BA, Girirajan S, Eichler EE, Shaffer LG, et al. Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. *J Neurodev Disord* 2010;2:26–38. doi:10.1007/s11689-009-9037-4 .
- [223] Delphin N, Hanein S, Taie L, Zanlonghi X, Bonneau D, Moisan J-P, et al. Intellectual disability associated with retinal dystrophy in the Xp11.3 deletion syndrome: ZNF674 on trial. Guilty or innocent? *Eur J Hum Genet* 2011;20:ejhg2011217. doi:10.1038/ejhg.2011.217 .
- [224] Lugtenberg D, Yntema HG, Banning MJ, Oudakker AR, Firth HV, Willatt L, et al. ZNF674: A New Krüppel-Associated Box–Containing Zinc-Finger Gene Involved in Nonsyndromic X-Linked Mental Retardation. *Am J Hum Genetics* 2006;78:265–78. doi:10.1086/500306 .
- [225] Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, et al. Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism. *New Engl J Medicine* 2008;358:667–75. doi:10.1056/nejmoa075974 .
- [226] Girirajan S, Rosenfeld JA, Cooper GM, Antonacci F, Siswara P, Itsara A, et al. A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. *Nat Genet* 2010;42:203. doi:10.1038/ng.534 .
- [227] Rees E, Walters JT, Chambert KD, O’Dushlaine C, Szatkiewicz J, Richards AL, et al. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. *Hum Mol Genet* 2014;23:1669–76.

doi:10.1093/hmg/ddt540 .

[228] D'Alessandro L, Werner P, Xie HM, Hakonarson H, White PS, Goldmuntz E. The Prevalence of 16p12.1 Microdeletion in Patients with Left-sided Cardiac Lesions. *Congenit Heart Dis* 2014;9:83–6. doi:10.1111/chd.12097 .

[229] Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S, Magnusdottir B, Morgen K, Arnarsdottir S, et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* 2014;505:361. doi:10.1038/nature12818 .

[230] Rosenfeld JA, Ballif BC, Torchia BS, Sahoo T, Ravnan BJ, Schultz R, et al. Copy number variations associated with autism spectrum disorders contribute to a spectrum of neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 2010;12:694. doi:10.1097/gim.0b013e3181f0c5f3 .

[231] enath Nagamani SC, Erez A, Bader P, Lalani SR, Scott DA, Scaglia F, et al. Phenotypic manifestations of copy number variation in chromosome 16p13.11. *Eur J Hum Genet* 2010;19:ejhg2010184. doi:10.1038/ejhg.2010.184 .

[232] Investigators G, Ingason A, Rujescu D, Cichon S, Sigurdsson E, Sigmundsson T, et al. Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatr* 2009;16:mp2009101. doi:10.1038/mp.2009.101 .

[233] Jähn JA, von Spiczak S, Muhle H, Obermeier T, Franke A, Mefford HC, et al. Iterative phenotyping of 15q11.2, 15q13.3 and 16p13.11 microdeletion carriers in pediatric epilepsies. *Epilepsy Res* 2014;108:109–16. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.10.001 .

[234] Kovel C, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2010;133:23–32. doi:10.1093/brain/awp262 .

[235] Mefford HC, Clauin S, Sharp AJ, Moller RS, Ullmann R, Kapur R, et al. Recurrent Reciprocal Genomic Rearrangements of 17q12 Are Associated with Renal Disease, Diabetes, and Epilepsy. *Am J Hum*

- Genetics 2007;81:1057–69. doi:10.1086/522591 .
- [236] Tropeano M, Ahn J, Dobson RJ, Breen G, Rucker J, Dixit A, et al. Male-Biased Autosomal Effect of 16p13.11 Copy Number Variation in Neurodevelopmental Disorders. *Plos One* 2013;8:e61365. doi:10.1371/journal.pone.0061365 .
- [237] Hannes F, Sharp A, Mefford H, de Ravel T, Ruivenkamp C, Breuning M, et al. Recurrent reciprocal deletions and duplications of 16p13.11: the deletion is a risk factor for MR/MCA while the duplication may be a rare benign variant. *J Med Genet* 2009;46:223–32. doi:10.1136/jmg.2007.055202 .
- [238] Ramalingam A, Zhou X-G, Fiedler SD, Brawner SJ, Joyce JM, Liu H-Y, et al. 16p13.11 duplication is a risk factor for a wide spectrum of neuropsychiatric disorders. *J Hum Genet* 2011;56:541. doi:10.1038/jhg.2011.42 .
- [239] Milani D, Manzoni F, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr* 2015;41:4. doi:10.1186/s13052-015-0110-1 .
- [240] Tsai A, Dossett CJ, Walton CS, Cramer AE, Eng PA, Nowakowska BA, et al. Exon deletions of the EP300 and CREBBP genes in two children with Rubinstein–Taybi syndrome detected by aCGH. *Eur J Hum Genet* 2011;19:43. doi:10.1038/ejhg.2010.121 .
- [241] Mardirossian B, Arveiler B, Hubert C, Simon D, Lacombe D, Bonnet F, et al. Spectrum of CREBBP gene dosage anomalies in Rubinstein–Taybi Syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 2007;15:843. doi:10.1038/sj.ejhg.5201847 .
- [242] Elsea SH, Girirajan S. Smith–Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008;16:5202009. doi:10.1038/sj.ejhg.5202009 .
- [243] Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski Syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and Delineation of a Dosage-Sensitive Critical Interval That Can Convey an Autism Phenotype. *Am J Hum Genetics* 2007;80:633–49. doi:10.1086/512864 .

- [244] Zhang F, Potocki L, Sampson JB, Liu P, Sanchez-Valle A, Robbins-Furman P, et al. Identification of Uncommon Recurrent Potocki-Lupski Syndrome-Associated Duplications and the Distribution of Rearrangement Types and Mechanisms in PTLs. *Am J Hum Genetics* 2010;86:462–70. doi:10.1016/j.ajhg.2010.02.001 .
- [245] Potocki L, Chen K, Park S, Osterholm D, Withers M, Kimonis V, et al. Molecular mechanism for duplication 17p11.2- the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nature Genetics* 2000;24:84–7. doi:10.1038/71743 .
- [246] Salpietro V, Efthymiou S, Efthymiou S, Houlden H. A review of copy number variants in inherited neuropathies. *Curr Genomics* 2018;19:412–9. doi:10.2174/1389202919666180330153316 .
- [247] Granström S, Friedrich RE, Langenbruch A, Augustin M, Mautner V-F. Influence of learning disabilities on the tumour predisposition syndrome NF1--survey from adult patients' perspective. *Anticancer Res* 2014;34:3675–81.
- [248] Kehrer-Sawatzki H, Mautner V-F, Cooper DN. Emerging genotype–phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet* 2017;136:349–76. doi:10.1007/s00439-017-1766-y .
- [249] Hillmer M, Wagner D, Summerer A, Daiber M, Mautner V-F, Messiaen L, et al. Fine mapping of meiotic NAHR-associated crossovers causing large NF1 deletions. *Hum Mol Genet* 2016;25:484–96. doi:10.1093/hmg/ddv487 .
- [250] Morris SM, Acosta MT, Garg S, Green J, Huson S, Legius E, et al. Disease Burden and Symptom Structure of Autism in Neurofibromatosis Type 1: A Study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). *Jama Psychiat* 2016. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2600 .
- [251] Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia* 2013;54:1810–4. doi:10.1111/epi.12348 .
- [252] Moles KJ, Gowans GC, Gedela S, Beversdorf D, Yu A, Seaver LH, et al. NF1 microduplications: identification of seven nonrelated

individuals provides further characterization of the phenotype. *Genet Med* 2012;14:508. doi:10.1038/gim.2011.46 .

[253] Grisart B, Rack K, Vidrequin S, Hilbert P, Deltenre P, Verellen-Dumoulin C, et al. NF1 microduplication first clinical report: association with mild mental retardation, early onset of baldness and dental enamel hypoplasia? *European Journal of Human Genetics* 2008;16:5201978. doi:10.1038/sj.ejhg.5201978 .

[254] Moreno-De-Luca D, Consortium S, Mulle JG, Consortium S, Kaminsky EB, Sanders SJ, et al. Deletion 17q12 Is a Recurrent Copy Number Variant that Confers High Risk of Autism and Schizophrenia. *Am J Hum Genetics* 2010;87:618–30. doi:10.1016/j.ajhg.2010.10.004 .

[255] Nagamani S, Erez A, Shen J, Li C, Roeder E, Cox S, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *European Journal of Human Genetics* 2009;18:ejhg2009174. doi:10.1038/ejhg.2009.174 .

[256] Rasmussen M, Vestergaard E, Graakjaer J, Petkov Y, Bache I, Fagerberg C, et al. 17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark—A clinical cohort of 38 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2016;170:2934–42. doi:10.1002/ajmg.a.37848 .

[257] Xi Q, Zhu X, Wang Y, Ru T, Dai C, Wang Z, et al. Copy number variations in multicystic dysplastic kidney: update for prenatal diagnosis and genetic counseling. *Prenatal Diag* 2016;36:463–8. doi:10.1002/pd.4807 .

[258] Bertini V, Orsini A, Bonuccelli A, Cambi F, Pistoia DM, Vannozzi I, et al. 17q12 Microduplications: A challenge for clinicians. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015;167:674–6. doi:10.1002/ajmg.a.36905 .

[259] Li R, Fu F, Zhang Y-L, Li D-Z, Liao C. Prenatal diagnosis of 17q12 duplication and deletion syndrome in two fetuses with congenital anomalies. *Taiwan J Obstetrics Gynecol* 2014;53:579–82. doi:10.1016/j.tjog.2014.05.004 .

[260] Faguer S, Chassaing N, Bandin F, Prouheze C, Arveiler B, Rooryck C, et al. A 17q12 chromosomal duplication associated with

renal disease and esophageal atresia. *Eur J Med Genet* 2011;54:e437–40. doi:10.1016/j.ejmg.2011.03.010 .

[261] Bierhals T, Maddukuri S, Kutsche K, Girisha K. Expanding the phenotype associated with 17q12 duplication: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2013;161:352–9. doi:10.1002/ajmg.a.35730 .

[262] en, Harper P, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996;33:2. doi:10.1136/jmg.33.1.2 .

[263] GARG S, LEHTONEN A, SUSAN N, EEY R, TRUMP D, EVANS GD, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Medicine Child Neurology* 2013;55:139–45. doi:10.1111/dmcn.12043 .

[264] LEHTONEN A, HOWIE E, TRUMP D, SUSAN N. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Medicine Child Neurology* 2013;55:111–25. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x .

[265] Turleau C. Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:4. doi:10.1186/1750-1172-3-4 .

[266] Dolek-Cetinkaya D, Demirpence MM, Gorgel A, Salgur F, Bahceci M. A Rare Association of Monosomy 18P Syndrome and Polyglandular Autoimmune Syndrome Type IIIA. *Balkan J Medical Genetics Bjmg* 2013;16:81–3. doi:10.2478/bjmg-2013-0023 .

[267] Resta N, Giorda R, Bagnulo R, Beri S, Mina E, Stella A, et al. Breakpoint determination of 15 large deletions in Peutz–Jeghers subjects. *Hum Genet* 2010;128:373–82. doi:10.1007/s00439-010-0859-7 .

[268] Jones RM, Cadby G, Blangero J, Abraham LJ, Whitehouse A, Moses EK. MACROD2 gene associated with autistic-like traits in a general population sample. *Psychiatr Genet* 2014;24:241–8. doi:10.1097/ypg.0000000000000052 .

[269] Moutton S, Rooryck C, Toutain J, Cailley D, Bouron J, Villega F, et al. Dysmorphic features in subtelomeric 20p13 deletion excluding JAG1: A recognizable microdeletion phenotype? *Eur J Med Genet* 2012;55:151–5. doi:10.1016/j.ejmg.2011.12.009 .

[270] Ravnan J, Tepperberg J, Papenhausen P, Lamb A, Hedrick J, Eash D, et al. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet* 2006;43:478. doi:10.1136/jmg.2005.036350 .

[271] Pascual FT, Wierenga KJ, Ng Y-T. Contiguous deletion of KCNQ2 and CHRNA4 may cause a different disorder from benign familial neonatal seizures. *Epilepsy Behav Case Reports* 2013;1:35–8. doi:10.1016/j.ebcr.2013.01.004 .

[272] Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, et al. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting KCNQ2 and CHRNA4. *Epileptic Disord* 2015;17:165–71. doi:10.1684/epd.2015.0746 .

[273] Belangero SI, Pacanaro ANX, Bellucco FT, Christofolini DM, Kulikowski LD, Guilherme RS, et al. Wide Clinical Variability in Cat Eye Syndrome Patients: Four Non-Related Patients and Three Patients from the Same Family. *Cytogenetic and Genome Research* 2012;138:5–10. doi:10.1159/000341570 .

[274] Kvarnung M, Lindstrand A, Malmgren H, Thåström A, Jacobson L, Dahl N, et al. Inherited mosaicism for the supernumerary marker chromosome in cat eye syndrome: Inter- and intra-individual variation and correlation to the phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2012;158A:1111–7. doi:10.1002/ajmg.a.35311 .

[275] Rosias P, Jjstermans, Theunissen P, Pulles-Heintzberger C, Die-Smulders DC, Engelen J, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature. *Genetic Counseling (Geneva, Switzerland)* 2001;12:273–82.

[276] Cordovez JA, Capasso J, Lingao MD, Sadagopan KA, Spaeth GL, Wasserman BN, et al. Ocular Manifestations of 22q11.2 Microduplication. *Ophthalmology* 2014;121:392–8.

doi:10.1016/j.ophtha.2013.06.040 .

[277] Persson C, Laakso K, Edwardsson H, Lindblom J, Hartelius L. Signs of dysarthria in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2017;173:618–26. doi:10.1002/ajmg.a.38038 .

[278] Lindgren V, McRae A, Dineen R, Saulsberry A, Hoganson G, Schrift M. Behavioral abnormalities are common and severe in patients with distal 22q11.2 microdeletions and microduplications. *Mol Genetics Genom Medicine* 2015;3:346–53. doi:10.1002/mgg3.146 .

[279] WEI L, WANG S. Detection of chromosomal abnormalities and the 22q11 microdeletion in fetuses with congenital heart defects. *Mol Med Rep* 2014;10:2465–70. doi:10.3892/mmr.2014.2564 .

[280] Prasad SE, Howley S, Murphy KC. Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:26–34. doi:10.1002/ddrr.5 .

[281] Burnside RD. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features. *Cytogenetic and Genome Research* 2015;146:89–99. doi:10.1159/000438708 .

[282] Hoeffding LK, Trabjerg BB, Olsen L, Mazin W, Sparsø T, Vangkilde A, et al. Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication: A Danish Nationwide, Register-Based Study. *Jama Psychiat* 2017;74:282–90. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3939 .

[283] Ou Z, Berg JS, Yonath H, Enciso VB, Miller DT, Picker J, et al. Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. *Genetics in Medicine* 2008;10:267. doi:10.1097/gim.0b013e31816b64c2 .

[284] Wentzel C, Fernström M, Öhrner Y, Annerén G, Thuresson A-C. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet* 2008;51:501–10. doi:10.1016/j.ejmg.2008.07.005 .

[285] Dhar SU, del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI,

et al. 22q13.3 deletion syndrome: Clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet A* 2010;152A:573–81. doi:10.1002/ajmg.a.33253 .

[286] rasua S, Dwivedi A, Boccuto L, Rollins JD, Chen C-F, Rogers CR, et al. Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan–McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *J Med Genet* 2011;48:761. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100225 .

[287] Philippe A, Craus Y, Rio M, Bahi-Buisson N, Boddaert N, Malan V, et al. Case report: an unexpected link between partial deletion of the SHANK3 gene and Heller’s dementia infantilis, a rare subtype of autism spectrum disorder. *Bmc Psychiatry* 2015;15:256. doi:10.1186/s12888-015-0631-6 .

[288] Rubeis S, Siper PM, Durkin A, Weissman J, Muratet F, Halpern D, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Mol Autism* 2018;9:31. doi:10.1186/s13229-018-0205-9 .

[289] Kent L, Emerton J, Bhadravathi V, Weisblatt E, Pasco G, Willatt L, et al. X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *J Med Genet* 2008;45:519. doi:10.1136/jmg.2008.057729 .

[290] Romero M, Rubio J, Ponce B, Boluda A. Ictiosis ligada al cromosoma X asociada a epilepsia, hiperactividad, autismo y retraso mental, por microdelección Xp22.31. *Revista De Neurología* 2012;54:241. doi:10.33588/rn.5404.2011638 .

[291] El-Hattab AW, Schaaf CP, Fang P, Roeder E, Kimonis VE, Church JA, et al. Clinical characterization of int22h1/int22h2-mediated Xq28 duplication/deletion: new cases and literature review. *Bmc Med Genet* 2015;16:12. doi:10.1186/s12881-015-0157-2 .

[292] El-Hattab AW, Fang P, Jin W, Hughes JR, Gibson JB, Patel GS, et al. Int22h-1/int22h-2-mediated Xq28 rearrangements: intellectual disability associated with duplications and in utero male lethality with deletions. *J Med Genet* 2011;48:840. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100125 .

- [293] Vanmarsenille L, Giannandrea M, Fieremans N, Verbeeck J, Belet S, Raynaud M, et al. Increased Dosage of RAB39B Affects Neuronal Development and Could Explain the Cognitive Impairment in Male Patients with Distal Xq28 Copy Number Gains. *Hum Mutat* 2014;35:377–83. doi:10.1002/humu.22497 .
- [294] Piton A, Redin C, Mandel J-L. XLID-Causing Mutations and Associated Genes Challenged in Light of Data From Large-Scale Human Exome Sequencing. *Am J Hum Genetics* 2013;93:368–83. doi:10.1016/j.ajhg.2013.06.013 .
- [295] Nizon M, Andrieux J, Rooryck C, de Blois M, Bourel-Ponchel E, Bourgeois B, et al. Phenotype–genotype correlations in 17 new patients with an Xp11.23p11.22 microduplication and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2015;167:111–22. doi:10.1002/ajmg.a.36807 .
- [296] Hilton E, Johnston J, Whalen S, Okamoto N, Hatsukawa Y, Nishio J, et al. BCOR analysis in patients with OFCD and Lenz microphthalmia syndromes, mental retardation with ocular anomalies, and cardiac laterality defects. *Eur J Hum Genet* 2009;17:1325. doi:10.1038/ejhg.2009.52 .
- [297] Horn D, Chyrek M, Kleier S, Lüttgen S, Bolz H, Hinkel G-K, et al. Novel mutations in BCOR in three patients with oculo-facio-cardio-dental syndrome, but none in Lenz microphthalmia syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005;13:5201391. doi:10.1038/sj.ejhg.5201391 .
- [298] Burglen L, Chantot-Bastaraud S, Garel C, Milh M, Touraine R, Zanni G, et al. Spectrum of pontocerebellar hypoplasia in 13 girls and boys with CASK mutations: confirmation of a recognizable phenotype and first description of a male mosaic patient. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:18. doi:10.1186/1750-1172-7-18 .
- [299] Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, et al. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). *Hum Genet* 2012;131:99–110. doi:10.1007/s00439-011-1047-0 .
- [300] Moog U, Kutsche K, Kortüm F, Chilian B, Bierhals T, Apeshiotis

N, et al. Phenotypic spectrum associated with CASK loss-of-function mutations. *J Med Genet* 2011;48:741. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100218 .

[301] Behnecke A, Hinderhofer K, Bartsch O, Nümann A, Ipach M, Damatova N, et al. Intragenic deletions of IL1RAPL1: Report of two cases and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2011;155:372–9. doi:10.1002/ajmg.a.33656 .

[302] Youngs EL, Henkhaus R, Hellings JA, Butler MG. IL1RAPL1 gene deletion as a cause of X-linked intellectual disability and dysmorphic features. *European Journal of Medical Genetics* 2012;55:32–6. doi:10.1016/j.ejmg.2011.08.004 .

[303] Mikhail FM, Lose EJ, Robin NH, Descartes MD, Rutledge KD, Rutledge LS, et al. Clinically relevant single gene or intragenic deletions encompassing critical neurodevelopmental genes in patients with developmental delay, mental retardation, and/or autism spectrum disorders. *Am J Med Genet A* 2011;155:2386–96. doi:10.1002/ajmg.a.34177 .

[304] Coccia M, Brooks SP, Webb TR, Christodoulou K, Wozniak IO, Murday V, et al. X-linked cataract and Nance-Horan syndrome are allelic disorders. *Hum Mol Genet* 2009;18:2643–55. doi:10.1093/hmg/ddp206 .

[305] Burdon KP, McKay JD, le M, Russell-Eggitt IM, Mackey DA, Wirth GM, et al. Mutations in a Novel Gene, NHS, Cause the Pleiotropic Effects of Nance-Horan Syndrome, Including Severe Congenital Cataract, Dental Anomalies, and Mental Retardation. *Am J Hum Genetics* 2003;73:1120–30. doi:10.1086/379381 .

[306] Tian Q, Li Y, Kousar R, Guo H, Peng F, Zheng Y, et al. A novel NHS mutation causes Nance-Horan Syndrome in a Chinese family. *Bmc Med Genet* 2017;18:2. doi:10.1186/s12881-016-0360-9 .

[307] Accogli A, Traverso M, Madia F, Bellini T, Vari M, Pinto F, et al. A novel Xp22.13 microdeletion in Nance-Horan syndrome. *Birth Defects Res* 2017;109:866–8. doi:10.1002/bdr2.1032 .

[308] Brooks S, Ebenezer N, Poopalasundaram S, Maher E, Francis P, Moore A, et al. Refinement of the X-linked cataract locus (CXN) and

gene analysis for CXN and Nance-Horan syndrome (NHS). *Ophthalmic Genet* 2009;25:121–31. doi:10.1080/13816810490514360

[309] Kalscheuer VM, Musante L, Fang C, Hoffmann K, Fuchs C, Carta E, et al. A balanced chromosomal translocation disrupting ARHGEF9 is associated with epilepsy, anxiety, aggression, and mental retardation. *Hum Mutat* 2009;30:61–8. doi:10.1002/humu.20814

[310] Marco E, Abidi F, Bristow J, Dean W, Cotter P, Jeremy R, et al. ARHGEF9 disruption in a female patient is associated with X linked mental retardation and sensory hyperarousal. *J Med Genet* 2008;45:100. doi:10.1136/jmg.2007.052324

[311] Shimojima K, Sugawara M, Shichiji M, Mukaida S, Takayama R, Imai K, et al. Loss-of-function mutation of collybistin is responsible for X-linked mental retardation associated with epilepsy. *J Hum Genet* 2011;56:561. doi:10.1038/jhg.2011.58

[312] Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5. doi:10.1186/1750-1172-4-5

[313] König R, Dukiet C, Dörries A, Zabel B, Fuchs S. Osteopathia striata with cranial sclerosis: Variable expressivity in a four generation pedigree. *Am J Med Genet* 1996;63:68–73. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19960503)63:1<68::aid-ajmg14>3.0.co;2-s

[314] Yan J, Feng J, Schroer R, Li W, Skinner C, Schwartz CE, et al. Analysis of the neuroligin 4Y gene in patients with autism. *Psychiatr Genet* 2008;18:204–7. doi:10.1097/ypg.0b013e3282fb7fe6

[315] Ylisaukko-oja T, Rehnström K, Auranen M, Vanhala R, Alen R, Kempas E, et al. Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *Eur J Hum Genet* 2005;13:5201474. doi:10.1038/sj.ejhg.5201474

[316] Regier DA, Friedman JM, Marra CA. Value for Money? Array Genomic Hybridization for Diagnostic Testing for Genetic Causes of Intellectual Disability. *The American Journal of Human Genetics* 2010;86:765–72. doi:10.1016/j.ajhg.2010.03.009

[317] Riggs ER, Wain KE, Riethmaier D, Smith-Packard B, Faucett WA, Hoppman N, et al. Chromosomal microarray impacts clinical management. *Clin Genet* 2014;85:147–53. doi:10.1111/cge.12107 .

