

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

UTILIDAD DEL CARIOTIPO MOLECULAR (ARRAY CGH) PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN LOS NIÑOS AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Departamento de Farmacología, Pediatría y
Radiología

Antonio González-Meneses López

Sevilla, octubre de 2015



Trabajo inédito de investigación encaminado a la obtención del título de
Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla dirigido por los Profesores
Doctores Federico Argüelles Martín y Manuel Sobrino Toro

Abuelos, padres y tíos.
De los buenos manantiales,
nacen los buenos ríos.

Para Paula, Antonio y Fernando.

Dedicada también a los Doctores González-Meneses que me precedieron,
especialmente a mi abuelo, mi padre y mi hermano.

Agradecimientos.

Este trabajo no lo es de una sola persona, sino que son muchos los que intervienen en su consecución cada uno de un modo irreplicable. Es por tanto el momento de agradecer a cada uno su contribución.

Para Mamen, por su apoyo incondicional en todos los aspectos de la vida.

A mi madre, por darme la vida e insistir tanto en la realización de esta Tesis.

A Ignacio Gómez de Terreros Sánchez, por su gran apoyo e insistencia.

A mis Directores, Manuel Sobrino Toro y Federico Argüelles Martín, por sus sabios consejos y su constante interés y guía.

A Laura Lahera, por su impagable disponibilidad al trabajo y su enorme ayuda.

A todos los pacientes atendidos en las consultas y a los médicos que junto a ellos han estado, ya que este trabajo sólo se entiende si puede ayudarles.

A todos aquellos que me habéis animado, ayudado e incluso criticado constructivamente.

Glosario de siglas y términos.

Dismorfia plus: a efectos de agrupación de las características de los pacientes en material y métodos, aquellos que presentan rasgos dismórficos, macrocefalia o microcefalia.

Duplicón: zona repetitiva de ADN de baja repetición. Pueden ser puntos de corte para entrecruzamientos cromosómicos en meiosis.

Microdelecciones /MLPA/ Microdelecciones frecuentes de retraso mental (pueden ser encontrados de modo sinónimo empleados en los pacientes) : estudio de pérdidas o ganancias de material genético mediante MLPA (Multiple ligation probe amplification) para los síndromes de microdelección o microduplicación siguientes: delección 1p36, microdelección 2p16, microdelección 3q29, microdelección 9q22.3, delección 15q24, microdelección 17q21, síndrome 22q13/Phelan-Mcdermid, Cri du Chat (5p15), DiGeorge (regiones 22q11 y 10p15), Langer-Giedion (8q), Miller-Dieker (17p), microdelección NF1, PraderWilli / Angelman o de duplicación en 15q11, síndrome de Rett o de duplicación en Xq28, Rubinstein-Taybi (16p13.3), Smith-Magenis/Potocki-Lupski (17p11.2), Sotos (5q35.3), Wagr (11p13), Williams (7q11.23) o de Wolf-Hirschhorn (4p16.3). Emplea sondas comerciales y se encuentra en la cartera de servicios del servicio de genética del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Retraso mental: a los efectos de este trabajo consideraremos sinónimos los conceptos de retraso mental, retraso madurativo, retraso psicomotor o discapacidad intelectual.

SAICAR ,test: El déficit de adenilsuccinato liasa, también denominado déficit de adenilsuccinasa, es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. La adenilsuccinato liasa cataliza la síntesis de purinas en dos pasos sucesivos: la transformación del succinil aminoimidazol carboxamida ribotido (SAICAR) y la conversión del adenilosuccinato en AMP. Los signos clínicos son no-específicos e incluyen retraso psicomotor, ataques epilépticos, y alteraciones de conducta similares al autismo. Todo esto puede estar asociado con retraso en el desarrollo y amiotrofia. El diagnóstico se realiza comprobando el SAICAR en plasma, orina, y CSF con una técnica específica, y confirmando mediante cromatografía líquida de alta presión.

SLO: síndrome de Smith-Lemly-Opitz.

TEA: trastorno de espectro autista.

UTILIDAD DEL CARIOTIPO MOLECULAR (ARRAY CGH) PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN LOS NIÑOS AFECTOS DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL.

Introducción.

La discapacidad intelectual en la infancia.

La discapacidad intelectual, también llamada retraso mental, es una alteración global que afecta al menos a dos áreas del desarrollo funcional del individuo, sea el área motora gruesa o fina, el lenguaje expresivo, receptivo o mixto, la inteligencia y las habilidades sociales y/o personales.¹⁻²

Son alteraciones que se presentan desde la primera infancia y que perduran durante toda la vida del individuo, requiriendo un adecuado soporte para mejorar el desarrollo o la funcionalidad de las áreas vitales afectadas¹.

Se estima que la discapacidad intelectual afecta del 2-3% de la población, y aproximadamente un tercio de esta población alterada presentará una afectación profunda, mientras que los dos tercios restantes lo serán de un modo leve o moderado. Si lo aplicamos a la población andaluza con 81.878 recién nacidos en el año 2013, según el Instituto de Estadística de Andalucía, podemos estimar que la incidencia anual de la discapacidad intelectual es de entre 1600 a 2500 niños al año^{1,3-5}.

Es frecuente que las personas con discapacidad intelectual, especialmente las que tienen las formas más graves, presenten además comorbilidades como epilepsia, alteraciones comportamentales, dificultades visuales o auditivas, o trastornos psiquiátricos, lo que conlleva un importante costo asociado tanto social como familiar y económico para sus familias y la sociedad en general.

Las causas de la discapacidad intelectual son muy variadas, pudiendo distinguirse entre anomalías cromosómicas, alteraciones estructurales del sistema nervioso central, teratógenos ambientales, retraso de origen familiar /cultural, complicaciones de la prematuridad, enfermedades monogénicas conocidas, sindrómicas, y metabólico/endocrinas, entre otras, si bien entre el 30-50 % de los casos no encontramos una causa reconocible causal para el retraso mental.

En la tabla 1 vemos la distribución de las causas de discapacidad intelectual en la infancia empleadas para el desarrollo del proceso asistencial integrado de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Tabla 1.

Causas mas frecuentes de retraso mental.

Anomalías cromosómicas	4-8%
Anomalías estructurales del SNC	7-17%
Teratógenos ambientales	5-13%
Retraso mental familiar/cultural	3-12%
Complicaciones de la prematuridad	2-10%
Enfermedades mongénicas conocidas	3-9%
Síndromes reconocibles	3-7%
Enfermedades metabólicas/endocrinas	1-5%
Desconocidas	30-50%

Tomada de: Trastornos del desarrollo con discapacidad intelectual: proceso asistencial integrado. Fernandez Mosquera A, Pons Tubio A (coord.) Bonilla Ariza C et al. Sevilla. Consejería de Salud. 2010³.

Como podemos observar, existen tanto causas genéticas de varios tipos como causas externas. Estas causas genéticas, bien sean claramente conocidas o bien sean sospechadas o intuitas, generan gran inquietud en los padres de los niños ante la posibilidad de recurrencia en futuros hijos de la pareja o en el correcto y adecuado manejo de las patologías asociadas que pudieran concurrir.

Centrándonos en las causas genéticas, podríamos entre otras clasificaciones distinguir en aquellos pacientes que presentan retraso sindrómico y no sindrómico, considerando como sindrómico aquel que está afectado no sólo por la discapacidad intelectual o el retraso del desarrollo, sino un fenotipo clínicamente identificable como ocurre en el síndrome de Down (trisomía 21) con o sin malformaciones o alteraciones asociadas; mientras que aquel cuya única afectación es la discapacidad intelectual podríamos considerarlo como no sindrómico.

‘De modo general podemos considerar que hasta en un 25-50% de los casos puede inferirse una causa genética subyacente en estos pacientes tanto sindrómicos como no sindrómicos, aunque esto varía mucho según las series.

Además, no es infrecuente no conseguir un diagnóstico etiológico específico a pesar de utilizar medios diagnósticos adecuados según el momento y el estado del arte, lo que perpetúa esta incertidumbre sobre su posible causa y las dificultades que esto conlleva. Para mejorar esta situación y conseguir una adecuada clasificación y un diagnóstico etiológico, se han desarrollado guías de actuación sistemática que incluyen la correcta interpretación de los resultados genéticos que pudieran emplearse en el diagnóstico⁵⁻⁷.

Causas genéticas de la discapacidad intelectual.

Centrándonos en las posibles causas genéticas, podemos encontrarnos tanto alteraciones mendelianas clásicas (monogénicas), alteraciones citogenéticas (cromosomopatías) visibles, o alteraciones submicroscópicas, tanto subteloméricas como intersticiales.

Para detectar estas cromosomopatías, tradicionalmente se ha utilizado el cariotipo convencional o el cariotipo de alta resolución, pero éstos son poco adecuados para identificar anomalías de tamaño menor 10 megabases(Mb) y son muy dependientes de la interpretación del citogenetista, por lo que su tasa de diagnóstico no suele superar el 3-5% de los casos. Adicionalmente y para solventar esta dificultad se desarrollaron las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) para detectar pérdidas de menor tamaño, en torno a 1-2 Mb, aunque en muchos casos requieren para su adecuada utilización y resultados correctos, un alto grado de sospecha previa de la patología a estudiar mediante una valoración cuidadosa de los datos clínicos disponibles y de las características del paciente, así como una inversión en tiempo muy importante, si bien su interpretación suele ser más sencilla.

Las técnicas de ligamiento múltiple tras amplificación génica (MLPA; multiple ligation probe amplification), han permitido realizar técnicas similares al FISH pero de manera más automatizada y con una interpretación más fácil si bien en muchas ocasiones hay que utilizar diversas técnicas combinadas.

En el caso de las enfermedades monogénicas, es la secuenciación del gen causante de la enfermedad el método adecuado para su diagnóstico molecular, si bien estudios bioquímicos específicos pueden, en algunos casos, darnos un diagnóstico de aproximación^{7,8}.

Para disminuir los inconvenientes derivados de las limitaciones de las técnicas clásicas en el diagnóstico de las alteraciones cromosómicas de los pacientes con retraso mental, en los últimos años cada vez más publicaciones muestran la importancia del cariotipo molecular⁸⁻¹³.

Cariotipo molecular.

El cariotipo molecular, también llamado array CGH (hibridación genómica comparada; compared genomic hybridization), es una técnica de citogenética molecular mediante la cual se compara el ADN (ácido desoxiribonucleico nuclear) de las células del individuo a testar con un ADN patrón considerado normal o equilibrado, en el que se han colocado sondas de hibridación fluorescentes a intervalos y en regiones conocidas de antemano, diseñándolos en el caso de emplearlo para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas causantes de retraso mental con mayor número de sondas en las regiones genómicas más susceptibles de poder estar alteradas en estos pacientes, pero también a intervalos regulares a lo largo de todo el genoma. En función del número de sondas empleadas, la resolución del estudio puede ser mayor o menor siendo habitual emplear sondas de entre 60.000 y 180.000 sondas específicas (llamadas comercialmente 60K o 180 K respectivamente). En otros casos, según la tecnología empleada, puede utilizarse también el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs; Single Nucleotide polymorphisms), que son variaciones frecuentes por cambio de un solo nucleótido

distribuidas por todo el genoma de cada persona, pero que tienen en cada uno de nosotros un patrón único. El estudio comparado de estas variaciones de nucleótidos polimórficos únicos permite también detectar alteraciones en cuanto a la cantidad de ADN en determinadas regiones, así como detectar también zonas con menor variabilidad genética, llamadas zonas de pérdida de heterocigosidad, que podrían sugerir en algunos casos la presencia de alteraciones recesivas, si bien no es ésta la técnica que permite confirmarlas⁸⁻¹³.

Sea mediante una técnica u otra, el objetivo es detectar desequilibrios cromosómicos en los pacientes. La detección de una alteración mediante estas técnicas no necesariamente implica que sean las causantes de las dificultades que el paciente presenta, por lo que es preciso utilizar algoritmos específicos para determinar la patogenicidad de dichas variaciones encontradas, complementando el cariotipo molecular del paciente con el estudio de los padres si fuera preciso, así como empleando a su vez técnicas de citogenética convencional como el cariotipo o técnicas de FISH en relación con las alteraciones sugeridas por el array. Hay que indicar que la detección de una ganancia de material genético en una zona determinada mediante array CGH no indica necesariamente que este material genético extra se encuentre en la región duplicada, sino que puede encontrarse en otra región o formar parte incluso de un cromosoma marcador, por lo que es el uso combinado de todas las herramientas a nuestra disposición lo que nos permitirá clasificar correctamente el desbalance detectado^{6,7,9}.

Un adecuado análisis de las variaciones nos permite así distinguir entre⁷:

- Variaciones frecuentes en la población, ya conocidas y no causantes de patología.
- Variaciones infrecuentes en la población general, no necesariamente conocidas pero posiblemente no causantes de patología.
- Variaciones posiblemente causantes de patología por encontrarse en zonas ya relacionadas con dificultades intelectuales y/o malformativas y ser conocidas previamente.
- Variaciones posiblemente causantes de patología por afectar a genes importantes por su función pero no conocidas previamente.
- Variaciones de significado incierto, no frecuentes en la población general, no presentes en los padres del paciente o en otros familiares, donde no puede actualmente determinarse si son la causa de la alteración padecida.

Aplicando estos algoritmos a diferentes series de pacientes afectados de discapacidad intelectual con o sin alteraciones asociadas (malformaciones congénitas, autismo...) se han determinado diferentes ratios de diagnóstico en función de las herramientas empleadas y de la selección previa de los pacientes, excluyendo en muchos casos aquellos con alteraciones citogenéticas ya conocidas como el síndrome de Down^{7,8,10,12 y 13}.

Así, el cariotipo convencional es capaz de detectar alteraciones entre un 3-5% de los casos, siendo menor en las formas idiopáticas, mientras que el array CGH puede detectarlas entre el 26,95% al 48% de los casos, siendo claramente patogénicas en torno al 16-28% de los casos totales. Estas variaciones dependen mucho de la selección previa realizada de los pacientes, ya que son mayores las tasas de detección en las series de pacientes que tienen más alteraciones asociadas al retraso mental o la discapacidad

intelectual, especialmente malformaciones congénitas múltiples y dismorfias, y son menores en aquellas series donde los trastornos del espectro autista son predominantes.

Así, en la serie publicada en 54 pacientes rusos afectados de retraso mental y altamente seleccionados excluyendo otras causas probables ¹², se llegan a unas tasas de detección de hasta el 48% de alteraciones encontradas (26 individuos) en los cuales en 15 se consideran claramente patológicas (28% de la serie inicial).

Una adecuada interpretación de los resultados del array CGH nos permite también detectar otras alteraciones citogenéticas que pudieran haber pasado inadvertidas al cariotipo convencional. Así una delección simultánea de pequeño tamaño en el brazo largo y corto de un mismo cromosoma puede indicar una inversión pericéntrica en el mismo o una delección en un mismo brazo, puede indicar una inversión paracéntrica.

En otras ocasiones la presencia en un paciente de una delección y duplicación de zonas adyacentes puede indicarnos la presencia de una inversión paracéntrica en uno de los progenitores. Para confirmar estos hallazgos, es la citogenética convencional (cariotipo) con el apoyo del FISH cuando sea preciso las herramientas que deberemos emplear ^{8, 14}.

También la detección de una delección y una duplicación subteloméricas simultáneas en un paciente pueden ser muy indicativos de una traslocación equilibrada en uno de los progenitores. Estas alteraciones son extremadamente relevantes para el consejo genético familiar ya que pueden indicar un alto riesgo de recurrencia en otros hijos de la persona afecta de la alteración equilibrada pueda tener.

En otras ocasiones, una patología provocada por genes recesivos puede ponerse de manifiesto, por una delección de uno de los alelos, dando lugar a la sospecha de una alteración en la otra copia del gen que podría ser confirmada mediante secuenciación del mismo. En caso de confirmarse esta circunstancia en un paciente concreto, podrían identificarse en la familia personas portadoras de estas mutaciones o delecciones potencialmente patogénicas en caso de emparejar con otras personas con alteraciones en el mismo gen, pudiendo padecer enfermedades recesivas debidas a alteraciones cromosómicas ^{8,10-13}.

El consejo genético y el asesoramiento reproductivo en las familias afectas de hijos afectados de retraso intelectual es uno de los grandes objetivos poder llegar a un diagnóstico etiológico específico. Si bien en muchas ocasiones las alteraciones encontradas son *de novo* y no tienen un riesgo de recurrencia elevado, no es infrecuente encontrar anomalías como las descritas previamente que sí pueden tener un riesgo de recurrencia de hasta el 50% en algunos casos concretos y que pueden ser susceptibles de diagnóstico genético prenatal o pregestacional, dotando así a los padres de una información vital para su pronóstico reproductivo como familia.

Adicionalmente, el descubrimiento de anomalías cromosómicas que afectan a genes específicos, cuya función no es bien conocida en pacientes con una clínica concreta, permite aumentar el conocimiento general sobre la función de los mismos y sus repercusiones en la clínica humana correlacionando su posible efecto patogénico con la clínica del paciente ^{8,10-13}. Esto ha permitido avanzar en el descubrimiento de nuevos genes causales de discapacidad intelectual, conocer su función en el desarrollo de estructuras cerebrales o definir vías específicas de interacción génica.

Por otra parte, un uso más frecuente en centros especializados del cariotipo molecular está permitiendo conocer que existen variaciones de número de copia que debemos

considerar como normales en la población general, pero debemos también ser cautos ya que variaciones poco frecuentes, pudieran ser consideradas patológicas pero no serlo realmente con la consecuencia añadida de indicar a los padres un patrón de herencia diferente al sospechado inicialmente.

Justificación del presente trabajo de investigación.

En el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, se atienden pacientes pediátricos tanto de la propia área de referencia del centro como de otras provincias de Andalucía, fundamentalmente de Andalucía Occidental, que abarca una población total de unos cuatro millones y medio de habitantes. En dicho centro, se encuentran dos unidades muy especializadas en retraso mental infantil, la unidad de Dismorfología, especializada en la valoración de procesos dismorfológicos de posible base genética en aras de un adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento, y la Unidad de Neurología Infantil, que atiende también a pacientes con discapacidad intelectual, epilepsia y otras alteraciones neurológicas, no necesariamente genéticas.

En el año 2012, a través de la instauración de la Comisión de Estudios Genéticos del Hospital Universitario Virgen del Rocío, se desarrolló un mecanismo administrativo que ha permitido a los facultativos solicitar y acceder a estudios genéticos complejos no incluidos en la cartera de servicio del Hospital mediante su externalización en centros privados. De este modo, desde esta fecha se comenzaron a solicitar entre otros estudios de array CGH a pacientes con retraso mental, dismorfias y/o malformaciones congénitas que hasta entonces no tenían un diagnóstico etiológico específico con el objeto de poder llegar al mismo. Este trabajo es, pues, el análisis de los resultados obtenidos en la utilización de esta novedosa herramienta citogenética que no estaba disponible anteriormente en todos los casos donde se ha aplicado desde estas dos unidades clínicas altamente especializadas.

Hipótesis de investigación.

El array CGH es una herramienta que va a permitir diagnosticar desde el punto de vista etiológico pacientes afectos de retraso mental de posible causa genética en aquellos casos ya analizados y donde los resultados obtenidos hasta el momento de la utilización del array CGH no han sido satisfactorios para este fin.

Objetivos del presente trabajo.

Objetivo principal.

El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados de la utilización del cariotipo molecular para el diagnóstico etiológico de pacientes con discapacidad intelectual/retraso mental, con o sin malformaciones congénitas asociadas y con o sin trastornos del espectro autista en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, determinando las alteraciones cromosómicas encontradas en este grupo de pacientes.

Objetivos secundarios.

- Relacionar las alteraciones encontradas con las alteraciones padecidas por los pacientes estudiados.
- Establecer cuando ello sea posible, patrones de herencia específicos de estas alteraciones.
- Analizar qué datos clínicos son más susceptibles de ser sugerentes de presentar alteraciones que puedan ser detectadas mediante array CGH con objeto de seleccionar mejor a la población diana de esta patología en el futuro.

Material y método.

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos atendidos en las consultas de neuropediatría y dismorfología del Hospital Universitario Virgen del Rocío desde el año 2012 a 2014 afectos de retraso mental, dismorfias, malformaciones o trastornos del espectro autista en los cuales no se había llegado a un diagnóstico etiológico. Esto ocupa 142 pacientes diferentes que son todos los pacientes en los que se ha solicitado esta prueba diagnóstica.

Este análisis retrospectivo se basa en los datos recogidos en la historia clínica de los pacientes con objeto de valorar la tasa de diagnóstico etiológico en cuanto a alteraciones cromosómicas detectadas, así como su relación con las alteraciones tipo discapacidad intelectual, la presencia de malformaciones congénitas, antecedentes familiares o dismorfias específicas presentes en los mismos.

El investigador es a su vez el médico habitual de los pacientes objeto del estudio en la consulta de dismorfología.

Los datos recogidos y analizados retrospectivamente son:

- Datos de filiación, edad, sexo, motivo de consulta y realización de estudio cromosómico (retraso mental, autismo y/o malformaciones congénitas).
- Estudios genéticos realizados y resultado de los mismos previo al array CGH.
- Estudios de imagen del sistema nervioso central y resultados.
- Antecedentes familiares de retraso mental, autismo o malformaciones congénitas.
- Estudios metabólicos realizados.
- Resultado del array CGH, e interpretación del mismo.

En cuanto a los resultados del cariotipo molecular (array CGH) realizados en los pacientes, son estudios realizados en centros externos concertados, que ofrecen su propio informe de interpretación. Si bien el informe aportado con los resultados por estos centros aporta un análisis de los hallazgos encontrados en los pacientes, se ha procedido por el investigador a una reinterpretación de dichos resultados de estos estudios en función del algoritmo publicado por Hanemaaijer et al en 2012⁷. Un mayor detalle de los hallazgos en relación a los datos clínicos de los pacientes.

Es preciso tener en cuenta que, aunque realizados en diferentes centros, todos los estudios están realizados con el mismo método comercializado por Agilent, por lo que desde el punto de vista de la consistencia interna de los datos los resultados deben considerarse similares.

Una vez obtenidos los resultados, se ha realizado un estudio estadístico utilizando el programa estadístico SPSS versión 19, de los mismos con el objeto de analizar:

- Variable principal: número de pacientes con array patológico en relación con el número total. (Tasa de pacientes con array patológico).
- Valoración de la probabilidad de encontrar alteraciones en el array CGH en relación a variantes como sexo, antecedentes familiares o personales, presencia de malformaciones congénitas además de retraso mental y/o autismo. (Estudio descriptivo simple de análisis de frecuencias).
- Utilidad clínica del array CGH en relación a los medios convencionales de diagnóstico genético tomada como tasa de diagnóstico etiológico sobre el total de pacientes.

Criterios específicos de inclusión y exclusión.

Inclusión:

Pacientes de ambos sexos con retraso mental, malformaciones congénitas o trastorno de espectro autista, que tengan realizado en el curso de su valoración clínica habitual un array CGH.

Exclusión:

No estar disponible el informe de array CGH en la historia clínica o no tenerlo realizado.

Criterios de pérdida, no se prevé al tratarse de un estudio retrospectivo.

Según este análisis hemos clasificado los resultados del array CGH en:

-Variaciones frecuentes en la población, ya conocidas y no causantes de patología.

-Variaciones infrecuentes en la población general, no necesariamente conocidas pero posiblemente no causantes de patología.

-Variaciones posiblemente causantes de patología por encontrarse en zonas ya relacionadas con dificultades intelectuales y/o malformativas y ser conocidas previamente.

-Variaciones posiblemente causantes de patología por afectar a genes importantes por su función pero no conocidas previamente.

-Variaciones de significado incierto, no frecuentes en la población general, no presentes en los padres del paciente o en otros familiares, donde no puede actualmente determinarse si son la causa de la alteración padecida.

Además se ha procedido a un estudio pormenorizado de los resultados considerados como patológicos para profundizar específicamente en su trascendencia en cada paciente concreto. Para el análisis de estos resultados tanto colectivos como individuales, se ha procedido a anonimizarlos adjudicando a cada paciente un número ordinal.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo donde el investigador sólo constata los resultados de estudios pedidos en el proceso diagnóstico habitual de un paciente pediátrico con discapacidad intelectual con o sin alteraciones asociadas de posible origen genético se considera que no es precisa una autorización expresa de cada paciente o su familia, además de tratar los datos de forma anónima una vez obtenidos de la historia clínica, respetando de este modo la ley vigente de protección de datos de carácter personal (ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre) de así como la normativa ética de Helsinki para la investigación biomédica en su última revisión de Fortaleza (Brasil), de octubre de 2013.

Además se ha contado con la autorización del comité ético de investigación biomédica.

Metodología del array CGH:

Metodología del estudio de Array CGH (cariotipo molecular): consta de 60.000 sondas basado en el diseño consensuado en la ISCA y fabricado por Agilent Technologies. Para el procesado del array, se marca un ADN diploide de referencia (Promega) con Cy5 y la muestra del paciente con Cy3, con el kit SureTag Complete Labelling kit (Agilent) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras se hibridan con el array incubándolas en el horno de hibridación a 67º durante 24 horas. Posteriormente, el array es lavado y escaneado utilizando un escáner Agilent. La extracción de datos a partir de la imagen del array se realiza mediante el software Feature Extraction 10.7 (Agilent Technologies) y el análisis se realizando con Agilent Genomic Workbench 6.5 La interpretación de las variantes se realiza por comparación y búsqueda en distintas bases de datos, como la Database of Genomic Variants, Decipher, Ecaruca y Pubmed.

Esta metodología permite detectar diferencias en cuanto a cantidad de ADN entre el sujeto testado y la muestra de control, permitiendo determinar si en las zonas objeto de investigación mediante las sondas hay material genético equilibrado, de más (duplicación) o de menos (delección). La confrontación de estos resultados con las bases de datos permiten inferir si el resultado obtenido en caso de no ser equilibrado corresponde a una patología por exceso o defecto de ADN en una zona determinada o bien corresponde a variaciones genómicas no patológicas que pueden encontrarse en un determinado número de individuos de una población normal aunque no sea la del ADN control de la prueba.

Este estudio se ha comenzado a solicitar de manera reglada a los pacientes pediátricos sin diagnóstico etiológico de retraso mental o malformaciones en las unidades de neuropediatría y dismorfología del Hospital Virgen del Rocío desde 2012, concertándolas en centros externos mediante consentimiento informado y escrito de los padres o tutores, estando esta información incluida en la historia clínica de los pacientes como parte de su proceso diagnóstico.

Limitaciones del estudio.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no ha sido posible en ocasiones completar determinados datos clínicos o analíticos no presentes fehacientemente en la historia clínica electrónica, que ha sido la empleada para la recopilación de los mismos. Entre ellos queremos destacar que, aquellos pacientes que no consta como realizado el cariotipo de sangre periférica y que sí presentan realizados otros estudios tales como microdelecciones o secuenciaciones de genes específicos es muy posible que tengan previamente un cariotipo normal.

Igualmente hemos detectado en algunos pacientes la necesidad de realizar estudios adicionales bien a ellos mismos o a sus familias. Estos estudios se han puesto en marcha pero no han sido incluidos los resultados ya que estaban fuera del periodo de estudio o se encuentran actualmente en curso.

Al tratarse de enfermedades raras, es difícil acceder a un tamaño muestral muy amplio, por lo que algunas conclusiones podrían estar influidas por este motivo.

Resultados.

Se han analizado 142 pacientes totales, de los cuales 78 son varones y 64 son mujeres (54,9 y 45.1% respectivamente). Su distribución por edades podemos observarla en la tabla 2.

Tabla 2.

Distribución por edades del total de pacientes.

	0-2 años	3-5 años	6-8 años	9-11años	12-14 años	15-17años	Mayores de 17 años
Varones	8	17	16	17	12	6	2
Mujeres	9	12	15	11	10	5	2
Total	17	29	31	28	22	11	4

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, se valoró en todos ellos la presencia de retraso intelectual, rasgos dismórficos, malformaciones cardíacas, de sistema nervioso central (excluida la microcefalia) o malformaciones de otras localizaciones, los antecedentes familiares de discapacidad intelectual, la presencia de microcefalia y la presencia de trastorno de espectro autista. Los resultados globales se agrupan en la tabla 3.

Tabla 3.

Características clínicas generales de los pacientes analizados.

	Disc. intelectual	Dismorfias	TEA	Antecedentes familiares	Malf. SNC	Malf. cardíacas	Otras malf.	Microcefalia
Varones	70	36	8	12	24	18	30	14
Mujeres	58	35	5	13	17	17	19	21
Total.	128	71	13	25	41	35	49	35
Porcentaje sobre el total	90,14 %	50%	9,15 %	17,6%	28,87%	24,64%	34,5%	24,64%

De todos los pacientes 114 tenían realizado un cariotipo convencional con resultado normal en todos los casos salvo en dos de ellos, uno con una inversión pericéntrica del cromosoma 8 no detectada hasta la interpretación del array CGH y otro con una traslocación aparentemente equilibrada donde el array CGH permitió profundizar en su significado, 112 pacientes tenían realizado un estudio de microdelecciones frecuentes por MLPA todos normales, y 33 estudios de síndrome de X frágil.

Del total de los pacientes, se encontraron alteraciones en el array CGH en 37 de ellos, 18 varones y 19 mujeres, un 29,5 % de los casos, de los cuales 29 pacientes (un 20,4% del

total) se consideraron como patológicos, y 8 (5,6% del total) se consideraron como de significado clínico incierto.

Tabla 4.

Resultados del array CGH en la muestra analizada.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
NO PATOLÓGICO	105	73,9	73,9
Válidos PATOLÓGICO	29	20,4	20,4
DUDOSO	8	5,6	5,6
Total	142	100,0	100,0

Tabla 5.

Distribución por Sexo

	PATOLOGÍA			Total
	NO PATOLÓGICO	PATOLÓGICO	DUDOSO	
Sexo HOMBRE	60	12	6	78
MUJER	45	17	2	64
Total	105	29	8	142

A estos efectos consideramos como no patológicos:

- Variaciones frecuentes en la población, ya conocidas y no causantes de patología.
- Variaciones infrecuentes en la población general, no necesariamente conocidas pero posiblemente no causantes de patología.

Y como patológicos:

- Variaciones posiblemente causantes de patología por encontrarse en zonas ya relacionadas con dificultades intelectuales y/o malformativas y ser conocidas previamente.
- Variaciones posiblemente causantes de patología por afectar a genes importantes por su función pero no conocidas previamente.

Siendo dudosos aquellos que son variaciones de significado incierto, no frecuentes en la población general, no presentes en los padres del paciente o en otros familiares, donde no puede actualmente determinarse si son la causa de la alteración padecida.

En las siguientes tablas (tablas 6,7 y 8) podemos valorar diferentes características entre los pacientes con alteraciones en el array CGH y aquellos con array normal.

Tabla 6.

Antecedentes familiares de retraso mental en relación con el resultado del array CGH.

		Antecedentes familiares de retraso mental.			
		No consta	SI	NO	Total
Array CGH	NO PATOLÓGICO	6	19	80	105
	PATOLÓGICO	1	5	23	29
	DUDOSO	0	3	5	8
Total		7	27	108	142

Tabla 7.

Distribución de los pacientes con trastorno del espectro autista en relación con el resultado del array CGH.

Trastorno de espectro autista (TEA).

		TEA			Total
		No consta	SI	NO	
Array CGH	NO PATOLÓGICO	5	10	90	105
	PATOLÓGICO	0	1	28	29
	DUDOSO	0	2	6	8
Total		5	13	124	142

Tabla 8.

Distribución de los pacientes con epilepsia en relación con el resultado del array CGH.

Epilepsia

		Epilepsia			Total
			SI	NO	
Array CGH	NO PATOLÓGICO	5	33	67	105
	PATOLÓGICO	0	7	22	29
	DUDOSO	0	1	7	8
Total		5	41	96	142

A efectos de la siguiente tabla (tabla 9) hemos considerado el término “*dismorfia plus*” como la agrupación de los datos correspondientes a rasgos dismórficos, macrocefalia o microcefalia, considerando positiva cualquiera de ellos, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden tener dismorfia y macro o microcefalia simultáneamente.

Tabla 9.

Distribución de los pacientes con *dismorfia plus* en relación con el resultado del array CGH.

		DISMORFIA_PLUS		Total
		SI	NO	
Array CGH	NO PATOLÓGICO	65	40	105
	PATOLÓGICO	27	2	29
	DUDOSO	4	4	8
Total		96	46	142

Así sobre 37 pacientes con array anormal (patológico o dudoso), el 83,78% de ellos presenta dismorfias, macrocefalia o microcefalia, frente al 61,9% que en el grupo de array CGH normal, siendo el 93,1% de los casos cuando el array CGH es claramente patológico.

Sobre 96 pacientes con *rasgos dismórficos plus*, el 67,7 % tenían un array CGH normal, frente al 32,29% con un array CGH anormal (un 28,12% del total de *dismórficos plus*

tenían un array CGH claramente patológico). De 46 pacientes sin *dismorfias plus*, el 86,95% tiene un array normal, un 4,35 % tiene un array CGH claramente patológico, y un 8,69 % lo tiene dudoso.

Hemos agrupado en la siguiente tabla (tabla 10) los pacientes con algún tipo de malformación tanto de sistema nervioso central, cardiaca o de cualquier otro tipo.

Tabla 10.

Distribución de los pacientes con malformaciones en relación con el resultado del array CGH.

Malformaciones

		MALFORMACIONES		Total
		si	No	
Array CGH	NO PATOLÓGICO	63	42	105
	PATOLÓGICO	22	7	29
	DUDOSO	4	4	8
Total		89	53	142

De igual modo, en un 70,78% de los pacientes con malformaciones el array CGH será normal y no lo será en el 29,22% de los casos, con un 24,72% de los pacientes malformados con un array claramente patológico. En el caso contrario, el 79,24% de los pacientes sin malformaciones tendrán un array normal, un 13,21% un array claramente patológico y un 7,55% un array con resultado dudoso.

Tabla 11.

Distribución de los pacientes con retraso mental en relación con el resultado del array CGH.

Retraso mental.

Recuento

		Retraso		Total
		SI	NO	
Array CGH	NO PATOLÓGICO	93	12	105
	PATOLÓGICO	29	0	29
	DUDOSO	8	0	8
Total		130	12	142

En el caso de los pacientes con retraso mental, el 71,53% de ellos tendrán un array normal frente al 28,46% con array alterado. El 22,30% de los pacientes con retraso tendrán un array claramente patológico. Por el contrario, el 100% de los pacientes de nuestra serie sin retraso mental tendrán un array CGH normal y ninguno de ellos tendrá un array patológico, con el 100% de los pacientes con array claramente patológico con retraso mental.

En nuestra serie, 56 pacientes presentan simultáneamente retraso mental, malformaciones y dismorfias plus. Su resultado de array CGH podemos observarlo a continuación en la tabla 12..

Tabla 12.

Distribución de los pacientes con retraso mental, malformaciones y *dismorfia plus* en relación con el resultado del array CGH.

Retraso mental, malformaciones y dismorfia plus

		Frecuencia	Porcentaje
Resultado array CGH	NO PATOLÓGICO	42	68,85
	PATOLÓGICO	16	26,23
	DUDOSO	3	4,92
	Total	61	100,0

Si aunamos los pacientes con retraso y malformaciones simultáneamente, tenemos los siguientes resultados en 78 pacientes (tabla 13):

Tabla 13.

Distribución de los pacientes con retraso y malformaciones en relación con el resultado del array CGH.

Retraso y malformaciones simultáneamente.

	Frecuencia	Porcentaje
Resultado Array CGH NO PATOLÓGICO	56	71,79
PATOLÓGICO	18	23,07
DUDOSO	4	5,14
Total	78	100,0

En el caso de *dismorfias plus* y malformaciones los resultados en 62 pacientes que cumplen ambas condiciones son los de la siguiente tabla.

Tabla 14.

Distribución de los pacientes con *dismorfia plus* y malformaciones en relación con el resultado del array CGH.

	Frecuencia	Porcentaje
Resultado array CGH NO PATOLÓGICO	43	69,35
PATOLÓGICO	16	25,80
DUDOSO	3	4,83
Total	62	100,0

La combinación de *dismorfia plus* y retraso intelectual en relación con el resultado del array CGH es:

Tabla 15.

Distribución de los pacientes con *dismorfia plus* y retraso intelectual en relación con el resultado del array CGH.

	Frecuencia	Porcentaje
NO PATOLÓGICO	64	69,56
Válidos PATOLÓGICO	24	26,08
DUDOSO	4	4,34
Total	92	100,0

Aplicando la chi-cuadrado a las correlaciones anteriormente expuestas, no encontramos significación estadística entre las correlaciones de tener retraso intelectual, malformaciones o dismorfias plus y tener alterado en array CGH.

Tampoco existe esta correlación agrupando los valores de dismorfia plus junto a malformaciones y retraso intelectual o agrupando estas variables dos a dos.

Calculadas estas variables sólo con los array claramente patológicos frente a los array normales, tampoco obtenemos significación estadística en la comparación de las diversas variables clínicas solas o agrupadas.

A continuación (tabla 16) exponemos los pacientes cuyo resultado de array CGH ha sido claramente patológico. Los detalles específicos de cada caso los valoraremos en la discusión al analizarlos individualmente.

Tabla 16.

Relación de pacientes con array patológico.

Número de paciente/sexo/edad	Alteración encontrada	Tamaño	Retraso intelectual	Dismorfias plus	Malformaciones
1/varón/4a	Del 8p23.3-dup 8p23.1-p12	6,6Mb y 18Mb	si	si	si
2/mujer/6a	Del 9q34	862 Kb	si	si	si
3/varón/14a	Del 9q33	1,4 Mb	si	no	si
4/mujer/7m	Dup10q-Del 11q	13,822 Mb y 6,263Mb	si	si	no

5/mujer/6a	Del 2p- Dup 3p	7,753M b y 10,216 Mb	si	si	no
6/varón/12a	Del 9q33.1- q33.2	1,76Mb	si	si	no
7/mujer/9a	Dup 16p13	4,769M b	si	si	no
8/varón/11a	Dup5q12	272 Kb	si	si	no
9/mujer/14a	Del 1p31	10 Mb	si	si	si
10/varón/12a	Del 15q11.2	535 Kb	si	si	si
11/mujer/9a	Dup 15q11.2	495 Kb	si	si	no
12/varón/8a	Del 6q-del 15q11.2	440Kb y 400Kb	si	si	si
13/mujer/3a	Del 17q21	684 Kb	si	si	si
14/mujer/7a	Del 10qter	8,353M b	si	no	si
15/mujer/15a	Dup 20q13	6,06Mb	si	si	si
16/mujer/5a	Cromosoma marcador(7p -7q-8p)	4,897M b; 7,819M b y 7,034 Mb	si	no	no
17/mujer/10a	Del 1q43- q44	280 Kb	si	si	si
18/varón/6a	Del 1q44	5,20Mb	si	si	si
19/varón/7a	Del 5q14	8 Mb	si	si	si
20/mujer/2a	Del 7p14- p15	10.044 Mb	si	si	si
21/varón/6a	Del 15q13.3	1,56 Mb	si	si	no
22/mujer/17 m	Del20q13.3 (GNAS)	0,002 Mb	si	si	no
23/mujer/6a	Del 17q21.33 y Del20q13.3 (GNAS)	0,687 Mb y 0,002 Mb	si	si	si
24/varón/13a	16p11.2	0,598 Mb	si	no	no
25/mujer/ 1a	1p11.3- p11.1	17Mb	si	si	si

26/mujer/1m	16p13.3 y SLO	274 Kb	si	si	si
27/mujer/20a	16q24.2-q24.3	1,202 Mb	si	si	si
28/varón/10a	Del 2p15	152 Kb	si	si	si
29/varón/7a	Del Xp11	0,01Mb	si	no	no

De todas estas alteraciones en 29 casos, 17 corresponden a alteraciones valorados como variaciones posiblemente causantes de patología por encontrarse en zonas ya relacionadas con dificultades intelectuales y/o malformativas y ser conocidas previamente, y 12 las hemos considerado como variaciones posiblemente causantes de patología por afectar a genes importantes por su función pero no conocidas previamente.

De igual modo de los 105 pacientes estudiados con resultado de array CGH normal, encontramos variaciones frecuentes en la población, ya conocidas y no causantes de patología en 94 y variaciones infrecuentes en la población general, no necesariamente conocidas pero posiblemente no causantes de patología en 9.

Discusión.

El diagnóstico etiológico del retraso mental en el niño suele ser un problema difícil. La disponibilidad de nuevas herramientas como el array CGH (cariotipo molecular) está permitiendo aumentar nuestras posibilidades diagnósticas en estos pacientes tan complejos.

Este trabajo es fruto del uso de esta herramienta en una consulta especializada en retraso mental y síndromes dismórficos, en pacientes previamente seleccionados ya que tienen en la mayoría de los casos (114 de 142 casos) cariotipos sin alteraciones así como otras pruebas diagnósticas tanto metabólicas como genéticas (MLPA de microdelecciones y microduplicaciones recurrentes, X-frágil...) normales. Son pues, pacientes ya muy estudiados, complejos y sin diagnóstico conocido. Son todos los pacientes pediátricos a los que se les ha pedido este novedoso estudio durante los años 2012 a 2014, desde que ha estado disponible para su empleo.

Este estudio nos ha permitido constatar cómo en 29 de estos pacientes se ha llegado a un diagnóstico etiológico del que antes se carecía, pudiendo de este modo explicar a sus familias el motivo y el alcance de las dificultades padecidas por sus hijos, así como asesorarles desde un punto de vista reproductivo.

El número total de pacientes analizados, 142, puede parecer pequeño, pero hay que tener en cuenta que se trata de pacientes muy seleccionados, y no representativos de la gran mayoría de pacientes con retraso mental de causa genética ya que se han excluido mediante otros medios los que presentaban alteraciones cromosómicas visibles citogenéticamente como el síndrome de Down, o aquellas microdelecciones/microduplicaciones frecuentes ya descartadas por otros medios (MLPA). Así la mayoría de las series publicadas están en torno a esta cifra de pacientes (150 pacientes para el estudio de Siggberg et al de 2010 ¹³; 256 para el de Bartnik et al de 2014 ⁷; 82 en el de Manolakos et al de 2010 ¹⁰; o 54 en el de Iourov et al de 2012 ¹²).

Su distribución etaria no muestra variaciones relevantes, sino más bien una homogeneidad con una lógica preponderancia de los menores de 14 años al tratarse de una consulta atendida en un hospital pediátrico. Sólo hemos estudiado dos pacientes adultos en esta serie.

En cuanto a la distribución por sexos, con un 54,9 % de varones frente a un 45.1% de mujeres, si bien hay poca diferencia entre ellos, es preciso tener en cuenta la mayor frecuencia del retraso mental en varones frente a mujeres.

Como indicábamos al exponer los resultados, 37 de los pacientes analizados presentan alteraciones en el array CGH que no pueden considerarse claramente normales o presentes en la población general como variaciones normales de número de copia. Esto es un 26,05% del total de los mismos, y 29 pacientes, un 20,42% presentan una alteración que podemos considerar claramente patológica, y por tanto diagnóstica, en su cariotipo molecular. Son estos datos similares o incluso superiores en algunos casos a los obtenidos en las series publicadas ya que Siggberg et al de 2010 ¹³ obtiene un 21,3%

de alteraciones en el array siendo el 18,6% claramente patológicas Bartnik et al de 2014⁷, obtienen un 26,9% de alteraciones en el array con un 16% claramente patogénicas, Manolakos et al de 2010¹⁰, presenta una serie con un 17% de anomalías cromosómicas y un 12% claramente anómalas y de los 54 analizados por Lourov et al de 2012¹², un 48% presentaba alteraciones con un 28% de ellas claramente relevantes desde el punto de vista clínico. Estas variaciones detectadas entre las series dependen de la selección que presentan los pacientes ya que en la serie de Lourov et al de 2012¹² se trata de un grupo altamente seleccionado de pacientes de una cohorte previa de 2426 pacientes.

Si bien los motivos principales por los que sospechar una causa genética en un paciente son la presencia de discapacidad intelectual sin una causa externa conocida, la presencia adicional en el mismo paciente de rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas hacen esta posibilidad más plausible. No en todos los casos en que se produzcan estas circunstancias se detectará una alteración cromosómica, ya que hay múltiples síndromes con retraso mental, dismorfias o malformaciones que son debidas a alteraciones monogénicas difícilmente detectables por estudios de cariotipo molecular o cariotipo convencional. Adicionalmente, hay que resaltar que si bien las malformaciones congénitas son o deben ser un dato objetivo, los rasgos dismórficos no lo son, y se prestan a interpretaciones sobre su presencia o ausencia o su intensidad tanto por profesionales como por las propias familias de los pacientes.

Cuando analizamos los pacientes de nuestra serie no sorprende que la mayoría de ellos un 90.14% presenten retraso mental, que el 50% tengan rasgos dismórficos (un 63,3% si consideramos como dismorfia la micro o la macrocefalia además, denominado en este estudio como *dismorfia plus*) o que un 69,72% de los pacientes presenten algún tipo de malformaciones, presentando el 42,95% de los pacientes las tres alteraciones simultáneamente.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes desde el punto de vista clínico, en cuanto a la presencia o ausencia de retraso mental, *dismorfias plus* y malformaciones congénitas y la posibilidad de tener alteraciones en el array CGH. Consideramos que esto puede ser debido al tamaño y características de la muestra y por tanto no podemos seleccionar una subcohorte de pacientes donde sería más fácil encontrar alteraciones cromosómicas en función de los datos clínicos cuando ya presentan retraso con o sin dismorfias y malformaciones. Es decir, para detectar este 26,05% de pacientes con alteraciones en el array CGH que hemos encontrado debíamos haber cribado, como así se hizo, a todos los pacientes.

En cuanto a las anomalías detectadas, hay que destacar que de los 37 pacientes con array alterado, 29 de ellos, un 78,37 %, presentaron alteraciones ya conocidas como patogénicas o con alta probabilidad de serlo en función de la región cromosómica o los genes alterados, si bien 8 pacientes muestran alteraciones de dudosa significación por lo que no podemos actualmente considerarlos como diagnosticados.

Las alteraciones encontradas consideradas como patológicas vamos a valorarlas en detalle a continuación.

Paciente número 1.

Delección duplicación cromosoma 8.

Varón de 4 años de edad valorado por síndrome polimalformativo.

Segundo hijo de padres sanos no consanguíneos sin otros antecedentes familiares de retraso intelectual o malformaciones congénitas.

Embarazo único. Segunda gestación de 31 semanas de duración, con preeclampsia grave durante la misma. Al nacer precisó reanimación con intubación, oxígeno (FIO₂ 100.0 %). Somatometría al nacimiento: Peso: 1227g, Longitud: 38.0 cm., Perímetro craneal: 27.5 cm.

Al nacer se apreció, una sospecha de catarata congénita con edema corneal que se ha recuperado totalmente y se detectó una malformación cerebral con agenesia casi completa de cuerpo calloso y colpocefalia con dilatación de los ventrículos laterales mediante ecografía cerebral. Además presentaba hipospadias con escroto bífido.

Se realizó una RNM (resonancia nuclear magnética) cerebral que mostró una atrofia cortical con agenesia casi completa de cuerpo calloso y colpocefalia.

Adicionalmente se han realizado: Estudio de delección de Mieller Diecker normal. (liscencefalia sindrómica). Carnitinas y acil carnitinas mediante espectrometría de masas en tándem con resultado normal. Estudio de función hormonal tiroidea normal.

Cariotipo normal. Estudio de microdelecciones intersticiales de retraso mental: normales. Estudio cardiológico normal.

Le fue colocada una válvula de derivación ventrículo-peritoneal por hidrocefalia secundaria a las malformaciones cerebrales con buen funcionamiento.

Actualmente presenta una sedestación inconstante pero requiere apoyo habitualmente. No se pone en pie. Va reptando apoyado en el glúteo.

No necesita medicación alguna actualmente. No epilepsia. No habla pero oye bien.

A la exploración clínica destaca:

Plagiocefalia importante con aplanamiento occipital derecho. Hipotonía axial, con sedestación inconstante pero es capaz de reptar con el glúteo. Aceptable relación con el entorno. Hipospadias en la raíz del pene. Surcos longitudinales en la planta de los pies. Trigonocefalia. Retracción de ambos primeros dedos de los pies. Espasticidad en miembros inferiores y escaso panículo adiposo.

Se realizó un cariotipo molecular (array CGH) que mostró una **delección 8p23.3-pter de 6,6 Mb y duplicación de 18 Mb en 8p23.1p-p12** que había pasado inadvertida en el cariotipo de bandas G realizado tras el nacimiento.

Esta alteración de delección-duplicación del cromosoma 8 ha sido ya reportada como patológica en diversas ocasiones y es conocida por ser fuente de retraso mental, dismorfias y anomalías congénitas múltiples, siendo además sugestiva de una inversión paracéntrica en el brazo corto del cromosoma 8 de uno de los progenitores.

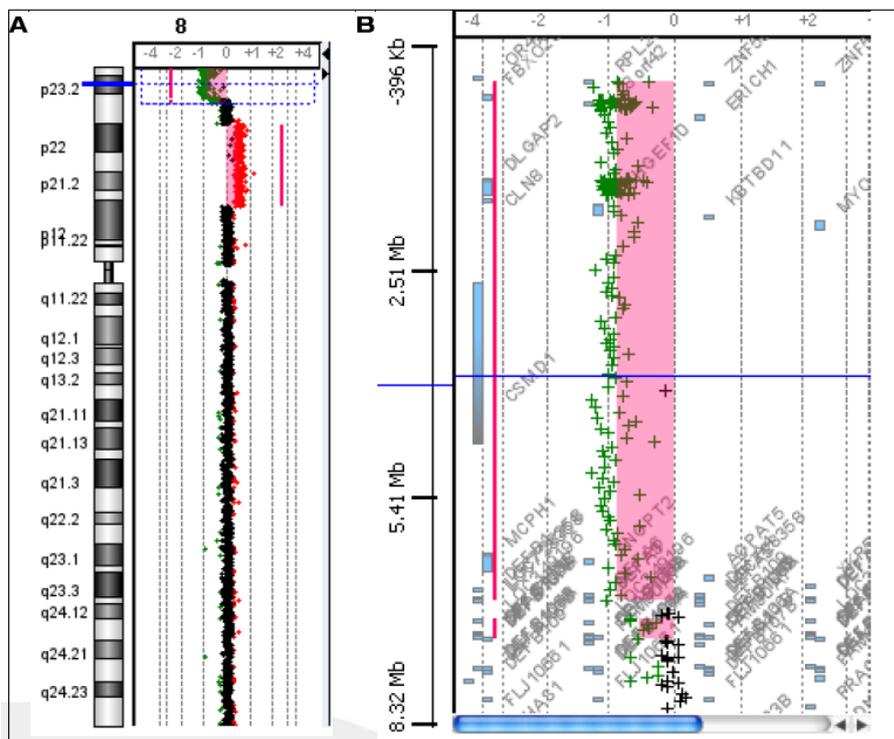
Presenta una incidencia estimada de uno entre 10-30.000 recién nacidos en la población general. Las manifestaciones clínicas ¹⁵⁻¹⁷ incluyen retraso intelectual de moderado a severo, anomalías faciales específicas y malformaciones del sistema nervioso central como la hipoplasia /agenesia del cuerpo calloso (80%); escoliosis y cifosis (60%), hipotonía (66%) y malformaciones congénitas (25%). Consta generalmente de una delección distal a la región 8p23 seguida de un segmento intacto y de una duplicación invertida de longitud variable. Estas recombinaciones se producen generalmente en dos clusters de genes de receptores olfativos o repeticiones de defensinas (ORDRs) en los puntos de corte. Esta zona polimórfica invertida a nivel 8p23 aumenta la susceptibilidad para las recombinaciones a nivel 8p ¹⁸⁻²⁰.

En nuestro caso, la porción deleccionada a nivel 8p23 coincide en su lugar de inicio con la zona habitualmente alterada en la mayoría de los pacientes, mientras que la porción duplicada mas distalmente, de 18 Mb es algo menor a la habitualmente reportada en la mayoría de los pacientes que suele ser de entre 20 y 31 Mb de longitud ¹⁴.

Las características clínicas del paciente son coincidentes a su vez con las reportadas en la revisión de García Santiago et al 2015 ¹⁴, añadiéndose a la misma en los pies, unas estrías longitudinales que suelen encontrarse también en las trisomías en mosaico del cromosoma 8 ¹⁶. Si bien tanto el retraso intelectual como las malformaciones cerebrales son muy frecuentes en estos pacientes, las alteraciones genitales (hipospadias) que presenta, no consta como reportadas previamente.

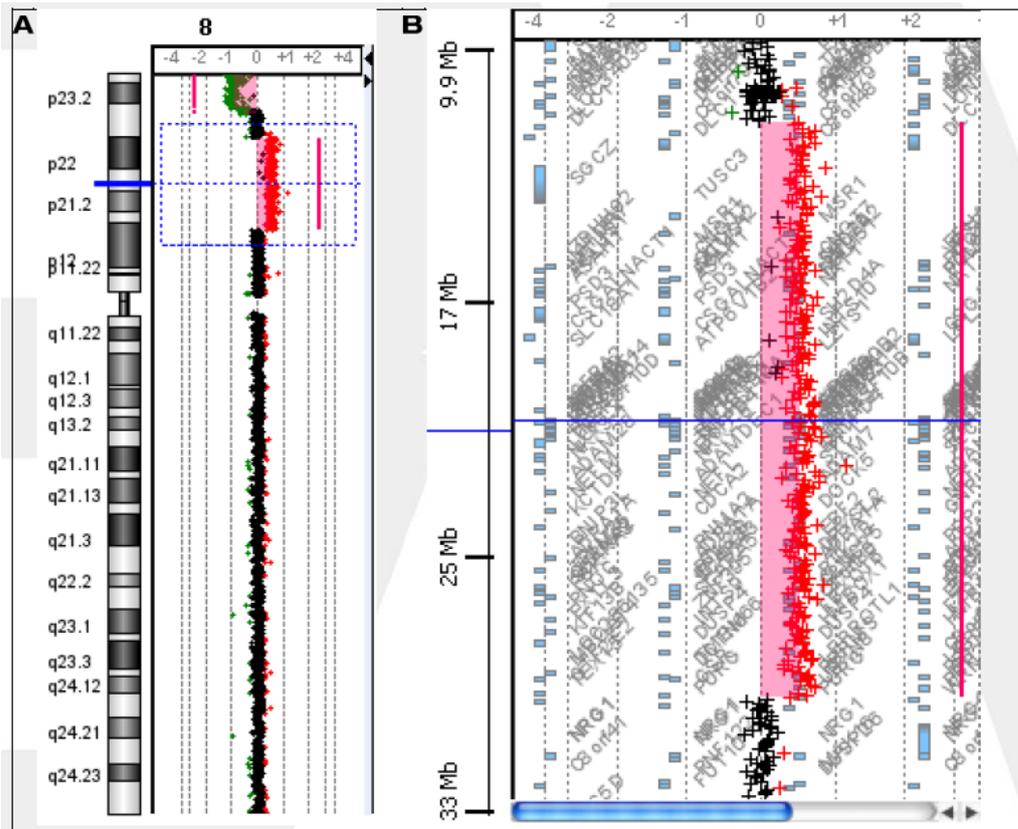
Figura1a.

Paciente número 1.



Detalle de la delección en el cromosoma 8. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la delección.

Figura 1b. Paciente número 1.



Detalle de la duplicación en el cromosoma 8. *A.* Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. *B.* Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Paciente número 2.

Delección 9q34, síndrome de Kleefstra.

Mujer de seis años de edad en seguimiento por retraso psicomotor y trastorno del espectro autista asociado.

Primera hija de padres sanos no consanguíneos sin antecedentes familiares de retraso mental.

Embarazo controlado, bien tolerado. Parto a las 39 semanas con peso al nacer de 2.650g, Talla 46,5 cm, PC 31,5 cm. (talla corta al nacer y microcefalia).

En el periodo neonatal se detectó una comunicación interventricular perimembranosa pequeña que cerró espontáneamente.

Ecografías abdominales normales.

Tiene realizados y normales cariotipo 46 XX de bandas G y estudio específico de síndrome de Williams Beuren.

Desarrollo psicomotor con sostén cefálico 2-3 meses, sedestación con 7 meses y deambulación con 19 meses.

Recibió atención temprana y posteriormente seguimiento en una unidad de salud mental infantil por trastornos de comportamiento compatibles con trastorno del espectro autista.

No ha presentado epilepsia.

Trastorno asociado del lenguaje, que es escaso pero dice palabras y frases cortas. Escolarizada en aula específica, recibe tratamiento con risperidona y controla esfínteres.

Clínicamente presenta microcefalia con trigonocefalia. Labios algo gruesos. Persistencia de almohadillas fetales en los dedos de las manos. Escaso lenguaje expresivo. Sin focalidad neurológica. Sin masas ni megalias. Sin otras alteraciones relevantes.

Se realizó un cariotipo molecular que detectó una **delección de la citobanda 9q34.3 de 862 Kb**, que contiene los genes NOXA1, NELF; PNPLA7, MRPL41, WDR85, ZMYD19, EHMT1, CACNA1B, compatible con síndrome de Kleefstra y confirmado mediante estudio de FISH.

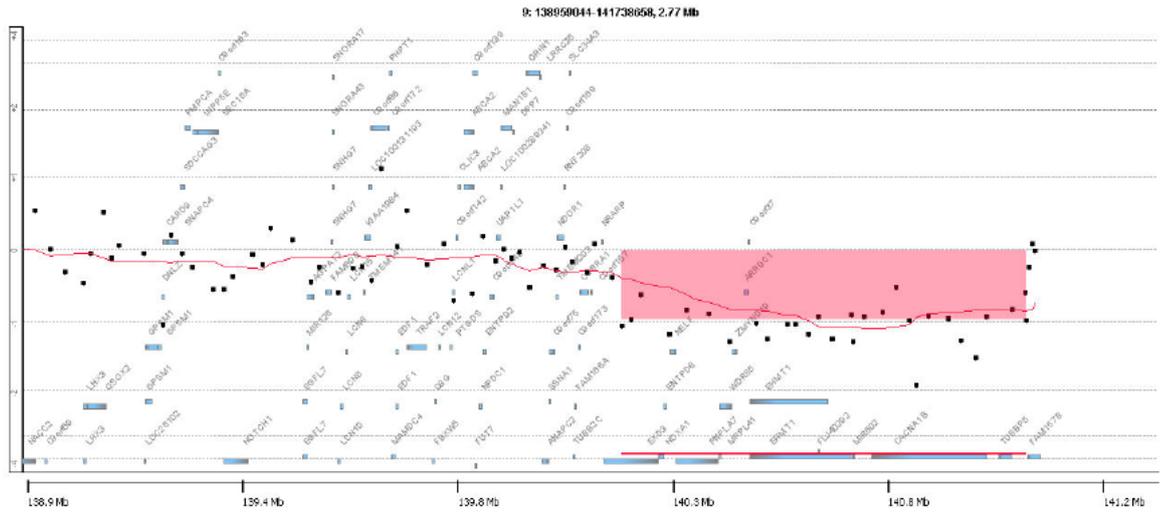
Este síndrome de retraso mental y trastorno autista tiene como principal responsable de sus manifestaciones clínica al gen EHMT1, completamente deleccionado en esta paciente. En el trabajo publicado por Kleefstra et al en 2009, donde se comparan paciente con delecciones de distinto tamaño de la región crítica con otros con mutaciones puntuales de la misma, se demuestra que el tamaño de la delección no es tan importante para la caracterización del fenotipo como la alteración del propio EHMT1²¹⁻²³.

Las alteraciones principales relacionadas²¹⁻²³ son el retraso mental con hipotonía en el

periodo de lactante, trastornos de espectro autista, tendencia a la obesidad, cardiopatía congénita variable en un tercio de los casos y anomalías faciales características, como la frente prominente, hipoplasia medio facial, labio inferior evertido, o sinofridia. Si bien es frecuente un alto peso al nacimiento, nuestra paciente no lo presentaba así como la epilepsia, también ausente en nuestro caso.

Figura 2.

Detalle de la delección del cromosoma 9q34 encontrada en el paciente número 2.



Paciente número 3.

Delección 9q33.3-q34.11.

Varón de 14 años afecto de encefalopatía epiléptica de difícil control a pesar de contar con varios tratamientos antiepilépticos.

No presenta antecedentes personales de retraso mental.

Presenta además una agenesia cuerpo calloso, con hipoplasia de vermix cerebeloso y atrofia cortical frontotemporal y retraso psicomotor con estereotipias asociadas. No anda aunque está en proceso de conseguir la bipedestación.

El cariotipo de sangre periférica presentó un resultado normal.

Se realizó un cariotipo molecular en el que destaca la presencia de una **delección a nivel 9q33.3-q34.11 de 1,4 Mb** que afecta a los genes STXBP1 y SPTAN1 asociados a encefalopatía epiléptica infantil temprana²⁴⁻²⁶. Adicionalmente también se ha visto afectado el gen ENG, asociado al síndrome de Rendu-Osler-Weber, trastorno de la angiogénesis que puede dar lugar a telangiectasias y fístulas arteriovenosas por todo el organismo.

Además de esta delección considerada patogénica, el paciente presentaba otras expresadas en la siguiente tabla que carecen de significado clínico o no contienen genes, por lo que no se consideran de relevancia clínica en este caso.

Figura 3.

Alteraciones cromosómicas encontradas en el paciente número 3.

Tipo de cambio	Localización cromosómica	Coordenadas genómicas	Tamaño (Mb)	Genes contenidos en la zona	Tipo de CNV
Duplicación	2q14.3	chr2: 123603468-123737054	0.134	-	Sin significado clínico
Duplicación	6p11.2	chr6: 57718238-58110176	0.392	-	Significado clínico incierto
Delección	8p11.23	chr8: 39365946-39490567	0.125	<i>ADAM5P, ADAM3A</i>	Sin significado clínico
Delección	9q33.3-q34.11	chr9: 128995143-130459548	1.464	Ver Anexo-B	Con Significado clínico
Delección	Xp22.33	chrX: 3761569-3863478	0.102	<i>LOC389906</i>	Sin significado clínico
Delección	Xq28	chrX: 153064828-153168166	0.103	<i>OPN1LW, OPN1MW, OPN1MW2, OPN1MW, OPN1MW2, TEX28</i>	Sin significado clínico

*Coordenadas genómicas según el NCBI Human Genome build 36 (hg18)

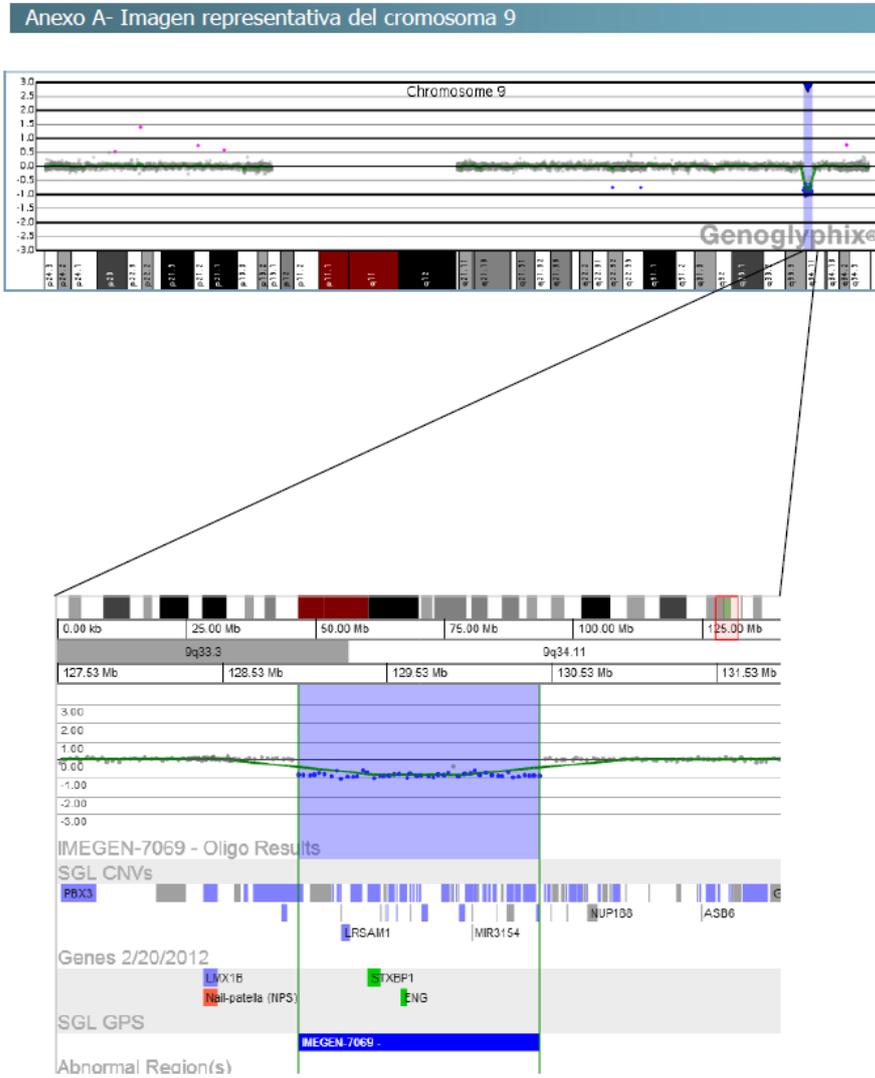
Figura 4.

Genes deleccionados en el paciente número 3.

Anexo B- Genes contenidos en la región 9q33.3-q34.11

RALGPS1	UCSC	ENSEMBL	OMIM	NATF1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
GARNL1	UCSC	ENSEMBL		SLC25A25	UCSC	ENSEMBL	OMIM
SLC29A1	UCSC	ENSEMBL	OMIM	LOC100289015	UCSC	ENSEMBL	
ZNF74	UCSC	ENSEMBL	OMIM	PTGES1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
RP111	UCSC	ENSEMBL	OMIM	LOC989791	UCSC	ENSEMBL	
SNORA65	UCSC	ENSEMBL		LCV1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
TRSAM1	UCSC	ENSEMBL	OMIM	C9orf116	UCSC	ENSEMBL	
FAM129B	UCSC	ENSEMBL	OMIM	GTZ1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
STXBP1	UCSC	ENSEMBL	OMIM	DNM1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
MIR3911	UCSC	ENSEMBL		MIR199E	UCSC	ENSEMBL	
C9orf117	UCSC	ENSEMBL		MIR3154	UCSC	ENSEMBL	
PTRH1	UCSC	ENSEMBL		GOLGA7	UCSC	ENSEMBL	OMIM
TTC16	UCSC	ENSEMBL		C9orf119	UCSC	ENSEMBL	
TOR2A	UCSC	ENSEMBL	OMIM	TRUP2	UCSC	ENSEMBL	OMIM
SH2D3C	UCSC	ENSEMBL	OMIM	COO4	UCSC	ENSEMBL	OMIM
MIR2861	UCSC	ENSEMBL	OMIM	SLC27A4	UCSC	ENSEMBL	OMIM
CDKG	UCSC	ENSEMBL	OMIM	URM1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
EPGS	UCSC	ENSEMBL	OMIM	MIR219-2	UCSC	ENSEMBL	
ENG	UCSC	ENSEMBL	OMIM	MIR2964A	UCSC	ENSEMBL	
AK1	UCSC	ENSEMBL	OMIM	CERCAM	UCSC	ENSEMBL	
MIR4672	UCSC	ENSEMBL		ODF2	UCSC	ENSEMBL	OMIM
ST6GALNAC1	UCSC	ENSEMBL	OMIM	ODF2	UCSC	ENSEMBL	
ST6GALNAC2	UCSC	ENSEMBL	OMIM	SLB1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
DIP5K1L1	UCSC	ENSEMBL	OMIM	SPTAN1	UCSC	ENSEMBL	OMIM
DPM2	UCSC	ENSEMBL	OMIM	WDR34	UCSC	ENSEMBL	OMIM
FAM102A	UCSC	ENSEMBL	OMIM				

Figura 5.
Detalle de la alteración cromosómica del paciente número 3.



Paciente número 4.

Duplicación 10q-Delección 11q.

Lactante mujer de 7 meses remitida para valoración por hipotonía y dismorfias.

Hija única de padres sanos no consanguíneos.

Tía (rama materna) con encefalopatía congénita de causa desconocida.

Durante la gestación se detectó una arteria umbilical única y polihidramnios.

Parto a las 39 semanas, con peso adecuado a edad gestacional. Apgar: 6-9

Detectado tras el nacimiento un ductus arterioso permeable y un foramen oval permeable, así como un quiste del septum pelucidum por ecografía transfontanelar.

Se realizaron además:

Ecografía renal, CPK y RMN cerebral: normales.

Durante el periodo de lactante presentó una escoliosis congénita, sin hemivértebras pero con rotación vertebral dorsolumbar, con RMN de columna que mostraba escoliosis de doble convexidad.

Cariotipo de bandas G no mostró anomalías ni el MLPA para microdelecciones frecuentes de retraso mental.

A la exploración presentaba una adecuada interacción con el entorno, llanto fuerte, ojos oblicuos hacia abajo, filtrum alargado, paladar ojival, boca algo pequeña, con ligera hipotonía axial con buen tono de miembros, sin contracturas articulares ni fasciculaciones linguales, pero sí con discreta hipomimia facial. Reflejos musculares profundos presentes y simétricos y sostén cefálico con ligera caída hacia la izquierda, sin sedestación estable. Presenta dificultad para control de tronco. Balbucea y no tiene trastornos de deglución.

Se realizó un cariotipo molecular que mostró una **duplicación en 10q26.11 - q26.3 de 13,822 Mb** (chr10:121612491 - 135434178) y una **delección en 11q24.3 - q25 de 6,263 Mb** (chr11:128605795 - 134868407).

La duplicación detectada en 10q26.11 - q26.3 se relaciona con el síndrome de trisomía distal en 10q²⁷⁻²⁸. Es un síndrome raro pero bien definido, caracterizado por retraso mental, apariencia dismórfica característica, retraso del crecimiento, y en ocasiones, anomalías cardíacas, renales y oculares. El fenotipo es más severo en función del área duplicada.

Las delecciones terminales en 11q se asocian al síndrome de Jacobsen²⁹⁻³¹, que se caracteriza por retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor, y rasgos dismórficos característicos que incluyen deformidades del cráneo, hipertelorismo, ptosis, coloboma, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicanto, nariz corto, y con puente ancho, boca con forma de v y orejas pequeñas, de implantación baja y rotadas

hacia atrás. Suele aparecer algún tipo de anomalía en la función de las plaquetas, trombocitopenia o pancitopenia, y malformaciones en corazón, riñón, tracto gastrointestinal, geniales, sistema nervioso central y esqueleto, además de problemas oculares, de oído, inmunológicos y hormonales.

La detección en un mismo paciente de una delección y una duplicación es muy sugestivo de encontrarnos ante una traslocación desequilibrada que pudiera tener origen familiar y que debe ser estudiada mediante técnicas complementarias al array o al cariotipo convencional ya que una traslocación en equilibrio no puede detectarse mediante array y el cariotipo convencional no detecta anomalías que tienen pequeño tamaño. En este caso además la presencia de una hermana de la madre con retraso intelectual congénito de causa desconocida es muy sugestiva de esta situación.

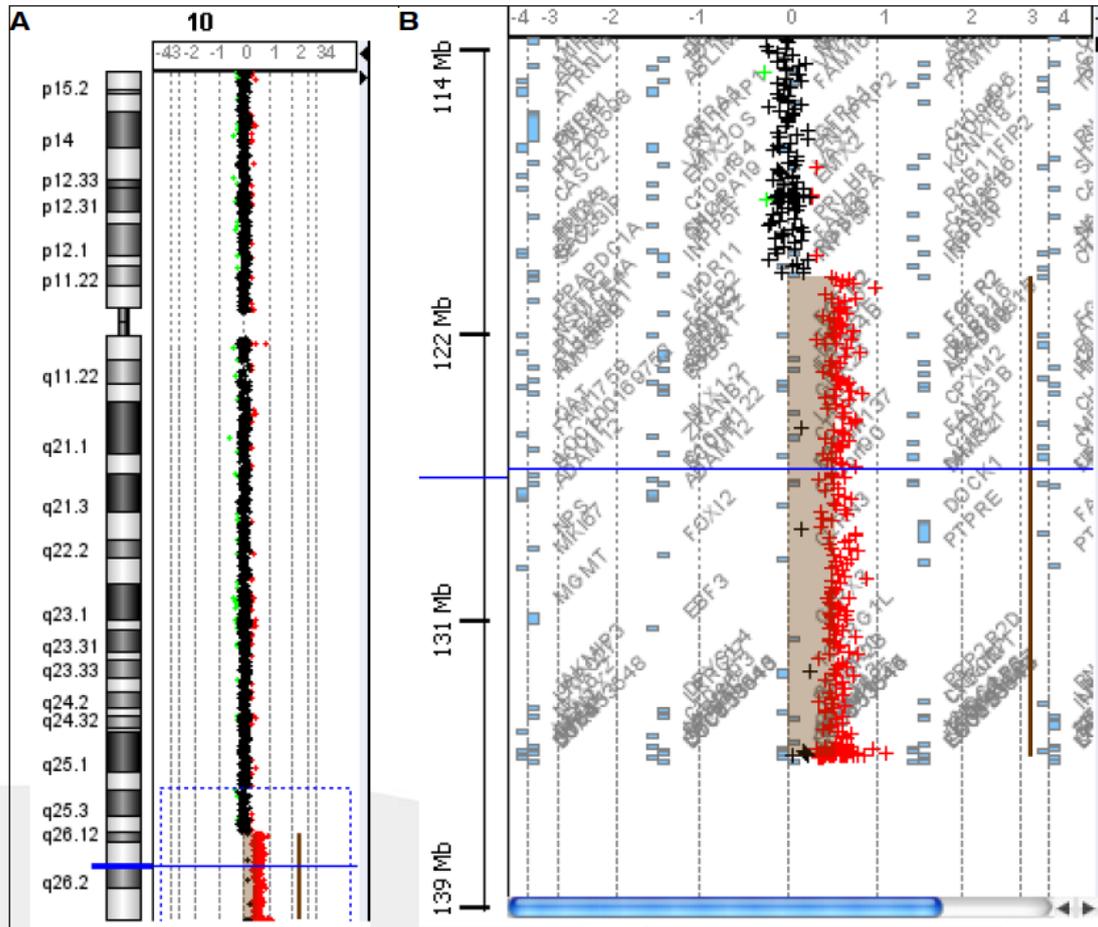
Se realizó por tanto un estudio de FISH que mostró un cariotipo femenino portador de una translocación subtelomérica desequilibrada entre un cromosoma del par 10 y un cromosoma del par 11, de origen materno.

46,XX.ish der (11) t (10;11) (q26.11;q24.3) mat (D10S2290+, D11S1037- ;D11S1037-D10S2290+)

Figura 6a.

Alteraciones cromosómicas detectadas en el paciente número 4.

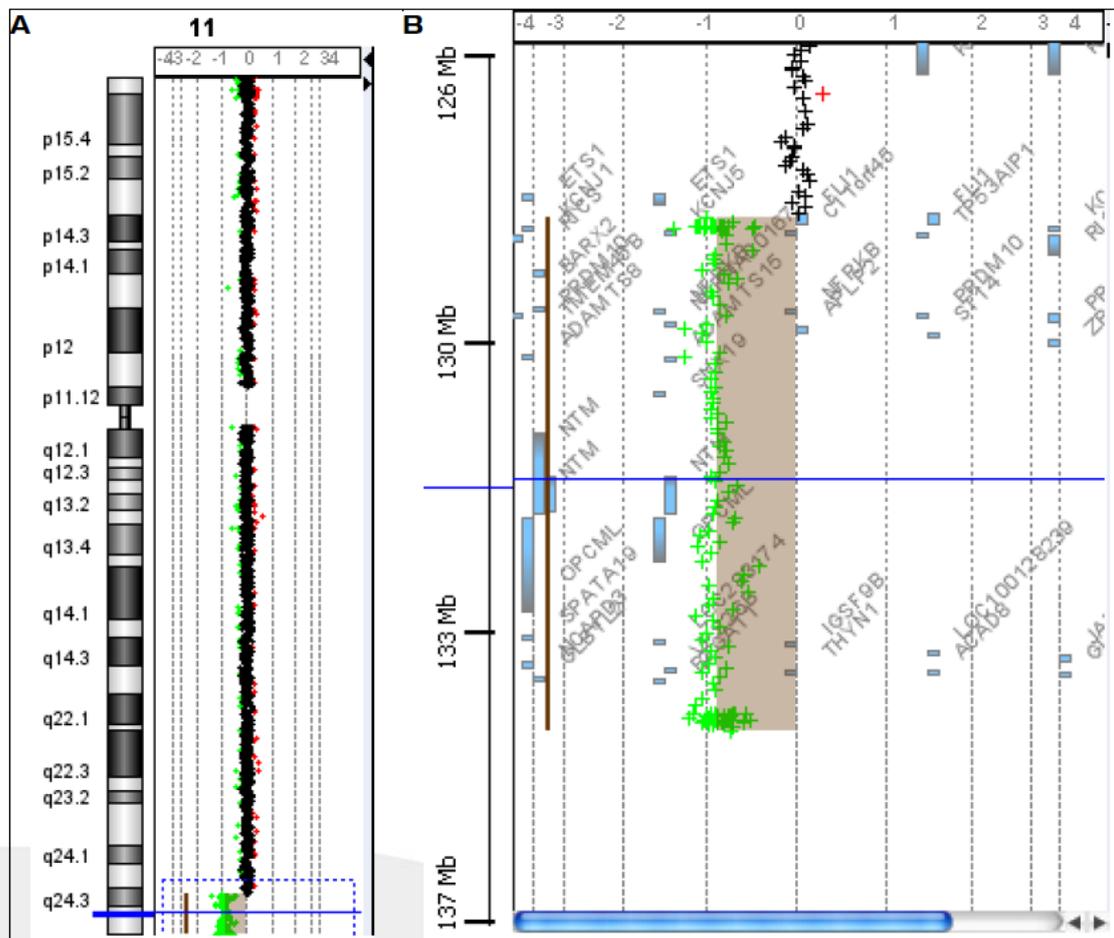
DETALLE DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS



Detalle de la duplicación en el cromosoma 10. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Figura 6b.

Alteraciones cromosómicas detectadas en el paciente número 4.



Detalle de la deleción en el cromosoma 11. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la deleción.

Figura 7.

Detalle de los genes alterados por la deleción y la duplicación en el paciente número 4.

Posición	Ins/Del	Posición Molecular	Tamaño (Mb)	Genes
10q26.11 - q26.3	Ins	chr10:121612491-135434178	13,822	Múltiples genes afectados
11q24.3 - q25	Del	chr11:128605795-134868407	6,263	FLI1, KCN1, KCN5, C11orf45, TP53AIP1, RICS, BAX2, TMEM45B, NFRKB, PRDM10, NCRNA00167, APLP2, ST14, ZBTB44, ADAMTS8, ADAMTS15, SNX19, NTM, OPCML, SPATA19, LOC283174, IGSF9B, LOC100128239, JAM3, NCAPD3, VPS26B, THYN1, ACAD8, GLB1L3, GLB1L2, B3GAT1

Descripción de las regiones que presentan alteraciones de número de copia.

Paciente número 5.

Delección 2p duplicación 3p.

Mujer de 6 años enviada para valoración por retraso intelectual y dismorfias.

Hermana menor sana.

Padres sanos no consanguíneos.

No presentan otros antecedentes familiares de retraso mental ni malformaciones congénitas, ni abortos.

Ingreso tras el nacimiento en Neonatología y posteriormente en seguimiento por neuropediatría por retraso del desarrollo intelectual.

Tiene realizados y normales: RNM cerebral, electromiograma, y enzimas musculares.

Convulsiones febriles en tratamiento con ácido valproico en la primera infancia que ya no requiere.

Comunicación interauricular y foramen oval permeable cerrados espontáneamente.

Prenatalmente ya se notaba la madre menor movilidad en la niña.

Carnitinas y acilcarnitias y aminoácidos normales por espectrometría de masas en tándem.

Cariotipo convencional y microdelecciones intersticiales, normales.

A la exploración no presentaba dismorfias específicas salvo una facies redondeada sin malformaciones evidentes, con dedos alargados hacia la punta.

No anda sola, pero sí algo de la mano. Dice alguna palabra ocasional de forma aislada y no controla esfínteres.

Se realizó un array CGH que mostró una **delección en 2q37.1 - q37.3 de 7,753 Mb** (chr2:235254486 - 243007359) y una **duplicación en 3p26.3 - p25.3 de 10,216 Mb** (chr3:93949 - 10309577) así como una **duplicación en 7p21.3 de 0,281 Mb** (chr7:10940337 - 11221269).

La delección en 2q37.1-q37.3 encontrada en el paciente se relaciona el síndrome de monosomía 2q37, que se caracteriza por retraso mental y rasgos dismórficos faciales. Pueden aparecer anomalías congénitas cardíacas, obesidad, autismo, epilepsia y anomalías urogenitales ³²⁻³⁴.

La duplicación detectada en 3p26.3 - p25.3 se relaciona ^{35,36} con el síndrome de trisomía parcial en 3p. Los pacientes con este síndrome presentan retraso psicomotor, microcefalia, cardiopatías congénitas, anomalías urogenitales y rasgos dismórficos (micro o retrognatia, frente abombada, rostro cuadrado, hipertelorismo, filtro largo, comisuras labiales hacia abajo, paladar y labios hendidos, labios evertidos, cuello corto).

La duplicación detectada en 7p21.3 no aparece reportada en las bases de datos como polimorfismo de número de copia, ni asociada a patología. En la literatura aparece descrita una duplicación solapante ³⁷, afectando a los mismos genes (chr7:10358477 - 11060110) en un feto con malformación de Dandy-Walker, rasgos dismórficos (hipertelorismo y puente nasal bajo), cardiopatía, pie varo, crecimiento fetal retardado

e hidramnios. Afecta a los genes *NDUFA4* y *PHF12*, que tienen alta expresión en el cerebro y se han propuesto como candidatos para la malformación de Dandy-Walker.

*NDUFA4*³⁸ se ha propuesto como un gen candidato para formar parte del citocromo C oxidasa y su insuficiencia podría contribuir a una disfunción mitocondrial acompañante. No obstante, no está claro el papel de esta alteración del cromosoma 7 en la patología de la niña al tratarse de una zona duplicada.

En este caso, la presencia simultánea de una delección y una duplicación subteloméricas en un mismo paciente obligan a descartar la presencia de una traslocación equilibrada en uno de los padres, ya que el riesgo de desequilibrarse en futuras gestaciones puede ser alto y detectable mediante estudios específicos de amniocentesis o diagnóstico genético pregestacional. El estudio familiar mediante FISH indica que el padre es portador de una traslocación 2p-3p en equilibrio.

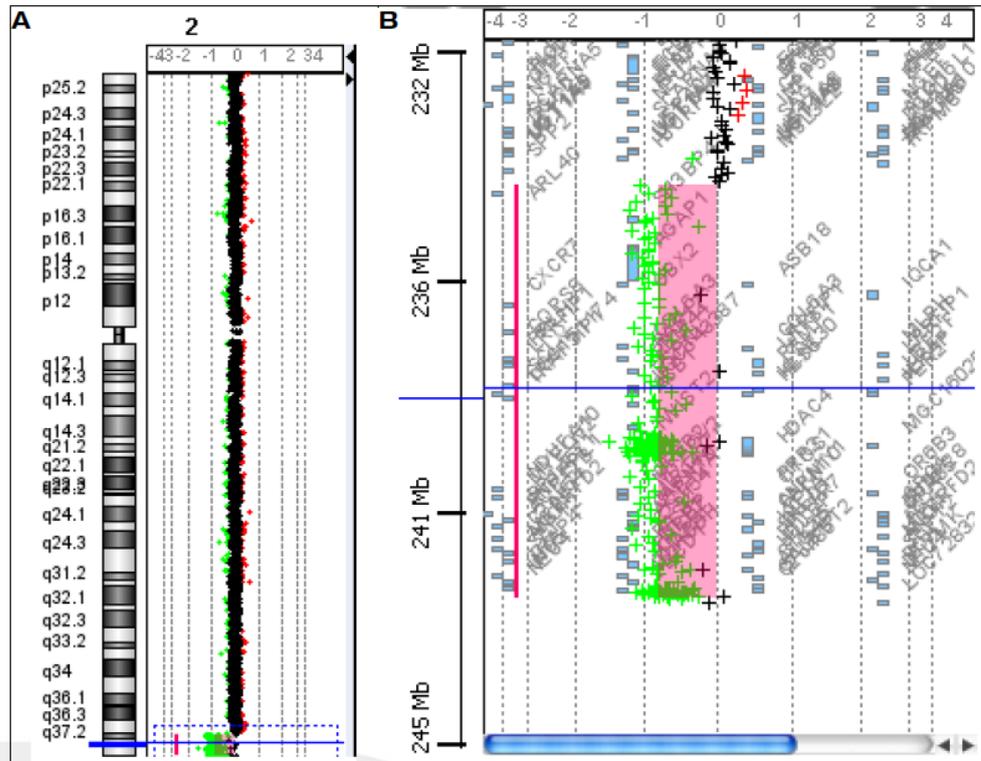
Desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas de la paciente, llama la atención que, a pesar de la presencia de dos alteraciones cromosómicas habitualmente relacionadas con dismorfias faciales y malformaciones congénitas, la paciente no se caracteriza por presentar unas dismorfias específicas ni graves anomalías congénitas, siendo la discapacidad intelectual severa el principal síntoma de afectación clínica que esta niña presenta.

Además presenta una duplicación adicional afectando fundamentalmente a genes de expresión en el sistema nervioso central, si bien la paciente no presenta malformaciones a este nivel.

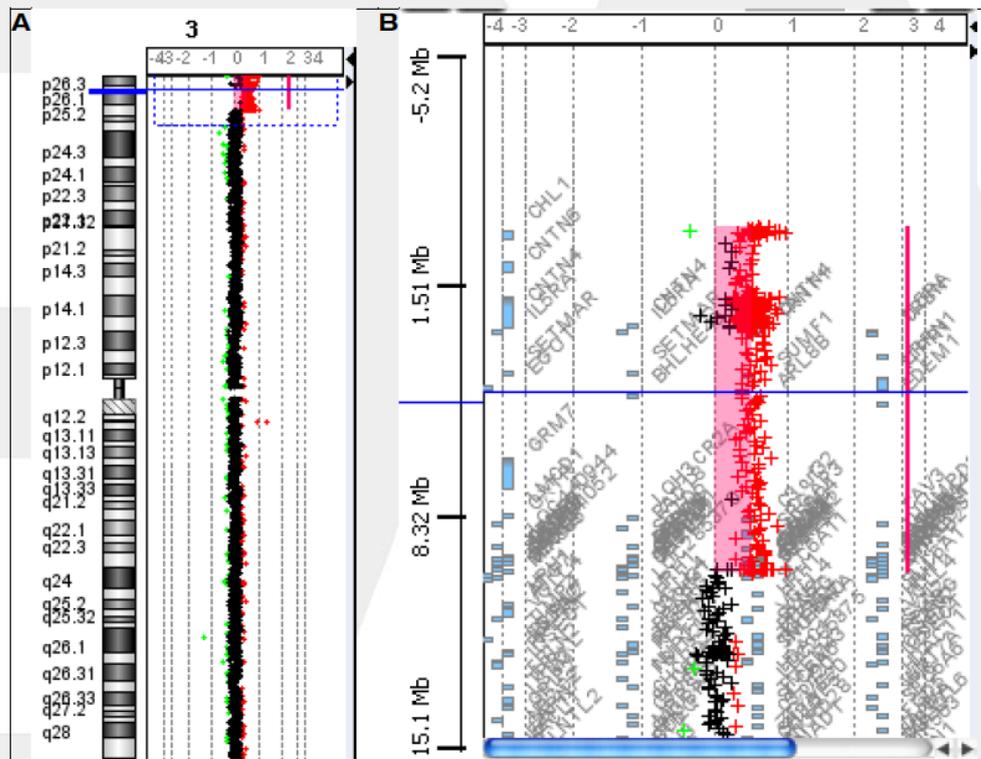
Figuras 8a y 8b.

Detalle de las alteraciones cromosómicas presentes en el paciente número 5.

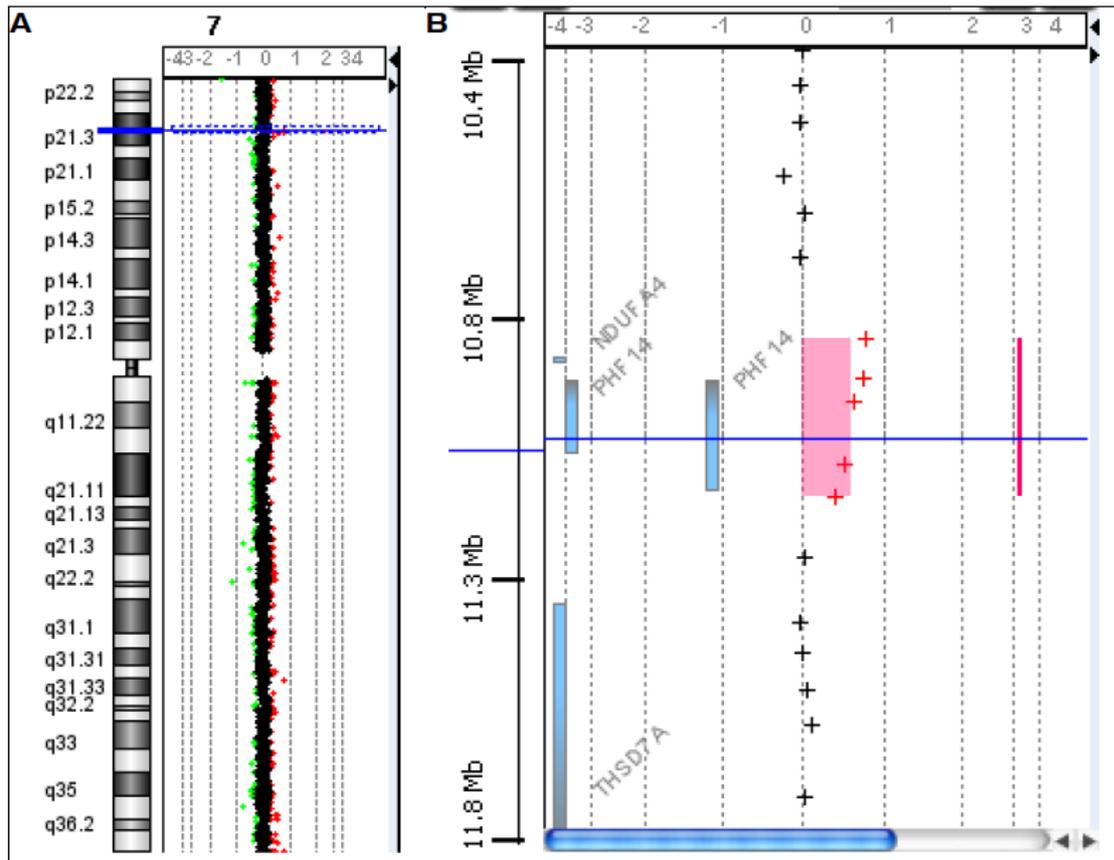
DETALLE DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS



Detalle de la deleción en el cromosoma 3. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la deleción.



Detalle de la duplicación en el cromosoma 3. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la duplicación.



Detalle de la duplicación en el cromosoma 7. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Figura 9.

Detalle de los genes alterados en la paciente número 5.

Posición	Ins/Del	Posición Molecular	Tamaño (Mb)	Genes	Clasificación*
2q37.1 - q37.3	Del	chr2:235254486-243007359	7,753	Múltiples genes afectados	Patológica
3p26.3 - p25.3	Ins	chr3:93949-10309577	10,216	Múltiples genes afectados	Patológica
7p21.3	Ins	chr7:10940337-11221269	0,281	NDUFA4, PHF14	Probablemente patológica
13q21.1	Del	chr13:56091877-56302502	0,211	Sin genes conocidos	Probablemente benigna

Descripción de las regiones que presentan alteraciones de número de copia.

Paciente número 6.

Delección 9q33 en un paciente con una inversión paracéntrica del cromosoma 9.

Varón de 6 años en seguimiento por retraso psicomotor, y rasgos dismórficos leves.

Segundo hijo de padres no consanguíneos. Hermana mayor sana.

Abuela materna con síndrome de Lynch con mutación positiva en heterocigosis, fallecida.

Madre portadora de enfermedad de Lynch.

Retraso psicomotor leve con deambulación con 19-20 meses y retraso del lenguaje, por el que acude a atención temprana y logopedia y por el que tiene reconocida una minusvalía del 33 % de causa psíquica.

Debido a ello se realizó un cariotipo que detectó una inversión paracéntrica entre las regiones 9q31 y 9q34.2. El cariotipo en los padres fue normal.

Además presentó una hernia umbilical e inguinal que fue intervenida sin complicaciones. En el colegio requiere apoyo escolar que le permite estar bien escolarizado, sólo con cierto desfase.

A la exploración presenta, Peso: 24 kg (P43, -0,18DE). Talla: 122 cm (P43, -0,17DE). PC: 50.5 cm (P5, -1,69DE).

Rasgos dismórficos leves consistentes en nariz algo porruda. Fisuras palpebrales hacia abajo. Cejas circunflejas y pobladas.

No presenta otras dificultades malformativas o dismórficas reseñables ni otras alteraciones asociadas.

Debido a la presencia de la inversión cromosómica y al ser su origen de novo por no presentarla los padres se procedió a realizar un cariotipo molecular (array CGH) para la caracterización de los puntos de corte, encontrándose, **una delección en 9q31.2 de 0,609 Mb** (chr9:109043795 - 109653113) **y otra delección en 9q33.1 - q33.2 de 1,769 Mb** (chr9:122105945 - 123874732), que se corresponden con los puntos de corte de inversión paracéntrica.

La delección detectada en 9q33.1 - q33.2 se encuentra contenida en una región relacionada con patología. Las delecciones intersticiales en 9q son poco frecuentes, y los puntos de corte varían a lo largo de las citobandas 9q21 a 9q34, y en algunos casos no aparecen bien definidos. No hay definido un fenotipo común en los pacientes con delecciones intersticiales en 9q, aunque hay características comunes como retraso madurativo, retraso del habla, orejas malformadas, además de estatura baja, pterigium colli, rasgos dismórficos, paladar estrecho con el velo del paladar en forma de V invertida, dedos afilados, y metacarpo del quinto dedo corto en función de las zonas afectadas.

La delección detectada en el paciente es más pequeña que las reportadas en la literatura, pero contiene al gen CDK5RAP2, que se ha relacionado con microcefalia ^{39,40}.

Es precisamente la zona delecionada que afecta al gen CDK5RAP2 la que consideramos más interesante como responsable de las alteraciones presentes en este paciente, especialmente por su relación con la microcefalia autosómico recesiva (AR) tipo 5. Habitualmente este gen suele estar alterado por afectación de sus dos alelos dando lugar a una microcefalia no sindrómica AR ^{41,42}. Sin embargo, en este paciente se encuentra delecionado sólo un alelo. Desconocemos aún si el alelo homólogo presenta una alteración en su secuenciación que pueda contribuir al fenotipo que el niño presenta o simplemente es su haploinsuficiencia, asociada a la inversión del propio cromosoma 9 o a otros genes también delecionados los que condicionan las alteraciones que el niño padece.

Desde el punto de vista citogenético se procedió a tratar de definir el reordenamiento ocurrido en el cromosoma 9:

Todas las metafases analizadas presentan 46 cromosomas. Se ha observado una inversión paracéntrica entre las regiones 9q31 y 9q34.2.

El análisis mediante hibridación in situ fluorescente con la sonda LSI ASS-ABL, localizada en 9q34.1, es compatible con un punto de rotura proximal a este locus. El estudio con la sonda subtelomérica D9S325, localizada en 9qter, es compatible con una dotación y localización normal.

Este resultado implica que el punto de corte se sitúa proximal al locus D9S325. En consecuencia, este estudio implica que el punto de corte proximal incluye al locus ASS-ABL y que el punto de corte distal no incluye al locus D9S325, por lo que no existe traslocación de material genético del cromosoma 9 fuera del mismo, confirmando que se trata de una inversión paracéntrica.

Figura 10.

Detalle de los genes alterados en el paciente número 6.

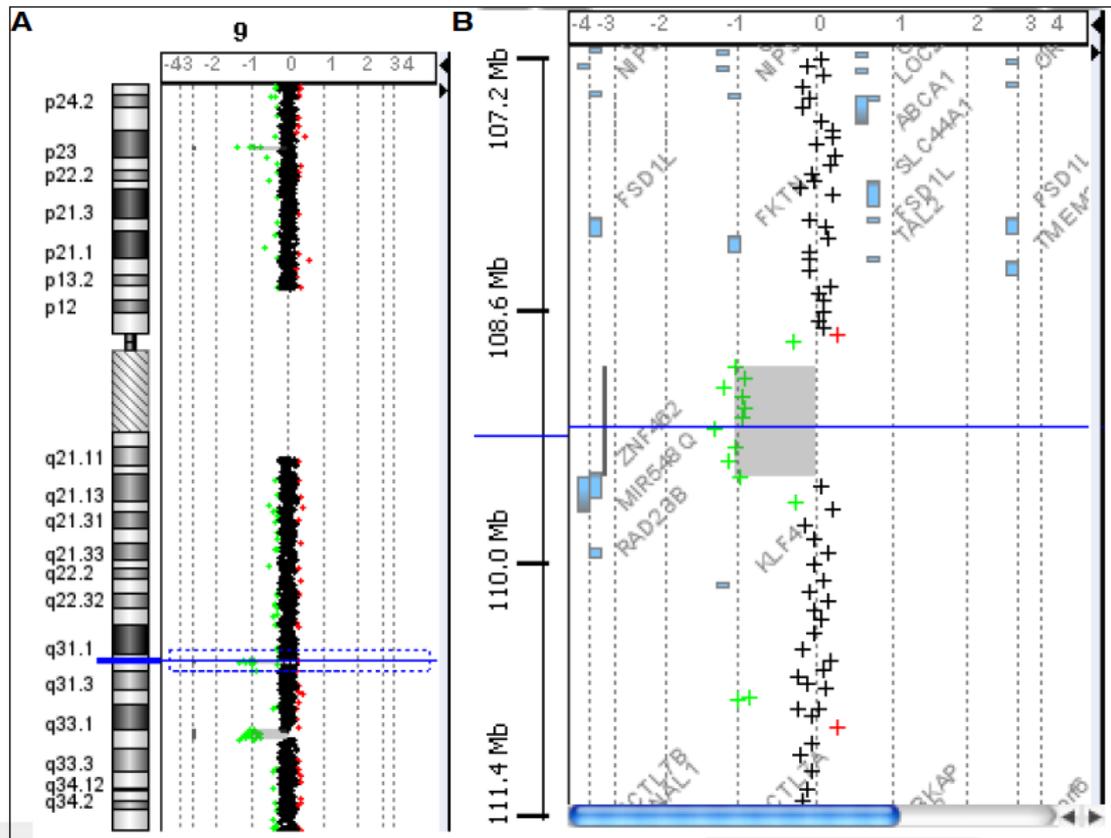
Posición	Ins/ Del	Posición Molecular	Tamaño (Mb)	Genes	Clasificación*
9p23	Del	chr9:11868524-12074235	0,206	Sin genes conocidos	Probablemente benigna
9q31.2	Del	chr9:109043795-109653113	0,609	ZNF462	Significación desconocida
9q33.1 - q33.2	Del	chr9:122105945-123874732	1,769	DBC1, MIR147, CDK5RAP2, MEGF9, FBXW2, LOC402377, PSMD5, LOC253039, PHF19, TRAF1, C5, CEP110	Probablemente patológica

Descripción de las regiones que presentan alteraciones de número de copia.

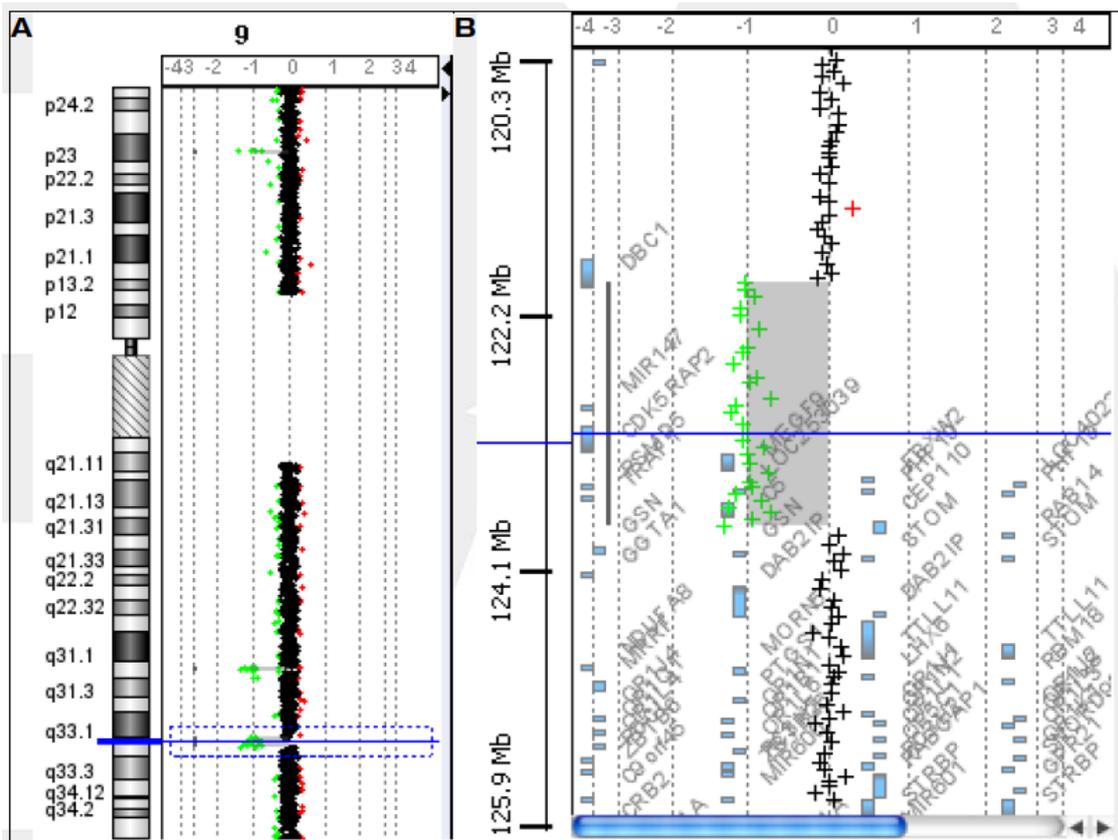
Figura 11.

Detalle de las alteraciones cromosómicas del paciente número 6.

DETALLE DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS



Detalle de la deleción en el cromosoma 9. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la deleción.



Detalle de la deleción en el cromosoma 9. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la deleción.

Paciente número 7.

Duplicación 16p13.3.

Mujer de 9 años de edad afecta desde el nacimiento de retraso psicomotor y dismorfias. Es la primera hija de padres sanos no consanguíneos sin antecedentes familiares de retraso mental o dismorfias.

Desde el nacimiento se detectaron rasgos dismórficos por lo que se realizaron las siguientes pruebas:

Cariotipo y sondas subteloméricas de loci frecuentes para retraso mental normales.

FISH específico para síndrome de Wolf-Hirshhorn (4p-), normal.

RNM cerebral y EEG normal.

Serología TORCH (toxoplasma, rubeola, herpes simple, y cytomegalovirus) normal.

Aminoácidos en sangre y orina y estudio oftalmológico normales.

A la exploración presenta:

Peso: 22.8 kg (P11, -1,23DE). Talla: 131 cm (P27, -0,61DE). IMC: 13.29 kg/m² (P9, -1,34DE).SC: 0.93 m².

Dismorfia craneofacial, con ojos rasgados, trigonocefalia, boca de carpa, orejas de implantación baja. Pectus carinatus. Hoyuelos en los hombros. Nariz ganchuda algo hipoplásica. Pies cavos. Gran inquietud motora.

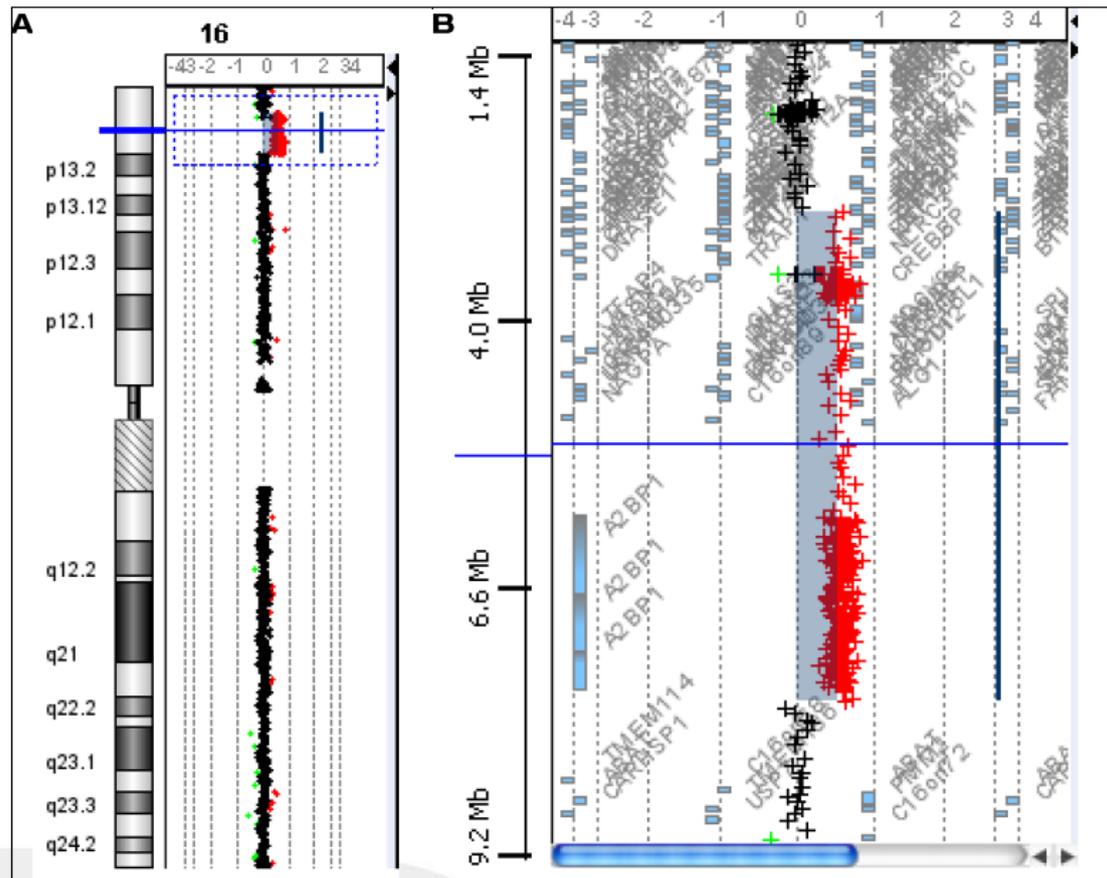
Además presenta una ausencia total del lenguaje y un retraso psicomotor moderado-severo por lo que está escolarizada en un colegio de educación especial. Ha comenzado tratamiento con risperidona a dosis bajas para el control de la inquietud motora y los impulsos.

Se realizó un array CGH que mostró una **duplicación de 4,769 Mb en la región 16p13.3**, que afecta entre otros muchos genes al gen CREEB cuya haploinsuficiencia está relacionada con el síndrome de Rubinstein Taybi ⁴³⁻⁴⁶.

Esta alteración no está presente en sus padres sanos. Dado su tamaño, la ausencia de la misma en sus progenitores y que existen otros pacientes afectados con alteraciones similares debemos concluir que es la responsable de la patología que padece la paciente. Al tratarse de una zona subtelomérica está aún pendiente completar mediante FISH el estudio de los padres.

Adicionalmente presentaba una alteración en 7q11.21 reportada como variación polimórfica de número de copia.

Detalle de la alteración genética detectada en el paciente número 7.



Detalle de la duplicación en el cromosoma 16. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Paciente número 8.

Duplicación 5q12.1.

Varón de 11 años de edad valorado por retraso psicomotor y rasgos dismórficos leves. Segundo hijo de padres sanos no consanguíneos sin antecedentes de retraso mental familiar ni abortos maternos. Hermana mayor sana.

Su gestación y parto fueron normales. Presenta un retraso mental leve-moderado debido al cual se realizaron las siguientes pruebas:

Cariotipo y Prader Willi/Angelman, normales por delección y disomía uniparental.

Estudio genético de síndrome de Williams por MLPA, normal

RNM cerebral y audiometría normal.

Estudio de microdelecciones intersticiales de retraso mental normal.

Estudio de síndrome de X frágil, normal.

Alergia polínica al olivo con bronquitis de repetición en la primera infancia.

Intervenido de criptorquidia con 9 años de edad.

Consiguió la sedestación con 12 meses y el inicio de marcha autónoma con 22 meses. Primeras palabras (bisílabos) con significado con 16-17 meses: CD Brunet Lezine de 85 (RM leve) con 5 años y medio.

Durante su evolución hasta los 11 años ha mejorado el lenguaje, aunque continúa con logopedia. Va en el mismo curso que los niños con adaptación en lengua y matemáticas, con buen rendimiento escolar. Practica deporte frecuentemente.

Valorado por traumatología no han detectado escoliosis con radiografías de columna sin alteraciones. Usa lentes correctoras por astigmatismo e hipermetropía.

A la exploración presenta un peso de 35.5 Kg.(P30) talla de 150.5 cm (P80) y microcefalia de 50 cm (<P3). Facies peculiar que pudiera ser familiar. Sin malformaciones o alteraciones a otros niveles salvo actitud escoliótica izquierda y tendencia a la cifosis dorsal. Testes en bolsa (intervenidos). Pene normal con inicio de vello púbico. Pterigium colli. Miembros largos. Orejas grandes y algo despegadas. Dedos largos. Cierta torpeza motora. Habla aguda y levemente escándida.

Citogenéticamente, se realizó Array CGH, donde se ha detectado una **alteración con duplicación 5q12.1 de 0.272 Mb**, que pudiera ser patológica.

También detectada duplicación Xp22.3, con significación desconocida pero probablemente benigna.

Pendiente del estudio de array a los padres para poder interpretar adecuadamente los hallazgos encontrados.

La duplicación detectada en el paciente en 5q12.1 no aparece reportada en las bases de datos como polimorfismo de número de copia presente en población normal, ni como variante asociada a patología. Afecta parcialmente al gen *KIF2A* (MIM ID *602591), que

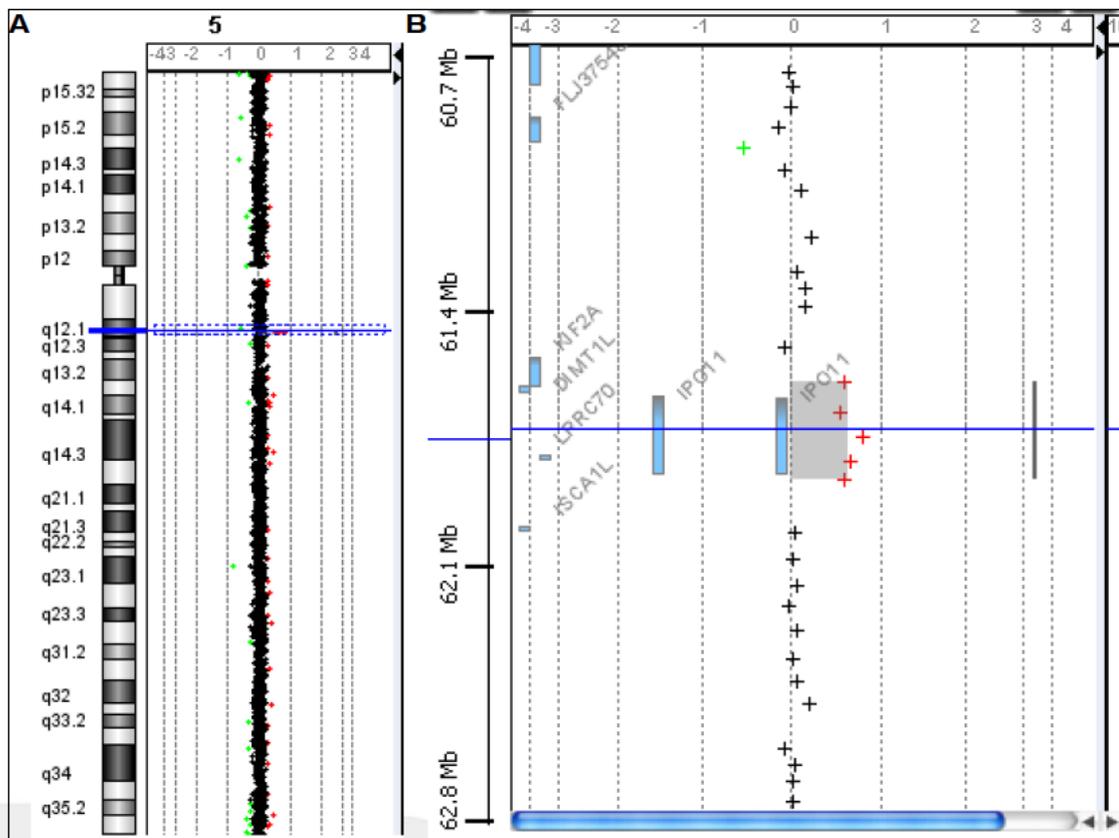
codifica para una proteína de la familia de las kinesinas que se ha relacionado con malformaciones del desarrollo cortical y microcefalia ⁴⁷⁻⁴⁸.

La duplicación detectada en Xp22.31 se encuentra contenida en la región descrita para el síndrome de microduplicación en Xp22.31, aunque no contiene al gen OMIM STS (MIM ID *300747), que se ha propuesto como gen candidato para el fenotipo de los pacientes con este síndrome ⁴⁹.

Figura 13 a.

Detalle de las alteraciones del array CGH en el paciente número 8.

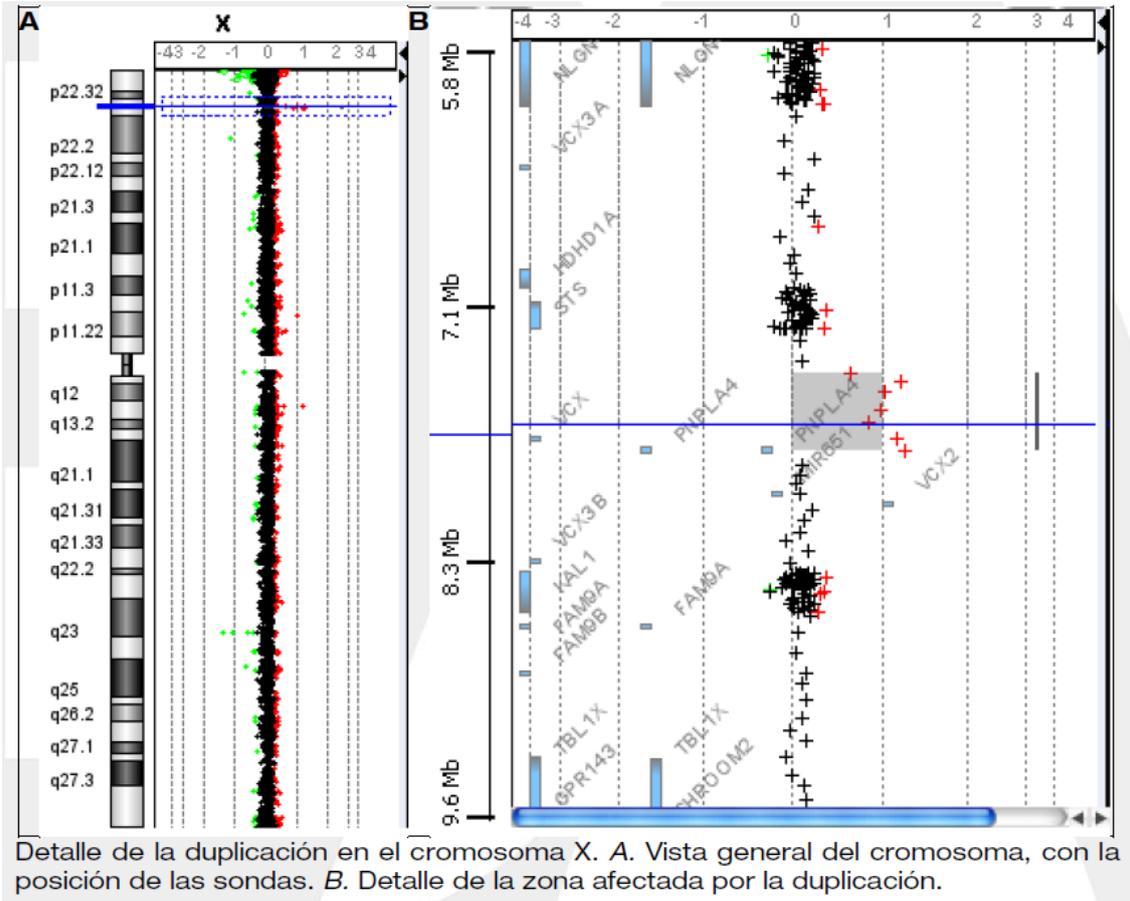
DETALLE DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS



Detalle de la duplicación en el cromosoma 5. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Figura 13 b.

Detalle de las alteraciones del array CGH en el paciente número 8.



Detalle de la duplicación en el cromosoma X. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Paciente número 9.

Delección 1p31.

Mujer de 14 años enviada para valoración por retraso mental y cardiopatía congénita.

Hermana menor sana, padres sanos no consanguíneos.

Sin antecedentes familiares de malformaciones o retraso mental ni abortos de repetición.

Intervenida de comunicación interauricular tipo ostium secundum y estenosis pulmonar mixta con insuficiencia valvular pulmonar residual.

Cariotipo 46 XX; Estudio por FISH de 22q11 normal.

Retraso psicomotor detectado desde la primera infancia sin epilepsia ni otros problemas neurológicos. Escolarizada en aula específica con logopedia, lee y escribe y no presenta o ha presentado dificultades malformativas asociadas salvo las reseñadas.

No requiere tratamiento cardiológico actualmente.

Tiene también realizados y normales:

RNM cerebral, ecografía abdominal, y estudio de microdelecciones intersticiales de retraso mental.

Menarquia con menstruaciones regulares.

A la exploración destaca un perímetro craneal de 49.5 cm (<P3). Voz nasal. Microcefalia. Úvula bífida. Nariz algo grande. Hipotonía y torpeza motora fina y gruesa.

Se realizó un estudio de array CGH que muestra **una delección de 10 Mb en 1p31.1-p31.3 en relación con su enfermedad.**

Esta alteración presenta un tamaño suficientemente grande y afecta a múltiples genes por lo que debe ser considerada como causante de patología. Por su tamaño parece estar en el límite de la resolución citogenética convencional por bandas G.

Nuestro paciente tiene una delección similar la reportada por Tassano et al en 2015⁵⁰, afecto de discapacidad intelectual y trastornos del lenguaje.

Figura 14.

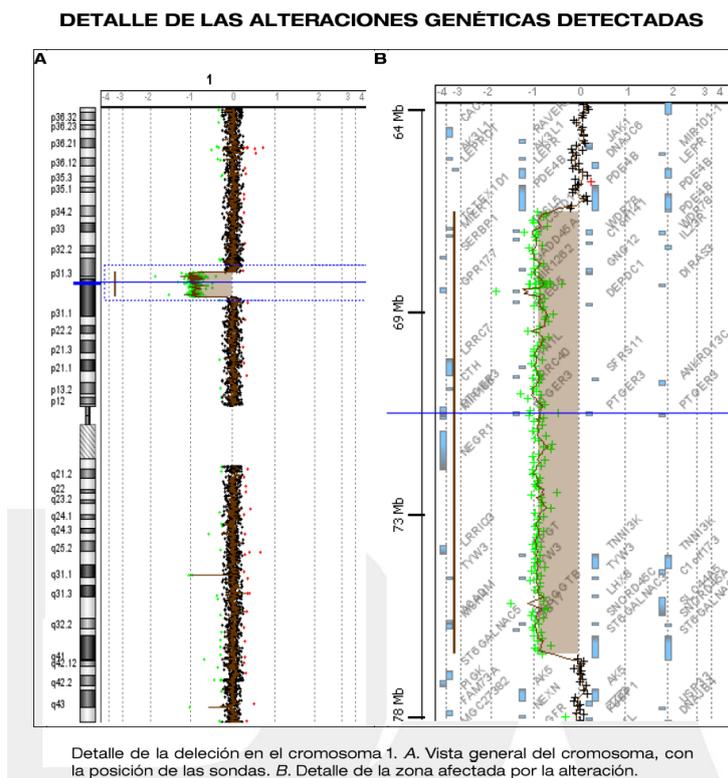
Detalle de los genes alterados en el paciente número 9.

Posición	Ins/Del	Posición Molecular	Tamaño (Mb)	Genes	Clasificación*
1p31.3-p31.1	Del	chr1:66868623 - 76965391	10,1	<i>SGIP1, TCTEX1D1, INSL5, WDR78, MIER1, SLC35D1, C1orf141, IL23R, IL12RB2, SERBP1, GADD45A, GNG12, DIRAS3, GPR177, MIR1262, RPE65, DEPDC1, LRRC7, PIN1L, LRRC40, SFRS11, ANKRD13C, HHLA3, CTH, PTGER3, ZRANB2, MIR186, NEGR1, LRRIQ3, FPGT, TNNI3K, C1orf173, CRYZ, TYW3, LHX8, SLC44A5, ACADM, RABGGTB, SNORD45C, SNORD45A, SNORD45B, MSH4, ASB17, ST6GALNAC3</i>	Patológica

Descripción de las regiones que presentan alteraciones de número de copia.

Figura 15.

Detalle del array CGH del paciente número 9.



Paciente número 10.

Delección 15q11.2

Varón de 12 años de edad afecto de retraso psicomotor desde el nacimiento, ductus arterioso persistente, epilepsia parcial sintomática y desde los 3 años en tratamiento con oxcarbamacepina. Presenta alteraciones de conducta con impulsividad y agresividad (en tratamiento con risperidona). A la exploración destacan fisuras palpebrales algo pequeñas, nariz redondeada y orejas algo pequeñas, con vello aumentado en brazos.

Segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. Hermana mayor sana. Primo hermano de la madre con retraso mental.

Pruebas realizadas:

Analítica general básica, aminoácidos en sangre y orina, RNM cerebral en dos ocasiones, cariotipo de sangre periférica, GAGs y oligosacáridos, estudio de sondas subteloméricas y microdelecciones intersticiales todo ello normal. Estudio de X-frágil, negativo.

Se realizó array CGH en el que se detectó un **delección en 15q11.2 de 0.535Mb afectando a los genes (NIPA1, NIPA2, CYFIP1 y TUBGCP5)**, relacionados con el síndrome de delección 15q11.2⁵¹⁻⁵².

TUBGCP5 se expresa fundamentalmente a nivel de los núcleos sub-talámicos cerebrales, relacionados con TDAH y conducta obsesivo-compulsiva. NIPA1 y NIPA2 tienen amplia expresión en el sistema nervioso y codifican proteínas que actúan como transportadores de membrana. CYFIP1 codifica una proteína que interactúa con FMRP (fragile X mental retardation protein) en interviene en el desarrollo y mantenimiento de estructuras neuronales.

La alteración ha sido heredada de su padre sano.

Paciente número 11.

Duplicación 15q11.2

Mujer de 9 años afecta de retraso intelectual sin malformaciones ni epilepsia. Escolarizada con adaptación curricular con cierta lentitud. Hipermetropía. Intervenida de hernia inguinal.

Segunda hija de padres no consanguíneos. Madre con enfermedad de Graves. Hermano sano.

Pruebas realizadas:

Resonancia nuclear magnética cerebral normal. Cariotipo 46XX Hormonas tiroideas normales. Estudio de microdelecciones intersticiales normales. Estudio de sondas subteloméricas normales.

Exploración con peso, talla y perímetro craneal normal. Narinas antevertidas. Cuello algo corto. Sin otras alteraciones relevantes.

Se realizó array CGH en el que se detectó **duplicación en 13q12.11 de 0.029Mb y duplicación en 15q11.2 de 0.495Mb**, esta última relacionada con patología.

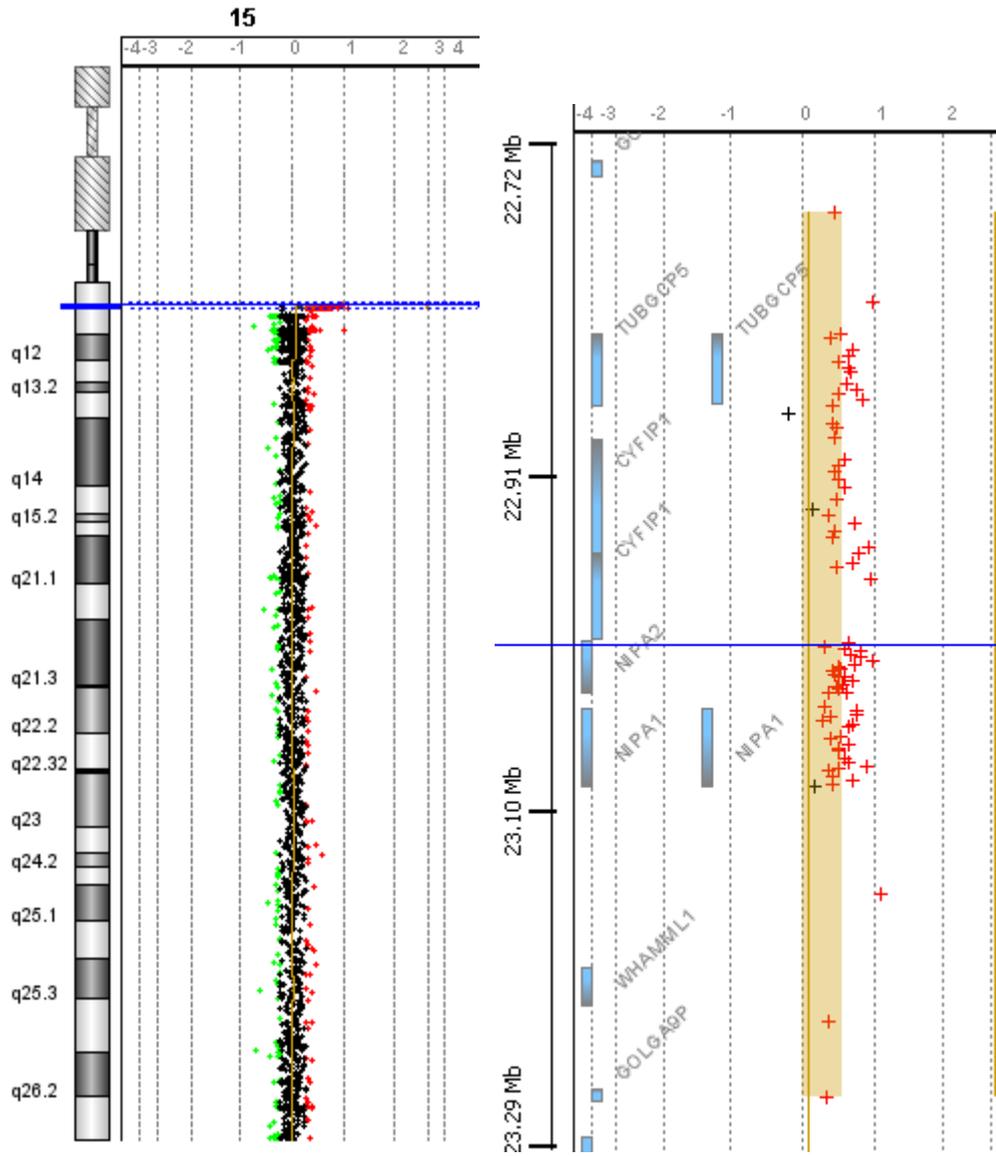
La duplicación detectada en la paciente en la región 13q12.11 (gen ZMYM5) no aparece reportada en las bases de datos como polimorfismo de número de copia, presentes en población normal, aunque aparece puntualmente reportada como alteración benigna o probablemente benigna. Tampoco se ha visto relacionada hasta el momento con ningún síndrome conocido.

La duplicación detectada en 15q11.2 se encuentra en una zona reportada en las bases de datos como polimorfismo de número de copia, pero estudios más recientes han encontrado un posible nuevo síndrome de microduplicación en esta región. La duplicación se encuentra comprendida entre los puntos de rotura 1 y 2 de la región crítica descrita para el síndrome de Prader-Willi/ Angelman, y comprende 6 genes: TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1, NIPA2, WHAMMP3 y GOLGA9P con amplia expresión en el sistema nervioso, y cuatro de ellos (TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1, NIPA2) propuestos como los genes responsables de los problemas de comportamiento en los pacientes de Prader Willi. Los pacientes presentan varias características clínicas que incluyen retraso motor y del habla, dismorfias leves, y problemas de comportamiento ⁵²⁻⁵⁶.

Se ha sugerido que el origen materno o paterno de la duplicación puede influir en la expresión clínica de la alteración genética si bien no es una zona afecta de impronta génica como es la zona inmediatamente siguiente ⁵³.

Figura 17.

Detalle de la alteración del array CGH detectada en el paciente número 11.



Paciente número12.

Delección 6q27 y 15q11.2.

Varón de 8 años de edad afecto de microcefalia y retraso intelectual. Rasgos dismórficos consistentes en raíz nasal con alas hipoplásicas, cuello alargado, dedos largos, lenguaje oral escaso. Pies zambos congénitos.

Segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. Hermano varón sano. Prima hermana con trastorno específico del lenguaje.

Pruebas realizadas:

Tándem masas normal, amonemia y láctico normal, pirúvico con ligera elevación. Aminoácidos en sangre y orina normales. Potenciales evocados auditivos y visuales normales. Oftalmología, papilas algo ovaladas y pálidas. Microdelecciones intersticiales de retraso mental normales. Cariotipo de sangre periférica normal. Resonancia magnética cerebral con aumento de los espacios de Virchow-Robin sin otras alteraciones.

Se realizó array CGH que detectó una **delección en la citobanda 15q11.2** de 400 kilobases y que contiene 4 genes: TUBGCP5 (*608147), CYFIP1 (*606322), NIPA2 (*608146) Y NIPA1 (*608145). La región afectada por la delección presenta una asociación con un fenotipo de retraso mental, problemas de lenguaje y retraso del desarrollo. Esta delección puede ser heredada de progenitores que pueden presentar un fenotipo comportamental y psicológico similar o menos severo aunque a veces normal. Como hemos mencionado en los pacientes 10 y 11, la zona proximal del brazo largo del cromosoma 15 contiene cinco zonas comunes de rotura, llamadas BP1, 2, 3, 4 y 5. Las delecciones que envuelven a las zonas BP1 hasta BP3 típicamente dan lugar al síndrome de Prader Willi o Angelman dependiendo de su origen paterno o materno, ya que son zonas con impronta génica. La región genómica entre las zonas BP1 y BP2 de unos 500Kb incluye a los genes *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1*, y *TUBGCP5*, conservados durante la evolución y expresados de un modo bialélico.

Tres de estos genes (*NIPA1*, *NIPA2* y *CYFIP1*), están implicados en el desarrollo y/o la función del sistema nervioso central y son candidatos para el estudio de anomalías del desarrollo o del comportamiento cuando están alterados⁵⁷⁻⁵⁹. *NIPA1* está asociado con la parapleia espástica⁵⁷ y el *CYFIP1* codifica una proteína encontrada en extractos sinaptogénicos. La proteína codificada por el gen *CYFIP* interactúa con la proteína producida por el gen *FMR1* responsable del síndrome de X frágil⁵⁹.

Adicionalmente también se detectó un **delección probablemente patogénica en la citobanda 6q27** de 440 kilobases que contiene 5 genes: *DLL1* (*606582), *FAM120B* (*612266), *PSMB1* (*602017), *TBP* (*600075) y *PDCD2*(*600866).

Están descritas varias delecciones en la región 6q27, todas ellas de mayor tamaño y la mayoría de origen de novo, relacionadas con un fenotipo común, en grado variable, de anomalías estructurales del cerebro, retraso del desarrollo, dificultades del aprendizaje y ligeras dismorfias⁶⁰. Se expone que la mínima región común de las delecciones tiene

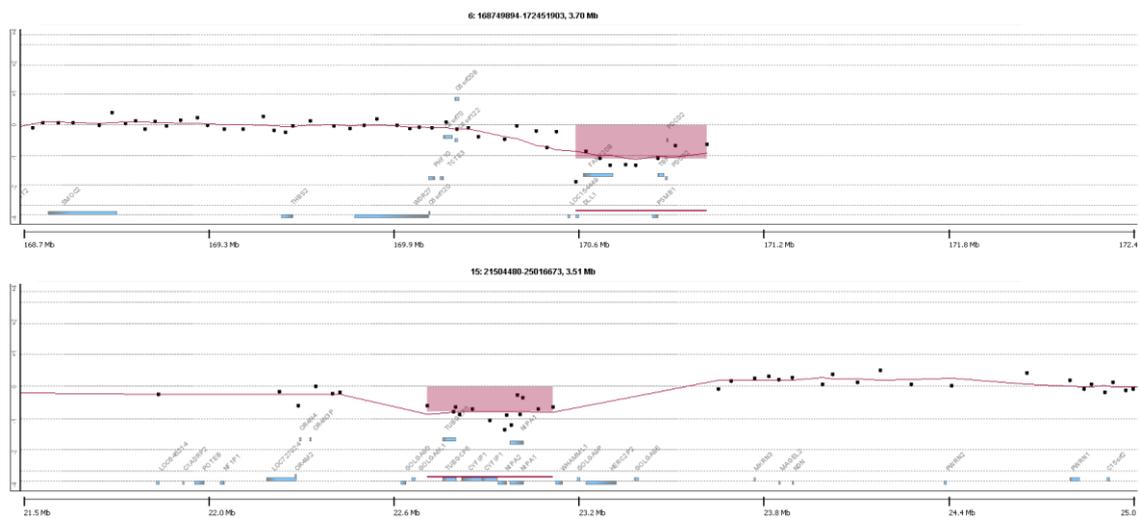
un tamaño de 1.7 Mb y está incluido el gen *DLL1*⁶¹. Adicionalmente, se describe en la publicación un caso con una deleción de 400 kilobases y con un fenotipo de discapacidad intelectual, hidrocefalia y agenesia del cuerpo calloso. Por otra parte en la base de datos DECIPHER⁶² se expone un paciente (el 2188) con una deleción en la región (660kb) de origen desconocido y con un fenotipo de discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, asimetría facial, miopía e hirsutismo generalizado.

Ambas alteraciones pueden tener un carácter de probablemente patogénico y además de la deleción detectada en el cromosoma 15 podría detectarse en progenitores sanos o afectados con una gravedad variable. El hecho de que el paciente presente ambos eventos de manera simultánea podría potenciar un cuadro fenotípico complejo.

No obstante la normalidad del cariotipo excluye una traslocación 6-15 como origen de la doble deleción.

Figura 18.

Detalle de la alteración del array CGH del paciente número 18.



Paciente número 13.

Delección 17q21-q23.

Mujer de 3 años de edad afecta de microcefalia, mínima micrognatia, parálisis facial periférica derecha (en seguimiento por cirugía maxilofacial), apéndices preauriculares derechos (intervenidos), craneosinostosis (intervenida), escafocefalia (intervenida). Retraso en el lenguaje en tratamiento logopédico.

Hija única de padres sanos no consanguíneos. Sin antecedentes familiares de interés.

Pruebas realizadas:

RNM prenatal normal por sospecha de hipoplasia cerebelosa, amniocentesis normal, audición normal, ecografía abdominal normal, microdelecciones intersticiales normales.

Se realizó microarray CGH que detectó **delección de 0,682Mb en 17q21.31** de significación desconocida pero con probable relación con su patología. La delección detectada en la paciente no aparece reportada en las bases de datos como presentes en población normal, ni se trata de un polimorfismo común. Dicha región incluye los genes GFAP (OMIM*137780), GPATCH8 (OMIM *614396) y EFTUD2 (OMIM*603892), cuya haploinsuficiencia se ha relacionado con disostosis mandibulofacial y microcefalia. Si bien la delección está cercana a la región del síndrome de delección 17q21.31, no afecta al gen KANSL1 MAPT y CRHR1, frecuentemente descritos en este síndrome ⁶³⁻⁶⁵.

Se detectó también una delección en Xp11.23 que debemos considerar como probablemente benigna, ya que hay polimorfismos descritos que cubren casi la totalidad de la región y además no afecta a ninguna secuencia codificante.

Figura 19.

Paciente número 14.

Delección 10q26.13.

Mujer de 7 años de edad afecta de hiperfenilalaninemia benigna con retraso madurativo asociado no justificado por la hiperfenilalaninemia, presentando además alteraciones conductuales. Megavejiga y reflujo vesico ureteral pasivo grado III-IV bilateral.

Segunda hija de padres sanos no consanguíneos. Hermano sano. Cariotipo y FISH en los padres normales.

Pruebas realizadas:

Cariotipo y microdelecciones intersticiales de retraso mental normal. Cariotipo de sangre periférica normal. RNM cerebral normal. Cardiología normal. ORL sin hallazgos.

Se realizó array CGH en el que **se detectó delección 10q26.13 de 8.353 Mb** compatible con patología. Las delecciones terminales en 10q aparecen relacionadas en la bibliografía con retraso psicomotor y del crecimiento, microcefalia, rasgos dismórficos, hipotonía, anomalías en el tracto urinario y defectos congénitos cardiacos. Esta delección afecta a los genes LOC100169752, C10orf122, C10orf137, MMP21, UROS, BCCIP, DHX32, FANK1, ADAM12, C10orf90, DOCK1, FAM196A, NPS, FOXI2, CLRN3, PTPRE, MKI67, MGMT, EBF3, GLRX3, TCERG1L, PPP2R2D, BNIP3, JAKMIP3, DPYSL4, STK32C, LRRC27, PWWP2B, C10orf91, INPP5A, NKX6-2 Y C10orf9.

El síndrome de delección distal 10q es una anomalía cromosómica bien definida caracterizada por retraso psicomotor, dismorfias faciales, malformaciones cardiacas y anomalías genitourinarias, así como alteraciones digitales, coincidentes con las alteraciones que presenta esta paciente ⁶⁶⁻⁶⁷.

Ya que el cariotipo y el FISH de los padres es normal, esta cromosomopatía debe considerarse de novo.

Paciente número 15.

Duplicación 20q13.

Mujer de 15 años afecta de hipogonadismo hipogonadotropo, dismorfias, trastorno por déficit de atención e hiperactividad e hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo. Ha precisado una adaptación curricular significativa. Genitales internos hipoplásicos con ausencia del ovario izquierdo.

Segunda hija de padres sanos no consanguíneos. Hermana mayor sana. Sin antecedentes familiares de retraso mental o alteraciones similares.

Pruebas realizadas:

Cariotipo normal. Resonancia Magnética cerebral y de hipófisis con leve aumento del tamaño hipofisario. Anticuerpos anti-tiroideos y anti-ovárico negativos. Estudio hipofisario funcional normal. Microdelecciones intersticiales normales y X-frágil, normales.

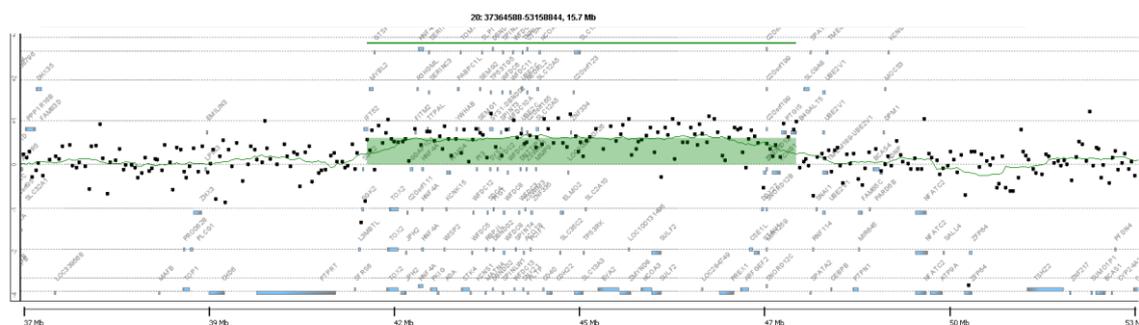
Se realizó array CGH en el que se detectó una delección en la citobanda 9p23 de 350 kilobases, que afecta a los exones 5 y 6 del gen PTPRD (*601598). No se ha encontrado ninguna evidencia clara que lo relacione con algún síndrome conocido. Existiendo además variaciones muy cercanas a la de la paciente descritas en población sana. No obstante, la pérdida completa de función del gen PTPRD en homocigosis está asociada con retraso intelectual, trigonocefalia y dismorfias ^{68,69}.

Adicionalmente, se ha detectado una **duplicación probablemente patogénica en las citobandas 20q13.11q13.13 de 6.06 megabases**, que contiene 53 genes. A pesar del gran tamaño de la alteración detectada no se ha encontrado ninguna referencia bibliográfica que describa alteraciones similares a la detectada en la paciente relacionadas con fenotipos anómalos. Todas las alteraciones presentan un tamaño mucho mayor (>20Mb) a la que presenta esta paciente, o son de menor tamaño pero localizadas en otras partes de la región. No obstante dado el gran tamaño de la alteración debemos considerar **la duplicación en 20q13.11q13.13 potencialmente patogénica, aunque no existen evidencias absolutamente claras al respecto** ⁷⁰.

No obstante ninguno de los hallazgos justifica totalmente la clínica que presenta la paciente.

Figura 21.

Detalle de la alteración encontrada en el paciente número 15.



Paciente número 16.

Cromosoma marcador.

Mujer de 5 años de edad afecta de trastorno generalizado del desarrollo con ausencia de dismorfias específicas, portadora de un cromosoma marcador con material genético no determinado.

Hija única de padres no consanguíneos. El padre presentó un inicio tardío del lenguaje. Padres con cariotipo normal.

Pruebas realizadas:

Ecocardiografía normal. Hemograma y bioquímica normal. Tandem masas normal. Hormonas tiroideas normales.

Con objeto de delimitar el material genético presente en el cromosoma marcador, se realizó array CGH en el que se detectó una **duplicación en 7p12.1 –p11.2 de 4.897Mb, otra en 7q11.21 – q11.22 de 7.819Mb y una en 8p11.23 – p11.1 de 7.034Mb.**

Según el cariotipo molecular, y contando con la información del cariotipo referido, parece que el origen del cromosoma marcador radica en parte del cromosoma 7 (7p y 7q afectando al centrómero) y parte del cromosoma 8, formando un cromosoma que podría ser dicéntrico.

Duplicaciones en la región 7p11.2 han sido reportadas ⁷¹ como causa de retraso mental con características de síndrome de Russell-Silver en un paciente con un cromosoma supernumerario donde se identificó esta región como duplicada pero que afectaba también a la región 7q21, lo que no ocurre en nuestra paciente que no muestra por otra parte características de Russell-Silver.

Leach et al. en 2007 ⁷² publicaron a su vez otro paciente con retraso intelectual leve pero sin características de Russell-Silver, por lo que alteraciones de dosis génica en esta región parecen estar relacionada con un grado variable de discapacidad intelectual.

Zonas con conocida impronta genómica como el gen GRB10 ⁷³ se encuentran fuera de la región afectada por nuestra paciente.

En DECIPHER⁶² se reporta un paciente que presenta una ganancia en la región centromérica. El fenotipo informado incluye trigonocefalia, discapacidad intelectual, hipotonía, convulsiones, laxitud articular y obesidad troncal. También en DECIPHER se encuentra un paciente que presenta una duplicación de 4.07MB, no se comenta ningún aspecto del fenotipo y la ganancia está heredada de un progenitor normal. Existen otros pacientes reportados en la región pero no se dan detalles fenotípicos ni de ningún tipo, además se trata de duplicaciones mucho menores en tamaño que la encontrada en nuestra paciente.

Algo similar en cuanto a falta de casos reportados en número significativo ocurre con la duplicación en 8p11.23 – p11.1. También en DECIPHER⁶² se ha encontrado un caso con una duplicación parecida, el fenotipo que se informa es de discapacidad intelectual. El resto de casos en la zona afectada en la duplicación son menores en tamaño y por tanto resultan a priori menos informativos.

Desconocemos el origen, materno o paterno, de las regiones duplicadas.

Paciente número 17.

Delección 1q43-q44.

Mujer de 10 años de edad afecta de microcefalia congénita con leve retraso madurativo, disfasia mixta, trastorno de hiperactividad y déficit atencional. Acude a consulta desde los 3 años por retraso en la adquisición del lenguaje.

Sin antecedentes familiares de retraso mental o malformaciones congénitas.

Pruebas realizadas:

Tándem masas, X-frágil, Potenciales evocados auditivos y MLPA, normales. Resonancia magnética cerebral en la que se observa mega-cisterna magna. Cariotipo normal.

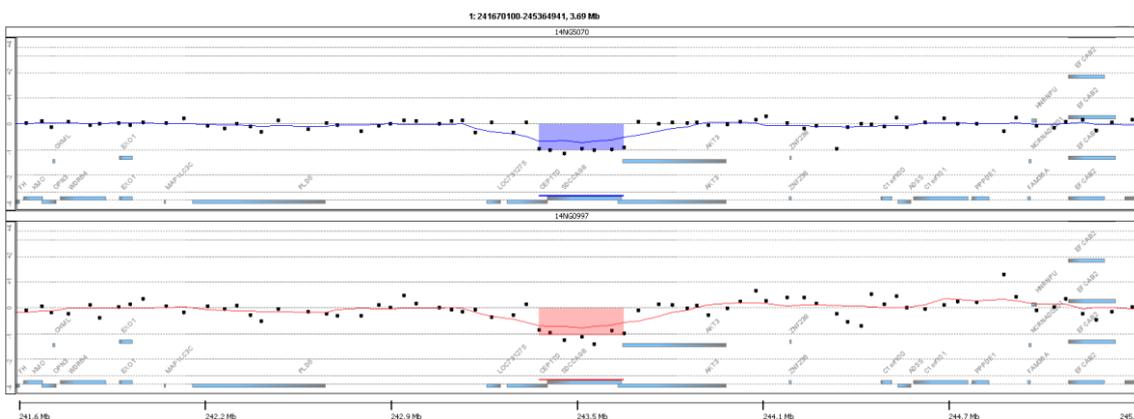
Se realizó un array CGH que muestra una **delección patogénica en la citobanda 1q43q44** de 280 kilobases que afecta al exón 14 del gen CEP170 (*613023), la totalidad del SDCCAG8 (*613524) y exón 1 gen AKT3 (*611223).

El gen AKT3 ha sido descrito^{74,75} en deleciones genómicas de las citobandas 1q43q44 (lo que conforma el síndrome de microdelección 1q43-q44, (OMIM 612337), inicialmente como candidato asociado a microcefalia. Finalmente Ballif en 2012⁷⁶, describió que el gen AKT3 era un gen común en los casos afectados de del 1q43-q44, que presentaban microcefalia; de hecho, uno de los pacientes estudiados con microcefalia presentaba la delección, que afectaba parcialmente al gen AKT3 (y no a más genes), heredada de la progenitora, que también tenía microcefalia.

Por ello, a pesar de que la delección es de pequeño tamaño y afecta parcialmente al gen AKT3, las evidencias bibliográficas previas indican que la delección detectada si podría asociarse causalmente al fenotipo del paciente (la microcefalia presente en el síndrome de microdelección 1q43q44).

Figura 23.

Detalle de la alteración cromosómica del paciente número 17.



Se realiza FISH con sonda 1qter con el resultado **46,XX.ish 1qter (D1S555x2)**, que indica que la delección es intersticial y no debida a traslocación del fragmento terminal 1qter.

Paciente número 18.

Delección 1q44.

Varón de 6 años de edad afecto de microcefalia, retraso psicomotor severo sin sedestación ni lenguaje, dismorfias e hipoplasia del cuerpo calloso. Ventriculomegalia y trigonocefalia en seguimiento por neurocirugía. Epilepsia generalizada, controlada con medicación. Estrabismo convergente. No habla, no controla esfínteres.

Segundo hijo de padres sanos no consanguíneos, hermano mayor sano. Hermano del abuelo paterno con retraso mental leve sin malformaciones. Sin otros antecedentes de interés.

Tiene realizadas, entre otras pruebas:

Tándem masas, láctico, pirúvico y amonio normales. CPK normal. Cariotipo y estudio de microdeleciones intersticiales de retraso mental normales. Estudio de precursores de colesterol normales.

Con dos años se realizó TAC craneal con ligera prominencia del sistema ventricular y de los espacios subaracnoideos, sin desviación de línea media ni de otras estructuras, con adecuada diferenciación entre sustancia gris y blanca y sin alteraciones en la densidad del parénquima. Suturas permeables. También se realizó RNM cerebral y de columna, en el que se observa una leve-moderada dilatación del sistema ventricular, sin signos de edema transependimario. Hipoplasia del cuerpo calloso. Sin anomalías a nivel de columna.

Se realizó un array CGH que muestra **delección a nivel 1q44 de 5.20 Mb** afectando al gen AKT3, exones 1 y 2 (*611223), asociada al síndrome de delección **1q43q44**, de carácter autosómico dominante. Los afectos por este síndrome presentan microcefalia, discapacidad intelectual, retraso del lenguaje, agenesia del cuerpo calloso, epilepsia y dismorfias varias tales como orejas displásicas y de implantación baja, micrognatia, hipertelorismo, cara redonda y frente prominente, entre otros hallazgos.

Al igual que en el paciente número 17, debemos resaltar la importancia del gen AKT3 en las manifestaciones cerebrales de estos pacientes cuando existe haploinsuficiencia del mismo ⁷⁴⁻⁷⁶.

Detalle de la alteración en el array del paciente número 18.

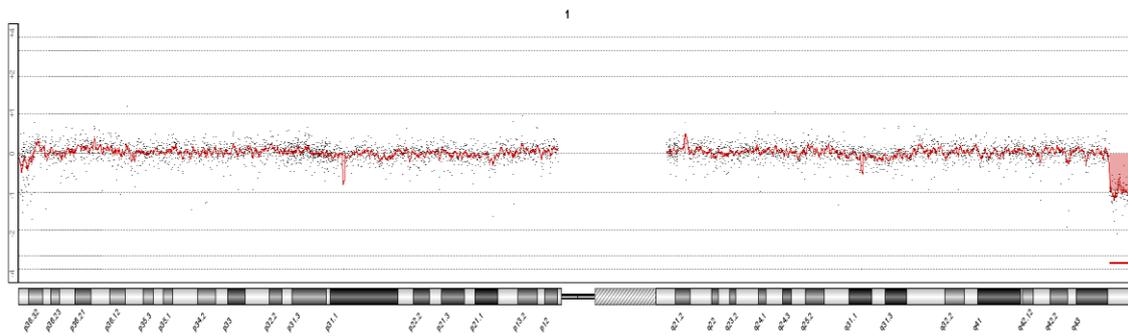
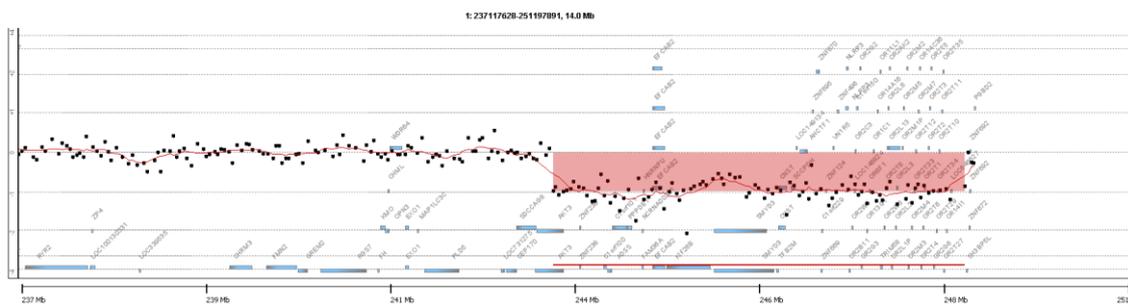


Figura 25.

Detalle de la región delecionada en el paciente número 18 a mayor resolución.



Paciente número 19.

Delección 5q14.3-q15.

Paciente varón de 7 años de edad afecto de encefalopatía epilética tipo síndrome de West en el periodo de lactante, retraso intelectual, y disgenesia parcial del cuerpo calloso. Presentaba además una coartación aórtica de la que fue intervenida en periodo neonatal.

Hijo único de padres no consanguíneos, el padre afecto de hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo. Hermana del padre fallecida por cardiopatía congénita.

Actualmente presenta un tratamiento antiepiléptico con levetiracetam, topiramato y clobazán así como tratamiento con levodopa por haberse detectado en el LCR un déficit de ácido homovanílico. A pesar del tratamiento aún presenta crisis mioclónicas ocasionales.

Tiene realizadas entre otras pruebas:

Determinación de lactato, piruvato, aminoácidos y amoníaco en sangre y LCR (líquido céfalo raquídeo) normales. Déficit ya mencionado de ácido homovanílico en el LCR que se trata con levodopa y que tolera muy mal su retirada.

Carnitinas y acilcarnitinas en sangre, sulfiteo en orina y test de saicar normales.

Hiperlactaciduria no significativa en la determinación de ácidos orgánicos en orina.

Con el año de edad se realizó RNM craneal que mostraba una disgenesia parcial del cuerpo calloso, con adelgazamiento de su mitad posterior y de ausencia del esplenio. Aumento de señal en secuencias Dual y Flair en sustancia blanca peritrial y temporal, simétricas así como polimicrogiria pericalcarina izquierda.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral normales y potenciales evocados visuales alterados en forma y latencia.

Cariotipo y estudio de deleciones intersticiales frecuentes de retraso mental normales incluyendo la delección 22q11.

A la exploración presentaba una hipotonía global muy severa de predominio axial con ligera contractura del aquileo bilateral, con escasa conexión con el medio. Boca con comisuras bucales hacia abajo que pudieran ser secundarias a hipotonía, y una leve trigonocefalia sin otras malformaciones evidentes ni dismorfias salvo las descritas. Presenta también ocasionales estereotipias de aleteo con reflejos musculares profundos presentes pero débiles. Ha comenzado a deambular muy levemente con apoyo, y a decir adiós con la mano ocasionalmente.

Se realizó un array CGH que mostró una **delección de al menos 8.009 Mb en la región cromosómica 5q14.3-q15** que afecta a 346 sondas en esta región (ver figura).

Deleciones en esta región cromosómica ya han sido previamente descritas en pacientes que presentan características fenotípicas similares al paciente como retraso mental severo con ausencia del habla, hipotonía y movimientos estereotipados. La mayoría de los pacientes presentan también dismorfias faciales y diferentes tipos de epilepsia con o sin malformaciones cerebrales. La región mínima delecionada en todos los casos involucra al gen MEF2C (MIM*600662) también delecionado en nuestro probandus. El

gen MEF2C se ha descrito que juega un papel importante durante la neurogénesis cerebral^{77,78}.

Adicionalmente, otro de los genes delecionados, el gen NR2F1, ha sido relacionado con retraso mental y atrofia del nervio óptico cuando se encuentra mutado en heterocigosis⁷⁹; no obstante en este paciente no se ha constatado afectación de nervio óptico.

Adicionalmente, se ha detectado una deleción en la región 6q26 de al menos 0.171 Mb que ha de ser considerada de significado clínico incierto, ya que no ha sido descrita previamente ni en la literatura ni en las bases de datos consultadas. Aunque, puesto que deleciones similares ya han sido descritas en población control y esta deleción solo implica al gen ARK2, el cual no ha sido asociado a ninguna patología en humanos, lo más probable es que se trate de un polimorfismo raro, así como otras microdeleciones consideradas como variaciones benignas de número de copia.

Figura 26.

Detalle de la deleción encontrada en el paciente número 19.

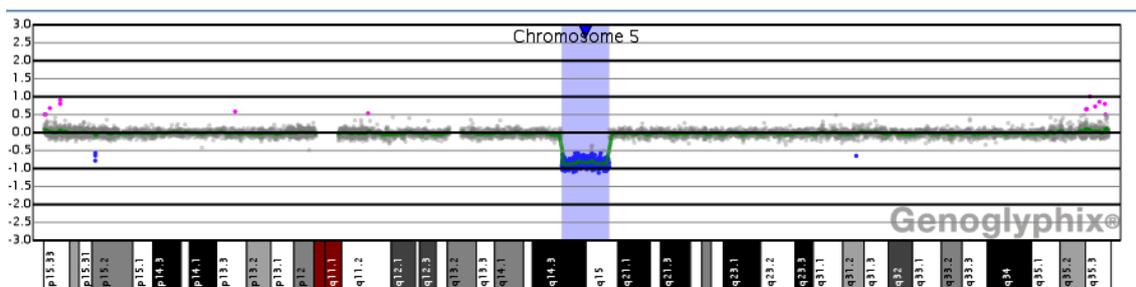


Figura 27.

Detalle de la deleción encontrada en el paciente con mayor detalle.

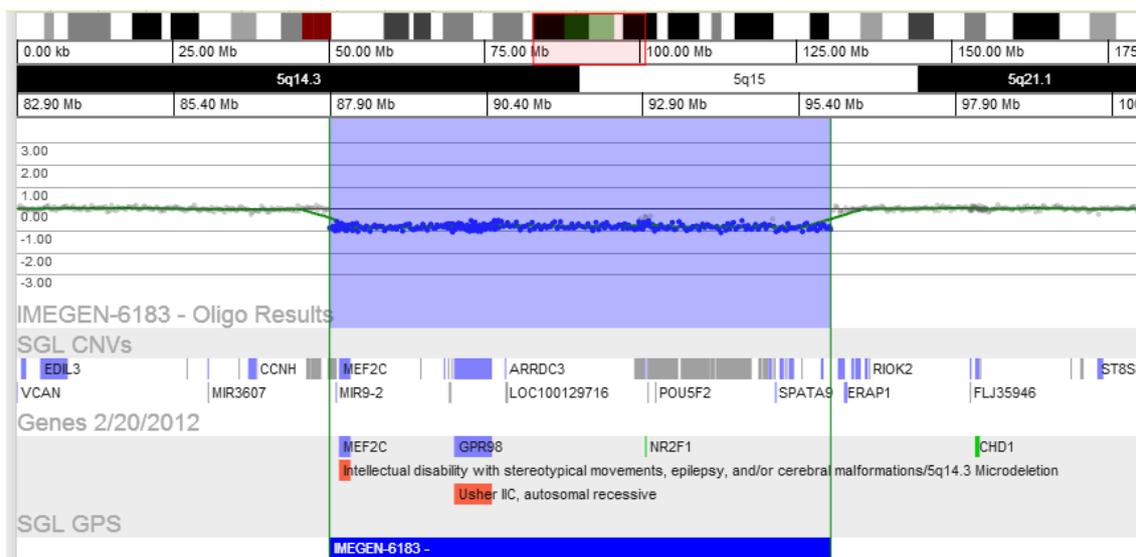


Figura número 28 .

Relación de las alteraciones encontradas en el paciente número 19.

Tipo de cambio	Localización cromosómica	Coordenadas genómicas*	Tamaño Mínimo	Genes contenidos en la zona	Tipo de CNV
Delección	1q44	chr1:246818971-246855500	0.037	<i>OR2T10</i>	Sin significado clínico
Delección	5q14.3-q15	chr5: 87900926-95909517	8.009	<i>Ver Anexo- B</i>	Con significado clínico
Delección	6q26	chr6: 162821528-162992128	0.171	ARK2	Significado clínico incierto
Duplicación	17q21.31	chr17: 41571777-41631306	0.06	<i>KIAA1267, LOC644246</i>	Sin significado clínico
Duplicación	22q11.22	chr22: 20650930-20896220	0.245	<i>TOP3B, IGL</i>	Sin significado clínico
Duplicación	Xq28	chrX: 148688516-148834390	0.146	<i>MAGEA8</i>	Sin significado clínico

*Coordenadas genómicas según el NCBI Human Genome build 36 (hg18)

A continuación exponemos el listado de los genes deleccionados en este paciente.

LOC645323

MIR9-2 OMIM

MEF2C OMIM

MIR3660

CETN3 OMIM

MBLAC2

POLR3G

LYSMD3

GPR98 OMIM

ARRDC3 OMIM

LOC100129716 UCSC ENSEMBL

FLJ42709 UCSC ENSEMBL

NR2F1 UCSC ENSEMBL OMIM

FAM172A UCSC ENSEMBL

MIR2277 UCSC ENSEMBL

POU5F2 UCSC ENSEMBL

KIAA0825 UCSC ENSEMBL

ANKRD32 UCSC ENSEMBL

MCTP1 UCSC ENSEMBL

FAM81B UCSC ENSEMBL

TTC37 UCSC ENSEMBL

ARSK UCSC ENSEMBL OMIM

GPR150 UCSC ENSEMBL

RFESD UCSC ENSEMBL

SPATA9 UCSC ENSEMBL OMIM

RHOBTB3 UCSC ENSEMBL OMIM

GLRX UCSC ENSEMBL OMIM

C5orf27 UCSC ENSEMBL

ELL2 UCSC ENSEMBL OMIM

MIR583 UCSC ENSEMBL

PCSK1 UCSC ENSEMBL OMIM

Al ser el cariotipo en el paciente normal y tratarse de una alteración intersticial con cariotipo normal es muy posible que sea una alteración de novo, pero para confirmarlo es preciso un estudio familiar que no consta realizado.

Paciente número 20.

Del 7p14.3-p15.3.

Mujer de 2 años de edad afecta de rasgos dismórficos, microsomía, reflujo vésico ureteral grado II.

Tercera hija, dos hermanos mayores gemelos sanos. Madre con antecedentes de hipotiroidismo.

Pruebas realizadas:

Cariotipo normal, ecocardiografía y ecografía abdominal normales. Estudio de audición normal. Fondo de ojo normal. Microdelecciones normales.

Se realizó array CGH en el que se detectó una deleción en 7p15.3-p14.3 de 10.044Mb compatible con patología. La deleción encontrada afecta al cluster de genes HOXA, cuyas deleciones se han reportado en varias ocasiones⁸⁰. La haploinsuficiencia de este gen se ha asociado con el síndrome mano-pie-genital. Se trata de un síndrome que provoca malformaciones congénitas de las extremidades, implicando manos y pies pequeños con los primeros dedos de los pies, cortos, y pulgares anormales. La importancia de las manifestaciones clínicas depende de la longitud de la alteración. Hosoki et al en 2012⁸¹, describen un paciente con una deleción de 6.7MB en la misma región que nuestra paciente con manos y pies pequeñas, retraso del desarrollo y dificultad para la alimentación durante la infancia y Pezzani et al en 2015⁸², otro paciente con retraso y alteraciones urogenitales con una deleción semejante.

Figura 29.

Detalle de la alteración cromosómica detectada en el paciente número 20.

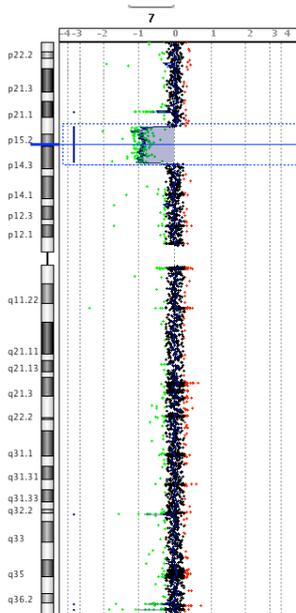
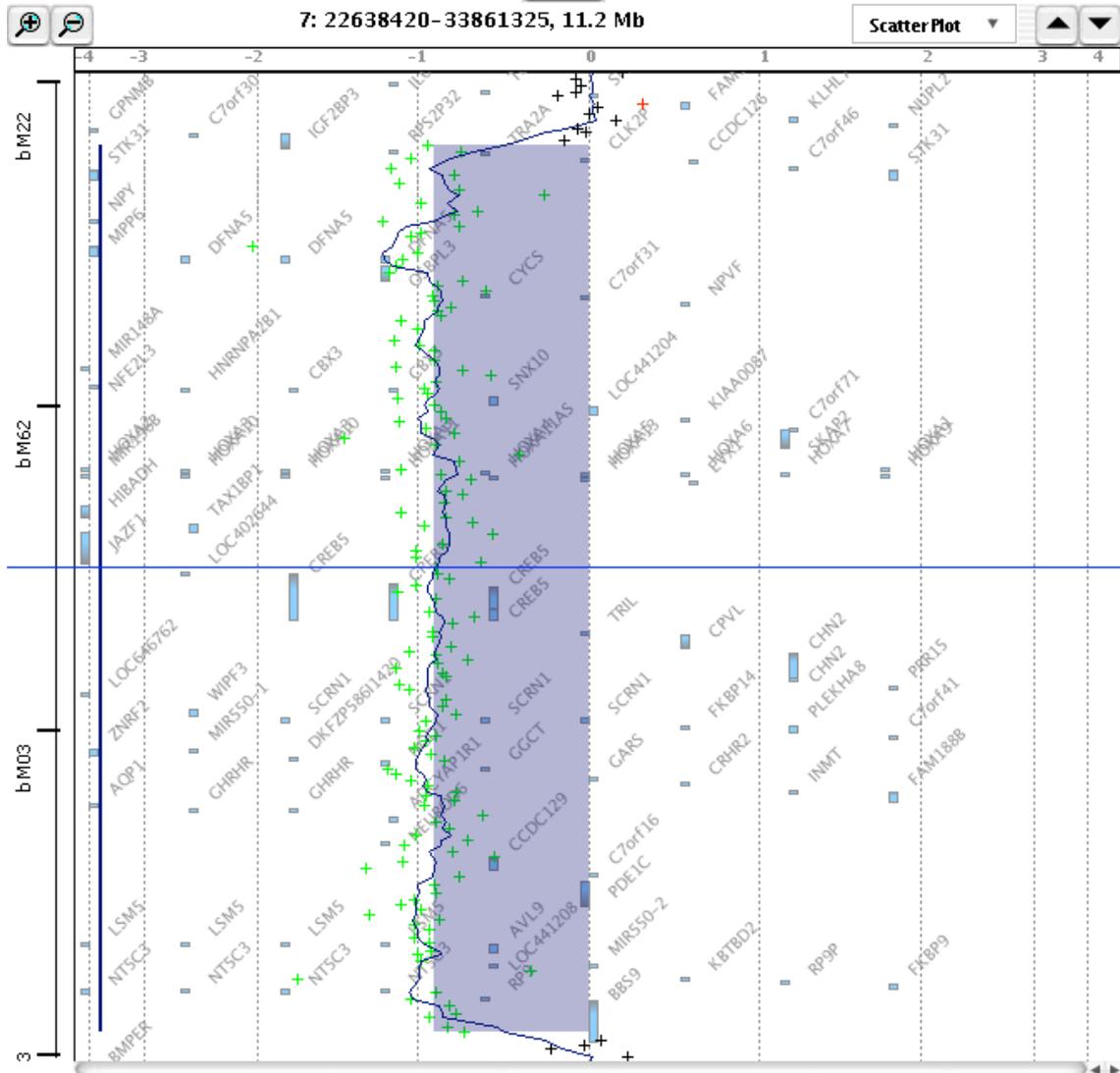


Figura 30.

Detalle de la deleción del paciente número 20 a mayor aumento.



Paciente número 21.

Del 15q13.3.

Varón de 6 años de edad afecto de retraso psicomotor global, rasgos dismórficos consistentes en cara triangular, paladar ojival y estrabismo convergente de ojo izquierdo con hipotonía de miembros superiores con hipertonia de miembros inferiores.

Tercer hijo de padres sanos no consanguíneos. Dos hermanos mayores sanos.

Pruebas realizadas:

Potenciales evocados auditivos normales. Potenciales evocados visuales mediante que muestran latencias alargadas. RNM craneal normal. Cariotipo normal. MPLA para síndromes frecuentes normal. Epilepsia con EEG con actividad epileptiforme generalizada y focal de expresión temporal de hemisferio cerebral derecho. En ocasiones el EEG sólo ha mostrado un enlentecimiento difuso de la función cerebral.

Se realizó array CGH que detectó una delección patogénica en la citobanda 15q13.2q13.3 de 1.56Mb y contiene 6 genes: FAN1 (*613534), TRPM1 (*603576), MIR211 (*613753), KLF13 (*605328), OTUD7A (*612024) Y CHRNA7 (*118511).

La región deleccionada se relaciona con el síndrome de delección 15q13.3. Este síndrome, presenta un cuadro fenotípico muy variable, que va desde un retraso mental de leve a moderado, pasando por problemas en el aprendizaje e incluso a no tener defectos cognitivos. Es importante señalar que estos pacientes tienen un aumento de riesgo de epilepsia idiopática generalizada cuando en la delección está incluido el gen CHRNA7, como ocurre en este paciente ^{83,84}.

Por otra parte, el gen FAN1, que codifica una proteína reparadora de ADN ha sido implicado recientemente en algunas familias con cáncer de colon hereditario. Esta alteración no ha sido nunca reportada en los pacientes con la delección 15q13 ⁸⁵.

TRPM1, también deleccionado en este paciente se relaciona con alteraciones de la sinapsis retiniana y, especialmente, con la ceguera nocturna, presentando nuestro paciente alteraciones en los potenciales visuales que no sabemos hasta qué punto pueden relacionarse con esta pérdida cromosómica ⁸⁶.

MIR 211 por su parte es un regulador de la micro expresión del ARN relacionado entre otras cosas con la proliferación y el pronóstico de diversos tipos de cáncer ⁸⁷.

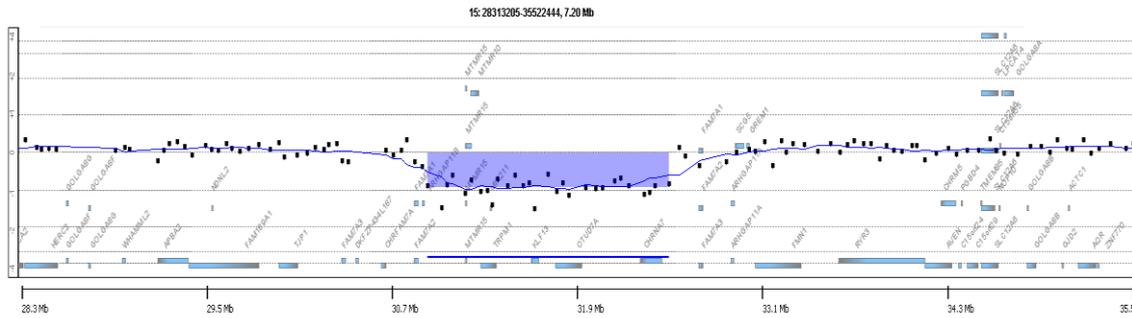
KLF13 contribuye a la regulación de la función leucocitaria, si bien estas alteraciones tampoco se han descrito en los pacientes afectados por la delección ⁸⁸.

Se concocen numerosos casos con delecciones en la región 15q13, tanto heredadas como de novo, muy similares a la presentada por el paciente. En todos ellos, la característica común era retraso mental o del desarrollo, trastornos del comportamiento como hiperactividad, rasgos autistas o comportamiento agresivo, retraso en el habla y dismorfias de diverso tipo. Reordenamientos cromosómicos en esta zona se ven favorecidos por la presencia de duplicones palindrómicos ⁸⁹⁻⁹¹. Es posible encontrar progenitores sanos con esta misma delección como ocurre también en los

pacientes con alteraciones en la región cromosómica 15q11.2. Además, alteraciones homocigotas de esta región alteran intensamente la cadena de regulación de genes relacionados con la plasticidad sináptica como el factor de necrosis tumoral alfa ⁹¹.

Figura 31.

Detalle de la alteración cromosómica del paciente número 21.



Paciente número 22.

Del 20q13.32-gen GNAS

Mujer de 17 meses afecta de retraso psicomotor severo, rasgos dismórficos, microcefalia, malformación cerebral, hipercalciuria en tratamiento con hidroclorotiazida, y hemosiderosis pulmonar que actualmente no requiere tratamiento.

Segunda hija de padres no consanguíneos. Hermano mayor sin alteraciones en su desarrollo salvo comunicación interventricular en seguimiento por cardiología.

Madre intervenida de cancer de tiroides papilar y quiste del conducto tirogloso que se trató con yodo radioactivo previo al embarazo de la paciente.

Tio paterno con antecedentes de crisis epilepticas no bien filiadas de adulto.

Abuela materna colitis ulcerosa detectada. Abuela paterna cáncer de garganta y de útero.

Parto a las 37 semanas edad gestacional, eutócico. Apgar: 10/10. No precisó de técnicas de reanimación. Somatometría al nacimiento: Peso: 2730.0 g., Longitud: 45.0 cm., Perímetro craneal: 31.0 cm.

A los 5 días de vida presentó apneas y crisis convulsivas neonatales detectándose además una comunicación interauricular tipo ostium secundum y microcefalia, junto con la aparición durante su evolución de cálculos renales por hipercalciuria, con persistencia de las crisis de apnea/ epilepsia.

Aminoácidos en sangre y orina: normales. Acidos orgánicos: normales. Láctico: 2.2 (discretamente elevado) Pirúvico: normal. Amonio: valores normales. Estudio de microdelecciones normales. Cariotipo 46 XX, femenino normal.

RNM cerebral, con patrón de mielinización normal para la edad de la paciente; en la región occipial /fosa posterior probable quiste de Blake, no descartando megacisterna magna.

Debido a las numerosas crisis de apneas se realizó un completo estudio respiratorio incluyendo fibrobroncoscopia y fibrosis pulmonar, donde destaca una anomalía congénita en la arborización traqueobronquial izquierda con origen bronquial conjunto. Area focal de atrapamiento aéreo en segmento apical del lóbulo inferior izquierdo y hemosiderosis pulmonar, con abundantes macrófagos cargados de productos de degradación hematógena (técnica de hierro para hemosiderina positiva) y lavado broncoalveolar izquierdo con células de epitelio bronquial reactivas y abundantes macrófagos de contenido citoplasmático puntualmente positivo con técnica de rojo oleoso indicando posibles aspirados de grasa posiblemente por aspiraciones alimenticias de leche. Endoscopia digestiva normal.

Estudio de litiasis y función renal en orina de 24 horas con aclaramiento de creatinina normal, con creatinina plasmática de 0,13 mg/dl. Oxalato en orina normal. Calciuria elevada (>6 mg/kg/d), con índice calcio/creatinina de 0,6-0,7 y natriuresis de 4

mEq/Kg/d. Citratos en orina en rango normal (>5 mg/kg/d). Uricosuria normal. Cistina en orina negativa. Magnesuria normal. PTH y vitamina D normales.

Se realizó además un **array CGH que mostró una delección en 20q13.32 de 0,002 Mb** (chr20:57464121 - 57465925) que afecta únicamente al gen GNAS.

La haploinsuficiencia del GNAS bien por mutaciones, alteraciones de la impronta de la región génica o incluso por delecciones han sido relacionadas con el Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia (PHP1A), que es una rara alteración endocrina caracterizada por hipocalcemia, hiperfosfatemia y resistencia hormonal múltiple, así como con un fenotipo específico de talla baja, obesidad y retraso mental con alteraciones óseas considerado típico de la osteodistrofia de Albright. Cuando esta alteración no se asocia a las alteraciones endocrinológicas consideramos que estamos ante un pseudopseudo hipoparatiroidismo (PPHPT).

El GNAS codifica la alfa subunidad estimuladora de la proteína G, si bien en hasta un 30% de pacientes con fenotipo compatible no se encuentran alteraciones en el GNAS ⁹¹⁻⁹³.

En nuestra paciente no encontramos rasgos típicos esqueléticos de PHPT tipo "Ia" pero sí retraso intenso y alteraciones del metabolismo del calcio junto con talla algo baja.

La alteración del GNAS detectada, si bien debemos considerarla como patológica, no explicaría totalmente la clínica como una forma habitual del PHPT o PPHPT.

No obstante, existen reportes puntuales de pacientes con delecciones similares a nuestra paciente y con un fenotipo más abigarrado que sí podrían considerarse como más cercanas a la patología neurológica que nuestra paciente presenta con retraso mental, dificultades de la alimentación y alteraciones del crecimiento pre y postnatal ^{94,95}.

Paciente número 23.

Del 17q21.31.

Mujer de 6 años valorada por retraso mental y dismorfias.

Tercera hija de padres no consanguíneos. Padre con arritmia e hipertensión arterial. Un primer embarazo con aborto.

Retraso psicomotor desde el principio del nacimiento con dificultades de alimentación.

Ecografía cardiológica normal en periodo de lactante.

Hipermetropía de 7 dioptrías en cada ojo y estrabismo.

Escolarizada con apoyo a la integración. Controla esfínteres diurnos (orina) y se encuentra en seguimiento por cirugía maxilofacial por prognatismo y macroglosia.

Cariotipo y microdelecciones de retraso mental normales.

Ojos almendrados con fisuras palpebrales hacia arriba. Lengua grande y mandíbula prominente. Filtrum largo. Orejas de implantación baja. Clinodactilia leve de ambos meñiques. Lenguaje escaso con baja inteligibilidad. Estrabismo convergente. Pectus excavatum muy pronunciado.

Realizado array CGH se detecta una **delección en 17q21 de 0.687 Mb** que afecta a los genes, LRRC37A4, LOC644172, MGC57346, C17orf69, CRHR1, LOC100128977, IMP5, MAPT, LOC100130148, STH, KIAA1267 (llamado también KANSL1).

La alteración detectada en la paciente en la citobanda 17q21.31 se ha relacionado con un síndrome de microdelección, que se caracteriza por retraso mental con lenguaje expresivo especialmente afectado, hipotonía, rasgos dismórficos (cara alargada, blefarofimosis, nariz bulbosa, orejas grandes), problemas de alimentación en la infancia y comportamiento amigable. Las anomalías cerebrales y del sistema genitourinario son frecuentes, así como la hipermovilidad de las articulaciones, y anomalías en pelo y piel. En ocasiones aparecen cardiopatías. Las delecciones típicas oscilan entre 0,44 y 0,68Mb, y comprende los genes CRHR1, MAPT, IMP5, STH y parte de KIAA1267, que también aparecen afectadas en este paciente ^{96,97}.

Reinterpretado el estudio de MLPA realizado previamente a la paciente, que consta de 6 sondas en la región estudiada 17q21, se confirma asimismo una pérdida de 2 de estas sondas que afectan fundamentalmente a los genes, MAPT y KANSL1, responsable este último del fenotipo del paciente ^{96,97}.

Su origen suele estar en un polimorfismo de inversión en uno de los progenitores pendiente de estudio en los de nuestro paciente.

Adicionalmente esta paciente presenta además una delección específica del gen GNAS, en la región 20q13.3, si bien no parece presentar clínica alguna relacionada con la haploinsuficiencia de este gen ⁹²⁻⁹⁵.

Paciente número 24.

Del 16p11.2

Varón de 13 años en seguimiento por dificultades en el lenguaje expresivo y comprensivo, lo que le dificulta seguir el ritmo de la clase.

Adicionalmente, refiere dificultades en la socialización, le cuesta participar en grupo y presenta una gran timidez y retraimiento social, evitando situaciones donde tiene que hablar en público.

No parece tener rigidez cognitiva, pudiendo adaptarse a cambios de planes, ni tiene estereotipias, ni hay ningún tema del que hable de forma repetitiva.

Es tranquilo, sin trastornos de conducta y presenta un retraso intelectual borderline.

Segundo hijo de padres sanos no consanguíneos.

No rasgos dismórficos, conectado, responde a órdenes y preguntas sencillas. Evita contacto visual directo. Es poco hablador durante la consulta y parece tener alguna dislalia. Los pares craneales son normales, la fuerza está conservada así como no presenta ninguna focalidad neurológica.

Se realizó cariotipo con resultado normal y MLPA a microdelecciones frecuentes de retraso mental que no detectó ninguna alteración.

En el array CGH se puso de manifiesto una **delección a nivel 16p11.2 de 0,598 Mb**. Esta delección es responsable de un grado variable de retraso intelectual con rasgos autistas asociados, y dependiendo de su tamaño, de obesidad (el gen SH2B1, responsable de la obesidad no está deleccionado en nuestro paciente) ⁹⁸.

Si bien en la mayoría de los casos se trata de formas de novo, en ocasiones pueden existir familiares en primer grado con una alteración similar y diferente grado de expresividad. En el caso de nuestro paciente, no hay aún disponibles estudios familiares.

La alteración detectada, causa conocida de trastorno de espectro autista o alteraciones del comportamiento, asociadas a dificultades del lenguaje, concuerda con las características clínicas del paciente ⁹⁹. No suelen asociarse a malformaciones ni dismorfias específicas.

Paciente número 25.

Del 1p13.3p11.1.

Mujer de 1 año de edad que presenta dismorfias y síndrome polimalformativo.

Padres sanos no consanguíneos.

4 hermanos mayores sanos y otros tres abortos en el primer trimestre de gestación.

Cariotipos en los padres normales.

Como antecedentes personales presenta, tetralogía de Fallot, con estenosis asociada de la válvula pulmonar y foramen oval permeable y comunicación interventricular, además de esquinzecefalia asociada a un quiste aracnoideo, epilepsia y dismorfias con macrocefalia relativa, ojos con aberturas palpebrales oblícuas, narinas antevertidas y mamilas hipoplásicas. Presenta a su vez una gran hipotonía y retraso psicomotor.

Array CGH con **delección de 17 Mb a nivel 1p13.3p11.1** paracentromérico afectando a 114 genes de esta región.

A pesar del gran tamaño deleccionado, apenas hay referencias en la literatura ¹⁰⁰ sobre pérdidas similares en otros pacientes. Sólo hemos sido capaces de encontrar alguna referencia aislada, más pequeña de delección a este nivel asociando retraso mental, coloboma y talla baja. No obstante, por su tamaño debemos considerar esta delección como la causante de la patología en esta paciente. La normalidad del cariotipo en los padres no permite inferir sin utilizar otras técnicas, si existe un reordenamiento cromosómico que favorezca la aparición de la delección detectada y que pueda estar a su vez en relación con los abortos de repetición que tiene la pareja.

Figura 34 a.

Detalle de la delección encontrada en el paciente número 25.

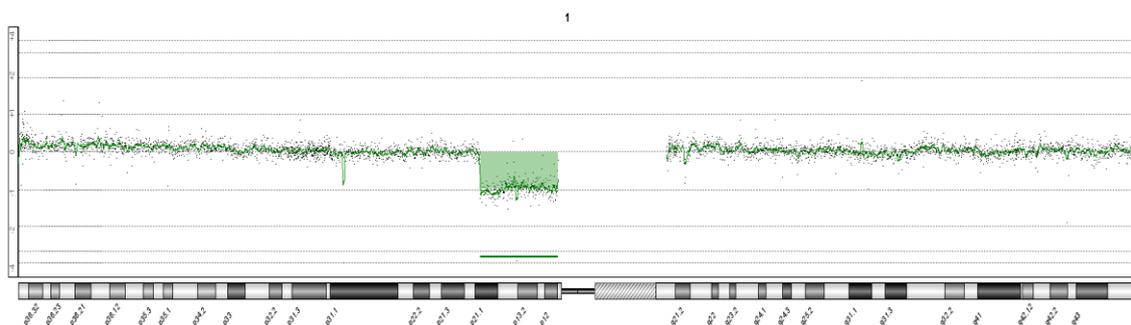
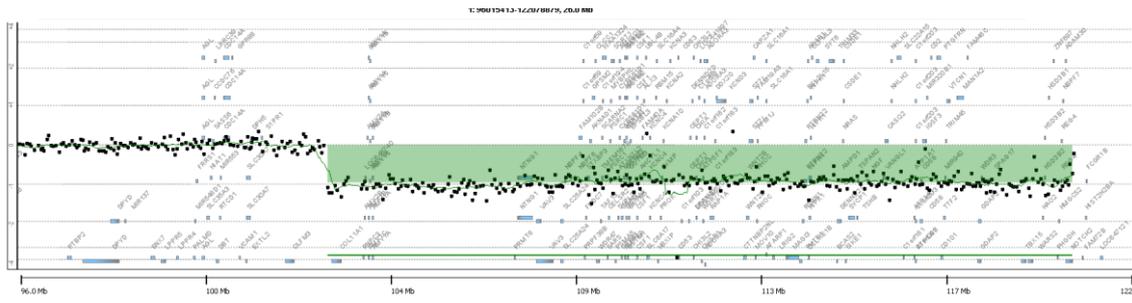


Figura 34 b. Detalle de la deleción a mayor aumento.



Paciente número 26.

Del 16p13.3 y síndrome de Smith-Lemly-Opitz.

Mujer recién nacida con síndrome polimalformativo consistente en cardiopatía congénita, dismorfias faciales y fisura palatina.

Cuarta hija de padres sanos no consanguíneos. Hermano gemelo sano. Hermano mayor con parálisis cerebral secundaria a asfixia perinatal.

Nacida a las 37 semanas de gestación, con peso de 1858 g; 40,5 cm de longitud y PC de 27 cm.

Tras el ingreso en neonatología se determina que padece una cardiopatía congénita consistente en comunicación interventricular apical mínima, estenosis congénita de la válvula mitral y ventrículo derecho hipertrófico con coartación de aorta asociada, fisura palatina, rasgos dismórficos con orejas de implantación baja y gran microcefalia y polidactilia de la mano izquierda.

Adicionalmente presenta ectopia pélvica renal derecha.

La RNM cerebral no aprecia malformaciones a nivel cerebral. Son también normales el cariotipo y las microdelecciones para retraso mental frecuente.

Se extrae un array CGH y, ante la sospecha simultánea de síndrome de Smith-Lemly-Opitz (SLO) se detecta un **aumento de 7 dehidrocolesterol de 1235 mcMol/L** (normal hasta 9), diagnóstico de síndrome de SLO. Como consecuencia de ello se secuenció el gen DHCR7, detectándose dos mutaciones patógenas en heterocigosis compuesta (c.832-1G>C y c.1228G>A).

El array detecta una **delección a nivel 16p13.3 de 274 Kb**, que afecta al gen A2BP1 (también llamado RBFOX1).

Este gen codifica una proteína transcripcional que se relaciona cuando está en haploinsuficiencia con retraso mental y cardiopatías congénitas así como trastornos autistas, teniendo gran importancia en los procesos de diferenciación neuronal ^{101,102}.

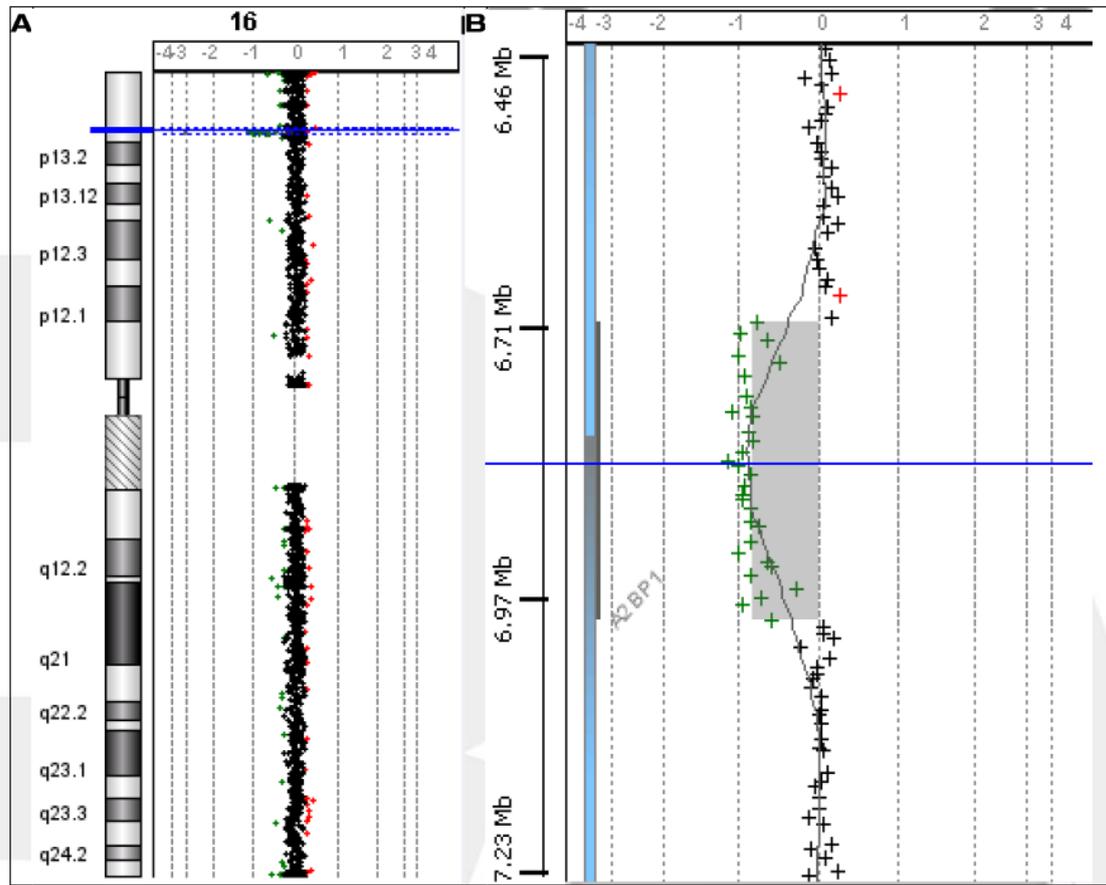
No obstante, no todos los autores están de acuerdo en la patogenicidad de esta alteración ya que sostienen que pudiera tratarse de una variación no patológica de número de copia ¹⁰³.

En el caso de nuestra paciente, todas las alteraciones pueden ser perfectamente explicadas por el síndrome de Smith-Lemly-Opitz ¹⁰⁴ que se encuentra además confirmado tanto bioquímica como molecularmente, por lo que el papel que pueda tener la delección si es que tiene alguno, es desconocido.

Figura 35.

Detalle de las alteraciones cromosómicas en el paciente número 26.

DETALLE DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS



Detalle de la deleción en el cromosoma 16. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Paciente número 27.

Dup 16q24.2-24.3.

Mujer de 20 años afecta de retraso mental y dismorfias.

Hija única de padres sanos no consanguíneos.

En seguimiento por retraso intelectual desde la primera infancia tiene realizados cariotipo y RNM cerebral con resultado normal, y está en seguimiento por una escoliosis por el servicio de rehabilitación. Se encuentra escolarizada en colegio de educación especial.

Sólo ha tenido en la primera infancia un episodio convulsivo por el que no requiere tratamiento.

Detectada costilla cervical bilateral que pudiera afectarle al flujo sanguíneo y le da dificultades moderadas de movilidad del cuello, con buena circulación sanguínea por las arterias implicadas. No presenta otras malformaciones aparentes y el estudio cardiológico es normal.

Clínicamente tiene talla alta con aracnodactilia. Sin escoliosis actualmente. Hallux valgo. Dedos largos. Dolicocefalia con frente prominente, macroglosia y prognatia.

Se realizó un array CGH que mostró una **duplicación a nivel del cromosoma 16q22.2-q22.3 de 1,202 Mb**. Esta duplicación no se ha reportado en la bibliografía consultada ni en la base de datos DECIPHER ⁶², pero sí hay reportadas alteraciones debidas a la pérdida de esta región cromosómica. Esta duplicación afecta entre otros a los genes ANKRD11, APRT y SPG7 ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

La delección del gen ANKRD11 se asocia al síndrome KBG, que se caracteriza por presentar dismorfias faciales leves con retraso mental. Está descrita la duplicación exclusivamente de este gen en una familia con retraso mental y dismorfias leves que tenía algunos rasgos de este síndrome ¹⁰⁸.

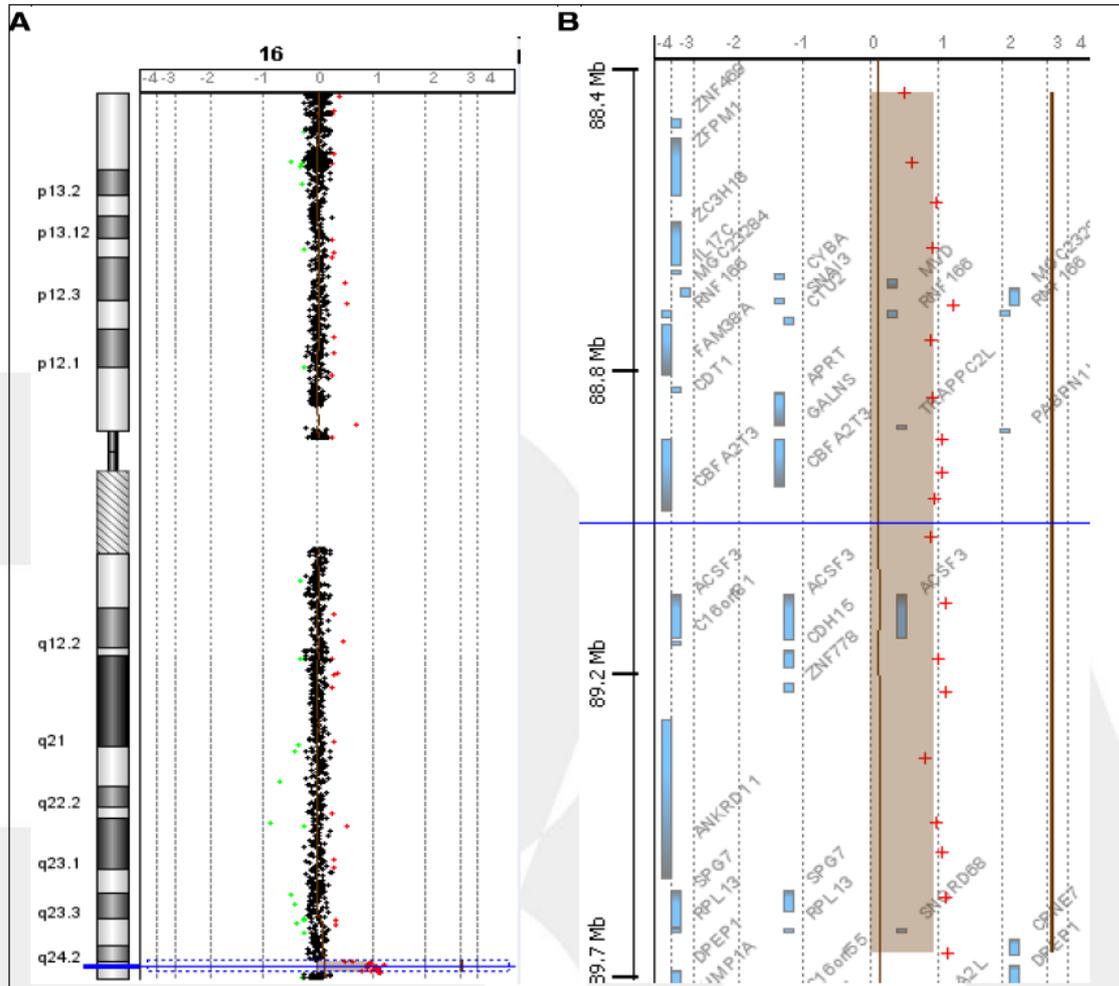
La haploinsuficiencia del gen SPG7 está asociada a paraplegia espástica ¹⁰⁹ pero no hay casos reportados sobre las consecuencias de la trisomía del mismo.

Sólo este caso familiar ¹⁰⁹ solapa parcialmente con nuestra paciente, pero con más afectación al afectar al gen FOXF1 además de estar tetrasómico.

Figura 36.

Detalle de la alteración cromosómica del paciente número 27.

DETALLE DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS



Detalle de la duplicación en el cromosoma 16. *A.* Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. *B.* Detalle de la zona afectada por la duplicación.

Paciente número 28.

Delección 2p15.

Varón de 10 años de edad remitido por retraso intelectual, cierre precoz de suturas craneales y dismorfias faciales. Valorado por primera vez a la edad de 4 años e intervenido de la craneosinostosis con 9 meses.

Es el segundo hijo de padres sanos no consanguíneos y tiene un hermano mayor sano. Estuvo en seguimiento por un foramen oval permeable que cerró espontáneamente y se intervino de torsión testicular con la edad de dos años.

Tras la intervención de craneosinostosis padeció una meningitis postquirúrgica de la que curó aparentemente sin secuelas.

Está escolarizado con apoyo escolar y con un nivel inferior al que le correspondería. Además el desarrollo del lenguaje ha sido más lento por lo que requiere apoyo logopédico.

Está además en seguimiento oftalmológico por hipermetropía.

Tiene realizadas y normales las siguientes pruebas diagnósticas:

Cariotipo y microdelecciones frecuentes de retraso mental por MLPA.

Estudio de secuenciación de los genes FGFR3 y TWIST.

Resonancia magnética cerebral y ecografía abdominal.

Clínicamente, con diez años de edad tiene un peso de 25 kg (-1.45 DS); talla de 129 cm (-2,54 DS) y un perímetro craneal de 50 cm (-3,07 DS).

Presenta microcefalia, con nariz larga y algo ganchuda, ptosis palpebral con fisuras palpebrales hacia abajo, micrognatia con dientes apiñados. Pectus plano con importante separación de las mamilas. En las manos destaca la imposibilidad de flexión de ambos pulgares tanto a nivel interfalángico como metacarpofalángico. No presenta ninguna otra alteración en los dedos de las manos o de los pies.

Se realizó array CGH de 60 K (tecnología Agilent), mostrando una microdelección a nivel 8p23.1 de 0,699Mb considerada una variación de número de copia frecuente en la población general. Además presentaba otra **microdelección de la región 2p15 de 0,152 Mb afectando a los genes USP34, SNORA70B y XPO1**, no presente en sus padres y considerada patogénica.

La microdelección considerada patogénica, afecta a los genes USP34, SNORA70B y XPO1 como hemos indicado anteriormente. Los dos primeros genes se encuentran totalmente deleccionados y el gen XPO1 está también prácticamente deleccionado (Ver figura).

El gen SNORA70B codifica un RNA nucleolar tipo H/ACAbox 70B, sin función conocida y sin codificar proteínas.

El gen USP34, o proteasa específica ubiquitina 34, completamente deleccionada en nuestro paciente tiene 80 exones. Su función es estabilizar en el núcleo los niveles de axina, y modular positivamente la vía de señalización tipo Wingless (vía WNT) ^{110,111,112}. Esta vía modula la migración, la proliferación y la apoptosis celular a nivel embrionario y a nivel de tejido celular maduro.

El gen XPO1, es un receptor de un transportador núcleo-cito-plasmático que media en

el tránsito nuclear de proteínas y ARN ¹¹³, altamente conservado en la evolución, ya que en *Xenopus laevis* presenta un 96,7% de homología en sus aminoácidos ¹¹⁴. Juega además un papel coordinador de la función nuclear como la mitosis y la activación transcripcional, así como en la estructura de los cromosomas. En la embriogénesis del *Xenopus*, está activado durante el desarrollo de la transición de gástrula a tubo neural, y su sobreexpresión durante el desarrollo embrionario precoz afecta a la neurulación. Su haploinsuficiencia está considerada como un factor de susceptibilidad para trastornos de espectro autista ¹¹⁰.

En el año 2007, Rajcan-Separovic ¹¹⁴, describieron por vez primera dos pacientes afectados con la microdelección 2p15, comunicándose posteriormente unos 12 pacientes más, analizados conjuntamente por Fannemel et al en 2014 ¹¹². En estos pacientes el tamaño de la delección varía de 6.9 Mb a 0,230 Mb, con diferentes manifestaciones clínicas pero con un predominio del retraso intelectual, y facies característica. El paciente comunicado por Fannemel et al en 2014, presenta una pérdida cromosómica que afecta únicamente a los mismos genes que nuestro paciente, USP34, SNORA70B y XPO1, aunque con una delección levemente mayor de 230 kb. En esta publicación Fannemel sugiere que estas características clínicas comunes a los casos de microdelección pueden deberse fundamentalmente a la haploinsuficiencia de estos tres genes.

Comparando el caso clínico que nos ocupa con éste aportado por Fannemel y colaboradores por su gran similitud genética, ambos presentan importantes parecidos como son la dificultad intelectual, rasgos faciales muy semejantes, entre los que destacan la ptosis palpebral, la forma de la nariz la micrognatia, el labio inferior evertido y dientes apiñados. Estas peculiaridades faciales son comunes a la mayoría de los pacientes afectados de la delección 2p15 independientemente del tamaño de la pérdida cromosómica. En el tórax mientras que nuestro paciente tiene el pectus plano, el de Fannemel et al lo tiene excavatus, pero comparten un aumento de la distancia intermamilar. Característicamente, nuestro paciente presenta microcefalia y talla baja, algo que también tienen otros pacientes con la microdelección pero no el caso similar al nuestro. En cuanto a la afectación cardíaca, que en nuestro caso es muy menor, no es una alteración frecuente, presentándolo sólo dos pacientes de la serie de 14 ^{112,115}.

Más llamativa es la presencia del cierre precoz de las suturas craneales, que llevaron a descartar en nuestro caso mutaciones de los genes TWIS y FGFR3 por las similitudes con el síndrome de Saethre-Chotzen y Pfeifer. Ningún otro paciente comunicado hasta ahora tiene esta alteración. También llama la atención la imposibilidad de flexión de ambos pulgares, que también es una novedad en esta microdelección, si bien sí se han descrito alteraciones en los dedos tipo camptodactilia que nuestro paciente no tiene ^{114,116-118}. Una explicación para estas alteraciones podría ser la función anómala del gen USP34, debido a su relación con la regulación de la vía WNT, que afecta a la muerte celular programada y la migración celular, contribuyendo de este modo a una anómala formación de las articulaciones a nivel embrionario.

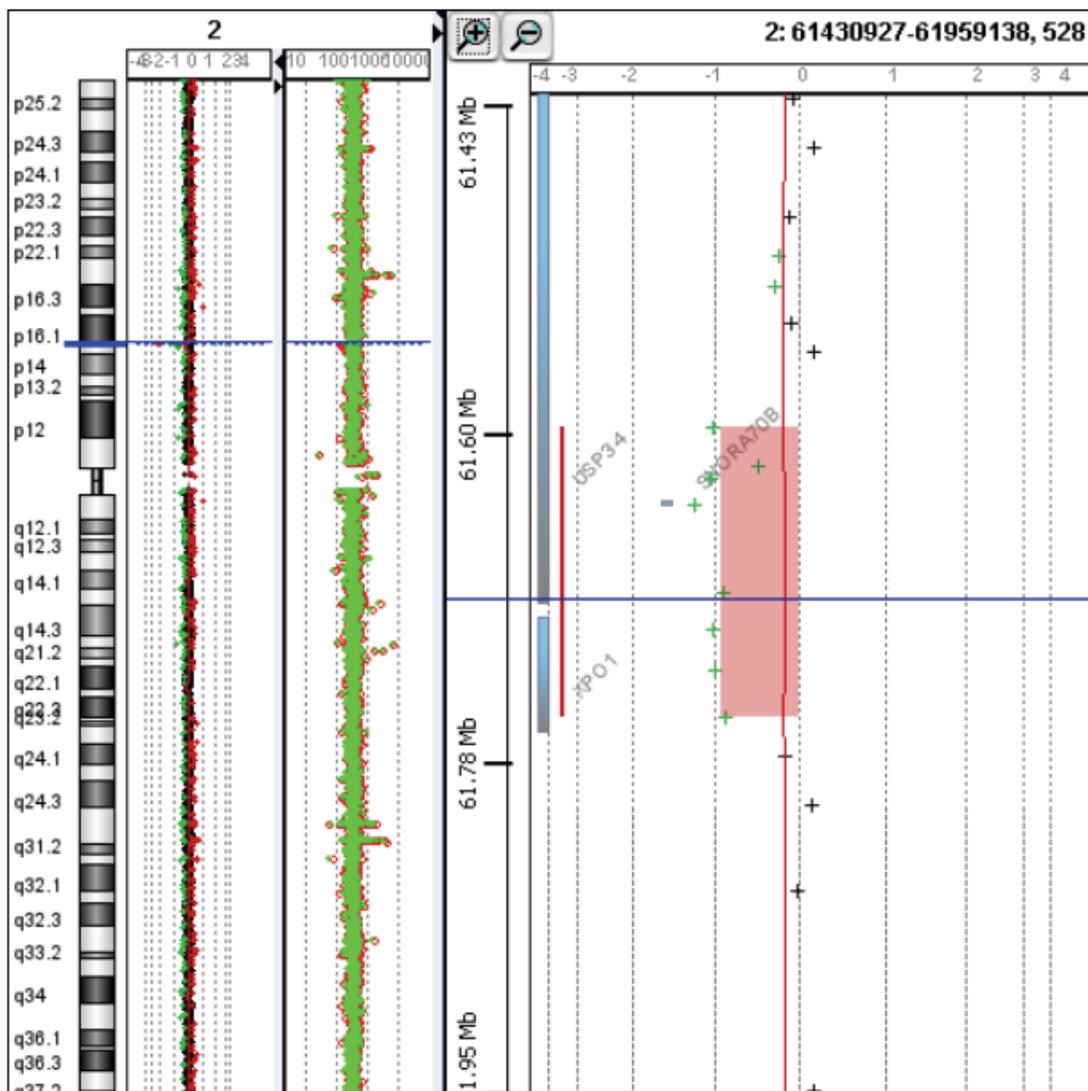
En relación a la discapacidad intelectual, el joven se encuentra escolarizado con apoyo a la integración habiendo repetido curso y con apoyo logopédico adicional que le ha permitido mejorar la pronunciación, una minusvalía psíquica reconocida del 47% y tiene dificultades especialmente para las matemáticas. Sus habilidades sociales también están

disminuidas, especialmente en lo que se refiere a la relación con sus pares, prefiriendo relacionarse con niños más pequeños.

Este paciente tiene una microdelección que afecta exclusivamente a tres genes, que han sido comunicados ¹¹² como causantes de las características más importantes de la microdelección 2p15. Ambos pacientes comparte características clínicas muy similares, lo que permite profundizar en el papel de los genes USP34 y XPO1 como responsables de la región crítica de esta microdelección, especialmente en lo que responde a los rasgos faciales y corporales y la discapacidad intelectual, y permiten arrojar luz sobre el papel de estos genes en desarrollo corporal humano a nivel embrionario tanto funcional como morfológico.

Figura 37.

Detalle de la alteración cromosómica del paciente número 28.



Paciente número 29.

Delección Xp11.

Varón de 7 años en seguimiento por retraso mental.

Padres sanos no consanguíneos. Hermano mayor sano.

Sin antecedentes familiares de retraso mental o malformaciones congénitas.

Madre con un hermano varón sano.

Padre con un hermano y una hermana.

Abuela materna del niño con dos hermanos varones, uno de ellos fallecido. Hermano de la abuela con ciertas dificultades cerebrales no intelectuales al parecer.

Bisabuela materna del niño (ya fallecida) con 5 hermanos más, dos de ellos mujeres, sin retraso mental en sus descendientes.

Retraso detectado desde la primera infancia.

TSH elevada en el periodo neonatal sin alteraciones posteriores.

Tiene realizados y normales:

Cariotipo de sangre periférica, X fragil.

Acido úrico, RNM cerebral, espectrometría de masas en tándem para aminoácidos, carnitinas y acilcarnitinas, normal.

Microdelecciones intersticiales de retraso mental, normales.

Acude regularmente a atención temprana y logopedia, y ha tenido que repetir curso en dos ocasiones precisando apoyo.

El lenguaje ha mejorado con el tiempo, hablando algo más, con inquietud motora.

No presenta otros problemas de salud específicos.

A la exploración presenta Peso: 25.4 kg (P42, -0,19DE). Talla: 113.5 cm (P1, -2,29DE). PC: 53 cm (P46, -0,11DE). IMC: 19.72 kg/m² (P98, 2,16DE). Sin dismorfias ni malformaciones específicas, pero frente prominente. Talla baja. Leve clinodactilia de ambos meñiques. Genitales normales. Sin déficits neurológicos focales pero con déficit global motórico y del lenguaje.

El cariotipo molecular mostró, una **delección patogénica a nivel Xp11, que también portaba su madre de 0,01 Mb** que afecta parcialmente al gen KDM5C.

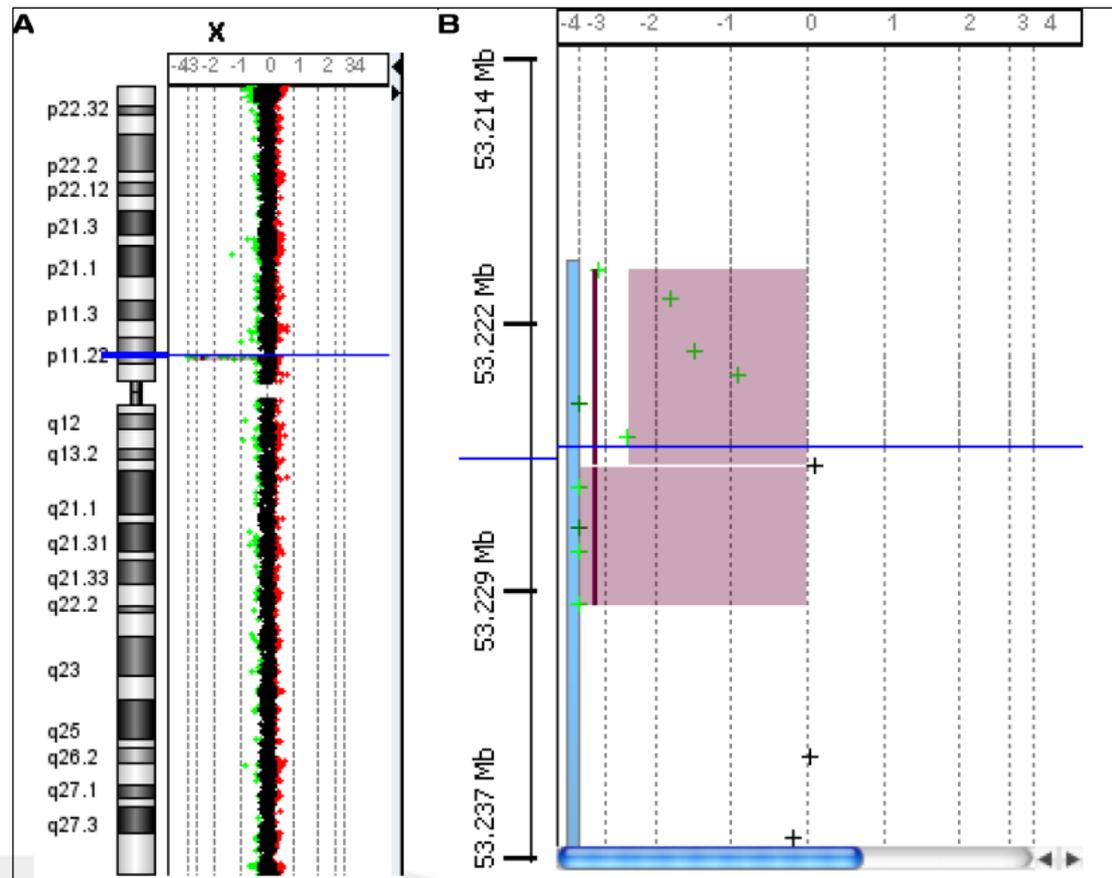
Tanto la haploinsuficiencia como la duplicación o mutaciones en varones de este gen están relacionados con retraso intelectual y rasgos autistas, por lo que esta delección debe considerarse claramente patogénica ¹¹⁹⁻¹²².

La presencia de una alteración patogénica en el cromosoma X en un varón afecto de retraso mental que es portada por su madre sana es un hallazgo muy importante para esta familia ya que permite establecer una cromosomopatía familiar con un riesgo de recurrencia potencial del 50% para los varones que pudiera tener la madre del niño en el futuro o para otras posibles mujeres portadoras. En el caso que nos ocupa, el hermano

de la madre del niño es sano y no hay otros antecedentes de discapacidad intelectual claros en varones por vía materna, por lo que no parece que se trate de una alteración que vaya más allá de la madre del niño, extremo que no podemos confirmar no obstante al no haberse realizado el estudio de array a la abuela materna.

Figura 38.

Detalle de la deleción del paciente número 29.



Detalle de la deleción en el cromosoma X. A. Vista general del cromosoma, con la posición de las sondas. B. Detalle de la zona afectada por la deleción.

Una vez expuestos los datos de nuestras paciente con array patológico y tras un detallado análisis de las regiones y genes alterados en nuestros pacientes, queda de manifiesto la importancia que para el clínico y para el investigador tiene el estudio minucioso de las alteraciones detectadas en pacientes afectos de cromosomopatía. En ocasiones, estas alteraciones por delección o duplicación afectan a muy pocos genes o en ocasiones sólo a uno, lo que nos permite realizar correlaciones fenotipo-genotipo que pueden a veces dilucidar la función de genes no bien definidos o afianzar el conocimiento que de algunos de ellos se tiene. Un ejemplo de ello es el caso del gen AKT3 en los pacientes 17 y 18, donde las evidencias sobre la pérdida de dicho gen son muy recientes, o como ocurre en el paciente 29, con la delección de un solo gen relacionado con el retraso mental no sindrómico ligado a X.

De igual modo, la correcta interpretación de la aparición simultánea de delecciones y/o duplicaciones en diferentes cromosomas indica la posible presencia en alguno de los progenitores de una traslocación equilibrada que puede pasar inadvertida a las técnicas de citogenética convencional y permite establecer un aumento del riesgo de recurrencia por desequilibrio en los padres del paciente en futuros embarazos como ocurre en el caso del paciente número 15.

De este modo hemos podido establecer un patrón de herencia y posible riesgo de recurrencia en los 29 pacientes con array patológico, permitiendo a los padres tomar decisiones conscientes y fundamentadas sobre su futuro reproductivo.

Es posible que, para otros investigadores no familiarizados con el inmenso reto de llegar a la etiología de los pacientes afectos de retraso mental debido a enfermedades minoritarias y con la gran angustia que genera en la familia la ausencia de un diagnóstico etiológico preciso, la capacidad de detección de esta novedosa técnica como es el array CGH pueda quedarse corta, pero que en uno de cada cinco pacientes donde no teníamos muchas posibilidades diagnósticas podamos establecer una causa fehaciente, un patrón de herencia y un riesgo de recurrencia certero para los padres del paciente o para sus hermanos, esto es en sí una gran satisfacción.

Confiamos en que la generalización del uso de esta herramienta, incorporándola progresivamente a la cartera de servicios de los centros sanitarios pueda continuar favoreciendo un diagnóstico rápido y certero de muchas patologías complejas.

No es objeto directo de esta investigación pero consideramos que, un uso más precoz de esta técnica como herramienta de primera línea para el diagnóstico de pacientes con retraso mental, malformaciones congénitas y /o dismorfias puede acortar intensamente los tiempos y la fiabilidad diagnóstica, reduciendo a un solo paso altamente automatizado y escalable, lo que actualmente son tres pasos (cariotipo, MLPA y array CGH), con el consiguiente ahorro asociado de costes, permitiendo una optimización de los siempre escasos recursos sanitarios.

Conclusiones.

En base a los objetivos de investigación enunciados al comienzo del presente trabajo podemos concluir que:

1.-La utilización del cariotipo molecular permite el diagnóstico etiológico en más de un 20 % de pacientes afectos de discapacidad intelectual con o sin dismorfias o malformaciones congénitas, diagnóstico etiológico difícilmente alcanzable con otras técnicas diagnósticas.

2.-El hallazgo de una alteración detectada mediante el cariotipo molecular, complementada con estudios adicionales en los padres y/o el paciente como FISH, permite determinar si dicha alteración ocurrió de novo o si existen en los progenitores factores de riesgo adicionales como la presencia de una traslocación equilibrada. El conocimiento de esta información permite un adecuado consejo genético y asesoramiento reproductivo.

3.-Desde el punto de vista clínico entre los pacientes analizados con retraso mental, dismorfias y/o malformaciones congénitas no hemos encontrado características precisas que nos permitan identificar cuáles son más susceptibles de tener alteraciones cromosómicas detectables por array, por lo que consideramos que debe aplicarse esta técnica a todos los pacientes que presenten estas características (tener retraso, dismorfias y/o malformaciones) y que no se haya podido establecer el diagnóstico etiológico por otros medios.

4.-La interpretación de los resultados del cariotipo molecular no siempre coincide con el sugerido por el realizador de la técnica, por lo que una correcta correlación clínico-genética es imprescindible para establecer conclusiones coherentes. Esto implica que la utilización de estos estudios debe acompañarse de una adecuada formación en genética de los médicos solicitadores de estudios genéticos o que debe existir una mayor interacción entre los realizadores de los estudios y los clínicos solicitantes para poder mejorar la interpretación de los resultados.

5.-Dado que en todos los pacientes con array alterado se han realizado con anterioridad estudios metabólicos o genéticos de otra naturaleza con resultados normales, es posible que la aplicación más precoz del array CGH pudiera adelantar el proceso diagnóstico evitando así pruebas infructuosas y el dinero asociado a las mismas. No obstante, este punto concreto no ha sido específicamente abordado en el trabajo de manera específica.

Bibliografía.

1. - Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child*. 2014 Apr;99(4):386-9.
- 2.-Trask BJ. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat Rev Genet*. 2002;3(10):769-78.
- 3.- Fernández Mosquera JA, Pons Tubío A. Trastornos del desarrollo con discapacidad intelectual Sevilla: Consejería de Salud; 2010. 101 p.
- 4.-Instituto de estadística de Andalucía en:
<http://www.juntadeandalucia.es/intitutodeestadisticaycartografia/mnp/index.htm>
- 5.- Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Neurodevelopmental disorders and genetic testing: Current approaches and future advances. *Ann Neurol*. 2013;74(2):164-70.
- 6.- Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW; Working Group of the American College of Medical Genetics. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genet Med*. 2011 Jul;13(7):676-9.
- 7.- Hanemaaijer NM, Sikkema-Raddatz B, van der Vries G, Dijkhuizen T, Hordijk R, van Essen AJ, Veenstra-Knol HE, Kerstjens-Frederikse WS, Herkert JC, Gerkes EH, Leegte LK, Kok K, Sinke RJ, van Ravenswaaij-Arts CM. Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by high-resolution array in routine diagnostics. *Eur J Hum Genet*. 2012 Feb;20(2):161-5.
- 8.-Bartnik M, Nowakowska B, Derwińska K, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Kędzior M, Bernaciak J, Ziemkiewicz K, Gambin T, Sykulski M, Bezniakow N, Korniszewski L, Kutkowska-Kaźmierczak A, Klapecki J, Szczałuba K, Shaw CA, Mazurczak T, Gambin A, Obersztyn E, Bocian E, Stankiewicz P. Application of array comparative genomic hybridization in 256 patients with developmental delay or intellectual disability. *J Appl Genet*. 2014 Feb;55(1):125-44.
- 9.-Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2010 Nov;12(11):742-5.
- 10.-Manolakos E, Vetro A, Kefalas K, Rapti SM, Louizou E, Garas A, Kitsos G, Vasileiadis L, Tsoplou P, Eleftheriades M, Peitsidis P, Orru S, Liehr T, Petersen MB, Thomaidis L. The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. *Mol Cytogenet*. 2010 Nov 9;3:22. doi: 10.1186/1755-8166-3-22.
- 11.-Delahaye A, Bitoun P, Drunat S, Gérard-Blanluet M, Chassaing N, Toutain A, Verloes A, Gatelais F, Legendre M, Faivre L, Passemard S, Aboura A, Kaltenbach S, Quentin S, Dupont C, Tabet AC, Amselem S, Elion J, Gressens P, Pipiras E, Benzacken B. Genomic imbalances detected by array-CGH in patients with syndromal ocular developmental anomalies. *Eur J Hum Genet*. 2012 May;20(5):527-33.
- 12.-Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Silvanovich AP, Yurov YB. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet*. 2012 Dec 31;5(1):46.

- 13.-Siggberg L, Ala-Mello S, Jaakkola E, Kuusinen E, Schuit R, Kohlhase J, Böhm D, Ignatius J, Knuutila S. Array CGH in molecular diagnosis of mental retardation - A study of 150 Finnish patients. *Am J Med Genet A*. 2010 Jun;152A(6):1398-410.
- 14.- García-Santiago FA, Martínez-Glez V, Santos F, García-Miñaur S, Mansilla E, Meneses AG, Rosell J, Granero ÁP, Vallespín E, Fernández L, Sierra B, Oliver-Bonet M, Palomares M, de Torres ML, Mori MÁ, Nevado J, Heath KE, Delicado A, Lapunzina P. Analysis of invdupdel(8p) rearrangement: Clinical, cytogenetic and molecular characterization. *Am J Med Genet A*. 2015 May;167A(5):1018-25.
- 15.-Guo WJ, Callif-Daley F, Zapata MC, Miller ME. Clinical and cytogenetic findings in seven cases of inverted duplication of 8p with evidence of a telomeric deletion using fluorescence in situ hybridization. *Am J Med Genet*. 1995 Sep 11;58(3):230-6.
- 16.- de Die-Smulders CE, Engelen JJ, Schrandt-Stumpel CT, Govaerts LC, de Vries B, Vles JS, Wagemans A, Schijns-Fleuren S, Gillissen-Kaesbach G, Fryns JP. Inversion duplication of the short arm of chromosome 8: clinical data on seven patients and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1995 Nov 20;59(3):369-74.
- 17.-Devriendt K, Matthijs G, Van Dael R, Gewillig M, Eyskens B, Hjalgrim H, Dolmer B, McGaughran J, Brøndum-Nielsen K, Marynen P, Fryns JP, Vermeesch JR. Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1. *Am J Hum Genet*. 1999 Apr;64(4):1119-26.
- 18.- Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, Ohashi H, Voullaire L, Larizza D, Giorda R, Weber JL, Ledbetter DH, Zuffardi O. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet*. 2001 Apr;68(4):874-83.
- 19.- Shimokawa O, Kurosawa K, Ida T, Harada N, Kondoh T, Miyake N, Yoshiura K, Kishino T, Ohta T, Niikawa N, Matsumoto N. Molecular characterization of inv dup del(8p): analysis of five cases. *Am J Med Genet A*. 2004 Jul 15;128A(2):133-7.
- 20.- Ciccone R, Mattina T, Giorda R, Bonaglia MC, Rocchi M, Pramparo T, Zuffardi O. Inversion polymorphisms and non-contiguous terminal deletions: the cause and the (unpredicted) effect of our genome architecture. *J Med Genet*. 2006 May;43(5):e19.
- 21.- Kleefstra T, van Zelst-Stams WA, Nillesen WM, Cormier-Daire V, Houge G, Foulds N, van Dooren M, Willemsen MH, Pfundt R, Turner A, Wilson M, McGaughran J, Rauch A, Zenker M, Adam MP, Innes M, Davies C, López AG, Casalone R, Weber A, Brueton LA, Navarro AD, Bralo MP, Venselaar H, Stegmann SP, Yntema HG, van Bokhoven H, Brunner HG. Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J Med Genet*. 2009 Sep;46(9):598-606.
- 22.-Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, Nillesen WM, Wissink-Lindhout WM, van Bokhoven H, Philip N, Berry-Kravis EM, Kini U, van Ravenswaaij-Arts CM, Delle Chiaie B, Innes AM, Houge G, Kosonen T, Cremer K, Fannemel M, Stray-Pedersen A, Reardon W, Ignatius J, Lachlan K, Mircher C, Helder van den Enden PT, Mastebroek M, Cohn-Hokke PE, Yntema HG, Drunat S, Kleefstra T. Update on Kleefstra Syndrome. *Mol Syndromol*. 2012 Apr;2(3-5):202-212.
- 23.- Kleefstra T, Nillesen WM, Yntema HG. Kleefstra Syndrome. 2010 Oct 5 [updated 2015 May 7]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors.

- GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
- 24.- Campbell IM, Yatsenko SA, Hixson P, Reimschisel T, Thomas M, Wilson W, Dayal U, Wheless JW, Crunk A, Curry C, Parkinson N, Fishman L, Riviello JJ, Nowaczyk MJ, Zeesman S, Rosenfeld JA, Bejjani BA, Shaffer LG, Cheung SW, Lupski JR, Stankiewicz P, Scaglia F. Novel 9q34.11 gene deletions encompassing combinations of four Mendelian disease genes: STXBP1, SPTAN1, ENG, and TOR1A. *Genet Med*. 2012 Oct;14(10):868-76.
 - 25.- Nicita F, Ulgiati F, Bernardini L, Garone G, Papetti L, Novelli A, Spalice A. Early myoclonic encephalopathy in 9q33-q34 deletion encompassing STXBP1 and SPTAN1. *Ann Hum Genet*. 2015 May;79(3):209-17.
 - 26.- Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saito H. SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *J Hum Genet*. 2015 Apr;60(4):167-73.
 - 27.- Sun, S. C., Luo, F. W., Song, H. W., He, J. B. & Peng, Y. S. Distal trisomy of 10q with distal monosomy of 15q due to a paternal translocation. *J Int Med Res* 37, 1230–1237 (2009).
 - 28.- Davies, J., Jaffe, A. & Bush, A. Distal 10q trisomy syndrome with unusual cardiac and pulmonary abnormalities. *J Med Genet* 35, 72–74 (1998).
 - 29.- Mattina, T., Perrotta, C. S. & Grossfeld, P. Jacobsen syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 4, 9 (2009).
 - 30.- Manolagos E, Orru S, Neroutsou R, Kefalas K, Louizou E, Papoulidis I, Thomaidis L, Peitsidis P, Sotiriou S, Kitsos G, Tsoplou P, Petersen MB, Metaxotou A. Detailed molecular and clinical investigation of a child with a partial deletion of chromosome 11 (Jacobsen syndrome). *Mol Cytogenet*. 2009 Dec 9;2:26.
 - 31.- Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, Jones C. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129A(1):51-61.
 - 32.- Falk RE, Casas KA. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007 Nov 15;145C(4):357-71.
 - 33.- Galasso C, Lo-Castro A, Lalli C, Nardone AM, Gullotta F, Curatolo P. Deletion 2q37: an identifiable clinical syndrome with mental retardation and autism. *J Child Neurol*. 2008 Jul;23(7):802-6.
 - 34.- Aldred MA, Sanford RO, Thomas NS, Barrow MA, Wilson LC, Brueton LA, Bonaglia MC, Hennekam RC, Eng C, Dennis NR, Trembath RC. Molecular analysis of 20 patients with 2q37.3 monosomy: definition of minimum deletion intervals for key phenotypes. *J Med Genet*. 2004 Jun;41(6):433-9.
 - 35.- Voss R, Gross-Kieselstein E, Hurvitz H, Dagan J, Kerem E, Zlotogora J. A complex three way translocation resulting in two sibs with partial trisomy 3p23----3pter. *J Med Genet*. 1984 Dec;21(6):454-9.
 - 36.- Han DH, Chang JY, Lee WI, Bae CW. A case of partial trisomy 3p syndrome with rare clinical manifestations. *Korean J Pediatr*. 2012 Mar;55(3):107-10.
 - 37.- Liao C, Fu F, Li R, Yang X, Xu Q, Li DZ. Prenatal diagnosis and molecular characterization of a novel locus for Dandy-Walker malformation on chromosome 7p21.3. *Eur J Med Genet*. 2012 Aug-Sep;55(8-9):472-5.

- 38.-Pitceathly RD, Rahman S, Wedatilake Y, Polke JM, Cirak S, Foley AR, Sailer A, Hurler ME, Stalker J, Hargreaves I, Woodward CE, Sweeney MG, Muntoni F, Houlden H, Taanman JW, Hanna MG; UK10K Consortium. NDUFA4 mutations underlie dysfunction of a cytochrome c oxidase subunit linked to human neurological disease. *Cell Rep.* 2013 Jun 27;3(6):1795-805. Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Cell Rep.* 2013 Jul 25;4(2):402.
- 39.- Sellitto M, Genesio R, Conti A, Fabbrini F, Nitsch L, D'Armiento M, Capasso L, Paludetto R, Raimondi F. Short 9q interstitial deletion in a neonate with lethal non-immune hydrops. *Am J Med Genet A.* 2008 Oct 1;146A(19):2566-9.
- 40.- Kulharya AS, Flannery DB, Norris K, Lovell C, Levy B, Velagaleti GV. Fine mapping of breakpoints in two unrelated patients with rare overlapping interstitial deletions of 9q with mild dysmorphic features. *Am J Med Genet A.* 2008 Sep 1;146A(17):2234-41.
- 41.-Faheem M, Naseer MI, Rasool M, Chaudhary AG, Kumosani TA, Ilyas AM, Pushparaj P, Ahmed F, Algahtani HA, Al-Qahtani MH, Saleh Jamal H. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Med Genomics.* 2015;8 Suppl 1:S4.
- 42.-Barbelanne M, Tsang WY. Molecular and cellular basis of autosomal recessive primary microcephaly. *Biomed Res Int.* 2014;2014:547986. doi: 10.1155/2014/547986.
- 43.-Li Z, Liu J, Li H, Peng Y, Lv W, Long Z, Liang D, Wu L. Phenotypic expansion of the interstitial 16p13.3 duplication: a case report and review of the literature. *Gene.* 2013 Dec 1;531(2):502-5.
- 44.- Demeer B, Andrieux J, Receveur A, Morin G, Petit F, Julia S, Plessis G, Martin-Coignard D, Delobel B, Firth HV, Thuresson AC, Lanco Dosen S, Sjörs K, Le Caignec C, Devriendt K, Mathieu-Dramard M. Duplication 16p13.3 and the CREBBP gene: confirmation of the phenotype. *Eur J Med Genet.* 2013 Jan;56(1):26-31.
- 45.- Ullmann R, Turner G, Kirchoff M, Chen W, Tonge B, Rosenberg C, Field M, Vianna-Morgante AM, Christie L, Krepischi-Santos AC, Banna L, Brereton AV, Hill A, Bisgaard AM, Müller I, Hultschig C, Erdogan F, Wieczorek G and Ropers HH. Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Human mutation* 2007;**28**;7:674-82
- 46.- Mattina T, Palumbo O, Stallone R, Pulvirenti RM, Di Dio L, Pavone P, Carella M, Pavone L. Interstitial 16p13.3 microduplication: case report and critical review of genotype-phenotype correlation. *Eur J Med Genet.* 2012 Dec;55(12):747-52.
- 47.- Poirier K, Lebrun N, Broix L, Tian G, Saillour Y, Boscheron C, Parrini E, Valence S, Pierre BS, Oger M, Lacombe D, Geneviève D, Fontana E, Darra F, Cances C, Barth M, Bonneau D, Bernadina BD, N'guyen S, Gitiaux C, Parent P, des Portes V, Pedespan JM, Legrez V, Castelnau-Ptakine L, Nitschke P, Hieu T, Masson C, Zelenika D, Andrieux A, Francis F, Guerrini R, Cowan NJ, Bahi-Buisson N, Chelly J. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet.* 2013 Jun;45(6):639-47.
- 48.- Ogawa T, Hirokawa N. Microtubule Destabilizer KIF2A Undergoes Distinct Site-Specific Phosphorylation Cascades that Differentially Affect Neuronal Morphogenesis. *Cell Rep.* 2015 Sep 22;12(11):1774-88.
- 49.- Li F, Shen Y, Köhler U, Sharkey FH, Menon D, Coulleaux L, Malan V, Rio M, McMullan DJ, Cox H, Fagan KA, Gaunt L, Metcalfe K, Heinrich U, Hislop G, Maye U, Sutcliffe M,

- Wu BL, Thiel BD, Mulchandani S, Conlin LK, Spinner NB, Murphy KM, Batista DA. Interstitial microduplication of Xp22.31: Causative of intellectual disability or benign copy number variant? *Eur J Med Genet.* 2010 Mar-Apr;53(2):93-9.
- 50.- Tassano E, Gamucci A, Celle ME, Ronchetto P, Cuoco C, Gimelli G. Clinical and Molecular Cytogenetic Characterization of a de novo Interstitial 1p31.1p31.3 Deletion in a Boy with Moderate Intellectual Disability and Severe Language Impairment. *Cytogenet Genome Res.* 2015 Sep;146(1):39-43.
- 51.- Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, Scherer SW, Lee C. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet.* 2004 Sep;36(9):949-51.
- 52.- Sempere Pérez A, Manchón Trives I, Palazón Azorín I, Alcaraz Más L, Pérez Lledó E, Galán Sánchez F. [15Q11.2 (BP1-BP2) microdeletion, a new syndrome with variable expressivity]. *An Pediatr (Barc).* 2011 Jul;75(1):58-62.
- 53.- Dawson AJ, Cox J, Hovanes K, Spriggs E. PWS/AS MS-MLPA Confirms Maternal Origin of 15q11.2 Microduplication. *Case Rep Genet.* 2015;2015:474097. doi:10.1155/2015/474097.
- 54.- Jerkovich AM, Butler MG. Further phenotypic expansion of 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion (Burnside-Butler) syndrome. *J Pediatr Genet.* 2014;3(1):41-44.
- 55.- Hashemi B, Bassett A, Chitayat D, Chong K, Feldman M, Flanagan J, Goobie S, Kawamura A, Lowther C, Prasad C, Siu V, So J, Tung S, Speevak M, Stavropoulos DJ, Carter MT. Deletion of 15q11.2 (BP1-BP2) region: Further evidence for lack of phenotypic specificity in a pediatric population. *Am J Med Genet A.* 2015 Sep;167(9):2098-102.
- 56.- Vanlerberghe C, Petit F, Malan V, Vincent-Delorme C, Bouquillon S, Boute O, Holder-Espinasse M, Delobel B, Duban B, Vallee L, Cuisset JM, Lemaitre MP, Vantyghe MC, Pigeyre M, Lanco-Dosen S, Plessis G, Gerard M, Decamp M, Mathieu M, Morin G, Jedraszak G, Bilan F, Gilbert-Dussardier B, Fauvert D, Roume J, Cormier-Daire V, Caumes R, Puechberty J, Genevieve D, Sarda P, Pinson L, Blanchet P, Lemeur N, Sheth F, Manouvrier-Hanu S, Andrieux J. 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 Mar;58(3):140-7.
- 57.- Rainier S, Chai JH, Tokarz D, Nicholls RD, Fink JK. NIPA1 gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6) *Am J Hum Genet.* 2003;73(4):967-971.
- 58.- Goytain A, Hines RM, Quamme GA. Functional characterization of NIPA2, a selective Mg²⁺ transporter. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;295(4):C944-C953.
- 59.- Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment and research 3rd ed. Baltimore: The John Hopkins University Press; 2002.
- 60.- Zhou L, Chen C, Li H, Chen Y, Xu X, Lin X, Tang S. Delineation variable genotype/phenotype correlations of 6q27 terminal deletion derived from dic (6;18)(q27;p10). *Mol Cytogenet.* 2014 Nov 14;7(1):78.
- 61.- Peddibhotla S, Nagamani SC, Erez A, Hunter JV, Holder JL Jr, Carlin ME, Bader PI, Perras HM, Allanson JE, Newman L, Simpson G, Immken L, Powell E, Mohanty A, Kang SH, Stankiewicz P, Bacino CA, Bi W, Patel A, Cheung SW. Delineation of candidate genes responsible for structural brain abnormalities in patients with terminal deletions of chromosome 6q27. *Eur J Hum Genet.* 2015 Jan;23(1):54-60.

- 62.- <https://decipher.sanger.ac.uk/>
- 63.- Lines MA, Huang L, Schwartzenruber J, Douglas SL, Lynch DC, Beaulieu C, Guion-Almeida ML, Zechi-Ceide RM, Gener B, Gillissen-Kaesbach G, Nava C, Baujat G, Horn D, Kini U, Caliebe A, Alanay Y, Utine GE, Lev D, Kohlhase J, Grix AW, Lohmann DR, Hehr U, Böhm D; FORGE Canada Consortium, Majewski J, Bulman DE, Wieczorek D, Boycott KM. Haploinsufficiency of a spliceosomal GTPase encoded by EFTUD2 causes mandibulofacial dysostosis with microcephaly. *Am J Hum Genet.* 2012 Feb 10;90(2):369-77.
- 64.- Dornelles-Wawruk H, Pic-Taylor A, Rosenberg C, Krepischi AC, Safatle HP, Ferrari I, Mazzeu JF. Complex phenotype associated with 17q21.31 microdeletion. *Mol Syndromol.* 2013 Sep;4(6):297-301.
- 65.-Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJ, Goldenberg A, Saugier-veber P, Pfundt R, Vissers LE, Destrée A, Grisart B, Rooms L, Van der Aa N, Field M, Hackett A, Bell K, Nowaczyk MJ, Mancini GM, Poddighe PJ, Schwartz CE, Rossi E, De Gregori M, Antonacci-Fulton LL, McLellan MD 2nd, Garrett JM, Wiechert MA, Miner TL, Crosby S, Ciccone R, Willatt L, Rauch A, Zenker M, Aradhya S, Manning MA, Strom TM, Wagenstaller J, Krepischi-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Rosenberg C, Price SM, Stewart H, Shaw-Smith C, Brunner HG, Wilkie AO, Veltman JA, Zuffardi O, Eichler EE, de Vries BB. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 2008 Nov;45(11):710-20.
- 66.-Choucair N, Abou Ghoch J, Fawaz A, Mégarbané A, Chouery E. 10q26.1 Microdeletion: Redefining the critical regions for microcephaly and genital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2015 Jun 26. doi: 0.1002/ajmg.a.37211. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26114870.
- 67.-Vera-Carbonell A, López-González V, Bafalliu JA, Ballesta-Martínez MJ, Fernández A, Guillén-Navarro E, López-Expósito I. Clinical comparison of 10q26 overlapping deletions: delineating the critical region for urogenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2015 Apr;167A(4):786-90.
- 68.-Choucair N, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Abou Ghoch J, Fawaz A, Mégarbané A, Villard L, Chouery E. Evidence that homozygous PTPRD gene microdeletion causes trigonocephaly, hearing loss, and intellectual disability. *Mol Cytogenet.* 2015 Jun 16;8:39.
- 69.- Uetani, N., Kato, K., Ogura, H., Mizuno, K., Kawano, K., Mikoshiba, K., Yakura, H., Asano, M., Iwakura, Y. Impaired learning with enhanced hippocampal long-term potentiation in PTP-delta-deficient mice. *EMBO J.* 19: 2775-2785, 2000.
- 70.- Iglesias A, Rauen KA, Albertson DG, Pinkel D, Cotter PD. Duplication of distal 20q: clinical, cytogenetic and array CGH. Characterization of a new case. *Clin Dysmorphol.* 2006 Jan;15(1):19-23.
- 71.- Combi R, Sala E, Villa N, Crosti F, Beccaria L, Cogliardi A, Tenchini ML, Dalprà L. Maternal heterodisomy/isodisomy and paternal supernumerary ring of chromosome 7 in a child with Silver-Russell syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2008 Jan;17(1):35-9.
- 72.-Leach NT, Chudoba I, Stewart TV, Holmes LB, Weremowicz S. Maternally inherited duplication of chromosome 7, dup(7)(p11.2p12), associated with mild cognitive deficit without features of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Jul 1;143A(13):1489-93.

- 73.- Moore GE, Ishida M, Demetriou C, Al-Olabi L, Leon LJ, Thomas AC, Abu-Amero S, Frost JM, Stafford JL, Chaoqun Y, Duncan AJ, Baigel R, Brimioulle M, Iglesias-Platas I, Apostolidou S, Aggarwal R, Whittaker JC, Syngelaki A, Nicolaides KH, Regan L, Monk D, Stanier P. The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Mar 5;370(1663):20140074
- 74.- Nagamani SC, Erez A, Bay C, Pettigrew A, Lalani SR, Herman K, Graham BH, Nowaczyk MJ, Proud M, Craigen WJ, Hopkins B, Kozel B, Plunkett K, Hixson P, Stankiewicz P, Patel A, Cheung SW. Delineation of a deletion region critical for corpus callosal abnormalities in chromosome 1q43-q44. *Eur J Hum Genet*. 2012 Feb;20(2):176-9.
- 75.- Boland E, Clayton-Smith J, Woo VG, McKee S, Manson FD, Medne L, Zackai E, Swanson EA, Fitzpatrick D, Millen KJ, Sherr EH, Dobyns WB, Black GC. Mapping of deletion and translocation breakpoints in 1q44 implicates the serine/threonine kinase AKT3 in postnatal microcephaly and agenesis of the corpus callosum. *Am J Hum Genet*. 2007 Aug;81(2):292-303.
- 76.- Ballif BC, Rosenfeld JA, Traylor R, Theisen A, Bader PI, Ladda RL, Sell SL, Steinrath M, Surti U, McGuire M, Williams S, Farrell SA, Filiano J, Schnur RE, Coffey LB, Tervo RC, Stroud T, Marble M, Netzloff M, Hanson K, Aylsworth AS, Bamforth JS, Babu D, Niyazov DM, Ravnan JB, Schultz RA, Lamb AN, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG. High-resolution array CGH defines critical regions and candidate genes for microcephaly, abnormalities of the corpus callosum, and seizure phenotypes in patients with microdeletions of 1q43q44. *Hum Genet*. 2012 Jan;131(1):145-56.
- 77.- Le Meur N, Holder-Espinasse M, Jaillard S, Goldenberg A, Joriot S, Amati-Bonneau P, Guichet A, Barth M, Charollais A, Journal H, Auvin S, Boucher C, Kerckaert JP, David V, Manouvrier-Hanu S, Saugier-Verber P, Frébourg T, Dubourg C, Andrieux J, Bonneau D. MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. *J Med Genet*. 2010 Jan;47(1):22-9.
- 78.- Cardoso C, Boys A, Parrini E, Mignon-Ravix C, McMahon JM, Khantane S, Bertini E, Pallesi E, Missirian C, Zuffardi O, Novara F, Villard L, Giglio S, Chabrol B, Slater HR, Moncla A, Scheffer IE, Guerrini R. Periventricular heterotopia, mental retardation, and epilepsy associated with 5q14.3-q15 deletion. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):784-92.
- 79.- Bosch DG, Boonstra FN, Gonzaga-Jauregui C, Xu M, de Ligt J, Jhangiani S, Wiszniewski W, Muzny DM, Yntema HG, Pfundt R, Vissers LE, Spruijt L, Blokland EA, Chen CA; Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics, Lewis RA, Tsai SY, Gibbs RA, Tsai MJ, Lupski JR, Zoghbi HY, Cremers FP, de Vries BB, Schaaf CP. NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2014 Feb 6;94(2):303-9.
- 80.- Jun KR, Seo EJ, Lee JO, Yoo HW, Park IS, Yoon HK. Molecular cytogenetic and clinical characterization of a patient with a 5.6-Mb deletion in 7p15 including HOXA cluster. *Am J Med Genet A*. 2011 Mar;155A(3):642-7.
- 81.- Hosoki K, Ohta T, Fujita K, Nishigaki S, Shiomi M, Niikawa N, Saitoh S. Hand-foot-genital syndrome with a 7p15 deletion: clinically recognizable syndrome. *Pediatr Int*. 2012 Jun;54(3):e22-5.
- 82.- Pezzani L, Milani D, Manzoni F, Baccarin M, Silipigni R, Gueneri S, Esposito S. HOXA genes cluster: clinical implications of the smallest deletion. *Ital J Pediatr*. 2015 Apr

- 10;41:31.
- 83.-Lowther C, Costain G, Stavropoulos DJ, Melvin R, Silversides CK, Andrade DM, So J, Faghfoury H, Lionel AC, Marshall CR, Scherer SW, Bassett AS. Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genet Med*. 2015 Feb;17(2):149-57.
 - 84.-Damiano JA, Mullen SA, Hildebrand MS, Bellows ST, Lawrence KM, Arsov T, Dibbens L, Major H, Dahl HM, Mefford HC, Darbro BW, Scheffer IE, Berkovic SF. Evaluation of multiple putative risk alleles within the 15q13.3 region for genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2015 Sep 9;117:70-73.
 - 85.- Seguí N, Mina LB, Lázaro C, Sanz-Pamplona R, Pons T, Navarro M, Bellido F, López-Doriga A, Valdés-Mas R, Pineda M, Guinó E, Vidal A, Soto JL, Caldés T, Durán M, Urioste M, Rueda D, Brunet J, Balbín M, Blay P, Iglesias S, Garré P, Lastra E, Sánchez-Heras AB, Valencia A, Moreno V, Pujana MÁ, Villanueva A, Blanco I, Capellá G, Surrallés J, Puente XS, Valle L. Germline Mutations in FAN1 Cause Hereditary Colorectal Cancer by Impairing DNA Repair. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):563-6.
 - 86.- Schneider FM, Mohr F, Behrendt M, Oberwinkler J. Properties and functions of TRPM1 channels in the dendritic tips of retinal ON-bipolar cells. *Eur J Cell Biol*. 2015 Jul-Sep;94(7-9):420-7.
 - 87.- Chitnis NS, Pytel D, Bobrovnikova-Marjon E, Pant D, Zheng H, Maas NL, Frederick B, Kushner JA, Chodosh LA, Koumenis C, Fuchs SY, Diehl JA. miR-211 is a prosurvival microRNA that regulates chop expression in a PERK-dependent manner. *Mol Cell*. 2012 Nov 9;48(3):353-64.
 - 88.- Kwon SJ, Crespo-Barreto J, Zhang W, Wang T, Kim DS, Krensky A, Clayberger C. KLF13 cooperates with c-Maf to regulate IL-4 expression in CD4+ T cells. *J Immunol*. 2014 Jun 15;192(12):5703-9.
 - 89.- Antonacci F, Dennis MY, Huddleston J, Sudmant PH, Steinberg KM, Rosenfeld JA, Mioballo M, Graves TA, Vives L, Malig M, Denman L, Raja A, Stuart A, Tang J, Munson B, Shaffer LG, Amemiya CT, Wilson RK, Eichler EE. Palindromic GOLGA8 core duplicons promote chromosome 15q13.3 microdeletion and evolutionary instability. *Nat Genet*. 2014 Dec;46(12):1293-302.
 - 90.- Jähn JA, von Spiczak S, Muhle H, Obermeier T, Franke A, Mefford HC, Stephani U, Helbig I. Iterative phenotyping of 15q11.2, 15q13.3 and 16p13.11 microdeletion carriers in pediatric epilepsies. *Epilepsy Res*. 2014 Jan;108(1):109-16.
 - 91.- Le Pichon JB, Yu S, Kibiryeveva N, Graf WD, Bittel DC. Genome-wide gene expression in a patient with 15q13.3 homozygous microdeletion syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013 Oct;21(10):1093-9.
 - 92.- Garin I, Elli FM, Linglart A, Silve C, de Sanctis L, Bordogna P, Pereda A, Clarke JT, Kannengiesser C, Coutant R, Tenebaum-Rakover Y, Admoni O, de Nanclares GP, Mantovani G. Novel microdeletions affecting the GNAS locus in pseudohypoparathyroidism: characterization of the underlying mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):E681-7.
 - 93.- Brix B, Werner R, Staedt P, Struve D, Hiort O, Thiele S. Different pattern of epigenetic changes of the GNAS gene locus in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic confirm the heterogeneity of underlying pathomechanisms in this subgroup of pseudohypoparathyroidism and the demand for a new classification of GNAS-related

- disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):E1564-70.
- 94.- Balasubramanian M, Atack E, Smith K, Parker MJ. A novel de novo 20q13.32-q13.33 deletion in a 2-year-old child with poor growth, feeding difficulties and low bone mass. *J Hum Genet.* 2015 Jun;60(6):313-7.
- 95.-Butler MG, Usrey KM, Roberts JL, Manzardo AM, Schroeder SR. 20q13.2-q13.33 deletion syndrome: A case report. *J Pediatr Genet.* 2013;2(3):157-161.
- 96.-Koolen DA, Pfundt R, Linda K, Beunders G, Veenstra-Knol HE, Conta JH, Fortuna AM, Gillissen-Kaesbach G, Dugan S, Halbach S, Abdul-Rahman OA, Winesett HM, Chung WK, Dalton M, Dimova PS, Mattina T, Prescott K, Zhang HZ, Saal HM, Hehir-Kwa JY, Willemsen MH, Ockeloen CW, Jongmans MC, Van der Aa N, Failla P, Barone C, Avola E, Brooks AS, Kant SG, Gerkes EH, Firth HV, Öunap K, Bird LM, Masser-Frye D, Friedman JR, Sokunbi MA, Dixit A, Splitt M; DDD Study, Kukolich MK, McGaughan J, Coe BP, Flórez J, Nadif Kasri N, Brunner HG, Thompson EM, Gecz J, Romano C, Eichler EE, de Vries BB. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a KANSL1 sequence variant. *Eur J Hum Genet.* 2015 Aug 26. doi: 10.1038/ejhg.2015.178.
- 97.-Koolen DA, de Vries BBA. KANSL1-Related Intellectual Disability Syndrome . 2010 Jan 26 [updated 2013 Jan 10]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24676/>
- 98.-Miller DT, Nasir R, Sobeih MM, Shen Y, Wu BL, Hanson E. 16p11.2 Microdeletion. 2009 Sep 22 [updated 2011 Oct 27]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11167/>
- 99.- Bijlsma EK, Gijsbers AC, Schuurs-Hoeijmakers JH, van Haeringen A, Franssen van de Putte DE, Anderlid BM, Lundin J, Lapunzina P, Pérez Jurado LA, Delle Chiaie B, Loeys B, Menten B, Oostra A, Verhelst H, Amor DJ, Bruno DL, van Essen AJ, Hordijk R, Sikkema-Raddatz B, Verbruggen KT, Jongmans MC, Pfundt R, Reeser HM, Breuning MH, Ruivenkamp CA. Extending the phenotype of recurrent rearrangements of 16p11.2: deletions in mentally retarded patients without autism and in normal individuals. *Eur J Med Genet.* 2009 Mar-Jun;52(2-3):77-87.
- 100.-Bisgaard AM, Rasmussen LN, Møller HU, Kirchhoff M, Bryndorf T. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 1 (1p13.1p21.1) in a girl with mental retardation, short stature and colobomata. *Clin Dysmorphol.* 2007 Apr;16(2):109-12.
- 101.-Fogel BL, Wexler E, Wahnich A, Friedrich T, Vijayendran C, Gao F, Parikshak N, Konopka G, Geschwind DH. RBFox1 regulates both splicing and transcriptional networks in human neuronal development. *Hum Mol Genet.* 2012 Oct 1;21(19):4171-86.
- 102.-Lale S, Yu S, Ahmed A. Complex congenital heart defects in association with maternal diabetes and partial deletion of the A2BP1 gene. *Fetal Pediatr Pathol.* 2011;30(3):161-6.
- 103.-Kamien B, Lionel AC, Bain N, Scherer SW, Hunter M. Outfoxed by RBFox1-a caution about ascertainment bias. *Am J Med Genet A.* 2014 Jun;164A(6):1411-8.
- 104.-Nowaczyk MJM. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 1998 Nov 13 [updated 2013 Jun 20].

In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>

- 105.- Grønberg S, Kjaergaard S, Hove H, Larsen VA, Kirchhoff M. Monozygotic twins with a de novo 0.32 Mb 16q24.3 deletion, including TUBB3 presenting with developmental delay and mild facial dysmorphism but without overt brain malformation. *Am J Med Genet A*. 2015 Jun 24. doi: 10.1002/ajmg.a.37227.
- 106.-Spengler S, Oehl-Jaschkowitz B, Begemann M, Hennes P, Zerres K, Eggermann T. Haploinsufficiency of ANKRD11 (16q24.3) Is Not Obligatorily Associated with Cognitive Impairment but Shows a Clinical Overlap with Silver-Russell Syndrome. *Mol Syndromol*. 2013 Jun;4(5):246-9.
- 107.-Khalifa M, Stein J, Grau L, Nelson V, Meck J, Aradhya S, Duby J. Partial deletion of ANKRD11 results in the KBG phenotype distinct from the 16q24.3 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Apr;161A(4):835-40.
- 108.-Crippa M, Rusconi D, Castronovo C, Bestetti I, Russo S, Cereda A, Selicorni A, Larizza L, Finelli P. Familial intragenic duplication of ANKRD11 underlying three patients of KBG syndrome. *Mol Cytogenet*. 2015 Mar 26;8:20.
- 109.- Kucharczyk M, Kochański A, Jezela-Stanek A, Kugaud M, Sielska-Rotblum D, Gutkowska A, Krajewska-Walasek M. The first case of a patient with de novo distal 16q tetrasomy and a data's review. *Am J Med Genet A*. 2014 Oct;164A(10):2541-50.
- 110.- Lui TT, Lacroix C, Ahmed SM, Goldenberg SJ, Leach CA, Daulat AM, Angers S. The ubiquitin-specific protease USP34 regulates axin stability and Wnt/ β -catenin signaling. *Mol Cell Biol*. 2011 May;31(10):2053-65.
- 111.- Sy SM, Jiang J, O WS, Deng Y, Huen MS. The ubiquitin specific protease USP34 promotes ubiquitin signaling at DNA double-strand breaks. *Nucleic Acids Res*. 2013 Oct;41(18):8572-80.
- 112.- Fannemel M, Barøy T, Holmgren A, Rødningen OK, Haugsand TM, Hansen B, Frengen E, Misceo D. Haploinsufficiency of XPO1 and USP34 by a de novo 230 kb deletion in 2p15, in a patient with mild intellectual disability and cranio-facial dysmorphisms. *Eur J Med Genet*. 2014 Sep;57(9):513-9.
- 112.-Hutten S, Kehlenbach RH. CRM1-mediated nuclear export: to the pore and beyond. *Trends Cell Biol*. 2007 Apr;17(4):193-201.
- 113.- Callanan M, Kudo N, Gout S, Brocard M, Yoshida M, Dimitrov S, Khochbin S. Developmentally regulated activity of CRM1/XPO1 during early *Xenopus* embryogenesis. *J Cell Sci*. 2000 Feb;113 (Pt 3):451-9.
- 114.- Rajcan-Separovic E, Harvard C, Liu X, McGillivray B, Hall JG, Qiao Y, Hurlburt J, Hildebrand J, Mickelson EC, Holden JJ, Lewis ME. Clinical and molecular cytogenetic characterisation of a newly recognised microdeletion syndrome involving 2p15-16.1. *J Med Genet*. 2007 Apr;44(4):269-76.
- 115.- Chabchoub E, Vermeesch JR, de Ravel T, de Cock P, Fryns JP. The facial dysmorphism in the newly recognised microdeletion 2p15-p16.1 refined to a 570 kb region in 2p15. *J Med Genet*. 2008 Mar;45(3):189-92.
- 116.- Piccione M, Piro E, Serraino F, Cavani S, Ciccone R, Malacarne M, Pierluigi M, Vitaloni M, Zuffardi O, Corsello G. Interstitial deletion of chromosome 2p15-16.1: report of two patients and critical review of current genotype-phenotype

- correlation. *Eur J Med Genet.* 2012 Apr;55(4):238-44.
- 117.- Félix TM, Petrin AL, Sanseverino MT, Murray JC. Further characterization of microdeletion syndrome involving 2p15-p16.1. *Am J Med Genet A.* 2010 Oct; 152A(10):2604-8.
- 118.- Florisson JM, Mathijssen IM, Dumeé B, Hoogeboom JA, Poddighe PJ, Oostra BA, Frijns JP, Koster L, de Klein A, Eussen B, de Vries BB, Swagemakers S, van der Spek PJ, Verkerk AJ. Complex craniosynostosis is associated with the 2p15p16.1 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Feb;161A(2):244-53.
- 119.- Fieremans N, Van Esch H, de Ravel T, Van Driessche J, Belet S, Bauters M, Froyen G. Microdeletion of the escape genes KDM5C and IQSEC2 in a girl with severe intellectual disability and autistic features. *Eur J Med Genet.* 2015 May;58(5):324-7.
- 120.- Moey C, Hinze SJ, Brueton L, Morton J, McMullan DJ, Kamien B, Barnett CP, Brunetti-Pierri N, Nicholl J, Gecz J, Shoubridge C. Xp11.2 microduplications including IQSEC2, TSPYL2 and KDM5C genes in patients with neurodevelopmental disorders. *Eur J Hum Genet.* 2015 Jun 10. doi: 10.1038/ejhg.2015.123.
- 121.- Tzschach A, Grasshoff U, Beck-Woedl S, Dufke C, Bauer C, Kehrer M, Evers C, Moog U, Oehl-Jaschkowitz B, Di Donato N, Maiwald R, Jung C, Kuechler A, Schulz S, Meinecke P, Spranger S, Kohlhase J, Seidel J, Reif S, Rieger M, Riess A, Sturm M, Bickmann J, Schroeder C, Dufke A, Riess O, Bauer P. Next-generation sequencing in X-linked intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2015 Feb 4. doi: 10.1038/ejhg.2015.5.
- 122.- Gonçalves TF, Gonçalves AP, Fintelman Rodrigues N, dos Santos JM, Pimentel MM, Santos-Rebouças CB. KDM5C mutational screening among males with intellectual disability suggestive of X-Linked inheritance and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2014 Mar;57(4):138-44.

Resumen.

Utilidad del cariotipo molecular (array CGH) para el diagnóstico etiológico de los niños afectados de discapacidad intelectual.

Autor: Antonio González-Meneses López.

Trabajo para optar al título de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla.

Directores:

Prof. Federico Argüelles Martín y Prof. Manuel Sobrino Toro.

Introducción.

El retraso mental en la infancia es un problema que afecta aproximadamente a un 3% de la población, estimándose que en más de un 50% puede existir una causa genética subyacente. El diagnóstico etiológico de estos pacientes puede llegar a ser sumamente difícil, requiriendo en muchos casos una aproximación estructurada. La aparición de nuevas herramientas diagnósticas, como el cariotipo molecular (array CGH) está permitiendo diagnosticar y, consecuentemente, asesorar adecuadamente a las familias sobre las causas del problema en su hijo y sus consecuencias reproductivas, a un grupo de pacientes que antes no era susceptible de dichos diagnósticos.

Objetivos del presente trabajo.

Objetivo principal.

Analizar los resultados de la utilización del cariotipo molecular para el diagnóstico etiológico de pacientes con discapacidad intelectual/ retraso mental, con o sin malformaciones congénitas asociadas y con o sin trastornos del espectro autista en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, determinando las alteraciones cromosómicas encontradas en este grupo de pacientes.

-Relacionar las alteraciones encontradas con las alteraciones padecidas por los pacientes estudiados.

-Establecer cuando ello sea posible, patrones de herencia específicos de estas alteraciones.

-Analizar qué datos clínicos son más susceptibles de ser sugerentes de presentar alteraciones que puedan ser detectadas mediante array CGH con objeto de seleccionar mejor a la población diana de esta patología en el futuro.

Material y métodos.

Estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos atendidos en las consultas de neuropediatría y dismorfología del Hospital Universitario Virgen del Rocío desde el año 2012 a 2014 afectados de retraso mental, dismorfias, malformaciones o trastornos del espectro autista en los cuales no se había llegado a un diagnóstico etiológico. Esto ocupa 142 pacientes diferentes que son TODOS los pacientes en los que se ha solicitado esta prueba diagnóstica.

Resultados.

Se han analizado 142 pacientes, fundamentalmente pediátricos. Del total de los pacientes, se encontraron alteraciones en el array CGH en 37 de ellos, 18 varones y 19 mujeres, un 29,5 % de los casos, de los cuales 29 pacientes (un 20,4% del total) se consideraron como patológicos, y 8 (5,6% del total) se consideraron como de significado clínico incierto.

Conclusiones.

1.-La utilización del cariotipo molecular permite el diagnóstico etiológico en más de un 20 % de pacientes afectados de discapacidad intelectual con o sin dismorfias o malformaciones congénitas, diagnóstico etiológico difícilmente alcanzable con otras técnicas diagnósticas.

2.-La detección de una alteración detectada mediante el cariotipo molecular, complementada con estudios adicionales en los padres y/o el paciente como FISH, permite determinar si dicha alteración ocurrió de novo o existen en los progenitores factores de riesgo adicionales como la presencia de una traslocación equilibrada. El conocimiento de esta información en los pacientes en que ha sido posible obtenerla permite un adecuado consejo genético y asesoramiento reproductivo.

3.-No hemos encontrado diferencias significativas desde el punto de vista clínico entre los pacientes con retraso mental, dismorfias y/o malformaciones congénitas que nos permitan afinar más para aumentar el rendimiento del cariotipo molecular por lo que dicha prueba consideramos que debe aplicarse a todos los pacientes que cumplan alguna de estas condiciones y en los que no se haya podido establecer el diagnóstico etiológico por otros medios.

4.-Dado que en todos los pacientes con array alterado se han realizado con anterioridad estudios metabólicos o genéticos de otra naturaleza con resultados normales, la aplicación más precoz del array CGH podría adelantar el proceso diagnóstico evitando así pruebas infructuosas. No obstante, este punto concreto no ha sido específicamente abordado en el trabajo por lo que no pueden establecerse conclusiones específicas.

5.-La interpretación de los resultados del cariotipo molecular no siempre coincide con el sugerido por el técnico interpretador del estudio tras su realización y es tras la correlación clínico-genética cuando pueden establecerse conclusiones coherentes en muchos casos. Esto implica que la utilización de estos estudios debe acompañarse de una adecuada formación en genética de los médicos solicitadores de estudios genéticos o que puedan interactuar con los realizadores de los estudios para poder mejorar dicha interpretación de resultados.

Palabras clave:

Retraso mental; discapacidad intelectual; dismorfias; malformaciones; trastrono del espectro autista; CGH array; cariotipo molecular; etiología; genética.



CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 25/09/2015, acta 08/2015 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Utilidad del cariotipo molecular (array CGH) para el diagnóstico etiológico en los niños afectados de discapacidad intelectual.

Código Promotor: meneses tesis **Código Interno:** 0754-N-15

Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dr. Antonio González-Meneses López
(Pediatria) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Lo que firmo en Sevilla, a 07 de octubre de 2015

Fdo:

NOMBRE SANCHEZ
MARGALET VICTOR
MANUEL - NIF
28691159Q

Firmado digitalmente por NOMBRE SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL - NIF 28691159Q
Nombre de reconocimiento (DN): c=es, o=FNMT, ou=fnmt clase 2 ca, ou=703002447, cn=NOMBRE SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL - NIF 28691159Q
Fecha: 2015.10.07 15:00:36 +02'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Contenido

Agradecimientos.	2
Glosario de siglas y términos.	3
Introducción.	4
La discapacidad intelectual en la infancia.	4
Causas genéticas de la discapacidad intelectual.	5
Cariotipo molecular.	6
Justificación del presente trabajo de investigación.	10
Objetivos del presente trabajo.	11
Material y método.	12
Limitaciones del estudio.	14
Resultados.	16
Discusión.	26
Paciente número 1.	
Delección duplicación cromosoma 8.	29
Paciente número 2.	
Delección 9q34, síndrome de Kleefstra.	32
Paciente número 3.	
Delección 9q33.3-q34.11.	34
Paciente número 4.	
Duplicación 10q-Delección 11q.	37
Paciente número 5.	
Delección 2p duplicación 3p.	41
Paciente número 6.	
Delección 9q33 con inversión paracéntrica del cromosoma 9.	45
Paciente número 7.	
Duplicación 16p13.3.	49
Paciente número 8.	
Duplicación 5q12.1.	51
Paciente número 9.	
Delección 1p31.	54
Paciente número 10.	
Delección 15q11.2.	56
Paciente número 11.	
Duplicación 15q11.2.	58
Paciente número 12.	
Delección 6q27 y 15q11.2.	60

Paciente número 13.	
Delección 17q21-q23.	62
Paciente número 14.	
Delección 10q26.13.	64
Paciente número 15.	
Duplicación 20q13.	66
Paciente número 16.	
Cromosoma marcador.	67
Paciente número 17.	
Delección 1q43-q44.	70
Paciente número 18.	
Delección 1q44.	71
Paciente número 19.	
Delección 5q14.3-q15.	73
Paciente número 20.	
Del 7p14.3-p15.3.	77
Paciente número 21.	
Del 15q13.3.	79
Paciente número 22.	
Del 20q13.32-gen GNAS.	81
Paciente número 23.	
Del 17q21.31.	83
Paciente número 24.	
Del 16p11.2	85
Paciente número 25.	
Del 1p13.3p11.1.	87
Paciente número 26.	
Del 16p13.3 y síndrome de Smith-Lemly-Opitz.	89
Paciente número 27.	
Dup 16q24.2-24.3.	91
Paciente número 28.	
Delección 2p15.	93
Paciente número 29.	
Delección Xp11.	96
Conclusiones.	99
Bibliografía.	100
Resumen.	111

AMDG