



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“Descripción de cuatro pacientes con cromosomas derivativos detectados por microarreglos de CGH en pacientes con retraso psicomotor o retraso mental asociado a malformaciones congénitas”**

**TESIS**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN GENÉTICA**  
**MÉDICA**

**QUE PRESENTA:**  
**MARÍA JOSÉ NAVARRO COBOS**

**TUTOR DE TESIS:**  
**M. en C. Emiy Yokoyama Rebollar**

**CO-TUTORES DE TESIS:**  
**Dra. Sara Frías Vázquez**  
**Dra. Victoria Del Castillo Ruiz**



**México, D. F. 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



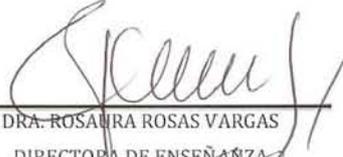
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DESCRIPCIÓN DE CUATRO PACIENTES CON CROMOSOMAS DERIVATIVOS  
DETECTADOS POR MICROARREGLOS DE CGH EN PACIENTES CON RETRASO  
PSICOMOTOR O RETRASO MENTAL ASOCIADO A MALFORMACIONES  
CONGÉNITAS



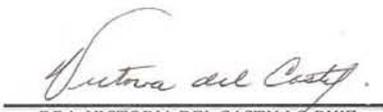
---

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



---

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



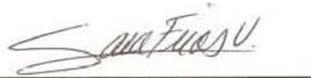
---

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA  
CO-TUTOR DE TESIS



---

M. en C. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR  
TUTOR DE TESIS



---

DRA. SARA FRÍAS VÁZQUEZ  
CO-TUTOR DE TESIS

## INDICE

Agradecimientos.....	4
Dedicatorias.....	5
Pregunta de Investigación.....	6
Marco Teórico.....	6
Justificación.....	9
Objetivos.....	10
Material y métodos.....	10
Resultados.....	13
Discusión.....	36
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	41

### **AGRADECIMIENTOS:**

Parte del proyecto: "DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS-CGH Y SU RELACIÓN EN PACIENTES QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR IDIOPÁTICO"

Apoyo CONACYT-SALUD 87792-08.

Registro INP 06/2009

Pacientes obtenidos de la consulta de Genética Humana, INP.

Estudios de aCGH realizados en GENETADI-Bilbao, España.

Estudios de VALIDACIÓN realizados en el

Laboratorio de Citogenética, INP.

## **DEDICATORIAS**

A mis padres, por todo el amor y apoyo incondicional, sin ellos simplemente no sería.

A mis abuelas, mamá Cuquita y mamá Yaya, por todas sus palabras, su cariño y amor.

A los médicos genetistas en el INP: Dra Victoria, Dra. Ariadna, Dra. Esther, Dr Camilo y especialmente a la Dra. Emiy, por esa labor de enseñanza y paciencia a través de mis años de formación.

A todos los integrantes de los laboratorios del servicio de Genética del INP, por su conocimiento compartido en esos mundos tan complejos de la citogenética y la biología molecular.

A mis compañeros y amigos residentes, en especial a David, Rosa, Alma, Karla, Liliana, Vianney y Ximena, quienes con sus palabras o actos lograron hacer mas amenas aquellas horas de estrés.

A Andrea, por su ayuda, tiempo y hasta paciencia sin tu compañía estos años nada hubiera sido igual.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuales son los genes o regiones genómicas alteradas que explican el fenotipo de pacientes con cromosomas derivativos detectados por microarreglos de CGH (hibridación genómica comparativa)?

## **MARCO TEORICO**

En las células diploides de la especie humana existen 6,400 millones de pares de bases repartidas en 46 moléculas de DNA o cromosomas; cada uno porta la información genética de una gran cantidad de genes situados a lo largo de su secuencia de bases, por lo que cada cromosoma se considera como un grupo de genes, y el conjunto de los 46 cromosomas o 23 pares cromosómicos junto con el DNA mitocondrial –el cual está situado fuera de los cromosomas- constituyen nuestro patrimonio genético.<sup>1</sup>

Los gametos solo tienen 23 cromosomas, el cual se considera como número haploide o simple (n). De los 23 pares de cromosomas, 22 se encuentran tanto en las células masculinas como femeninas y se conocen como autosomas; el par restante se denomina cromosomas sexuales o gonosomas, el cual está conformado en mujeres por 2 cromosomas X (46,XX) y en varones, por un cromosoma X y un cromosoma Y (46,XY).<sup>2</sup> De forma general, las alteraciones de dichos cromosomas se pueden dividir en 2: numéricas y estructurales.<sup>3</sup> Las primeras pueden ser ganancias o pérdidas, ya sean parciales o de un cromosoma completo y las estructurales resultan del intercambio de material genético entre regiones de cromosomas no homólogos, como las translocaciones recíprocas.<sup>3</sup>

Las translocaciones recíprocas en autosomas son los rearrreglos estructurales más frecuentes en humanos. Se reporta una frecuencia de 1 en 673 a 1000 recién nacidos vivos (RNV). Estos rearrreglos se forman cuando 2 diferentes cromosomas intercambian segmentos cromosómicos y generalmente el individuo portador balanceado es fenotípicamente normal. En una célula con este tipo de alteración, durante el apareamiento meiótico se forman 21 bivalentes, en lugar de 23. Los 2 cromosomas derivativos forman un cuadrivalente con los homólogos normales;

estos 4 se acomodan de manera que se apareen al máximo las regiones homólogas y la segregación en el cuadrivalente puede ocurrir de múltiples formas. La segregación 2:2, que es la más frecuente, se puede dar de varias formas, la segregación alterna (produciendo gametos normales y portadores de la translocación), adyacente 1 (segregación de cromosomas no homólogos) y adyacente 2 (segregación de cromosomas homólogos).

Otra forma de segregación es la 3:1, en la cual se encuentra la terciaria (segregación de 2 homólogos normales y 1 derivativo) y de intercambio (segregación de 2 cromosomas derivativos y 1 normal) (Figura 1) y la aún menos frecuente es la segregación 4:0, en la cual los cuatro cromosomas involucrados en el cuadrivalente segregan hacia un solo gameto (no ilustrado en la Figura).<sup>3</sup>

De estos tipos de segregación, algunos pueden dar origen a la formación de gametos desbalanceados, debido a la presencia de **cromosomas derivativos**, entendiéndose por éstos como cromosomas anormales procedentes de reordenamientos intra e inter cromosómicos.<sup>3</sup>

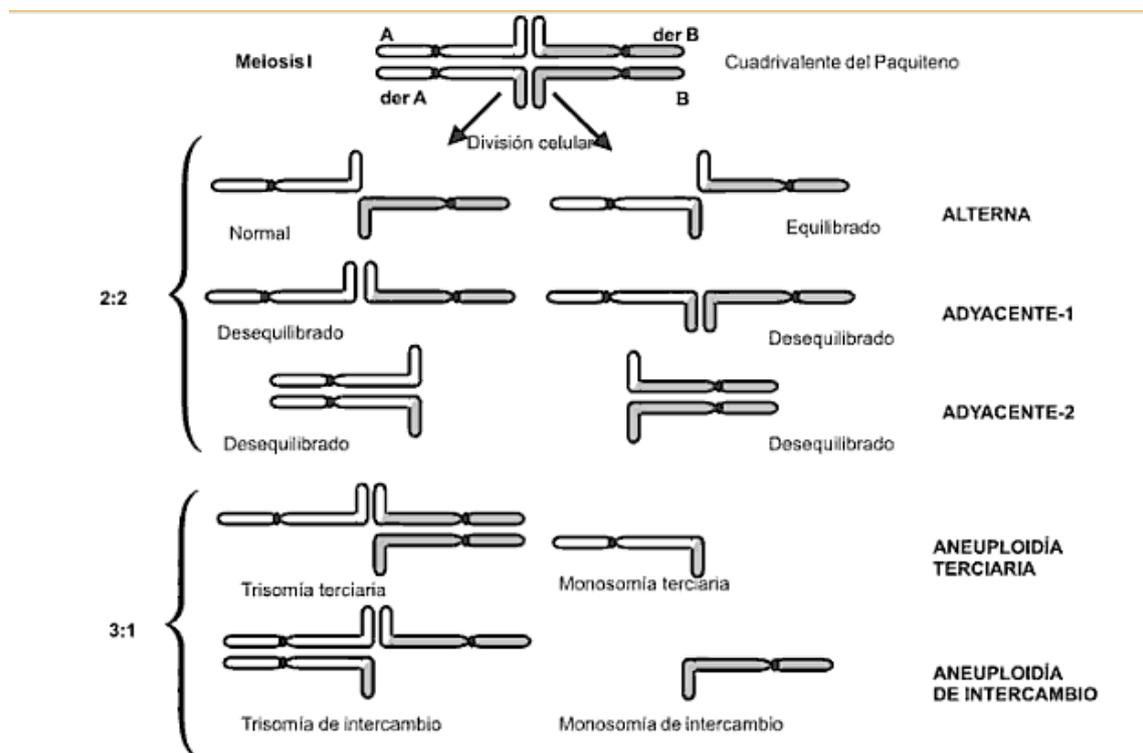


Figura 1. En la parte superior se ilustra la cruz de paquiteno entre cromosomas normales y cromosomas derivativos, posteriormente todas las posibles segregaciones 2:2 y 3:1

Diferentes estudios han demostrado que el riesgo empírico para los portadores de rearrreglos balanceados, de tener un hijo con un desbalance genómico es de aproximadamente 2-10%, aunque la mayoría de las veces se abortan<sup>4</sup>.

Entre los datos clínicos que hacen sospechar que un paciente presente algún defecto cromosómico se encuentran el retraso psicomotor y/o mental, la presencia de una o más dismorfias mayores, un patrón de crecimiento pre y/o postnatal anormal, dismorfias faciales, alteraciones en comportamiento (espectro autista), antecedentes familiares de abortos, malformaciones congénitas asociadas o alteración en aprendizaje.<sup>2</sup> En un estudio de pacientes con alteraciones en el desarrollo, se reportó que la frecuencia de los rearrreglos pequeños no balanceados, translocaciones y deleciones fue de 2.5%.<sup>5</sup>

El estudio de estos pacientes generalmente se inicia mediante citogenética convencional, la cual logra detectar anomalías estructurales de 10 megabases (Mb) o mayores, en cromosomas con bandeo GTG con una resolución de 450-500 bandas por set haploide.<sup>3</sup> En los 90's la introducción de las técnicas de citogenética molecular, como los microarreglos de CGH, permitió identificar rearrreglos cromosómicos mediante el análisis de dichas regiones con un poder de resolución mucho más alto, es decir entre 100 y 200 kilobases (kb)<sup>6-8</sup> Esta metodología tiene la capacidad de identificar pérdidas y/o ganancias del genoma que pueden pasar desapercibidas con las técnicas de citogenética convencional, además permite identificar polimorfismos del tipo variantes en el número de copias (CNVs) las cuales se pueden considerar o no como patogénicas dependiendo de si se asocian o no con enfermedades y actualmente tiene muchas aplicaciones en la clínica.<sup>8</sup>

Cada microarreglo contiene miles de secuencias de fragmentos de DNA inmovilizados (sondas de oligonucleótidos o secuencias clonadas) adheridos a una superficie física, lo que permite la hibridación de secuencias complementarias entre "sondas" y "blancos" y es capaz de revelar datos de miles de regiones genómicas de interés en un solo experimento. Una de sus grandes utilidades en la clínica, es que permite determinar un diagnóstico en pacientes con sospecha de desbalances genómicos en pacientes con retraso psicomotor o RM y malformaciones congénitas, así como en cohortes de pacientes con alteraciones en el aprendizaje<sup>10</sup>, ya que las microdeleciones y microduplicaciones detectadas, podrían afectar vías fisiológicas y neurogénicas que llevan a fenotipos con

malformaciones y función cognitiva anormal.<sup>11</sup> Su principal ventaja es su alta sensibilidad dependiente de la resolución del mismo,<sup>10</sup> además, permite la identificación de genes incluidos en el desbalance que pueden estar involucrados con el fenotipo,<sup>5</sup> así como la identificación precisa de los puntos de ruptura involucrados en dicho rearrreglo, que no logran ser definidos por citogenética convencional.<sup>2,10</sup> Una vez definidos los puntos de ruptura y los genes involucrados en el desbalance genómico, se puede hacer una correlación entre la clínica y el rearrreglo cromosómico, lo cual a su vez permite dar el abordaje apropiado a cada situación clínica e incluso brindar asesoramiento genético de certeza a los padres<sup>11</sup>

### **JUSTIFICACIÓN**

El retraso mental (RM) asociado o no a malformaciones congénitas afecta al 1-3% de la población general.<sup>5</sup> La relación hombres mujeres es de 1.4-1.6:1. Su etiología es heterogénea, siendo por teratógenos y ambiente en 5-13% de los casos, y por causas genéticas, ya sean cromosómicas o monogénicas de 17-41% de los casos, según la técnica de análisis, sin embargo, cuando se encuentra asociado a malformaciones congénitas, es más frecuente que su etiología genética sea cromosómica.<sup>6,7</sup> Hasta en 33-50% de los casos la etiología del RM es desconocida e incluso, un gran porcentaje de pacientes con RM de causa genética no tienen un fenotipo consistente con algún síndrome reconocible.<sup>6</sup>

Existen casos en donde los rearrreglos cromosómicos no pueden ser detectados mediante la técnica citogenética convencional, como es el caso de algunos cromosomas derivativos cuyo patrón de bandeo lo comparten con los cromosomas normales. Para la detección de este tipo de alteraciones, las técnicas con mayor resolución como los microarreglos de CGH son capaces de detectar un cromosoma derivativo sin importar la apariencia de su patrón de bandeo.<sup>3</sup> En este estudio, se analizaron mediante microarreglos de CGH, cuatro pacientes con cromosomas derivativos, revisamos los genes encontrados en las regiones involucradas, con lo cual se hizo una correlación genotipo-fenotipo. Finalmente se realizó una búsqueda en la literatura sobre casos similares reportados previamente. Todo esto

con la finalidad de aportar datos nuevos a lo ya descrito en la literatura o a definir nuevos síndromes y de manera importante brindar un asesoramiento de certeza a la familias involucradas.

## **OBJETIVOS**

### **General.**

Describir el contenido de las regiones del desbalance genómico, así como el fenotipo de cuatro pacientes con cromosomas derivativos detectados por microarreglos de CGH.

### **Específicos.**

- Analizar e interpretar los puntos de ruptura identificados por microarreglos de CGH en los pacientes.
- Validar los puntos de ruptura por FISH en cada paciente.
- Realizar cariotipo de alta resolución (prometafases) y/o FISH en ambos padres, de acuerdo al caso, para descartar que alguno sea portador de una alteración balanceada.
- Buscar el contenido de las regiones genómicas con desbalance, para realizar una correlación genotipo-fenotipo en los pacientes estudiados.
- Buscar casos en la literatura con los puntos de ruptura similares a los que presenten los pacientes incluidos y comparar los datos clínicos.
- Brindar asesoramiento genético a las familias de acuerdo a los resultados documentados por microarreglos de CGH con los respectivos riesgos de recurrencia cuando alguno de los padres es portador de un a translocación balanceada.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente trabajo se trata de un estudio descriptivo, transversal, observacional y prospectivo.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con cromosomas derivados detectados por microarreglos de CGH.
- Ambos géneros.
- Menores de 18 años.

### **Selección de sujetos y Tamaño de la muestra**

Tomando en consideración los criterios anteriores y el total de casos analizados por microarreglos de CGH en el proyecto INP 06/2009, se seleccionaron a 4 pacientes con cromosomas derivados de una población de 152 pacientes con retraso psicomotor/mental y malformaciones congénitas sin diagnóstico etiológico, ya que cuenta con imagen cerebral normal, así como estudio de citogenética convencional con bandas GTG reportado normal a una resolución de 500-550 bandas.

### **Estrategia metodológica**

A los 4 pacientes se les realizó estudio de microarreglos de CGH donde se detectó la presencia de la combinación de pérdida/ganancia, dado por un rearrreglo estructural denominado cromosoma derivativo. Como el origen más probable de este tipo de alteraciones cromosómicas es el de una translocación balanceada en alguno de los progenitores, se realizó FISH (hibridación *in situ* por fluorescencia) en ambos padres.

Para el análisis de los microarreglos de CGH, el DNA genómico se marcó utilizando el Kit de marcaje para OligoArrays (Enzo LifeSciences, USA) y se analizó con oligonucleótidos de 60k (Agilent, USA), en una plataforma para microarreglos Agilent. La cuantificación y control de calidad de los microarreglos, así como la detección de las alteraciones cromosómicas se analizó con el paquete del software *Feature Extraction and DNA Analytics*, de Agilent, USA, de acuerdo a lo que marcan las instrucciones del equipo. Los cambios observados, se buscaron en la página web de la UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>) así como en las bases de datos de variantes genómicas (<http://projects.tcag.ca/variation>) para excluir como cambios de número de copias benignos. De igual manera, para comparar los

datos clínicos, se utilizaron el DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>) y ECARUCA (<http://umcecaruca01.extern.umcn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>).

Se realizó la validación con técnica de FISH, con sondas comerciales desarrolladas por los mismos fabricantes de los microarreglos de CHG (Sure-FISH, Agilent Technologies, USA) de las alteraciones detectadas por microarreglos de CGH en cada paciente, así como en ambos padres para descartar que alguno fuera portador balanceado, esto con la finalidad de interpretar de forma adecuada los resultados e incluso para brindar asesoramiento genético.

Para realizar el análisis genómico de cada región con desbalance, se ingresaron los puntos de ruptura en las siguientes bases de datos: UCSC Genome Browser, Database of Genomic Variants, DECIPHER, NCBI, Gene Ontology, miRBASE y miRANDA. Se seleccionaron todos los genes que se encontraron en las regiones afectadas, se investigó su producto génico, función y proceso para así realizar el análisis del genotipo y determinar si tiene relación con el fenotipo.

## RESULTADOS

### PACIENTE 1.

Masculino de 8 años de edad, madre de 33 años y padre de 40 años al nacimiento, producto de gesta 4/4, G:4 P:3: A:0 C:1, antecedentes heredofamiliares en árbol genealógico (Figura 2), antecedentes perinatales: embarazo normoevolutivo, movimientos fetales disminuidos, 2 USG normales, obtenido por cesárea por presentación pélvica a las 37 SDG, peso: 2,800grs, talla:48cm, Apgar:7/8, sin maniobras avanzadas de reanimación, hospitalizado durante 2 días por presentar hipoglucemias y crisis convulsivas, egresado como sano.

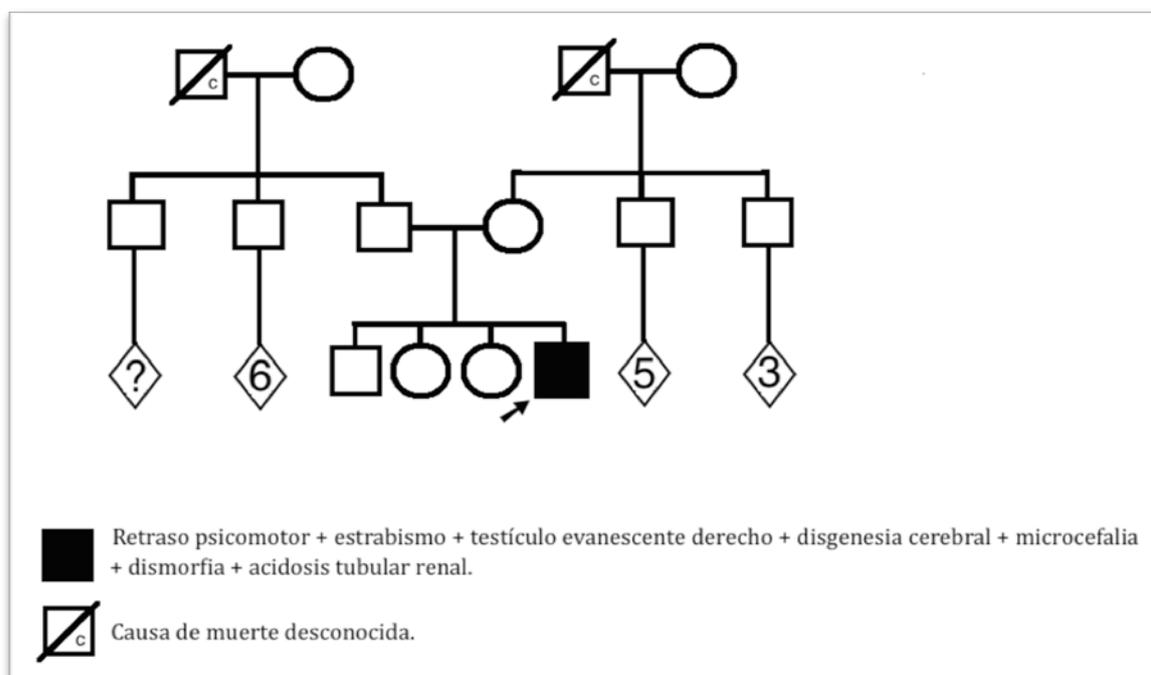


Figura 2. Árbol genealógico, sin antecedentes familiares de importancia

Desarrollo Psicomotor. Sostén cefálico: 9 meses, bipedestación: 2 años 6 meses, marcha: 2 años 6 meses, corre: 3 años 5 meses, salta: 5 años, balbuceo: 9 meses, bisílabos: 3 años, entiende órdenes sencillas: 4 años, control esfínteres: 7 años 4 meses.

Exploración Física: peso percentila (pc)5, talla pc25, pc<c3, occipital plano, boca en carpa, pabellones auriculares de implantación baja, cuello corto, extremidades hipotónicas, manos con pads y aberrantes palmares, genitales no se palpa testículo derecho (Fotos 1 a 4).

Estudios de gabinete:

- Tomografía Axial Computarizada (TAC): probable microgiria y paquigiria.
- Imagen por Resonancia Magnética (IRM) cerebral: microgiria y paquigiria.
- Ultrasonido (USG) transfontanelar: Normal.
- Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC): hipoacusia severa bilateral de predominio izquierdo para tonos agudos
- Potenciales Evocados Visuales (PES): severa dispersión de respuesta cortical bilateral.
- USG renal: normal.
- USG testicular: testículos en tercio proximal de canales inguinales pequeños para edad de paciente.
- Cariotipo: 46,XY, Bandas G normales, 450-500 bandas de resolución, en 15 metafases.

Abordado por los siguientes diagnósticos: retraso psicomotor (RPM), dismorfias, estrabismo, testículo evanescente derecho, microcefalia, Acidosis Tubular Renal (ATR).



Foto 1. Cara alargada, estrabismo divergente bilateral, labios delgados.



Foto 2. Nariz prominente, pabellones auriculares grandes, con hélix desdoblado, cuello corto.



Foto 3. Manos con pads.



Foto 4. Dedos en garra, halluxvalgus bilateral, implantación baja de 5to ortejo bilateral.

Se encontró por estudio de microarreglos-CGH y se validó por FISH el siguiente resultado: 46,XY,der(5)t(5;10)(p15.2;p13)mat.ish der(5)t(5;10)(PDCD6,AHRR,C5orf55,EXOC3,PP7080,SLC9A3)x1;(ZMYND11,DIP2C)x3.arr 5p15.33p15.2(204,737-9,268,425)x1,10p15.3p13(138,206-14,909,999)x3 mat (Figura 3), siendo la delección de 9.1Mb y la duplicación de 14.8Mb, por FISH se encontró a la madre portadora de translocación balanceada 46,XX,t(5;10)(p12.2;p13). Se ilustra también la cruz de paquiteno entre los cromosomas 5 y 10 para determinar los riesgos en la descendencia de la madre (figura 4) con las posibles segregaciones y los fenotipos posibles (Tabla 1)

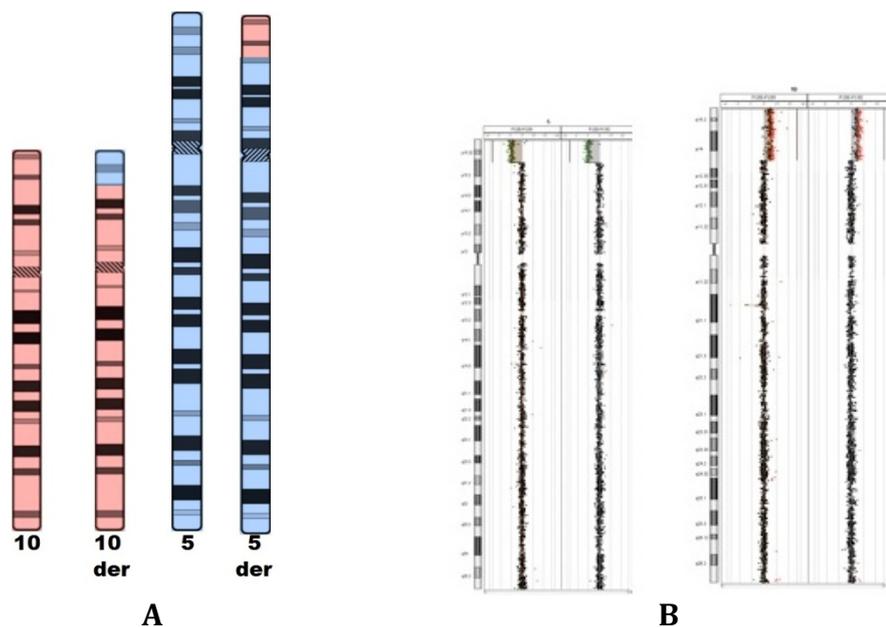


Figura 3. **A)** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados); **B)** Resultado de aCGH: 46,XY.arr[hg18] 5p15.33p15.2(204,737-9,268,425)x1,10p15.3p13(138,206-14,909,999)x3 mat: donde se puede observar la pérdida y ganancia del material genético de cromosomas 5 y 10.

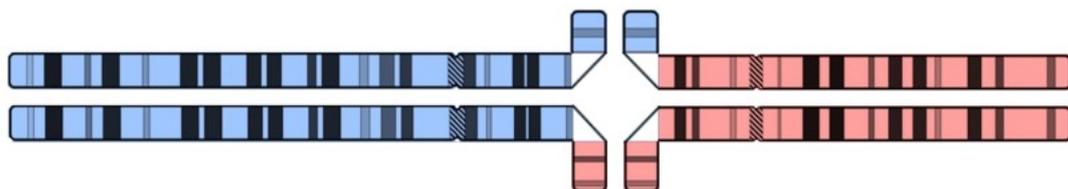


Figura 4. Cruz de paquiteno entre cromosomas 5 y 10.

Tabla 1. Segregaciones posibles en la descendencia de la madre del paciente.

<b>Tipo de segregación</b>	<b>Desbalances</b>	<b>Resultado</b>
Alternativa	Normal	Sano
	Portador balanceado	Sano
Adyacente I	Trisomía parcial de 5p15.2 a 5pter y monosomía parcial de 10p13 a 10pter	Probable malformado
	Trisomía parcial de 10p13 a 10pter y monosomía parcial de 5p15.2 a 5pter	Probable malformado
Adyacente II	Trisomía parcial de 5p15.2 a 5qter y monosomía parcial de 10p13 a 10qter	Probable malformado, mas frecuente no viable
	Trisomía parcial de 10p13 a 10qter y monosomía parcial de 10p13 a 10qter	Probable malformado, mas frecuente no viable

Se realizó el análisis de las regiones con delección y duplicación encontrándose algunos genes probablemente relacionados con los datos clínicos (Tabla 2 y 3). Además, en la región 5p15.33p15.2 se encuentran 671 secuencias de miRNAs, 49 secuencias de miRNAs cuyos genes blancos están localizados en esta región.

Tabla 2. Genes localizados en el cromosoma 5 que correlacionan con el fenotipo del paciente

<b>CROMOSOMA 5</b>	
<i>SDHA</i>	Desarrollo de SNC
<i>TRIP13</i>	Ovogénesis y espermatogénesis
<i>LPCAT1</i>	Desarrollo de retina
<i>SRD5A</i>	Desarrollo de genitales
<i>SEMA5A</i>	Guía axonal durante desarrollo de sistema nervioso

Tabla 3. Genes localizados en el cromosoma 10 que correlacionan con el fenotipo del paciente

<b>CROMOSOMA 10</b>	
<i>AKR1C3</i>	Desarrollo gonadal masculino
<i>GATA3</i>	Desarrollo de pabellones auriculares, desarrollo gonadal masculino y de sistema nervioso simpático.

De todos estos ninguno correlaciona con el fenotipo del paciente. En la región 10p15.3p13 se encuentran 909 secuencias de miRNAs, así mismo hay 227 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esta región. De todos estos ninguno correlaciona con el fenotipo del paciente (Tabla 4).

Tabla 4. miRNA en cromosoma 10 que podría correlacionar con fenotipo del paciente.

<b>miRNA</b>	<b>Gen Blanco</b>	<b>Loci</b>	<b>Proceso</b>
has-mir-1265	<i>LAMC1</i>	1q31	Guía axonal
	<i>BCAP29</i>	7q22.3	Metabolismo celular
	<i>PRKAA2</i>	1p31	Metabolismo de ácidos grasos, glucosa e insulina

## PACIENTE 2.

Masculino de 7 años de edad, madre de 30 años y padre de 31 años al nacimiento, G:1 P:1 A:0, antecedentes heredofamiliares en árbol genealógico (Figura 5), antecedentes perinatales: control prenatal regular, movimientos fetales disminuidos, detectados desde 4to mes, cursó con amenaza de aborto al 2do mes secundario a infección vaginal y de vías urinarias, tratada con óvulos no especificados, 2 USGs, el último mostró retraso del crecimiento intrauterino, obtenido por parto eutócico a las 40 SDG, presentación cefálica, peso: 2,175grs, talla y Apgar desconocidos, no lloró ni respiró al nacer, requirió O<sub>2</sub> suplementario, hospitalizado por 20 días.

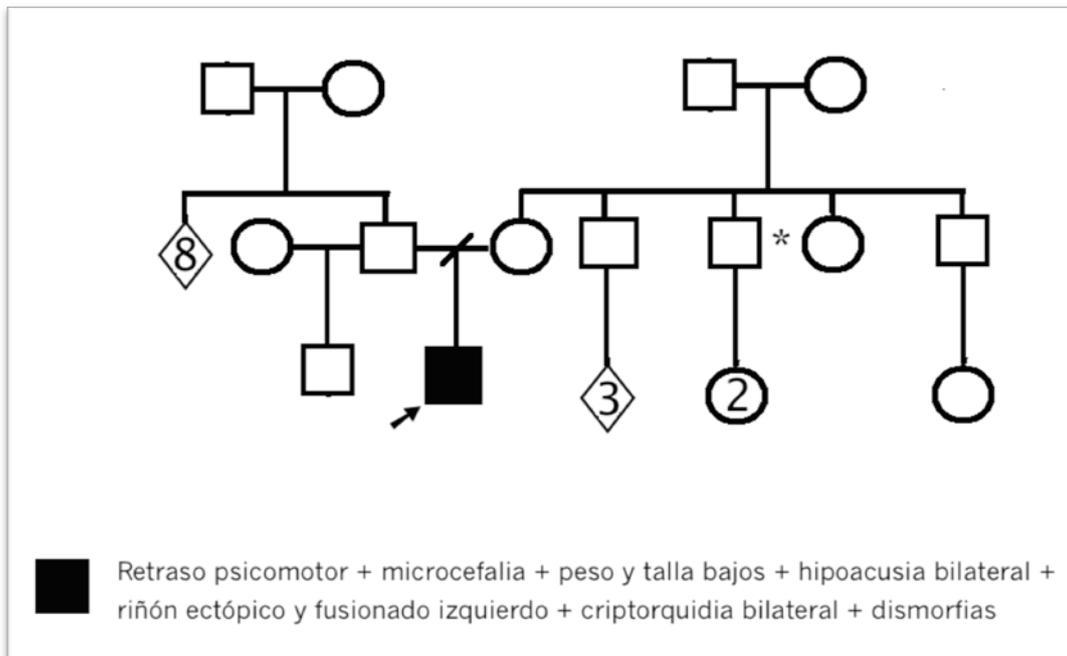


Figura 5. Árbol genealógico, sin antecedentes de importancia.

Desarrollo psicomotor. Sostén cefálico: 8-9 meses, sedestación: 3 años 7 meses, bipedestación: 4 años 10 meses, balbuceo: 3 años 7 meses, pinza gruesa: 3 años 7 meses. Presenta autoagresión, no comunicación hasta los 5 años 8 meses.

Exploración Física: talla pc<5, peso pc<5, PC pc<5, desproporción cráneo-corporal, facies redonda, telecanto, epicanto, pabellones auriculares con rotación posterior, hélix plegado y antihélix grueso, filtrum corto y ancho, boca con comisuras hacia

abajo, micrognatia, tórax con soplo cardiaco, abdomen con sonda de gastrostomía, hipertonía axial, extremidades superiores con uñas hipoplásicas y clinodactilia de 5to dedo bilateral, pliegue transverso bilateral, genitales no se palpan testículos en bolsas escrotales (Fotos 5 a 7).

Estudios de gabinete:

- USG renal: ectopia renal cruzada izquierda/riñón ectópico fusionado izquierdo.
- Ecocardiograma normal.
- PEATC: hipoacusia severa derecha para tonos altos, hipoacusia media para tonos altos izquierda
- TAC cerebral: normal.
- USG abdominal: criptorquidia bilateral.
- Pruebas Funcionales Tiroideas (PFT): normal.
- Cariotipo: 46,XY, bandas G normales, 450-500 bandas de resolución, en 17 metafases,

Abordado con los siguientes diagnósticos: RPM, microcefalia, peso y talla bajos, hipoacusia bilateral, riñón ectópico y fusionado izquierdo, criptorquidia bilateral, dismorfias.

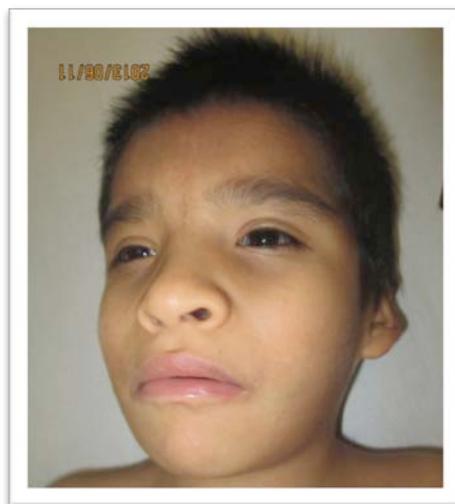


Foto 5. Cara alargada, telecanto, epicanto bilateral.



Foto 6. Pabellones auriculares con rotación posterior, antihélix prominente.



Foto 7. Manos con clinodactilia de 5to dedo bilateral, manos y pies con hipoplasia ungueal.

Se detectó la alteración cromosómica por estudio de microarreglos-CGH y se validó por FISH el siguiente resultado: 46,XY,der(5)t(5;9)(p14.3;p22.1).ish der(5)t(5;9) (PDCD6,AHRR,C5orf55,EXOC3,PP7080,SLC9A3)x1; (C9orf66,DOCK8,KANK1)x3.arr 9p24.3p22.1(261,257-18,671,089)x3,5p15.33p14.3(204,737-20,085,527)x1 (Figura 6), la deleción involucra 19.9 Mb y la duplicación 18.5Mb, se realizó la correlación de genes probablemente involucrados en fenotipo (Tabla 5 y 6). En este paciente no se encontró ningún rearrreglo cromosómico en alguno de los padres, por lo que se pudiera considerar como un caso *de novo*, siendo el riesgo de repetición muy bajo en los padres. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de mosaico germinal, cuyo riesgo de recurrencia será mayor al de la población general, e incluso, la posibilidad de No-Paternidad, situación que no se buscó en la familia, ya que no es parte del proyecto.

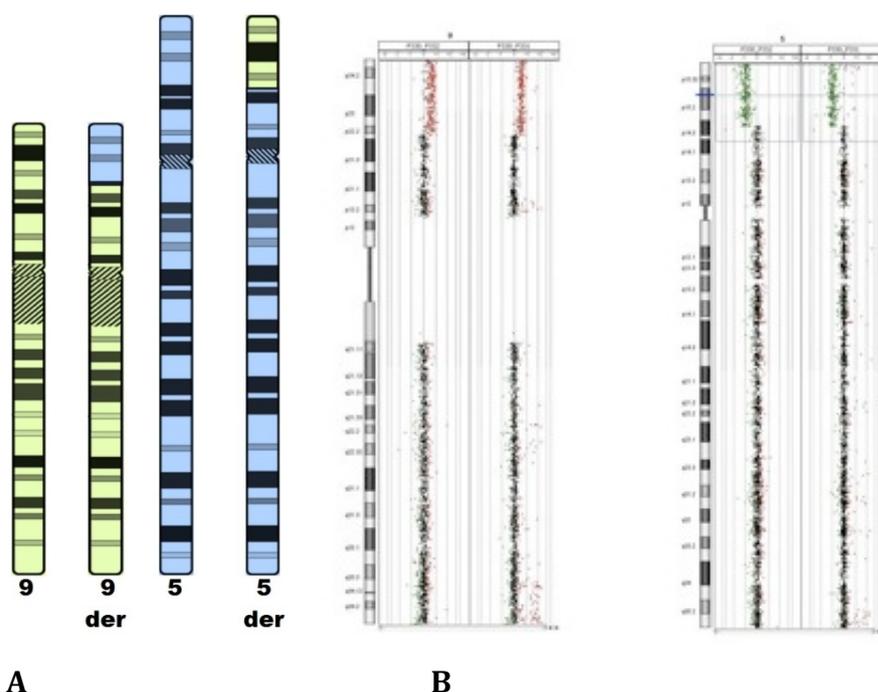


Figura 6. **A)** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados); **B)** Resultados de microarreglos-CGH: 46,XY.arr[hg18] 5p15.33p14.3(204,737-20,085,527)x1,9p24.3p22.1(261,257-18,671,089)x3

Tabla 5. Genes en cromosoma 5 que correlacionan con el fenotipo del paciente.

<b>CROMOSOMA 5</b>	
<i>SLC6A19</i>	Neurotransmisor
<i>SLC6A18</i>	Neurotransmisor
<i>SLC6A3</i>	Transportador transmembrana de dopamina
<i>SEMA5A</i>	Guía axonal durante desarrollo de sistema nervioso

Tabla 6. Genes en cromosoma 9 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente.

<b>CROMOSOMA 9</b>	
<i>INSL6, INSL4, RLN1, RLN2</i>	Actividad hormonal

En la región 5p15.33p14.3 se encuentran 905 secuencias de miRNAs así como 118 secuencias de miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esa región y de todos estos, un miRNA podría correlacionar con el fenotipo del paciente (Tabla 7). En la región 9p24.3p22.1 se encuentran 970 secuencias de miRNAs y hay 346 secuencias de miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esta región. De todos estos ninguno correlaciona con el fenotipo del paciente (Tabla 8).

Tabla 7. miRNA en cromosoma 5 que podría correlacionar con fenotipo del paciente.

<b>miRNA</b>	<b>Gen Blanco</b>	<b>Loci</b>	<b>Proceso</b>
has-mir-887 (109)	<i>ATP2B2</i>	3p25.3	<b>Desarrollo de SNC/dentritas/neuronas</b>
	<i>LOC402665</i>	19Q13.41	Región extracelular
	<i>NFAT5</i>	16q22.1	Metabolismo celular

Tabla 8. miRNA en cromosoma 9 que podría correlacionar con el fenotipo del paciente.

<b>miRNA</b>	<b>Gen Blanco</b>	<b>Loci</b>	<b>Proceso</b>
has-mir-101-2 (677)	<i>TNPO1</i>	5q13.2	Metabolismo de RNA, expresión génica
	<i>FAM108C1</i>	15q25.1	Actividad hidrolasa
	<i>GLTSCR1</i>	19q13.3	Unión de proteínas

### PACIENTE 3.

Masculino de 7 años de edad, madre de 25 años y padre de 27 años al nacimiento, G:2 P:2 A:0, antecedentes heredofamiliares consignados en árbol genealógico (Figura 7), antecedentes perinatales: control prenatal regular desde el primer mes, embarazo normoevolutivo, 1 Ultrasonido al cuarto mes normal, movimientos fetales adecuados desde 2do mes, obtenido a las 40 SDG por parto eutócico, presentación cefálica, peso: 3,350grs, talla y Apgar: desconocidos, llora y respira al nacer sin requerir maniobras avanzadas de reanimación, egresado a las 12 hrs. como sano.

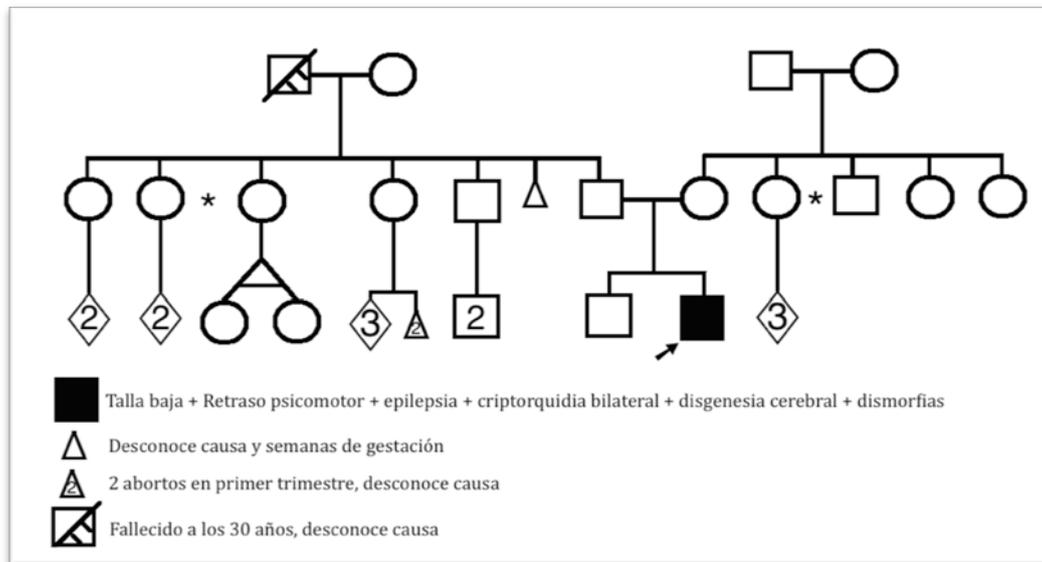


Figura 7. Árbol genealógico, sin antecedentes de importancia para cuadro clínico del paciente.

Desarrollo psicomotor. Sostén cefálico: 5 meses, sonrisa social: 4 meses, fija mirada: 4 meses, sedestación: 1 año, bipedestación con apoyo: 1 año 6 meses, bipedestación sin apoyo: 4 años 9 meses, balbuceo: 8 meses, bisílabos: 1 año 1 mes, obedece ordenes sencillas: 3 años 6 meses, sube y baja escaleras: 5 años 5 meses, reconoce esquema corporal: 5 años 5 meses. A la edad de 7 años lenguaje con señas, pierde bisílabos: 7 años 2 meses.

Exploración Física: peso <pc5, talla <pc5, perímetro cefálico <pc3, braquicefalia, frente prominente, cabello de implantación anterior baja, cejas dispersas, puente nasal estrecho deprimido, hipotelorismo, filtrum poco marcado, labios delgados, pabellones auriculares bien implantados y conformados, muesca en parte posterior de lóbulos, cuello corto, tórax con aumento de diámetro AP, genitales con criptorquidia bilateral, pene enterrado, dorso con cifosis dorsolumbar y escoliosis, apéndice cutáneo presacro. Extremidades superiores con pliegue transversal en mano izquierda, pads, inferiores con solapamiento de 2do y 4to dedos sobre 3ero bilateral (Fotos 8 a 10).

Estudios de gabinete:

- TAC cerebral: hipoplasia de cuerpo calloso.
- IRM cerebral: asimetría ventricular, no displasia cortical.
- Radiografía (Rx) de columna: cuerpos vertebrales ovoides.
- Tamiz metabólico normal.
- Electroencefalograma (EEG): lentificación y actividad paroxística aislada en región occipital bilateral.
- Cariotipo: 46,XY Bandas G normales, 450 bandas de resolución en 15 metafases.

Abordado con los siguientes diagnósticos: Retraso mental, epilepsia, talla baja, criptorquidia bilateral, dismorfias.

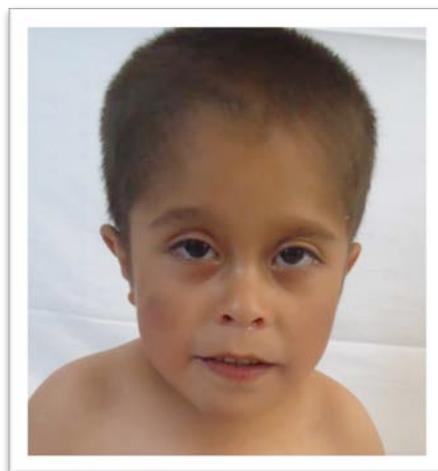


Foto 8. Frente amplia, hipotelorismo, punta de nariz bulbosa con narinas antevertidas, filtrum largo y poco marcado, labio superior delgado.



Foto 9. Frente levemente prominente, pabellones auriculares bien implantados y conformados, cuello corto.



Foto 10. Segundo ortejo sobrelapado en 3er ortejo de manera bilateral.

Se encuentra por microarreglos de CGH y se valida el siguiente resultado:  
46,XY,der(2)t(2;6)(q37.2;p25.1).ish der(2)t(2;6)(q37.2;p25.1)(ING5,D2HGDH,  
GAL3ST2,NEU4,PDCD1,C2orf85)x1;(FOXC1,GMDS)x3.arr 2q37.2q37.3  
(235,502,985-242,690,037)x1,6p25.3p25.1(115,426-5,820,634)x3 (Figura 8),  
correspondiendo la deleción de 7.2 Mb y la duplicación de 5.7 Mb. Se estudiaron a  
la madre y al hermano para descartar la presencia de algún portador en la familia,  
sin embargo ambos se reportan normales. Al desconocer si el padre es portador  
balanceado, no podemos asegurar un riesgo de recurrencia en la pareja.

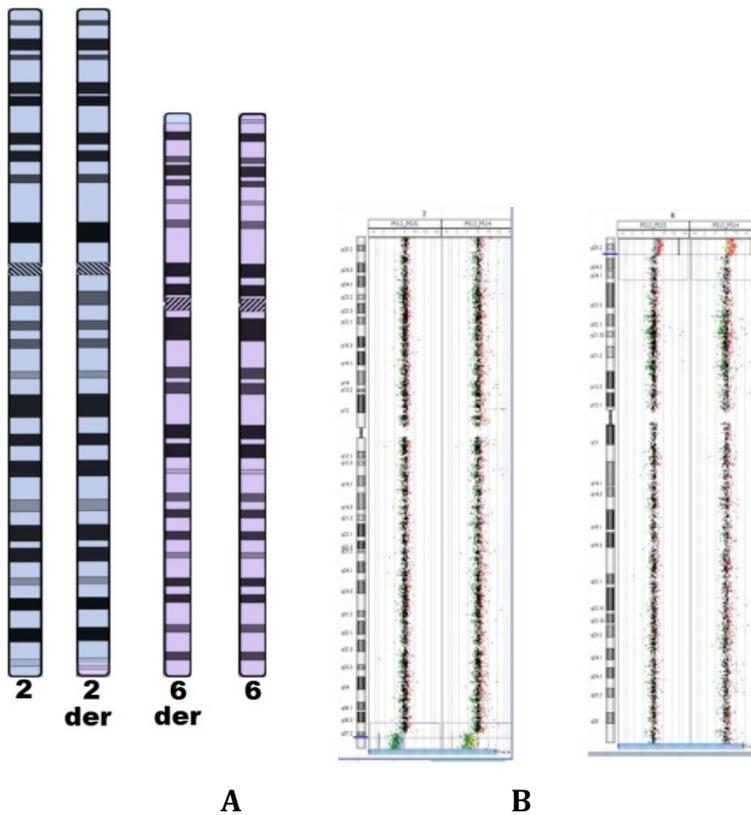


Figura 8. **A)** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados); **B)** Resultados de microarreglos de CGH: 46,XY.arr[hg18] 2q37.2q37.3(235,502,985-242,690,037)x1,6p25.3p25.1(115,426-5,820,634)x3 mat

En el análisis de las regiones involucradas se encontraron genes probablemente relacionados con cuadro clínico (Tabla 10 y 11).

Tabla 9. Gen que podría correlacionar con fenotipo de paciente en cromosoma 2.

<b>CROMOSOMA 2</b>	
<i>PRLH</i>	Actividad hormonal

Tabla 10. Genes en cromosoma 6 que correlacionan con fenotipo del paciente.

<b>CROMOSOMA 6</b>	
<i>FOXF2</i>	Desarrollo genital
<i>TUBB2A, TUBB2B</i>	Diferenciación neuronal

En la región 2q37.2q37.3 se encuentran 1004 secuencias de miRNAs y hay 105 secuencias de miRNAs cuyos genes blanco se localizan en esa región (Tabla 12). En la región 6p25.3p25.1 se encuentran 412 secuencias de miRNAs y existen 96 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en dicha región, de todos estos ninguno correlaciona con el fenotipo del paciente.

Tabla 11. miRNA en cromosoma 2 que podría correlacionar con el fenotipo del paciente.

<b>miRNA</b>	<b>Gen Blanco</b>	<b>Loci</b>	<b>Proceso</b>
hsa-mir-149 (265)	<i>AAK1</i>	2p14	Metabolismo celular
	<i>PHLPPL</i>	16q22.2	Actividad hidrolasa y fosfatasa, unión de ion metal
	<i>CACHD1</i>	1p31.3	Transporte de ion

#### PACIENTE 4.

Masculino de 17 años de edad, madre de 31 años y padre de 35 años al nacimiento, G:3 P:2 A:1, hermana fallecida en niñez con diagnóstico de dismorfológica en estudio, consignado en árbol genealógico (Figura 10), antecedentes perinatales: control prenatal regular no recuerda a partir de que edad gestacional, movimientos fetales normales, curso con vulvovaginitis en primer trimestre tratada con metronidazol, obtenido a las 39 SDG por parto eutócico, presentación cefálica, peso: 3,000grs, Apgar:7/9, desconoce talla, hospitalizado 3 días por antecedente de hermana, egresado con diagnóstico de pie equinovaro bilateral.

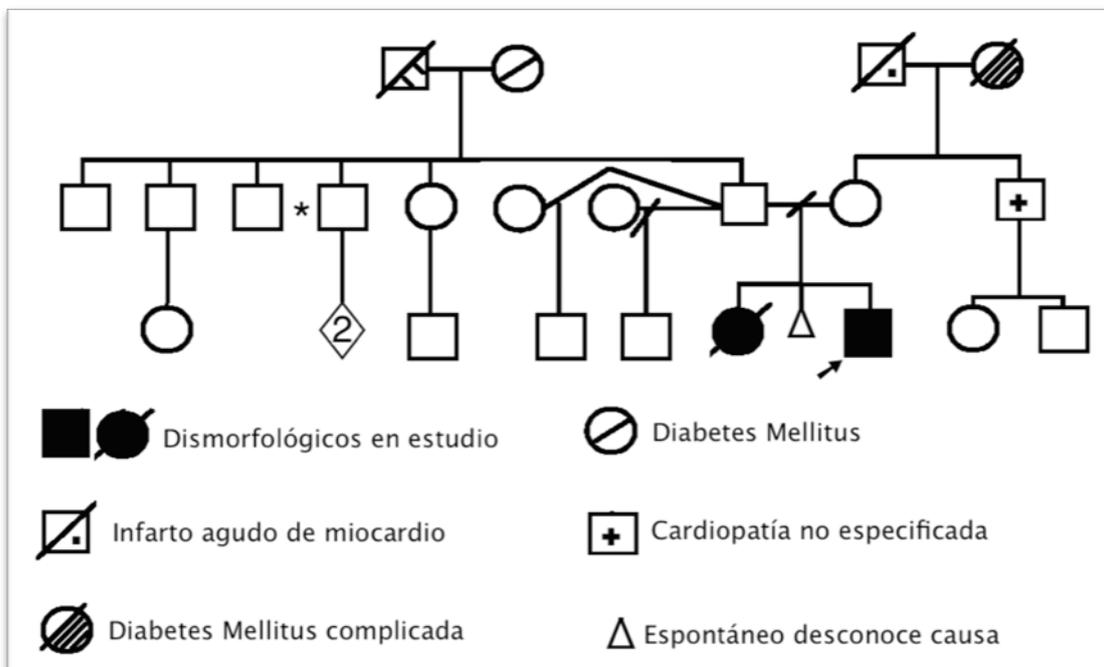


Figura 9. Árbol genealógico, antecedente de hermana fallecida con cuadro clínico similar así como aborto espontáneo en primer trimestre de causa desconocida.

Desarrollo psicomotor. Sostén cefálico: 6 meses, fija mirada: 5 meses, sonrisa: 2 meses, bisílabos: 1 año 4 meses, sedestación incompleta: 1 año 4 meses, marcha independiente: 5 años 2 meses, control de esfínteres: 6 años. Inicia escuela: 9 años, a los 14 años 12 meses acude a 6° regular con apoyo USAER. Inicio lectoescritura, cuenta del 1 al 10. Terminó la primaria a los 15 años 7 meses, autocuidado competente a los 17 años. Actualmente acude a Centro de Atención Múltiple para aprendizaje de oficio.

Exploración Física. Talla <pc5, peso pc5, PC: pc3, trigonocefalia leve, *nevus flammeus*, sutura metópica prominente, hipertelorismo leve, puente nasal deprimido y ancho, columnela ancha, filtrum largo, labio inferior grueso, pabellones auriculares con rotación posterior, hélix amplio y delgado, abdomen con hernia umbilical, genitales con hipospadias coronal, hidrocele bilateral, extremidades con hipotonía e hiporreflexia, superiores con aberrantes palmares, inferiores con PEV bilateral, primer orotejo engatillado (Fotos 11 a 13).

Estudios de gabinete:

- TAC cerebral: normal.
- Cariotipo: 46,XY, normal.

Abordado con los siguientes diagnósticos: Retraso mental, craneosinostosis, hipospadias, pie equino varo bilateral, dismorfias.



Foto 11. Frente con hundimiento a nivel de metópica, cejas pobladas con sinofris, ojo derecho con estrabismo convergente, múltiples nevos alrededor de cavidad oral.



Foto 12. Pabellones auriculares con rama descendente de hélix desplegada, leve rotación posterior.



Foto 13. Hallux valgus bilateral, pie derecho con 4o y 5o ortejo de implantación baja, pie izquierdo con ortejos de 3ero a 5to de implantación baja.

Se encuentra el siguiente resultado de estudio de aCGH y su validación por FISH: 46,XY,der(18)t(3;18)(q28;q22.1)mat.ish der(18)t(3;18)(q28;q22.1)(PIGX,PAK2,SENP5,NCBP2,LOC152217,PIGZ,MFI2,MFI2-AS1,DLG1,MIR4797,LOC100507086)x3;(HSBP1L1,TXNL4A,RBFA,ADNP2,LOC100130522,PARD6G)x1.arr 3q28q29(190,368,558-199,324,736)x3,18q22.1q23(60,153,682-76,083,117)x1 mat (Figura 11), se trata de una delección de 15.9Mb y una duplicación de 9 Mb, se corrobora resultado con estudio de FISH, se encuentra a la madre portadora de la translocación balanceada: 46,XX,t(3;18)(q28;q22.1). Se ilustra la cruz de paquitenio entre los cromosomas 3 y 18 maternos a (Figura 12) y las posibles segregaciones con las consecuencias en el fenotipo (Tabla 13).

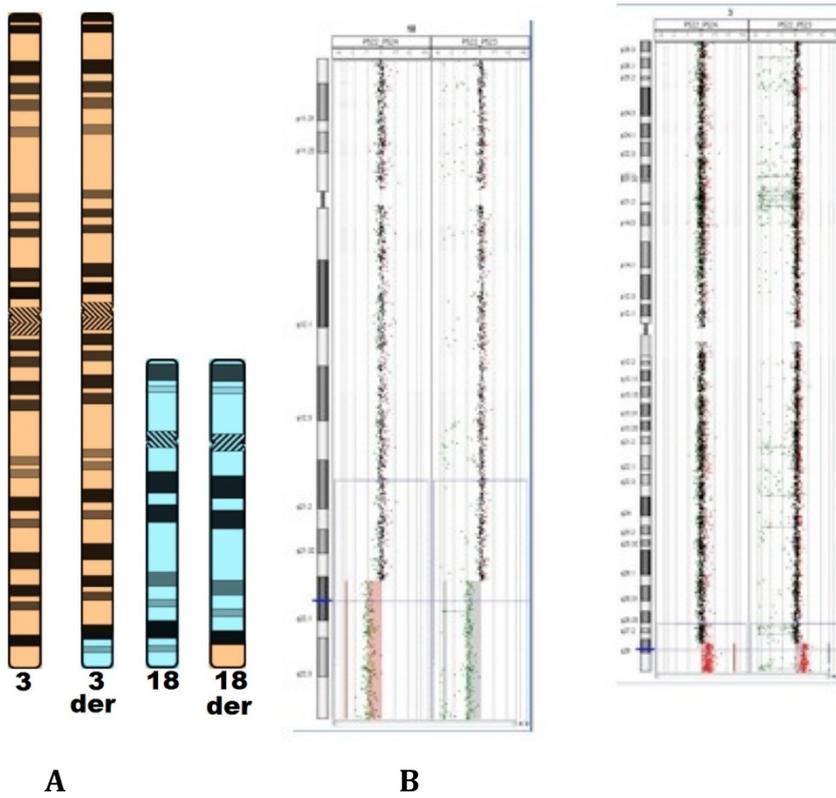


Figura 10. **A)** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados);  
**B)** Resultados de microarreglos de CGH: 46,XY.arr[hg18] 3q28q29(190,368,558-199,324,736)x3,18q22.1q23(60,153,682-76,083,117)x1 mat

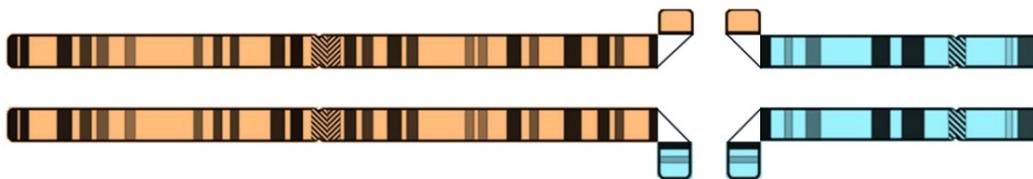


Figura 11. Cruz de paquiteno entre cromosomas 3 y 18.

Tabla 12. Posibles segregaciones en la descendencia de la madre del paciente.

<b>Tipo de segregación</b>	<b>Desbalances</b>	<b>Resultado</b>
Alterna	Normal	Sano
	Portador balanceado	Sano
Adyacente I	Trisomía parcial de 3q28 a 3qter y monosomía parcial de 18q22.1 a 18qter	Probable malformado
	Trisomía parcial de 18q22.1 a 18qter y monosomía parcial de 3q28 a 3qter	Probable malformado
Adyacente II	Trisomía parcial de 3pter a 3q28 y monosomía parcial de 18pter a 18q22.1	Probable malformado no viable
	Trisomía parcial de 18pter a 18q22.1 y monosomía parcial de 3pter a 3q28	Probable malformado no viable

Al realizar el análisis de las regiones involucradas, se encontraron genes probablemente implicados en los datos clínicos del paciente (Tabla14 y 15).

Tabla13. Genes en cromosoma 3 que correlacionan con fenotipo del paciente.

<b>CROMOSOMA 3</b>	
<i>TP63</i>	Morfogénesis de órganos, piel, extremidades, epitelio, odontogénesis,
<i>FGF12</i>	Desarrollo cardiaco y SNC
<i>HES1</i>	Diferenciación glial, pulmonar, pancreática, morfogénesis de nefrona
<i>APOD</i>	Metabolismo de glucosa y lípidos
<i>FXO45</i>	Desarrollo de SNC
<i>BDH1</i>	Desarrollo cerebral y hepático

Tabla14. Genes en cromosoma 18 que correlacionan con fenotipo del paciente.

<b>CROMOSOMA 18</b>	
<i>NETO1</i>	Regulación de plasticidad neuronal
<i>TSHZ1</i>	Morfogénesis de oído medio
<i>MBP</i>	Desarrollo de SNC y sistema inmune

En la región 3q28q29 se encuentran 720 secuencias de miRNAs y hay 77 secuencias de miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esta región. De todos estos, solo un miRNA podría correlacionar con el fenotipo del paciente (Tabla 16). En la región 18q22.1q23 se encuentran 419 secuencias de miRNAs, así mismo existen 121 miRNAs cuyos genes blanco se localizan en esta región. De estos miRNAs ninguno correlaciona con el fenotipo del paciente.

Tabla 15. miRNAs en cromosoma 3 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente.

<b>miRNA</b>	<b>Gen Blanco</b>	<b>Loci</b>	<b>Proceso</b>
hsa-mir-944(586)	<i>MACC1</i>	7p21.1	Metabolismo división celular
	<i>ZBTB1</i>	14q23.3	Regulación DNA dependiente
	<i>ZMYM6</i>	1p34.2	Regulación de morfogénesis
has-mir-570(763)	<i>SNTB2</i>	16q22.1	Unión de proteínas
	<i>DNA2</i>	10q21.3q22,1	Metabolismo de telómeros, DNA nuclear y DNA mitocondrial
	<i>YPEL2</i>	17q22	Desconocido
has-mir-922(412)	<i>LRP2</i>	2q24q31	Desarrollo de prosencéfalo
	<i>SRRM4</i> ( <i>KIAA1853</i> )	12q24.23	<b>Desarrollo de SNC</b>
	<i>TNPO1</i>	5q13.2	Metabolismo celular (RNA, expresión génica)

## DISCUSIÓN

Los hijos de portadores de translocaciones recíprocas balanceadas, pueden heredar alguno de los derivados generados de las mismas y como consecuencia de esto tener un desbalance genómico, causa frecuente de malformaciones congénitas y/o retraso psicomotor/mental.<sup>4</sup> Estos rearrreglos, generalmente se detectan con técnicas de citogenética convencional, aunque como se puede observar en nuestros cuatro casos reportados, en algunas ocasiones se requiere de técnicas más resolutivas. El uso del cariotipo convencional para el estudio de anomalías cromosómicas puede llevar a falsos negativos en ciertos casos, ya que el patrón de bandas claras y oscuras puede ser similar entre los cromosomas involucrados, lo que hace difícil o en ocasiones imposible la detección de estos cromosomas derivados, aún con cromosomas de alto nivel de resolución.<sup>9,10</sup>

Parte importante para el diagnóstico y abordaje de los pacientes con desbalances genómicos, es realizar la correlación de los genes encontrados en la regiones involucradas, con los datos clínicos observados en cada paciente. Al analizar el paciente número 1, con resultado 46,XY,der(5)t(5;10)(p15.2;p13)mat.ish der(5)t(5;10)(PDCD6,AHRR,C5orf55,EXOC3,PP7080,SLC9A3)x1; (ZMYND11, DIP2C)x3.arr 5p15.33p15.2(204,737-9,268,425)x1,10p15.3p13(138,206-14,909,999)x3 mat, observamos que en el cromosoma 5 se encuentran genes relacionados con desarrollo del sistema nervioso central (SNC) como *SDHA* y *SEMA5A* los cuales pudieran correlacionarse con el retraso psicomotor, microcefalia, microgiria y paquigiria presentes en nuestro paciente; además también se encontraron involucrados los genes *TRIP13* y *SDR5A* los cuales están asociados a procesos biológicos como la espermatogénesis y desarrollo de genitales y de gónadas en varones, lo que a su vez puedan estar correlacionados con la criptorquidia del paciente. Así mismo, la microcefalia y los pabellones auriculares prominentes presentes en nuestro paciente, son datos clínicos mencionados previamente en pacientes publicados con deleciones en cromosoma 5p.<sup>12,13</sup> Con respecto al cromosoma 10 encontramos a dos genes involucrados en el desarrollo gonadal masculino: *AKR1C3* y *GATA3*, los cuales también pueden tener relación con la criptorquidia; por otro lado, *GATA3* también participa en el

desarrollo de pabellones auriculares (*GATA3*), el cual podría correlacionar con las características de nuestro paciente que presenta pabellones auriculares de implantación baja, grandes y prominentes. De igual manera, de los datos reportados de pacientes con duplicaciones similares en cromosoma 10, nuestro paciente comparte la microcefalia, retraso psicomotor, dismorfias faciales y pabellones auriculares de implantación baja.<sup>12</sup>

El paciente número 2, con resultado de microarreglos de CGH 46,XY,der(5)t(5;9)(p14.3;p22.1).ish der(5)t(5;9) (PDCD6,AHRR,C5orf55,EXOC3,PP7080,SLC9A3)x1;(C9orf66,DOCK8,KANK1)x3.arr 9p24.3p22.1(261,257-18,671,089)x3,5p15.33p14.3(204,737-20,085,527)x1, encontramos varias dismorfias características del síndrome de Cri-Du-Chat o deleción 5p (microcefalia, cara redonda, epicanto, telecanto, comisuras labiales hacia abajo, pabellones auriculares displásicos).<sup>13</sup> En el cromosoma 9 encontramos algunos genes relacionados con actividad hormonal (*INSL6*, *INSL4*, *RLN1*, *RLN2*), especialmente con actividad de insulina, aunque hasta el momento este paciente no ha presentado datos clínicos sugestivos de disfunción a este nivel. Casos previamente reportados con duplicación de esta misma región del cromosoma 9 comparten los pabellones auriculares displásicos, micrognatia, pliegue transverso, talla baja, hipoacusia, retraso psicomotor.<sup>12</sup>

En relación al paciente número 3, con resultado de aCGH 46,XY,der(2)t(2;6)(q37.2;p25.1).ish der(2)t(2;6)(q37.2;p25.1)(ING5,D2HGDH,GAL3ST2,NEU4,PDCD1,C2orf85)x1;(FOXC1,GMDS)x3.arr 2q37.2q37.3(235,502,985-242,690,037)x1,6p25.3p25.1(115,426-5,820,634)x3 encontramos que existen casos reportados con deleción 2q con puntos de ruptura compartidos, quienes comparten con el paciente la frente prominente, implantación anterior de cabello alta, retraso psicomotor y epilepsia.<sup>14</sup> Así mismo, al hacer la revisión del cromosoma 6, encontramos que hay genes asociados con el desarrollo genital (*FOXF2*) y genes que se relacionan con el proceso de diferenciación neuronal (*TUBB2A*, *TUBB2B*), los cuales podrían correlacionar con la criptorquidia, retraso psicomotor, epilepsia e hipoplasia de cuerpo caloso. De lo previamente reportado en pacientes con duplicación de esta región, nuestro paciente comparte frente prominente, retraso psicomotor y epilepsia.<sup>12</sup>

Finalmente, en el paciente 4 con resultado 46,XY,der(18)t(3;18)(q28;q22.1)mat.ish der(18)t(3;18)(q28;q22.1)(PIGX,PAK2,SENP5,NCBP2,LOC152217,PIGZ,MFI2,MFI2-AS1,DLG1,MIR4797,LOC100507086)x3;(HSBP1L1,TXNL4A,RBFA,ADNP2, LOC100130522,PARD6G)x1.arr 3q28q29(190,368,558-199,324,736)x3,18q22.1q23(60,153,682-76,083,117)x1 mat, encontramos varios genes en el cromosoma 3; el gen *TP63* asociado a procesos de morfogénesis de órganos, epitelio y extremidades que podría correlacionar con los defectos de extremidades observados en este paciente, así como los genes *FGF12*, *FXO45*, *BDH1* y *HES1* involucrados en el proceso del desarrollo de SNC, lo cuales pudieran correlacionar con el retraso mental. Los datos clínicos que comparte nuestro paciente con los previamente reportados con deleción 3q son hipertelorismo, hipospadias, retraso mental. En cromosoma 18 encontramos a los genes *NETO1* y *MBP* encargados de regulación de plasticidad neuronal y desarrollo de SNC respectivamente, los cuales pudieran correlacionar con el retraso mental y de los datos clínicos presentados por pacientes con duplicación de esta región el paciente comparte las alteraciones genitales, retraso mental, talla baja, hipertelorismo, labios gruesos y nevos.<sup>12</sup>

Con respecto al origen de estos cromosomas derivativos, al analizar a ambos padres con sondas de FISH específicas de cada región, encontramos que las madres de los pacientes 1 y 4 son portadores de translocaciones balanceadas.

Al hacer la cruz de paquiteno de los pacientes 1 y 4 (figura 4 y 11 respectivamente) se pueden concluir las segregaciones posibles (tabla 1 y 12 respectivamente). Observamos que en los 2 pacientes la segregación fue Adyacente I, por consiguiente considerando todas las posibles segregaciones, el riesgo real de tener un hijo sano NO portador sería 1/11 (9.1%) y el riesgo empírico sería 1/4 (25%), sin embargo en las estadísticas reales se ha visto que las segregaciones más frecuentes son la 2:2 y de estas la alterna y la adyacente I, siendo poco frecuente la adyacente II y muy rara la 3:1 y la 4:0, por lo general observada en abortos de portadores de translocaciones balanceadas. Las diferentes formas de estimar riesgo en estudios de portadores de translocaciones permiten predecir patrones de segregación más probables, descendencia anormal, abortos espontáneos y muertes fetales/neonatales. Todas pueden realizarse mediante un análisis directo o indirecto que, para la mayoría de los autores, sólo va a depender de la cantidad de cariotipos analizados pertenecientes a miembros del árbol genealógico de la

translocación recíproca en cuestión, tomando en cuenta factores como longitud del cromosoma. Esto permite clasificar el riesgo de desbalances viables en alguno de los grupos de riesgo: <0.5%, 0.5-1%, 1-5%, 5-10% o >10%.<sup>15</sup>

En el caso del paciente 1 no hay antecedentes familiares de retraso mental o malformaciones congénitas ni abortos recurrentes. Sin embargo, en el caso de la familia 4 existe el antecedente de una hermana fallecida con cuadro clínico similar y un aborto espontáneo de primer trimestre. Llama la atención que en todos los casos aquí reportados, quien porta la translocación es la madre, sin embargo, no hay datos en la literatura de que haya mayor incidencia de translocaciones recíprocas en mujeres que en hombres, por lo cual esto podría tratarse de algo coincidental.

Lo encontrado en estos pacientes resalta la importancia del uso de las nuevas técnicas de citogenética molecular como microarreglos de CGH para tener un diagnóstico de certeza y un abordaje integral de pacientes con retraso psicomotor o mental y/o malformaciones congénitas en quien aparentemente no identificamos la causa con los estudios con técnicas convencionales.<sup>8</sup> Al mismo tiempo los resultados obtenidos logran brindar la oportunidad de realizar las correlaciones entre lo clínico y los genes encontrados en las regiones involucradas, que ayudan a definir cuadros clínicos de síndromes por microdelección o microduplicación que actualmente no se han establecido.

## CONCLUSIONES

- Posterior a la detección de las regiones que condicionaron las trisomías y monosomías parciales en los pacientes se pudo explicar y relacionar las características clínicas en los pacientes en base a lo previamente reportado en la literatura.
- En todos los pacientes no se encontraron todas las características reportadas previamente en la literatura, incluso algunas presentes en nuestros pacientes no reportadas previamente, podrían permitir ampliar el fenotipo de síndromes de microdelección/microduplicación de estas regiones cromosómicas reportadas.
- En nuestro trabajo se logró determinar la presencia de translocaciones balanceadas en algunos de los padres de pacientes con un cariotipo en apariencia normal, lo que resalta la importancia de realizar los microarreglos-CGH en pacientes con RM/RPM y malformaciones congénitas asociadas cuyo estudio citogenético con técnica convencional es normal
- Finalmente, el análisis de todas las posibles segregaciones en cada progenitor portador de un rearrreglo aparentemente balanceado, nos permitió brindar a cada familia un adecuado asesoramiento genético.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. V del Castillo Ruiz, R Uranga Hernández, G Zafra de la Rosa. Genética Clínica 1er Edición. Manual Moderno. 2012 capotulo 4, pp 108.
2. J Guízar Vázquez. Genética clínica 3<sup>a</sup> Edición. Manual Moderno, 2001, capitulo 2, pp. 5-6.
3. Sharkey FH, Maher E, FitzPatrick DR. Chromosome analysis: what and when to request. ArchDisChild 2005;90:1264-1269.
4. Keify F, Zhiyan N, Mirzaei F, Tootian S, Ghazaey S, Abbaszadegan MR. Two novel familial balanced translocations t(8;11)(p23;q21) and t(6;16)(q26;p12) implicated in recurrent spontaneous abortion. ArchIranMed 2012;15(4):249–252.
5. Zambrano RM, Wohler E, Annerén G, Thuresson AC, Cutting GR, Batista DA. Unbalanced translocation 9;16 in two children with dysmorphic features, and severe developmental delay: Evidence of cross-over within derivative chromosome 9 in patient #1. Eur J MedGenet 2011;54(2):189-193.
6. Kaiser-Rogers K, Rao K. The Principles of Clinical Cytogenetics. SecondEdition, Humana Press. 2004, pp. 191.
7. Basel-Vanagaite L. Clinical approaches to genetic mental retardation. IsrMedAssoc J 2008;10(11):821-826.
8. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Curatolo P. “Idiopatic” mental retardation and new chromosomal abnormalities. Ital J Pediatr 2010;36:17.
9. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. N Engl J Med 2012;366(8):733-743.
10. Le Scouarnec S, Gribble SM. Characterizing chromosome rearrangements: recent technical advances in molecular cytogenetics. Heredity (Edinb) 2012;108(1):75-85.
11. Edelmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. Ann NY Acad. Sci 2009;1151:157–166.

12. DECHIPER v7.0 (en línea), disponible en la Web:  
<https://decipher.sanger.ac.uk/syndromes>
13. Fang JS, Lee KF, Huang CT, Syu CL, Yang KJ, Wang LH, Liao DL, Chen CH. Cytogenetic and molecular characterization of a three-generation family with chromosome 5p terminal deletion. Clin Genet. 2008 Jun;73(6):585-90.
14. Doherty ES. 2q37 Microdeletion Syndrome. Gene Reviews. (en línea). Initial Posting: May 3, 2007; Last Revision: January 31, 2013. Disponible en la Web:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/>.
15. Firth, JA Hurst. Oxford Desk Reference Clinical Genetics. Oxford University Press, 2009. Capítulo 5, pp. 504.