



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS-CGH Y
SU RELACIÓN EN PACIENTES QUE CURSAN CON RETRASO MENTAL O RETRASO
PSICOMOTOR IDIOPÁTICO.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:
M. EN C. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR.**

TUTORA:

**DRA. SARA FRÍAS VÁZQUEZ. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA/INSTITUTO DE
INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM.**

COMITÉ TUTORAL

**DRA. MARÍA DOLORES CORREA BELTRÁN. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
DRA. ALESSANDRA CARNEVALE CANTONI. INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA
DR. HÉCTOR JUAN ANTONIO ÁVILA ROSAS. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

MÉXICO, D.F., ENERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



TUTORA

DRA. SARA FRÍAS VÁZQUEZ

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD Y/O CAMBPO DISCIPLINARIO

DR. JOSÉ LUIS ARREDONDO GARCÍA

ALUMNO

EMİY YOKOYAMA REBOLLAR



Este trabajo fue realizado en el Departamento de Investigación en Genética Humana, Sección Clínica y Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría, con financiamiento parcial de CONACYT-SALUD al Proyecto: FOSISSS 87792-08 “Detección de alteraciones cromosómicas por microarreglos-CGH y su relación en pacientes que cursan con retraso mental o retraso psicomotor idiopático” y Recursos Fiscales del INP, Proyecto INP 06/2009



AGRADECIMIENTOS:

Laboratorio de Citogenética del INP
Laboratorio de Cultivo de Tejidos del INP
Laboratorio GENETADI, Bilbao España
Servicio de Salud Mental del INP



DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a personas muy especiales e importantes en mi vida, que siempre han estado a mi lado apoyándome y dando lo mejor de cada uno para que siga progresando personal y profesionalmente.

A **Omar Alexis Trejo Pacheco**, mi esposo, amigo incondicional y padre de mis hijos, por creer y confiar en mi, gracias por tu paciencia, por tu amor y por tu apoyo. Sabes que te amo sobre todas las cosas AMOR ...

A **Omarcito y Keimi**, mis dos mas grandes tesoros, por ser mi fuente de inspiración, mi fortaleza día a día, por ellos y para ellos van dedicados todos y cada uno de mis logros

A **Juan H Yokoyama**, mi querido y jamás olvidado papito, que siempre me has guiado e inspirado para lograr mis metas y desde donde estés lo sigues haciendo de forma tan increíble, te amo papacito.

A **Teté Rebollar**, mi madre querida, que con lo que has pasado estos últimos años, me has demostrado que hay que ser fuertes en la vida y nunca dejarse vencer, aún en las peores adversidades, te amo mi viejita hermosa!

A mi hermana hermosa, **Kikumy Yokoyama** por quererme tanto a pesar de los pesares, por estar siempre a mi lado incondicionalmente junto con tus hijos **Alitos** y **Santi** y tu esposo **Alejandro Narváz**.

A los mejores suegros del mundo, **Ludivina Pacheco** y **Rodolfo Trejo**, gracias por TODO su apoyo, su cariño y su amor a mis dos grandes tesoros... Omarcito y Keimi

A **Sara Frías**, mi tutora, madre académica y gran amiga, así como a la **Dra. Victoria del Castillo**, mi maestra, mi jefa y consejera de la vida, GRACIAS A LAS DOS por creer en mi, por su paciencia, sus enseñanzas, su cariño, mil mil gracias por esta vida que llevamos juntas.

A mis amigos **Esther Lieberman** y **Camilo Villarroel** por su cariño y apoyo incondicional para lograr hacer la tesis. Gracias también a todos los residentes de genética por todo su apoyo.

A todos y cada uno de mis amig@s compañer@s de los Laboratorios de Citogenética y Cultivo de Tejidos, así como mis amigos de GENETADI en España por su apoyo en el análisis de citogenética clásica y molecular de cada uno de los pacientes.

Gracias a la vida y Gracias a Dios por todas sus bondades!!!



ÍNDICE

	Página
1. Resumen estructurado	6
2. Pregunta de investigación	7
3. Antecedentes	
Características Generales	7
Etiología del Retraso Mental	8
Alteraciones cromosómicas	9
Microarreglos de Hibridación Genómica Comparativa	12
4. Planteamiento del problema	14
5. Justificación	15
6. Objetivos	16
7. Clasificación de la investigación	16
8. Material y Métodos	
Población objetivo y elegible	17
Criterios de selección	17
Tamaño de la muestra	17
9. Descripción general del estudio	18
10. Análisis estadístico e interpretación de resultados	19
11. Consideraciones éticas	20
12. Resultados	22
a. Deleciones	24
b. Duplicaciones	55
c. Deleciones/Duplicaciones	65
d. Rearreglos Complejos	79
13. Discusión y conclusiones	84
14. Anexos	92
15. Bibliografía	111



RESUMEN ESTRUCTURADO.

INTRODUCCIÓN. El retraso mental (RM) tiene una prevalencia del 2-3% en la población general y se define como una discapacidad caracterizada por una limitación importante en el funcionamiento intelectual y en el comportamiento adaptativo, siendo el retraso global del desarrollo (RPM) el término que se aplica para menores de 5 años. Por lo general, los pacientes con RPM o RM cursan con cuadros dismorfológicos múltiples, caracterizados por malformaciones congénitas, las cuales se definen como anomalías morfológicas que se originan antes de nacer, ocurren en un 3% de los neonatos y contribuyen de manera importante a pérdidas gestacionales y a la morbimortalidad pediátrica. Generalmente el RM es de origen multifactorial y aunque también pueden tener causas puramente ambientales o puramente genéticas que lo condicionan, en muchos de estos pacientes no se puede establecer una etiología, por lo que se consideran idiopáticos, de manera que es muy importante realizar el estudio de citogenética para determinar una posible causa genética. El cariotipo convencional tiene una resolución que permite identificar alteraciones cromosómicas de 5 a 10 megabases (Mb). Actualmente se cuenta con la técnica de microarreglos de CGH (aCGH) que permite una resolución de ≤ 1 -Mb. Esta técnica utiliza plataformas de microarreglos de genoma completo y se basa en la hibridación competitiva del DNA de un paciente vs un DNA de referencia, sobre clonas de DNA de regiones conocidas. Esta técnica ha contribuido de manera importante al diagnóstico y por tanto a la posibilidad de un asesoramiento genético de certeza en pacientes con RM considerados de etiología desconocida. **OBJETIVO.** Determinar la frecuencia y el tipo de alteraciones cromosómicas detectadas por aCGH en pacientes con retraso mental o retraso psicomotor idiopático. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se analizaron 152 familias de pacientes con RPM o RM del Instituto Nacional de Pediatría (INP), con cariotipo normal e imagen cerebral normal, por lo que se concluye de etiología desconocida. Se les tomó muestra de sangre tanto a los pacientes, como a sus padres o en caso necesario a un hermano de primer grado para la realización de los microarreglos. Cuando fué positivo el caso índice, se realizó el estudio en los padres y se investigó si la región con desbalance correspondía a una variante normal o patológica con el fin de establecer un diagnóstico preciso y asesoramiento genético adecuado. Se realizó el análisis de los genes y miRNAs de las regiones involucradas para poder establecer una relación entre el genotipo y el fenotipo de cada paciente. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN.** De todos los pacientes con RPM o RM idiopáticos asociado con malformaciones congénitas (MC), 32/152 (21.05%) presentaron una alteración cromosómica. 26 de ellos presentaron alteraciones simples (20 deleciones y 6 duplicaciones), 4 pacientes presentaron deleción/duplicación y 2 pacientes tuvieron rearrreglos complejos. 23 alteraciones fueron *de novo*, y 9 fueron heredados de un progenitor fenotípicamente sano. La combinación de cariotipo y microarreglos de mejora la capacidad diagnóstica de las técnicas, lo que a su vez logra el objetivo final de la citogenética y la citogenómica, estudiar la estructura, función y evolución de los cromosomas, así como determinar la implicación de sus alteraciones en el fenotipo de los pacientes.



Pregunta de Investigación.

¿Cuál es la frecuencia y el tipo de alteraciones cromosómicas detectadas por aCGH en pacientes con retraso mental/retraso psicomotor idiopático?

Antecedentes.

Características Generales

La discapacidad intelectual o retraso mental (RM) tiene una prevalencia del 2-3% en la población general y se define como una alteración del neurodesarrollo que inicia antes de los 18 años, se caracteriza por limitación importante en el funcionamiento intelectual y en el comportamiento adaptativo (áreas como comunicación y uso de fuentes para la misma, autocuidado, relaciones sociales o interpersonales, autodirección, funciones académicas, salud y seguridad),^{1,2} el cual se determina por un coeficiente intelectual (CI) menor de 70 puntos mediante escalas como el ICD-10, DSM-IV y la clasificación WHO.^{3,4} En los pacientes menores de 5 años, se considera como retraso global del desarrollo o retraso psicomotor (RPM) y para su definición se utilizan diferentes escalas como la de Gesell, la cual otorga un porcentaje del desarrollo mediante la evaluación de las áreas de lenguaje, motricidad, psicosocial y adaptativo.⁵

El promedio del CI en la población general es de 100, límite entre 70 y 85, y por debajo de 70 se considera RM. Un CI de 50-70 es RM leve, moderado de 35-49, grave de 20-34 y profundo cuando es menor de 20. El 2 al 2.5% de la población tiene retraso leve y sólo 0.3 a 0.5% lo presenta grave, y de estos últimos el 25 al 50% son de etiología genética y suelen acompañarse de otras manifestaciones clínicas.⁶

Generalmente los pacientes con RPM o RM cursan con cuadros dismorfológicos que se acompañan de múltiples malformaciones congénitas (MC). Estas MC se definen como anomalías morfológicas que se originan antes de nacer y contribuyen de manera importante a pérdidas gestacionales y a la morbimortalidad pediátrica; ocurren en un 3% de los neonatos, aunque esta cifra se duplica en el transcurso de la vida debido a la presencia de defectos no detectables al nacimiento.^{7,8}

A través de una adecuada historia clínica se debe establecer si el defecto es congénito o de aparición postnatal y si es único o múltiple. Los defectos únicos se clasifican en malformación, deformación, disrupción y displasia, que a su vez pueden ser mayores si comprometen vida o función, o menores cuando sólo tienen repercusión estética pero son claves para la integración diagnóstica (Ver Anexo 3). Las entidades con múltiples anomalías se dividen en síndrome, secuencia, asociación, espectro y defecto de campo de desarrollo (Tabla 1).^{7,9} El riesgo de encontrar en un paciente un defecto o dismorfia mayor ante la presencia de una menor es del 3%, mientras que con 3 o más dismorfias menores el riesgo de encontrar una dismorfia mayor se eleva a un rango del 20% al 90%; incluso, el 42% de los casos de RPM o RM sin causa conocida, o sea idiopático, presentan dismorfias mayores.¹⁰

**Tabla 1.** Defectos únicos y defectos múltiples

DEFECTOS ÚNICOS	
DEFECTO	DEFINICIÓN
Malformación	Defecto morfológico primario resultante de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal. Ejemplo: labio y paladar hendido
Deformación	Alteración de la forma y posición de una parte del organismo originada por fuerzas mecánicas de una estructura normalmente programada. Ejemplo: Pie equino varo
Disrupción	Interrupción por factores extrínsecos, del desarrollo de estructuras normalmente programadas. Ejemplo: bandas amnióticas
Displasia	Organización celular anormal de un tejido que resulta en cambios estructurales. Ejemplo: hemangioma
DEFECTOS MÚLTIPLES	
DEFECTO	DEFINICIÓN
Síndrome	Patrón de defectos del desarrollo o malformaciones primarias múltiples que ocurren juntas en un patrón consistente y reconocible, y que se originan de una etiología común. Ejemplo: síndrome de Down
Secuencia	Conjunto de alteraciones del desarrollo que son consecuencia de un defecto primario cuya etiología es heterogénea. Ejemplo: Secuencia Pierre Robin
Asociación	Conjunto de alteraciones del desarrollo que no representan un síndrome o una secuencia y que se presentan más frecuente de lo esperado por el azar. Ejemplo: asociación VATER
Espectro	Ocurrencia no aleatoria de múltiples malformaciones que presentan gran variabilidad en el grado de expresión. Ejemplo: EFAV
Defecto del campo de desarrollo	Defectos que se determinan y controlan con relación al espacio y tiempo de manera coordinada, sincrónica y jerárquica. Son de etiología heterogénea. Ejemplo: holoprosencefalia

Definiciones tomadas de: Firth HV, Hurst JA. Approach to the consultation with a child with dysmorphism, congenital malformation, or developmental delay. Oxford Desk Reference - Clinical Genetics. Oxford University Press 2005:4-5.

Etiología del Retraso Mental

Es bien conocido que el RM es de origen multifactorial, aunque también puede haber causas solo ambientales o solo genéticas que lo condicionen. A nivel ambiental destacan la desnutrición durante el embarazo, exposición a agentes físicos (radiaciones), químicos (alcoholismo materno) o biológicos (TORCH).⁵

En la etiología genética se encuentran en primer lugar las alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales, en donde encontramos aneuploidías como trisomías 21, 13 y 18, síndromes de Klinefelter y Turner con sus variantes, translocaciones, deleciones,



duplicaciones y rearrreglos complejos; en segundo lugar, las alteraciones monogénicas de las cuales más de 1200 entidades con RM están referidas en el sistema de Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM – www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim) y aunque se sabe que los genes relacionados con la función cerebral se encuentran distribuidos a lo largo de todo el genoma, actualmente se ha descrito que el número de genes relacionados con el retraso mental es mucho mayor en el cromosoma X que en cualquier otro cromosoma.¹⁰ En los últimos años, se han identificado varios genes como el *FMR2*, *OPHN1*, *GDI1*, *PAK3*, *IL1RAPL*, *TM4SF2*, *VCX-A*, y *ARHGEF6*, los cuales también pueden ser parte de la etiología del RPM o RM sindrómico, autismo u otros defectos del neurodesarrollo.¹¹

A pesar de que actualmente son mejor conocidas las causas del RM, hasta la fecha se sabe que sólo en el 40 a 60% de los pacientes con RM se logra conocer la causa genética y este porcentaje es menor cuando los pacientes presentan RM leve o moderado.¹² Por esto, para conocer la causa de un cuadro clínico con RM y dismorfias, se requiere realizar un abordaje integral del paciente que comprende una historia clínica completa y detallada con árbol genealógico, antecedentes familiares, antecedentes prenatales, perinatales y evolución postnatal, con una exploración física minuciosa de dismorfias mayores y menores, exploración neurológica y evaluación mental.¹³ Dentro de los estudios de laboratorio y gabinete que se solicitan están las pruebas de función tiroidea, TORCH, tamiz metabólico y cariotipo, así como ultrasonido (USG) transfontanelar, tomografía axial computada (TAC), o en su caso resonancia magnética (IRM). También es importante tomar en cuenta la utilidad de las bases de datos para diagnóstico como el POSSUM y el London Dysmorphology Database.⁷

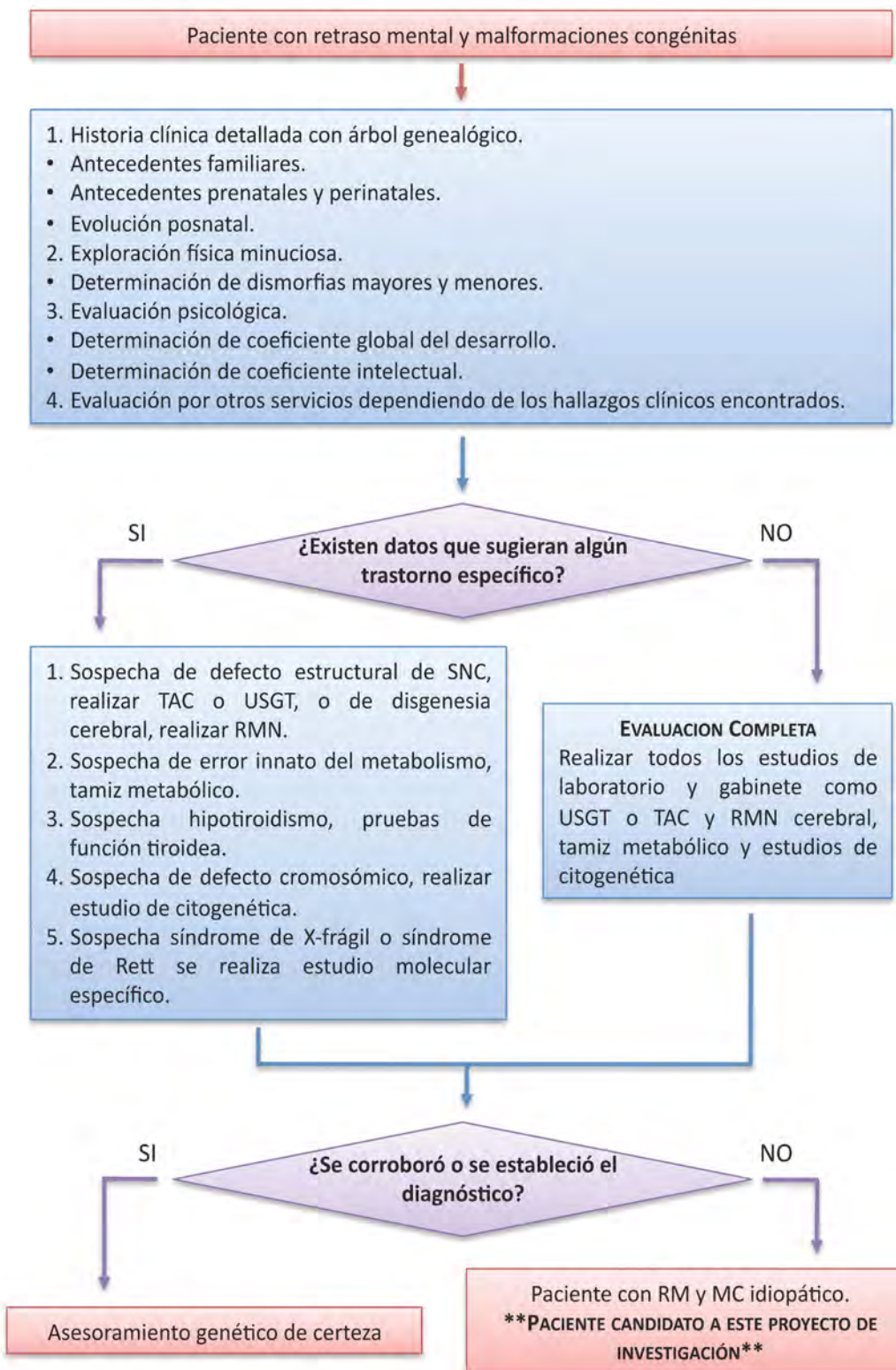
El abordaje idóneo para el estudio de los pacientes con RM se ilustra en la figura 1, la cual nos muestra las rutas adecuadas para tratar de llegar a un diagnóstico etiológico. Sin embargo, es importante recalcar que esto se logra solo en el 50% de los casos con RM.¹¹

Alteraciones Cromosómicas.

El número de 46 cromosomas en la especie humana fue descubierto en 1956¹⁴ y las aneuploidías en 1959, cuando Lejeune y cols.¹⁵ reportaron que el síndrome de Down se debía a la trisomía de un cromosoma 21 (OMIM 190685) y que era la causa más común del retraso mental. La introducción de técnicas como la de bandas G en los 1970s, facilitó la identificación de cada uno de los cromosomas, así como la detección de alteraciones cromosómicas relacionadas con algunos síndromes.¹⁶



Figura 1. Algoritmo del abordaje de pacientes con RM y MC.



SNC: sistema nervioso central; TAC: tomografía axial computada; USGT: ultrasonido transfontanelar; RMN: resonancia magnética nuclear; RM: retraso mental; MC: malformaciones congénitas.



En pacientes con RM y dismorfias se pueden detectar alteraciones en prácticamente todos los cromosomas que van desde numéricas hasta estructurales, como deleciones, duplicaciones e inversiones. Las frecuencias reportadas de alteraciones cromosómicas detectadas al microscopio son muy variables. Según la revisión de Xu y cols.¹⁷ la media fue de 16.2% (rango: 4-34.1%), Shevell y cols.¹⁸ reportaron un 3.7% (rango: 2.9-11.6%) y en la revisión más reciente de van Karnebeek y cols.¹⁹ la media fue de 9.5% (rango: 0-48.5%). Una de las desventajas del análisis por citogenética convencional cuya resolución no sobrepasa 400-500 bandas, es la dificultad para detectar alteraciones cromosómicas menores a 5 o 10 megabases (Mb), lo que solo proporciona un diagnóstico de certeza en el 10% de los pacientes con sospecha de cromosopatía (Figura 2).²⁰

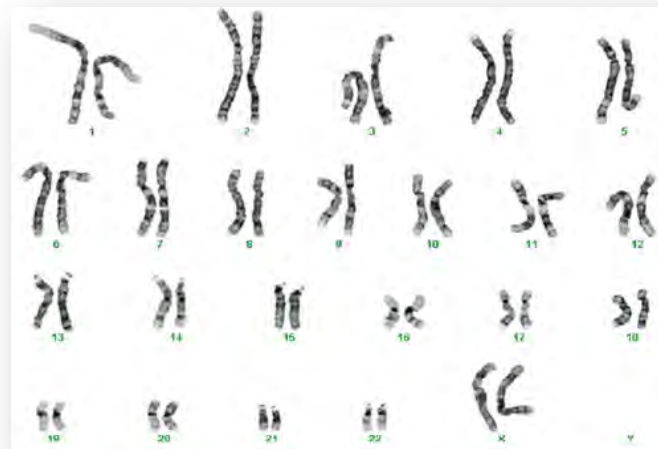


Figura 2. Cariotipo normal de paciente femenino (46,XX).

Tomado de : <http://www.lccampisigroup.it/pages/index/id:92>

Entre los 1980s y 1990s se logró incrementar la resolución del estudio citogenético al utilizar la metodología de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), la cual usa sondas de DNA marcadas con fluorocromos, para indentificar la presencia, el número y localización de regiones cromosómicas pequeñas (sub-microscópicas) y así detectar microdeleciones, microduplicaciones y translocaciones crípticas (Figura 3). Sin embargo, para realizar el FISH se requiere tener la información o la sospecha clínica del segmento cromosómico involucrado, debido a que el estudio no es a nivel genómico, sino totalmente dirigido a una región específica del genoma. Por esto, para obviar estas limitantes se desarrolló otra metodología de mayor resolución (3 a 5Mb) conocida como hibridación genómica comparativa (CGH). Esta utiliza como sonda el genoma completo y como blanco metafases normales completas.¹¹

Microarreglos de Hibridación Genómica Comparativa.

El CGH sirvió como precedente para el desarrollo de metodologías como los microarreglos de CGH (aCGH)¹¹, los cuales tuvieron sus inicios en 1997 con Salinas-Toldo y cols.²¹, así como en 1998 con Pinkel y cols.²². Estos aCGH cuentan con una resolución ≤ 1 -Mb, ya que en lugar de cromosomas metafásicos utiliza sondas obtenidas de clones de DNA de regiones conocidas del genoma humano u oligonucleótidos que están fijos sobre una laminilla (microarreglos) y cuyo sitio en el genoma humano se conoce muy bien. Generalmente estos oligonucleótidos del genoma completo se tienen por triplicado en el microarreglo y procesan en plataformas comerciales. Esta metodología se fundamenta también en la hibridación genómica comparativa, en la cual el DNA de un paciente se fragmenta y se marca con un fluoróforo verde (Cianina 3 o Cy3) y se utiliza un DNA de referencia, que puede provenir de un *pool* de DNAs de personas normales que se fragmenta y se marca con un fluoróforo rojo (Cianina 5 o Cy5), una vez marcados, los dos DNAs en relación 1:1 se hibridan competitivamente sobre el microarreglo, de manera que si la relación Cy3:Cy5 está alterada, indica una pérdida o una ganancia del DNA del paciente.²³

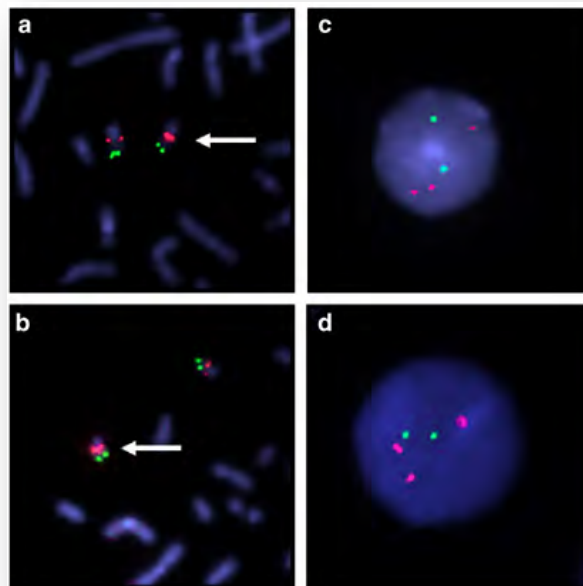


Figura 3. Análisis de FISH para la detección de una microduplicación 22q11.2 en una muestra control. Análisis de una metafase con las pruebas (a) TUPLE1 y (b) D22S75. La dup(22) se señala con la flecha y muestra una gran área de hibridación. El FISH en interfase con (c) TUPLE1 y (d) D22S75, claramente muestra una señal extra.

Tomado de: Haltrich et al. Molecular Cytogenetics 2014 7:37



Los aCGH permiten el escaneo completo del genoma, lo que da lugar a la detección de variaciones en el número de copias (CNVs), las cuales forman parte de la evolución del ser humano, de la diversidad genética entre individuos e incluso se asocian con diversas enfermedades que incluyen el RM.²⁴ Dentro de sus limitantes se encuentra la incapacidad de detectar rearrreglos balanceados, translocaciones o mosaicos bajos (<20%), así como la interpretación de CNVs que involucran genes con función aún desconocida, sin embargo, logra identificar variantes normales (polimorfismos), desbalances por microdelecciones o por microduplicaciones, posibles cromosomas derivativos, aneuploidías y rearrreglos subteloméricos.^{25, 26, 27, 28}

Diversos estudios con aCGH demuestran una variabilidad en la frecuencia de detección de alteraciones cromosómicas (Tabla 2), sin embargo, el porcentaje en este grupo de pacientes con RPM o RM asociado o no con malformaciones congénitas y con cariotipo normal, continua siendo mayor con respecto al porcentaje detectado por citogenética convencional.

Tabla 2. Reportes de estudios realizados en pacientes con RM por aCGH.

Referencia	Casos estudiados	Frecuencia de alterados	Porcentaje de detección
Rosenberg et al ²⁹	81	13 de 81	16.0
Lugtenberg et al ¹⁰	40	3 de 40	7.5
Friedman et al ³⁰	100	11 de 100	11.0
Krepischi-Santos et al ³¹	95	16 de 95	17.0
Uwineza et al ³²	50	13 de 50	26%
Choucair et al ³³	149	18 de 149	12.1

En los CNVs o alteraciones por microdelección y/o microduplicación el espectro del fenotipo, definido como las características bioquímicas, fisiológicas y morfológicas observadas en un individuo, determinadas por el genotipo y el ambiente en el que se expresa, se puede atribuir al mal funcionamiento de un gen sensible a dosis, ya sea por reducción de la cantidad de proteína secundaria a la pérdida del gen o por ganancia de función como consecuencia de una duplicación de un gen o genes completos. En los síndromes de genes contiguos, generalmente el fenotipo resulta de la inapropiada dosis génica de la región implicada, el cual en ciertas ocasiones es fácilmente reconocible por las características clínicas, lo que permite tener una sospecha diagnóstica (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Williams), sin embargo, en muchas otras ocasiones esto resulta difícil, a pesar de la fuerte asociación bien conocida entre el RM, MC y dismorfias faciales con desbalances genómicos.

Actualmente, además de estudios en CNVs, existe el análisis de microRNAs (miRNAs) en pacientes con déficit intelectual o retraso mental. Los miRNAs son RNAs cortos (de 20 a 23 nucleótidos) no codificantes que regulan la expresión de ciertas proteínas a nivel postranscripcional. Se sabe que más del 90% de los genes humanos se regulan por miRNAs e



incluso, alrededor del 70% se expresan en cerebro y tienen función en el neurodesarrollo, neurotransmisión, plasticidad sináptica y crecimiento neuronal. En un estudio reciente sobre miRNAs en población con RM, se demostró un incremento significativo de éstos en los CNVs *de novo* y patogénicos reportados en el DECHIPHER en comparación con los comunes. Así mismo, los miRNAs encontrados en los CNVs *de novo*, tienen mayor expresión en tejidos cerebrales en comparación con los de los CNVs comunes, por lo que los autores sugieren que los miRNAs de los CNVs *de novo* y de los patogénicos pudieran contribuir a la etiopatogenia del RM.³⁴

Finalmente, los aCGH se están convirtiendo rápidamente en el estudio de primera elección para pacientes con RM idiopático, alteraciones del espectro autista y múltiples malformaciones congénitas, ya que en caso de lograr un diagnóstico de certeza, esto permite ofrecer algún tipo de manejo y sobretodo un asesoramiento genético adecuado. Para los padres, esto disminuye su ansiedad y permite estimar un riesgo de recurrencia más aproximado en futuros embarazos, ya que en la mayoría de los casos y sobre todo en aquellos donde el evento es *de novo*, la pareja tendrá un riesgo de recurrencia muy bajo.

Planteamiento del Problema.

El retraso mental (RM) presenta una frecuencia del 2-3% en la población general. Su etiología es muy heterogénea e incluso, en aproximadamente el 50% de los casos no se logra integrar un diagnóstico.

El RM representa una fuerte carga psicológica y social para la familia, pero a nivel económico esta carga repercute también a nivel de las Instituciones a las cuales acuden este tipo de pacientes para su atención. El definir su causa permite no sólo integrar un diagnóstico, sino también establecer un pronóstico y generar información para proporcionar un asesoramiento genético de certeza a las familias afectadas; en caso de ser posible, realizar diagnóstico prenatal, se cumple con uno de los principales objetivos de la Medicina moderna, que es el realizar Medicina Preventiva.

En el servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría, considerado centro de referencia nacional para la atención médica de padecimientos complejos en población pediátrica, son atendidos anualmente en promedio 1300 pacientes de primera vez que presentan RM y dismorfias. En algunos pacientes se logra establecer una etiología monogénica, multifactorial o ambiental y en otra proporción se requiere llevar a cabo el estudio citogenético o cariotipo por técnica de bandeado GTG como parte del abordaje clínico, el cual tiene una resolución de 10-Mb.

En el 90% de los casos el estudio de citogenética convencional se reporta como normal, es decir, en la mayoría de las veces no se logra integrar un diagnóstico o algún tipo de herencia y así, el asesoramiento genético y por lo tanto la medicina preventiva queda inconclusa. Por esto, consideramos que al incrementar la resolución a 1 Mb con la técnica de aCGH, se lograría aumentar la detección de alteraciones cromosómicas en este grupo de pacientes.



Justificación.

El RM con dismorfias es muy frecuente en la población general y cada caso implica un alto costo familiar, social y de atención médica, por lo que esta patología en conjunto tiene un alto impacto negativo para nuestro país. En el año 2007, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de acuerdo al registro CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), el rubro de las malformaciones y alteraciones cromosómicas representaron la 2ª causa de morbimortalidad hospitalaria. Por otro lado, en el registro de pacientes de la consulta externa fueron la primera causa de atención y el retraso mental fue la segunda causa. En conjunto representaron el 22.2% de la morbilidad en consulta externa, lo cual pone de manifiesto la magnitud de esta problemática en nuestra sociedad. En el 2015, el retraso mental continúa siendo la segunda causa de morbilidad de la consulta externa, solo después de la Leucemia Linfocítica Aguda.

Es bien conocido que en muchos pacientes con RM y dismorfias no se logra definir su causa y utilizando técnicas convencionales como las bandas GTG o con cualquier metodología con resolución a nivel de microscopio fotónico, se logra encontrar alguna alteración cromosómica en solo 10% de estos pacientes (26). Por esta razón y tomando en cuenta estos datos, se hace evidente la necesidad de implementar técnicas nuevas de detección de alteraciones cromosómicas con un poder de resolución mayor, como los aCGH (poder de resolución de hasta 1Mb), con el que se espera incrementar la frecuencia de detección de alteraciones cromosómicas a un 20-25%.

Es importante resaltar que no existen estudios previos en México sobre la etiología del RM idiopático en los que se utilice como técnica de detección a los aCGH y existen aún pocos estudios a nivel mundial, pero ninguno que haga la comparación entre pacientes con RM idiopático con dismorfias mayores contra con dismorfias menores.

Consideramos que este estudio permitirá obtener un diagnóstico etiológico específico en aquellos pacientes en los que se logre detectar un desbalance y de esta forma brindar el asesoramiento genético de certeza a la familia. Por otro lado, el establecer las frecuencias de alteraciones cromosómicas y las diferencias entre los grupos, generará conocimiento sobre la etiología de esta entidad y de manera muy importante, ayudará a definir criterios clínicos para la aplicación de los aCGH en la práctica médica ante pacientes con estas características. Finalmente, el detectar los tipos específicos de desbalances, incrementará el conocimiento del genoma humano relacionando las regiones alteradas con fenotipos particulares permitiendo definir nuevos síndromes.



Objetivo General.

Determinar la frecuencia y el tipo de alteraciones cromosómicas detectadas por microarreglos de CGH en pacientes con retraso mental o retraso psicomotor idiopático.

Objetivos Primarios.

1. Determinar la frecuencia y el tipo de alteraciones cromosómicas en pacientes con RPM o RM idiopático.
2. Determinar si las alteraciones detectadas por microarreglos de CGH corresponden a polimorfismos o bien a alteraciones cromosómicas.
3. Correlacionar el genotipo con el fenotipo en pacientes con alteraciones cromosómicas.

Objetivos Secundarios.

1. Definir criterios clínicos para realizar estudios de microarreglos de CGH en pacientes con retraso mental idiopático.

Clasificación de la Investigación

Clasificación de acuerdo a los ejes de trabajo:

Control de asignación de los factores de estudio: Observacional

Finalidad: Descriptivo

Secuencia Temporal: Transversal

Direccionalidad: Prospectivo

Se propone reportar un estudio de tipo **observacional** ya que no se aplicó ninguna maniobra que cambie el estado basal de los pacientes; no se hará ninguna comparación, por lo que se considera **descriptivo**; solo se realizó una medición en el tiempo y por lo tanto es **transversal**; y es **ambispectivo** ya que se tomó información de los pacientes que contaban con estudios previos de citogenética convencional y de igual forma se generó tomó una nueva muestra para generar nuevo conocimiento.



Material y Métodos.

A. POBLACIÓN OBJETIVO.

Pacientes con retraso mental o retraso psicomotor idiopático.

B. POBLACION ELEGIBLE.

Pacientes con retraso mental o retraso psicomotor idiopático que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría de octubre de 2008 a febrero de 2010.

C. CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes con retraso mental o retraso psicomotor idiopático.
2. Menores de 18 años.
3. Que cuenten con buena calidad y cantidad de muestra de DNA.
4. Que cuenten con al menos uno de los padres biológicos.
5. Que los padres firmen y acepten la carta de consentimiento informado.

D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Se excluyeron temporalmente pacientes transfundidos en los últimos tres meses.
2. Se excluyeron los pacientes en los que se diagnosticó alguna entidad causal durante el desarrollo del proyecto

E. TAMAÑO DE MUESTRA.

Muestreo no probabilístico: Con base en la cantidad de pacientes con RM con o sin MC que son vistos en la consulta de genética y a quienes a pesar de haber completado el abordaje clínico completo no se logra definir el diagnóstico o su causa, se calcula un tamaño de muestra de aproximadamente 200 pacientes, aunque por limitación de recursos económicos (factibilidad), se incluyeron 152 pacientes.

Cálculo de tamaño de muestra para proporciones: Tomando en cuenta los porcentajes de detección de alteraciones cromosómicas de los diferentes estudios en donde se analizan pacientes con RM asociado o no a MC por aCGH⁴ se realizó el cálculo de tamaño de muestra para proporciones.

El porcentaje más alto de detecciones de alteraciones cromosómicas es de 17% ($p=0.17$; $q=0.83$) y el más bajo de 4.2% ($p=0.042$; $q=0.958$). Tomando un valor de alfa de 0.05 y un poder de 90% se aplica la siguiente fórmula y obtenemos un tamaño de muestra de $46.6 = 47$ pacientes.

$$n = \frac{p_0 q_0 * \left[z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} * \sqrt{\frac{p_1 q_1}{p_0 q_0}} \right]^2}{p_1 - p_0}$$



Descripción general del estudio

1. Selección de pacientes. Como se refiere en la figura 1, los casos se obtuvieron de todos los pacientes canalizados al servicio de Genética con RM de etiología desconocida (idiopático) a quienes previamente se les realizó el abordaje clínico completo que incluyen la historia clínica genética con árbol genealógico, antecedentes prenatales, perinatales y postnatales, desarrollo mental, evolución y exploración física detallada. Como parte de dicho abordaje, a cada paciente también se le realizó cariotipo, tamiz metabólico, ultrasonido transfontanelar, tomografía axial computada (TAC) simple cerebral o en su caso resonancia magnética nuclear (RMN), así como la valoración del servicio de Salud Mental, en donde se sometieron a escalas de medición específicas de acuerdo a la edad. Hasta 3 años, a los niños se les aplicó la escala de Gesell para valorar el coeficiente global del desarrollo (CGD) y a los mayores de esta edad, se les aplicó la escala de Weshler para determinar el coeficiente intelectual (CI). Aquellos pacientes en los que no se logró determinar el diagnóstico o la causa del RM o de las MC, aún después de completar este abordaje, se incluyeron en el protocolo.

2. Cartas de consentimiento informado y captación de datos. Los padres de los pacientes con RM, firmaron una carta de consentimiento informado (anexo 1). Toda información obtenida de cada paciente que se anotó en una hoja de captación de datos para posteriormente establecer la correlación genotipo-fenotipo (anexo 2).

3. Clasificación de los pacientes con base en el desarrollo mental. Los pacientes incluidos al protocolo se revaloraron por un solo profesional del servicio de Salud Mental, quien seleccionó de manera personalizada las pruebas que deberán ser aplicadas. De forma general, se aplicó escala de Gesell para determinar CGD, el cual valora las siguientes áreas: motricidad, el desarrollo adaptativo, lenguaje y personal social en niños hasta de 3 años. Las etapas definidas por Gesell no solamente examinan el comportamiento del niño según la madurez de su desarrollo, sino que permiten determinar para cada nivel de edad, un grupo de elementos que constituyen una "constelación" del comportamiento normal. Las escalas de Weshler se utilizan para conocer el CI y todas analizan dos áreas: la verbal y la ejecutiva con diferentes rubros de acuerdo a la edad, que incluye de 4 a 6 años el Wippsi, de 6 a 14 años el WISC-R y en mayores de 14 años se utiliza la escala de WAIS. Una vez aplicadas dichas pruebas, estas permitieron establecer criterios homogéneos para determinar a que grupo pertenece cada paciente, ya sea desarrollo mental normal, RM leve, moderado o grave. Dicho resultado se asentó en la hoja de captación de datos.

4. Muestras biológicas. El estudio de aCGH se realizó en el DNA de leucocitos que se aisló a partir de una muestra de sangre periférica de 5 a 10 ml con EDTA.

5. Microarreglos de CGH (aCGH).

Se obtuvo DNA de alta calidad y pureza para realizar los aCGH de los pacientes y de los padres, o en su defecto de uno de los padres y un hermano (a). La extracción se realizó con el kit de purificación de DNA (Gentra Systems) de la siguiente manera: La sangre del paciente se mezcló con la solución de lisis de glóbulos rojos y posteriormente con la solución de lisis de células



blancas; se trató con RNAasa A y Proteínasa K y se incubó por dos horas a 55°C. Las proteínas se precipitaron por centrifugación. El sobrenadante se colocó en otro tubo y se mezcló con isopropanol al 100%. Los tubos se agitaron por inversión varias veces, se centrifugaron nuevamente y se les agregó etanol al 70% para lavarlos. Se centrifugaron y después se retiró el etanol con cuidado para no tirar el botón de DNA y se dejó secar. Finalmente se colocaron 200µl de solución de hidratación de DNA y se dejaron almacenados a 4°C. Una vez verificada la pureza y la integridad del DNA (absorbancia mayor a 1.8), se utilizó para realizar los aCGH.

Para realizar la búsqueda de alteraciones cromosómicas se utilizó el DNA genómico de cada progenitor o en su defecto de uno de los padres y un hermano como DNA de referencia y el DNA genómico del paciente. De manera breve, las dos muestras de DNA genómico se marcaron con fluoróforos de diferente color y se cohibridaron de forma competitiva con sondas de DNA, impresas robóticamente en un microarreglo. Se usaron microarreglos tipo array CGH (aCGH) para el genoma humano, kit 8x60K de Agilent, que contienen 59,963 sondas de DNA de secuencias codificantes, no codificantes, genes conocidos, promotores, miRNAs y regiones teloméricas. Con esta metodología se detectan alteraciones genómicas, con muy buena precisión en el mapeo de las regiones cromosómicas y en la identificación de nuevas microvariaciones. El procedimiento de hibridación de DNA y lavado de estos microarreglos se realizaron de forma manual, y en la plataforma Agilent se realizó el escaneo de la cantidad y tipo de fluorescencia que se emita en cada locus del microarreglo. La razón entre el DNA control (padres) y del paciente (en diferentes longitudes de onda) para cada locus del microarreglo, se graficó con un software de análisis de datos para visualizar las variaciones de dosis, indicado por una desviación de la razón \log_2 normal de cero, finalmente se obtuvieron las variantes genómicas de cada caso, utilizando los software Agilent para aCGH correspondientes, en los que se indica la posición cromosómica exacta de cada variación.

Análisis estadístico e Interpretación de resultados.

El análisis se realizó con el software SPSS versión 11.0, en este programa se desarrolló la base de datos donde se capturaron los resultados obtenidos, antes del análisis se verificó que no existieran datos erróneos con la ayuda de búsqueda de valores extremos y los valores perdidos quedaron excluidos del análisis de manera individual. Se analizaron los resultados mediante estadística descriptiva contemplando medidas de tendencia central y de dispersión, así como pruebas de normalidad para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas como género (femenino/masculino) y consanguinidad, se analizaron en forma de frecuencias y gráficas de barras. Se probó significancia con prueba exacta de Fisher y en cualquier caso se consideró significativa un valor de $p \leq 0.05$.

En caso de ser positivos los resultados de aCGH, para definir si se trataba de un polimorfismo o de una alteración cromosómica se siguió el algoritmo mostrado en la Figura 4. Los resultados de los microarreglos se reportaron de acuerdo a la nomenclatura internacional basada en el ISCN 2013 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature)³⁵. Posteriormente se determinaron las regiones cromosómicas y genes que pudieran estar involucrados en el cuadro clínico. Para el análisis genómico de la región afectada de cada



paciente, se ingresaron las secuencias involucradas en cada alteración cromosómica 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 tuvieron relación con el fenotipo. Para descartar que alguno de los progenitores fuese portador balanceado de algún tipo de rearrreglo cromosómico que hubiese originado el desbalance genómico en los pacientes, se les realizó cariotipo por medio de citogenética convencional con una resolución de 600 a 700 bandas o en su caso FISH sonda específica (Agilent; Empire Genomics).

Para la relación entre el genotipo y el fenotipo se presentaron dos situaciones:

- A. Alteraciones cromosómicas no referidas en la literatura. Representan nuevos casos en los cuales se realizó la descripción clínica, así como el análisis de las regiones cromosómicas involucradas para encontrar genes que pudieran estar involucrados en la etiopatogenia de las manifestaciones clínicas.
- B. Alteraciones cromosómicas referidas en la literatura. En estos casos se realizó un análisis comparativo de las características clínicas y de nuevas manifestaciones, así como de las regiones cromosómicas involucradas.

Consideraciones éticas.

El presente estudio cumplió con lo estipulado en el título segundo del Reglamento de La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, según esta ley vigente en nuestro país el estudio corresponde a la categoría II, es decir, investigación con riesgo mínimo, ya que además de la exploración, se tomó una muestra de 5-10ml de sangre por punción venosa, que es un procedimiento común en exámenes de diagnóstico rutinario.

A los pacientes y familiares se les explicaron las características y objetivos del estudio especificando las ventajas, desventajas y posibles riesgos para los participantes. La información obtenida de los pacientes durante el estudio se mantuvo con estricta confidencialidad. Se debe destacar que la planeación, el desarrollo, el manejo de resultados y la interacción entre investigadores y pacientes se realizó en estricto apego a la Declaración Universal sobre el genoma humano y los derechos humanos promulgada por la UNESCO.

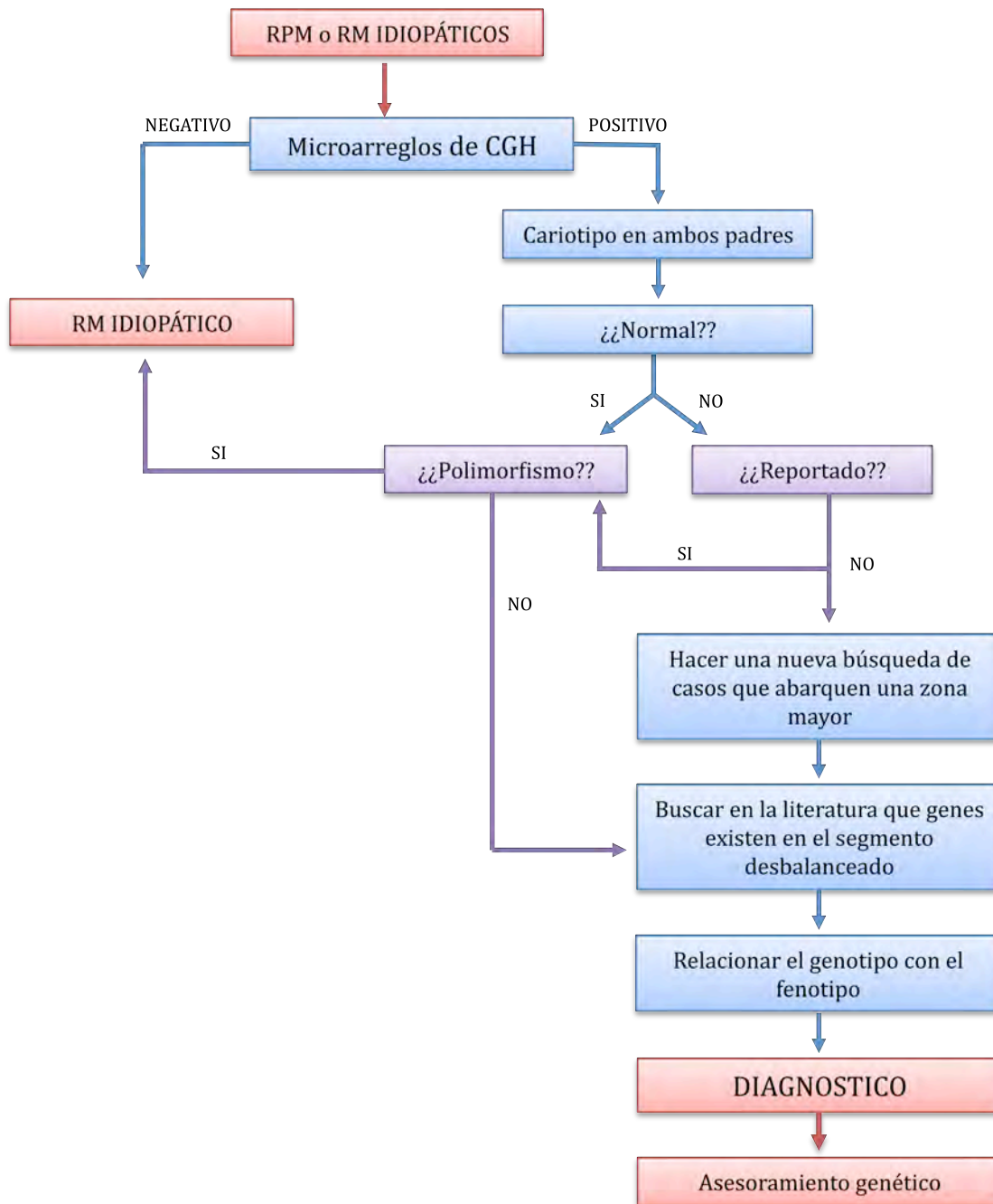


Figura 4. Algoritmo para el análisis de resultados de microarreglos de CGH.



Resultados.

De nuestra población de 152 casos índices 61.8% (94/152) son varones, el promedio de edad de los pacientes es de 7 años (0 a 18 años) y la mayoría de las familias con consanguinidad negativa (145/152). Aunque no se ha demostrado que la edad de los padres sea un factor de riesgo importante para la presentación de alteraciones cromosómicas estructurales desbalanceadas, este dato se incluyó en el interrogatorio y observamos que el promedio de la edad materna al nacimiento fue de 26 años (16 a 43 años) y de la edad paterna fue de 28.5 años (17 a 50 años).

De todos los pacientes con RPM o RM idiopáticos asociado con MC, 21.05% (32/152) presentaron una alteración cromosómica (Tabla 3). De estas, 26 fueron alteraciones simples (20 deleciones y 6 duplicaciones), 4 pacientes presentaron deleción/duplicación (F28, F69, F108, F111) y 2 pacientes presentaron rearrreglos complejos (F82, F86).

A pesar de que en los 32 pacientes, la mayoría siguen siendo varones (62.5%) en comparación con el grupo femenino (37.5%) no encontramos diferencias significativas ($p=0.21$).

Tabla 3. Resultados de aCGH de 32 pacientes con RPM o RM idiopáticos

Familia	Género	Edad	Región cromosómica	Alteración	Tipo de CNV
F11	M	4 años	6q13q15	Duplicación	CNV patológico
F22	M	7 años	7q11.21	Deleción	CNV benigno
F28	M	8 años	5p15.33p15.2	Deleción/Duplicación	CNV patológico
			10p15.3p13		
F29	M	9 años	7q22.1q31.1	Deleción	CNV patológico
F31	F	18 años	6q25.3	Deleción	CNV patológico
F39	M	12 años	12q23.3q24.12	Deleción	CNV patológico
F51	M	9 años	16p13.11	Duplicación	CNV patológico
F56	M	8 años	14q21.1	Deleción	VOUS
F57	M	10 años	3q26.1	Deleción	CNV benigno
F60	M	7 años	7p15.3p14.3	Deleción	CNV patológico
F64	F	3 años	22q11.23	Duplicación	VOUS
F69	M	7 años	5p15.33p14.3	Deleción/Duplicación	CNV patológico
			9p24.3p22.1		
F70	M	6 años	16p13.11	Duplicación	CNV patológico
F71	F	12 años	Xq28	Deleción	CNV patológico
F74	F	2 años	18q21.32q23	Deleción	CNV patológico
F78	F	7 años	12p13.31	Duplicación	CNV patológico
			6p24.3p23		
			6p22.3		
			6p22.1		
F82	F	5 años	6p22.1	Duplicación - Complejo	CNV patológico
			6p22.1		
F86	M	17 años	15q26.2q26.3	Deleción/Duplicación - Complejo	CNV patológico
			15q26.2		
F89	F	11 años	17p12	Deleción	CNV patológico
F91	F	7 años	2q24.3q31.3	Deleción	CNV patológico



F92	M	14 años	22q11.21q11.22	Delección	CNV patológico
F104	M	11 años	16p11.2	Delección	CNV patológico
F108	M	7 años	2q37.2q37.3	Delección/Duplicación	CNV patológico
			6p25.3p25.1		
F111	M	17 años	3q28q29	Duplicación/Delección	CNV patológico
			18q22.1q23		
F118	F	2 años	16p13.11p12.3	Delección	CNV patológico
F125	F	9 años	7q31.1	Delección	CNV patológico
F134	F	3 años	10q21.1	Delección	VOUS
F135	F	6 años	3q26.1	Delección	CNV benigno
F136	M	7 años	16p11.2	Delección	CNV patológico
F139	M	5 años	1p36.31p36.21	Delección	CNV patológico
F147	M	5 años	2q24.1q24.2	Delección	CNV patológico
F149	M	11 años	Xp11.23	Duplicación	CNV patológico

Para determinar el tipo de CNVs de acuerdo a la clasificación actual, ya sean CNVs benignos, CNVs patológicos o VOUS (del inglés “*variable of unknown significance*”) se revisaron las bases de datos mencionadas en metodología, así como reportes de pacientes con alteraciones cromosómicas que abarcaran tamaños más grandes o idénticos, de acuerdo al caso. De todos los CNVs (Tabla 3), tres de ellos se clasificaron como benignos (F22, F57, F135) de acuerdo a lo reportado en la literatura; otros tres (F56, F64, F134) se consideraron como VOUS porque los genes de las regiones implicadas, ya sea duplicados o deletados, no explican el fenotipo de los pacientes y el resto fueron CNVs patológicos.

No todos los casos fueron *de novo*, ya que 9 de los 32 positivos fueron heredados de un progenitor **fenotípicamente sano** (F22, F28, F64, F70, F89, F111, F118, F125, F134). De estos pacientes, en donde se consideró como CNV patológico, en algunos casos ya está reportada la No-Penetrancia (como el caso de la F89), lo que hace suponer que en los otros donde no está bien definido, podría ser la explicación de que un progenitor sano herede una alteración cromosómica a su descendencia con fenotipo anormal (Tabla 4).

Tabla 4. Alteraciones cromosómicas heredadas de algún progenitor

Familia	Región cromosómica	Alteración	Origen	Tipo de CNVs
F22	7q11.21	Delección	materno	CNV benigno
F28	5p15.33p15.2	Delección	materno	CNV patológico
	10p15.3p13	Duplicación		
F64	22q11.23	Duplicación	materno	VOUS
F70	16p13.11	Duplicación	paterno	CNV patológico
F89	17p12	Delección	materno	CNV patológico
F111	3q28q29	Duplicación	materno	CNV patológico
	18q22.1q23	Delección		
F118	16p13.11p12.3	Delección	paterno	CNV patológico
F125	7q31.1	Delección	materno	CNV patológico
F134	10q21.1	Delección	materno	VOUS



A continuación se muestra el análisis de cada uno de los 32 pacientes positivos para una alteración cromosómica, tomando en cuenta los genes incluidos en la región y los miRNAs. También se compararon con los casos previamente reportados en la literatura que comparten la región cromosómica. De igual manera, se realizó la correlación genotipo-fenotipo en los casos donde fue posible. Los pacientes se ordenaron por cromosoma y con base en el tipo de alteración, es decir, deleción, duplicación, deleción/duplicación y rearrreglos complejos

Deleciones

Cuadro 1. Pacientes positivos para deleciones

	Familia	Región cromosómica	Inicio*	Final*	Tamaño	Origen
1	F139	1p36.31p36.21	5 414 227	12 632 782	7.2 Mb	de novo
2	F147	2q24.1q24.2	154 846 876	162 189 998	7.3 Mb	de novo
3	F91	2q24.3q31.3	166 701 747	180 691 217	14 Mb	de novo
4	F57	3q26.1	163 997 228	164 101 835	104.8 Kb	de novo
5	F135	3q26.1	163 997 228	164 101 835	104.8 Kb	de novo
6	F31	6q25.3	155 817 884	158 821 770	3 Mb	de novo
7	F60	7p15.3p14.3	22 540 689	35 254 785	12.7 Mb	de novo
8	F22	7q11.21	64 329 371	64 708 354	379 Kb	materno
9	F29	7q22.1q31.1	103 554 263	108 108 352	4.5 Mb	de novo
10	F125	7q31.1	107 625 691	111 367 153	3.74 Mb	materno
11	F134	10q21.1	54 480 789	56 156 181	1.67 Mb	materno
12	F39	12q23.3q24.12	107 069 713	110 712 958	3,6 Mb	de novo
13	F56	14q21.1	38 288 390	39 413 341	1.1 Mb	de novo
14	F104	16p11.2	29 581 455	30 106 101	525 Kb	de novo
15	F136	16p11.2	29 581 455	30 106 101	525 Kb	de novo
16	F118	16p13.11p12.3	14 956 252	16 807 177	1.85 Mb	paterno
17	F89	17p12	14 052 497	15 382 791	1.3 Mb	materno
18	F74	18q21.32q23	55 336 749	76 083 117	20.7 Mb	de novo
19	F92	22q11.21q11.22	20 128 705	21 246 612	1.1 Mb	de novo
20	F71	Xq28	153 248 667	153 531 123	282 Kb	de novo

*NCBI36/hg18 Assembly



PACIENTE 1 (F139). Delección 1p36.31p36.21

Paciente masculino de 5 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 2, madre de 17 años y padre de 21 años al nacimiento, sanos no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 41 semanas de gestación (SDG) por vía vaginal, con peso de 3,075gr, talla 52cm, Apgar >7 sin complicaciones perinatales. A la exploración física (EF) con peso y talla en percentil (pc) 5, perímetro cefálico en pc<3, microcefalia, frente estrecha, sinofris, cejas pobladas y arqueadas, ptosis palpebral bilateral, telecanto y Duane positivo, puente nasal ancho y alto, base de nariz ancha, columnela corta, filtrum poco marcado, pabellones auriculares con hélix prominente, pezones supernumerarios, manos con pliegues aberrantes, sin dismorfias que recordaran algún síndrome en particular (Figura 5A).

Cuenta con cariotipo y tomografía axial computada (TAC) de cerebro normales. No se logró realizar la valoración de Salud Mental. El estudio de aCGH reporta 46,XY.arr[hg18] 1p36.31p36.21(5,414,227-12,632,782)x1 dn (Figura 5B).



Figura 5A. Paciente 1 (F139): Dismorfias faciales con cejas arqueadas, ptosis palpebral bilateral, manos con pliegues aberrantes; **5B.** aCGH: 46,XY.arr [hg18] 1p36.31p36.21(5,414,227-12,632,782)x1 dn

El síndrome de monosomía 1p36 es un diagnóstico de sospecha en pacientes con retraso del desarrollo y dismorfias; es identificable por las dismorfias faciales y las malformaciones mayores características. Las técnicas de citogenética convencional presentan una baja sensibilidad para su diagnóstico, mientras que las técnicas moleculares como el aCGH detectan la delección hasta en el 95% de los casos. Se ha logrado realizar la correlación genotipo-fenotipo de algunos genes localizados en la región terminal 1p36, dentro de los cuales únicamente *KCNAB2* se encuentra deletado en nuestro paciente. Este gen codifica para una subunidad de



canal de potasio y su haploinsuficiencia se relaciona a crisis convulsivas, las cuales hasta el momento no se han presentado en nuestro paciente, por lo que no podemos descartar penetrancia incompleta. Hasta la fecha, ningún locus asociado a Duane se encuentra en 1p36 y existe un solo reporte de un paciente con este hallazgo, aunado con heterotopias periventriculares y deleción 1p36³⁶, de hecho, la deleción proximal en nuestro paciente incluye *HES3*, gen perteneciente a la familia Hes de factores de transcripción que se expresan durante la neurogénesis³⁷ y cuya haploinsuficiencia puede afectar el desarrollo de nervios oculomotores (Tabla 5). El fenotipo facial distinto al descrito clásicamente para la monosomía 1p36, puede explicarse por la deleción más proximal a centrómero.

Tabla 5. Genes localizados en la región de 1p36.31p36.21 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
KCNAB2	Homo sapiens potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, beta member 2 (KCNAB2), transcript variant 4, mRNA.	Canal de potasio, subunidad 2 beta isoforma 1	Actividad reguladora de canal de potasio Canal iónico Canal de potasio	Transmisión sináptica
HES3	Homo sapiens hairy and enhancer of split 3 (Drosophila) (HES3), mRNA.	Factor de transcripción HES3	Unión a DNA Factor de transcripción	Morfogénesis cerebral Desarrollo cerebral medio Desarrollo de nervios oculomotores Diferenciación neuronal

<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr1%3A5414227-12632782>

PACIENTE 2 (F147). Deleción 2q24.1q24.2

Paciente masculino de 5 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 2, madre de 18 años y padre de 20 años al nacimiento, sanos, no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 40 SDG con peso de 2,600gr, talla 47cm, Apgar 8/9 sin complicaciones perinatales. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico pc<3, normocéfalo, cabello escaso y delgado, frente amplia, nariz pequeña, boca en carpa, tórax en tonel, criptorquidia izquierda, manos con clinodactilia del 5º dedo y pies con pliegues anormales, mancha hipocrómica en glúteo izquierdo, hipotrofia generalizada (Figura 6A).

Cuenta con ultrasonido (USG) renal, TAC cerebral, radiografías de columna completa y cariotipo normales. No se logró determinar grado de RM ya que no acudieron a valoración por Salud Mental. Los aCGH reportan 46,XY.arr [hg18] 2q24.1q24.2(154,846,876–162,189,998)x1 dn (Figura 6B). Recientemente el síndrome de deleción 2q24.2 ha surgido como una causa de discapacidad intelectual³⁸. Hasta la fecha existen 4 reportes de casos no-mosaicos³⁹ y 2 en mosaico^{40,41,42}, cabe mencionar que todos los pacientes comparten la discapacidad intelectual y la hipotonía (Cuadro 2), lo cual sugiere que estos datos clínicos podrían ser considerados como los mas importantes en esta deleción.

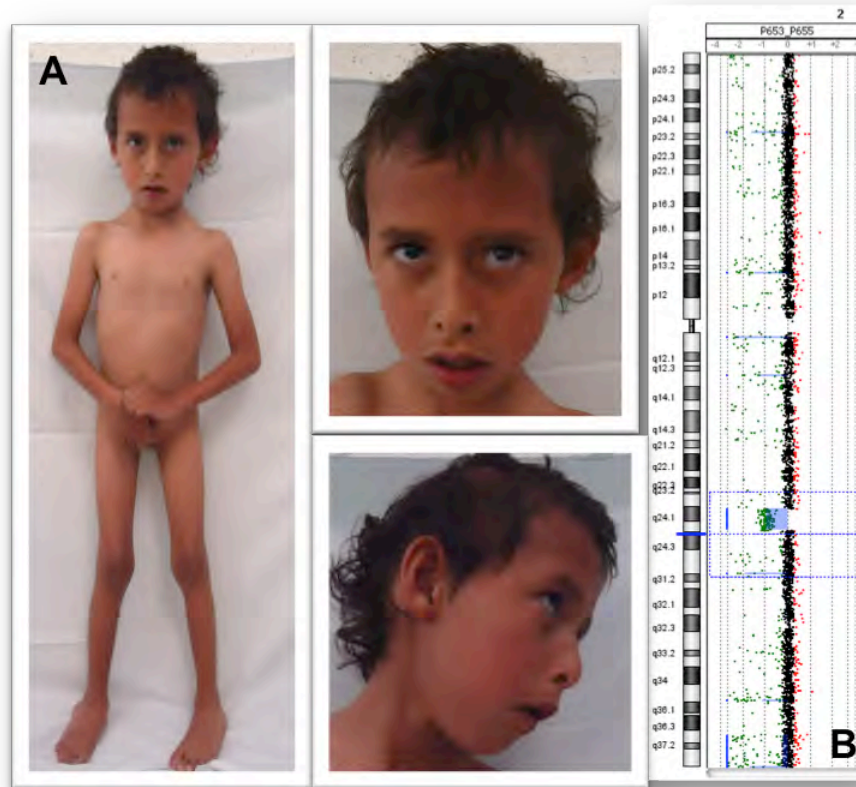


Figura 6A. Paciente 2 (F147): Dismorfias menores, hipotrofia generalizada; **6B.** aCGH: 46,XY.arr [hg18] 2q24.1q24.2(154,846,876–162,189,998)x1 dn

Cuadro 2. Datos clínicos de todos los casos reportados con delección de la región 2q24.2.

Datos clínicos	Nuestro paciente	Takatsuki et al.	ECARUCA ID 4547	Magri et al.	Palumbo et al.	Burrage et al.
Región cromosómica	2q24.1q24.2	2q24.2q24.3	2q24.2	2q24.2q24.3	2q24.1q24.2	mos 2q24.2
Restricción crecimiento	+	+	+	+	-*	?
Talla baja postnatal	+	-	-	-	-	+
Hipotonía generalizada	+	+	+	+	+	-
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	+***
Dismorfias faciales	-**	+	+	+	-	-
Crisis mioclónicas	-	+	-	-	-	-
Enfisema pulmonar	-	+	-	-	-	-
Bruxismo	+	-	-	-	+	-
Luxación de cadera	+	-	-	-	+	-

*Peso al nacimiento 2,700 g; **Solamente dismorfias menores; ***Leve; ? Desconocido



Considerando solamente los casos no-mosaicos, la región que se sobrelapa es de 1.8Mb, la cual comprende 8 genes (*LY75*, *PLA2R1*, *ITGB6*, *RBMS1*, *TANK*, *PSMD14*, *TBR1*, *SLC4A10*). De estos, *TBR1* y *SLC4A10* se proponen como posibles causantes de la discapacidad intelectual y de la hipotonía, debido a su relación con procesos neuronales, así como a los genes *RBMS1* y *PSMD14* como posibles causantes de la restricción moderado de crecimiento (Figura 7).

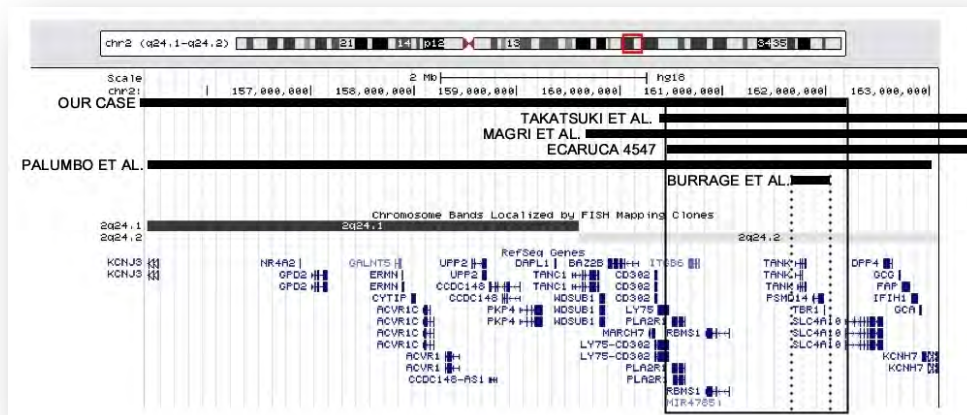


Figura 7. Contenido génico de la región 2q24.1q24.2 de acuerdo al UCSC Genome Browser [hg18]. Las barras oscuras horizontales representan la delección de los 6 pacientes reportados, la zona de la caja representa la región de 1.8Mb que se sobrelapa en los casos no-mosaicos y la línea punteada representa la región del paciente de Burrage et al. (Imagen obtenida de Yokoyama et al. Am J Med Genet A 2014;164A:824–827)

PACIENTE 3 (F91). Delección 2q24.3q31.3

Paciente femenino de 7 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 2, madre de 29 años y padre de 32 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo con 6 USG normales, se obtiene a las 42 SDG con peso de 2,800gr, talla 49cm, Apgar 7/8, sin complicaciones perinatales. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico en pc<3, microcefalia, facies triangular, frente prominente, ptosis palpebral, pabellones auriculares con hélix plegado y rotación posterior, manos con sidney bilateral, camptodactilia de 2º dedo derecho, uñas convexas y dedos fusiformes, pies con hipoplasia y sindactilia de 3º a 5º orfejos bilateral, hipotonía generalizada (Figura 8A).

De los estudios realizados cuenta con TAC cerebral e imagen de resonancia magnética (IRM) con probable disgenesia cerebral, radiografías de pies con hipoplasia de 2º falange del 5º dedo, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) con hipoacusia profunda bilateral y potenciales evocados visuales (PEV) con afección de la vía visual bilateral, así como cariotipo y ecocardiograma normales. Salud Mental reporta RM profundo y los aCGH 46,XX.arr[hg18] 2q24.3q31.3(166,701,747-180-691,217)x1 dn (Figura 8B).



Figura 8A. Paciente 3 (F91): Dismorfias faciales, manos con pliegues aberrantes, pie derecho con hipoplasia de orfejos y sindactilia; **8B.** aCGH: 46,XX.arr[hg18] 2q24.3q31.3(166,701,747-180-691,217)x1 dn

Al hacer el análisis de los genes de la región de 14Mb encontramos que los genes *LRP2*, *DLX1*, *DLX2*, *RBM45* se relacionan con procesos de neurodesarrollo, los cuales al estar en haploinsuficiencia podrían asociarse con el RM de la paciente. De igual forma, los genes *SP5*, *DLX1*, *SP3*, *KIAA1715*, *SP9*, *HOXD13-8*, *3* y *1*, *PRKRA*, se asocian con desarrollo esquelético, maduración de cartílago, morfogénesis esquelética, digital y de extremidades, los cuales al estar deletados podrían correlacionar con las alteraciones de manos y pies en nuestra paciente. Finalmente, los genes *PRKRA* y *DFNB59* se asocian con desarrollo de oído medio, externo y percepción de sonidos, respectivamente, lo cual se podría relacionar con los pabellones displásicos y la hipoacusia importante en la paciente (Tabla 6). Así mismo, en esta región existen más de 500 secuencias de miRNAs, así como 321 miRNAs cuyos genes blanco están en la región de estudio. Hasta la fecha no existe ningún otro caso publicado con los mismos puntos de ruptura. Ambos padres con prometafases normales por lo que el riesgo de recurrencia con los resultados obtenidos es el correspondiente a una deleción nueva en la familia.

**Tabla 6.** Genes localizados en la región de 2q24.3q31.3 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
LRP2	Homo sapiens low density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2), mRNA.	Receptor relacionado a lipoproteína de baja densidad	Dominio de unión SH3 Unión a iones calcio	Desarrollo cerebral (forebrain)
SP5	Homo sapiens Sp5 transcription factor (SP5), mRNA.	Factor de transcripción Sp5	Unión iones metales	Morfogénesis óseo
DLX1	Homo sapiens distal-less homeobox 1 (DLX1), transcript variant 1, mRNA.	Homeobox 1 distal less	Unión a cromatina Secuencia DNA específico Regulador transcripción	Desarrollo sistema esquelético Desarrollo hipocampo
DLX2	Homo sapiens distal-less homeobox 2 (DLX2), mRNA	Homeobox 2 distal less	Unión a cromatina Secuencia DNA específico Regulador transcripción	Desarrollo cerebral Desarrollo hipocampo
SP3	Homo sapiens Sp3 transcription factor (SP3), transcript variant 2, mRNA.	Factor de transcripción Sp3	Proteína de unión, RNA polimerasa II, cromatina, DNA doble hebra	Desarrollo sistema esquelético Osificación
KIAA1715	Homo sapiens KIAA1715 (KIAA1715), mRNA.	Proteína lunapark	¿?	Morfogénesis de extremidades y dedos
SP9	Homo sapiens Sp9 transcription factor (SP9), mRNA.	Factor de transcripción Sp9	Unión a DNA Unión iones metales	Morfogénesis de extremidades
EVX2	Homo sapiens even-skipped homeobox 2 (EVX2), mRNA.	Homeobox 2 even-skipped	Unión a DNA secuencia específica	Morfogénesis de extremidades
HOXD13, HOXD12, HOXD11, HOXD10, HOXD9, HOXD8, HOXD3 y HOXD1	Homo sapiens homeobox D13, D12, D11, D10, D9, D8, D3, D1 (HOXD13, HOXD12, HOXD11, HOXD10, HOXD9, HOXD8, HOXD3, HOXD1), mRNA.	Proteína homeobox Hox-D13, Hox-D12, Hox-D11, Hox-D10, Hox-D9, Hox-D8, Hox-D3, Hox-D1	Unión a DNA Unión a cromatina Unión a DNA secuencia específica Unión a DNA factor de transcripción	Morfogénesis de extremidades Morfogénesis de dedos Desarrollo sistema esquelético Desarrollo cartílago
RBM45	Homo sapiens RNA binding motif protein 45 (RBM45), mRNA.	Proteína 45 de unión a RNA	Unión a RNA Unión a nucleótidos	Desarrollo de sistema nervioso
PRKRA	Homo sapiens protein kinase, interferon-inducible double stranded RNA dependent activator (PRKRA), transcript variant 3, mRNA	Proteína cinasa, activador dependiente de RNA	Unión a RNA Actividad activador de enzimas Proteína de unión Act homodimerización	Morfogénesis oído medio y externo. Morfogénesis sistema esquelético
DFNB59	Homo sapiens deafness, autosomal recessive 59 (DFNB59), mRNA.	pejvakina	¿?	Percepción sensorial del sonido

<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr2%3A691218-166701746>



PACIENTE 4 (F57) y PACIENTE 5 (F135). Delección 3q26.1

A. PACIENTE 4 (F57)

Paciente masculino de 10 años al momento del estudio, producto de gesta 11, madre de 35 años y padre de 45 años al nacimiento, sanos, no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo. Se obtiene producto por vía vaginal con peso de 2,500gr, se desconocen talla y perímetro cefálico, no hubo respiración espontánea, requirió maniobras de animación durante 20 minutos y permanece hospitalizado. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico en $pc < 3$, plagiocefalia, facies triangular, frente estrecha con hipertriosis, cejas arqueadas con sinofris, epicanto inverso, endotropia, nariz de base estrecha con narinas hipoplásicas, filtrum marcado, boca con comisuras hacia abajo, labios delgados, pabellones auriculares pequeños con antihélix poco marcado, acopados, el izquierdo con rotación posterior, cuello corto e implantación baja del cabello, soplo cardiaco, genitales con criptorquidia y micropene, escroto poco rugoso e hipopigmentado, fimosis peneana, pliegues en manos profundos, 1er orotejo ancho, dorso con hemangioma en región cervical y mancha azulada en región lumbosacra.

El ecocardiograma reportó persistencia de conducto arterioso (PCA), radiografía de columna con defecto de cierre de arco posterior (S2-S5), USG inguinal con gónadas pequeñas, PEATC con hipoacusia severa de oído derecho y profunda de oído izquierdo para tonos altos y edad ósea (EO) atrasada. TAC cerebral e IRM cerebral, USG renal, cariotipo, tamiz metabólico y ampliado normales. Los aCGH reportaron 46,XY.arr[hg18] 3q26.1(163,997,228-164,101,835)x1 dn (Figura 9A).

B. PACIENTE 5 (F135).

Paciente femenino de 6 años al momento del estudio, producto de gesta 2, madre de 20 años y padre de 26 años, sanos y no consanguíneos. Embarazo sin complicaciones, se obtiene por parto eutócico con peso de 2,100gr, talla 42cm, desconoce Apgar. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico con $pc < 3$, microcefalia, frente estrecha, telecanto, epicanto, blefarofimosis, puente nasal deprimido, columnela corta y narinas antevertidas, pabellones auriculares con hélix plegado, lóbulo adherido, cuello corto, pecho escavado en la parte inferior, diastasis de rectos, pliegues en manos profundos, luxación congénita de cadera izquierda.

Dentro de los estudios realizados resaltan PEATC con hipoacusia moderada para tonos altos de oído derecho, PEV con afección de la vía visual, TAC e IRM cerebral con atrofia cortico-subcortical y cariotipo normal. El estudio de microarreglos reportó 46,XY.arr[hg18] 3q26.1(163 997 228-164 101 835)x1 dn (Figura 9B).

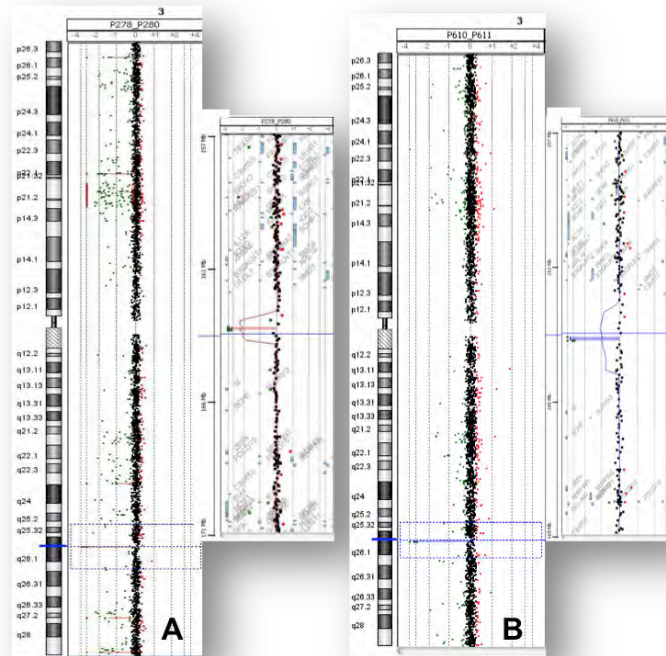


Figura 9A y 9B. aCGH: 46,XY.arr[hg18] 3q26.1(163 997 228-164 101 835)x1 dn

En ninguno de los dos pacientes se logró obtener fotos clínicas ni la valoración por Salud Mental y al revisar los datos referidos en la EF de ambos, comparten el retraso en el neurodesarrollo y retraso del crecimiento, frente estrecha, pabellones auriculares displásicos, cuello corto, pliegues en manos profundos y la hipoacusia, aunque en diferente grado. Al analizar la región 3q26.1 no encontramos ningún gen y solo 2 miRNAs incluidas en la región. En la literatura se reporta como probable CNV benigno⁴³.

PACIENTE 6 (F31). Deleción 6q25.3

Paciente femenina de 18 años al momento del estudio, producto de gesta 3, padre de 28 años y madre de 33 años al nacimiento, sanos, no consanguíneos. Sin antecedentes prenatales de importancia. Al nacimiento con peso de 3,250gr, talla 49cm, Apgar 8/9, se detecta paladar hendido por lo que requirió de palatoplastía a los 18 meses de edad. Acude a consulta por problemas de aprendizaje y antecedente de RPM. Actualmente sin lecto-escritura, no forma frases, autocuidado independiente. A la EF con peso y talla en pc<25, perímetro cefálico en pc 50, braquicefalia, facies triangular y alargada, frente estrecha con hipertriosis, tendencia a sinofris, puente nasal levemente deprimido, cejas abundantes, nariz con columnela corta, narinas antevertidas, filtrum corto y plano, boca grande con labio inferior grueso, cavidad oral con palatoplastía, úvula bifida, pabellones auriculares asimétricos, el izquierdo con antihélix pequeño y el derecho con antihélix plano, extremidades con hipertriosis, el izquierdo más



corto que el derecho, genu recurvatum derecho, manos con pliegue de Sidney y braquidactilia, dorso con hipertrichosis, anomalía de Sprengel y escoliosis (Figura 10A).

La valoración oftalmológica reportó astigmatismo miópico y a nivel cardiológico se encontró sana. En Salud Mental con RM leve. Los estudios realizados fueron cariotipo, TAC cerebral, radiografía de manos, USG abdominal y pélvico, todos normales. Perfil hormonal con TSH, T4 libre, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, prolactina y estradiol, normales. Por el antecedente de paladar hendido, se descartó síndrome velocardiofacial [FISH (Hibridación in situ con inmunofluorescencia) 22q11 normal]. El resultado de los microarreglos de CGH fue 46,XX.arr[hg18] 6q25.3(155,817,884-158,821,770)x1 sin lograr determinar origen parental vs. *de novo* (Figura 10B).

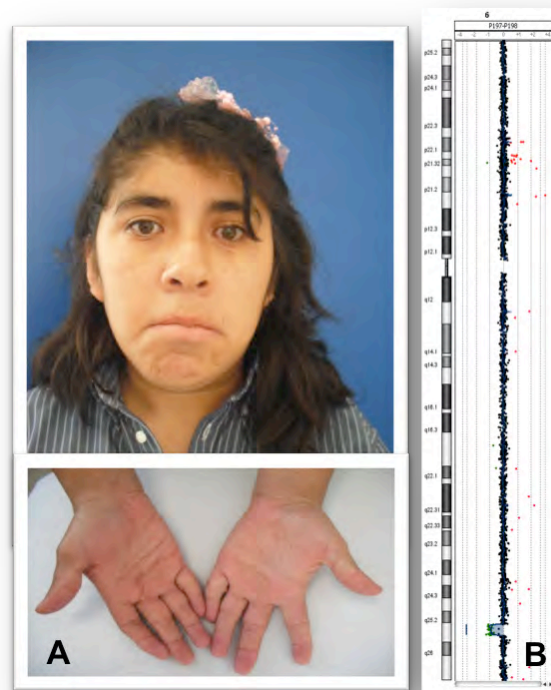


Figura 10A. Paciente 6 (F31): Dismorfias faciales, manos con clinodactilia y pliegue Sidney; **10B.** aCGH: 46,XX.arr[hg18] 6q25.3(155,817,884-158,821,770)x1 dn

Al realizar la búsqueda de genes involucrados utilizando la base de datos UCSC Genome Browser, se encontraron 8 genes, de los cuales destacan *ARID1B* que se asocia con desarrollo de sistema nervioso central (SNC) y *SYNJ2* involucrado en desarrollo de cerebro ya que podrían correlacionar con el RM de nuestra paciente (Tabla 7). Finalmente, existen 137 secuencias que codifican para miRNAs, así como 23 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos estos, ninguno se relaciona con el fenotipo de la paciente. Existen otros casos reportados en la literatura con delección de 6q25.3 detectado por citogenética convencional, los cuales comparten con nuestro paciente, solamente el RM y los pabellones displásicos⁴⁴.

**Tabla 7.** Genes localizados en la región de 6q25.3 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 6				
ARID1B	Homo sapiens AT rich interactive domain 1B (SWI1-like) (<i>ARID1B</i>), transcript variant 1, mRNA	Dominio interactivo rico AT que contiene proteína 1B isoforma 1	Unión DNA Unión a proteína Actividad coactivadora de transcripción	Desarrollo del sistema nervioso
SYNJ2	Homo sapiens synaptojanin 2 (<i>SYNJ2</i>), transcript variant 1, mRNA	ptojanina-2 isoforma 1	Unión a anquirina	Desarrollo cerebral

<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr6%3A155817884-158821770>

El estudio de citogenética en prometafases del padre se reportó como normal, y la madre es portadora en mosaico en un 20%, de una translocación entre los cromosomas 6 y 11 (MADRE: mos46,XX,der(11)(11pter-q13.3::6q??)[5]/46,XX [25]). Se confirmó por FISH WCP (whole chromosome painting) del cromosoma 6, que el derivativo del cromosoma 11 cuenta con un segmento del cromosoma 6, sin embargo, se ha intentado definir los puntos de ruptura por citogenética convencional sin lograrlo y el estudio de microarreglos se reporta como balanceada, probablemente por ser un mosaico bajo. Por todo lo anterior, el riesgo de recurrencia en la pareja aún no se ha definido, ya que no se ha podido definir si el rearrreglo de origen materno coincide con los puntos de ruptura de nuestra paciente.

PACIENTE 7 (F60). Delección 7p15.3p14.3

Paciente masculino de 7 años al momento del estudio, producto de gesta 3, madre de 19 años y padre de 29 años al nacimiento, sanos, no consanguíneos. Embarazo sin complicaciones, nace por parto normal a la 40 SDG con peso de 2,300gr, talla 47cm, Apgar 8/9, pasó a incubadora durante 3 días por retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). A la EF con peso, talla y perímetro cefálico en pc<3, plagiocefalia, frente amplia, hipoplasia medio-facial leve, antecedente de endotropía de ojo derecho secundaria a anisometropía, leve hipertelorismo con puente nasal ancho, base de nariz ancha, filtrum largo y poco marcado, labio superior delgado, pabellones auriculares con implantación limítrofe, antihélix prominente y displásico, genitales con escroto en chal, hipospadias subglandular y criptorquidia bilateral, manos con pliegues aberrantes, braquidactilia y clinodactilia del 5o dedo, y pies con braquidactilia y hallux valgus (Figura 11A).

Dentro de los estudios realizados están TAC e IRM cerebral y cariotipo normales, EO atrasada, radiografía comparativa de pies que muestra el hallux valgus bilateral, USG renal con pilectasia leve izquierda y USG testicular con ambos testículos en tercio proximal de canal inguinal. La valoración de Salud Mental reveló un RM limítrofe. Los aCGH reportan 46,XY.array[hg18] 7p15.3-p14.3(22,540,689-35,254,785)x1 dn (Figura 11B).

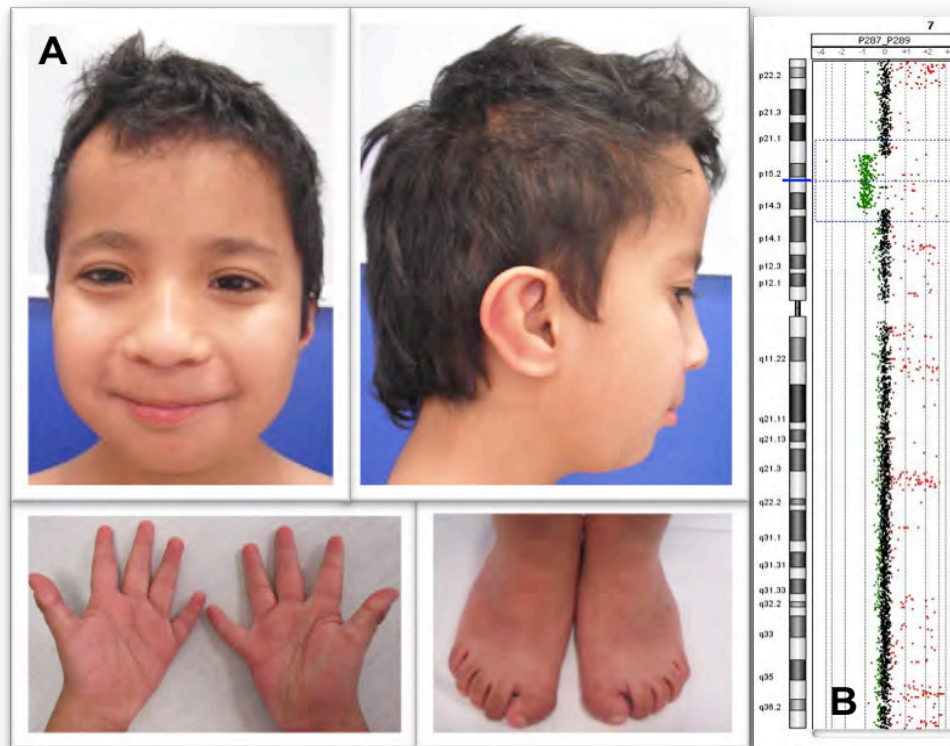


Figura 11A. Paciente 7 (F60): Dismorfias faciales, manos con pliegues aberrantes, braquidactilia, pies con hallux valgus; **11B.** aCGH: 46,XY.array[hg18] 7p15.3p14.3(22,540,689-35,254,785)x1 dn

Al hacer el análisis con el Genome Browser encontramos que en esta región existen varios genes relacionados con el neurodesarrollo como *NPY*, *HOXA1*, *HOXA2*, *HOXA5*, *NEUROD6* y *PPP1R17* que pudieran correlacionar con el RM del paciente, genes del desarrollo de sistema esquelético como *HOXA2*, *HOXA4*, *HOXA6*, *HOXA7*, *HOXA11*, *HOXA13* los cuales podrían estar en relación con las alteraciones de manos y pies, así como un gen involucrado en el desarrollo de genitales masculinos, *HOXA13* que se relaciona con los hallazgos encontrados en nuestro paciente (Tabla 8).

Tabla 8. Genes localizados en la región de 7p15.3-p14.3 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 7				
<i>NPY</i>	Homo sapiens neuropeptide Y (NPY), mRNA.	Proneuropéptido Y (propreproteína)	Receptor acoplado a proteína G Actividad regulador de canal	Desarrollo de SNC Desarrollo de corteza cerebral



			de calcio Unión a receptor neuropéptido Y Actividad hormonal de neuropéptido Unión a receptor	Transmisión sináptica
HOXA1	Homo sapiens homeobox A1 (HOXA1), transcript variant 1, mRNA	Proteína Homeobox Hox-A1, isoforma a	Unión a proteína Unión de DNA secuencia-específica Actividad de factor de transcripción con unión de DNA secuencia-específica	Diferenciación neuronal de SNC Desarrollo cerebro anterior Desarrollo de sistema nervioso
HOXA2	Homo sapiens homeobox A2 (HOXA2), transcript variant 2, mRNA	Proteína Homeobox Hox-A2, isoforma a	Actividad de factor de transcripción con unión de DNA secuencia-específica	Segmentación cerebral Morfogénesis de sistema esquelético embrionario Guía motor axonal Regulación negativa de diferenciación de neuronas Desarrollo de osteoblastos
HOXA4, HOXA6, HOXA7	Homo sapiens homeobox A4, A6, A7 (HOXA4, HOXA6M HOXA7), transcript variant 4, 6, 7, mRNA	Proteína Homeobox Hox-A4, Hox-A6, Hox-A7 isoforma a	Unión de DNA secuencia-específica Actividad de factor de transcripción con unión de DNA secuencia-específica	Morfogénesis de sistema esquelético embrionario
HOXA5	Homo sapiens homeobox A5 (HOXA5), transcript variant 5, mRNA	Proteína Homeobox Hox-A5, isoforma a	Unión a DNA Unión a proteína Unión de DNA secuencia-específica Actividad de factor de transcripción con unión de DNA secuencia-específica	Desarrollo de sistema nervioso
HOXA11	Homo sapiens homeobox A11 (HOXA11), transcript variant 11, mRNA	Proteína Homeobox Hox-A11, isoforma a	Unión de DNA secuencia-específica Actividad de factor de transcripción con unión de DNA secuencia-específica	Desarrollo de crecimiento Desarrollo de sistema esquelético
HOXA13	Homo sapiens homeobox A13 (HOXA13), transcript variant 13, mRNA	Proteína Homeobox Hox-A13, isoforma a	Unión a DNA Unión de DNA secuencia-específica Actividad de factor de transcripción con unión de DNA secuencia-específica	Desarrollo de genitales masculinos Desarrollo de sistema esquelético
NEUROD6	Homo sapiens neurogenic differentiation 6 (NEUROD6), mRNA	Factor 6 de diferenciación neurogénica	Unión a DNA	Desarrollo de sistema nervioso
PPP1R17	Homo sapiens protein phosphatase 1, regulatory subunit 17 (PPP1R17), transcript variant 1, mRNA	Subunidad 17 reguladora proteína fosfatasa 1 isoforma 1	Actividad inhibitoria de la proteína fosfatasa 1	Desarrollo de sistema nervioso central

<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr7%3A22540689-35254785>



En esta región existen más de 500 secuencias que codifican para miRNAs, así como 296 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos, solo dos microRNAs se relacionan con el problema de neurodesarrollo del paciente ya que se relacionan con diferenciación neuronal y transmisión sináptica (Tabla 9).

Tabla 9. miRNAs en la región 7p15.3-p14

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-196b	<i>HOXC8</i>	12q13.3	Diferenciación neuronal
	<i>HOXA7</i>	7p15.2	Metabolismo celular (DNA; RNA; proteínas)
	<i>SLC9A6</i>	Xq26.3	Metabolismo celular (DNA; RNA; proteínas)
hsa-mir-550-a1	<i>GJC1</i>	17q21.31	Transmisión sináptica
	<i>ADPRH</i>	3q13.31q13.33	Modificaciones proteínas
	<i>STKR35</i>	20p13	Actividad cinasa

<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr7%3A22540689-35254785>

Existen otros casos reportados en la literatura con delección de la región 7p15.3-p14.⁴⁵, y al contener esta región el gen *HOXA13* causante del síndrome "Hand-Foot-Genital", el cual se caracteriza por pies pequeños, primeros orfejos inusualmente pequeños y pulgares anormales, podemos confirmar dicho diagnóstico en nuestro paciente, originado por microdelección. Dentro del cuadro clínico, además las mujeres suelen tener duplicación del tracto vaginal y los varones hipospadias, micropene y escroto bífido. Se hereda de forma autosómica dominante, ya que la mayoría de las alteraciones son mutaciones puntuales.^{46, 47} A los padres se les realizó además, estudio de cariotipo de alta resolución (prometafases) y se reportó en ambos como normal, por lo que el riesgo de recurrencia es bajo.

PACIENTE 8 (F22). Delección 7q11.21

Paciente masculino de 7 años al momento del estudio, producto de gesta 1, madre de 16 años y padre de 17 años al nacimiento. Niegan consanguinidad. Embarazo normoevolutivo, obtenido vía abdominal a las 40 SDG con peso de 3,500gr, talla 50 cm, desconoce Apgar. A la EF con peso en pc 90, talla pc 90, normocéfalo, cejas arqueadas, ptosis palpebral izquierda, antecedente de estrabismo ojo izquierdo, aparente desproporción falo-gónadas leve. Cuenta con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita (Figura 12A). Dentro de los estudios cuenta con cariotipo, TAC cerebral y PEATC normales, EO adelantada. Valoración por Salud Mental con RM leve. El resultado del microarreglo de CGH fue 46,XY.arr[hg18] 7q11.21(64,329,371-64,708,354)x1 mat (Figura 12B). En esta región 7q11.21 no existen genes asociados con el fenotipo del paciente, no hay genes blanco de miRNAs que estén en dicha región y contiene 18 secuencias de miRNAs. De lo reportado en la literatura tanto en población general como en bases de datos de variaciones de número de copias, se describe esta región como un CNV benigno⁴⁸. El asesoramiento genético en este paciente se dió como probable CNV benigno con riesgo de recurrencia bajo.

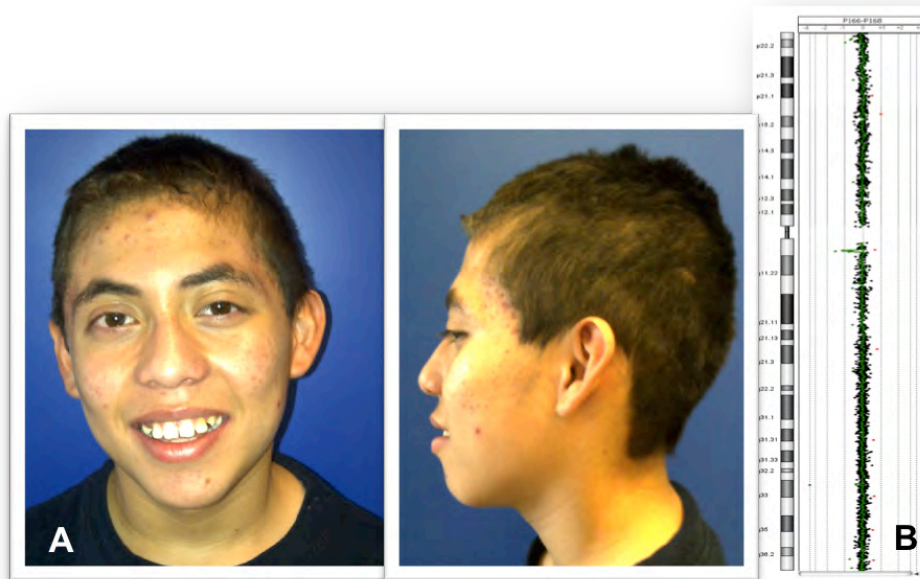


Figura 12A. Paciente 8 (F22): Dismorfias faciales (cejas arqueadas, ptosis palpebral izquierda); **12B.** aCGH: 46,XY.arr[hg18] 7q11.21(64,329,371-64,708,354)x1 mat

PACIENTE 9 (F29). Delección 7q22.1q31.1

Paciente masculino de 9 años al momento del estudio, producto de gesta 3, madre de 22 años y padre de 24 años al nacimiento, quienes comparten apellido Saguilan y hay sospecha de consanguinidad. Embarazo con control prenatal a partir del 4º mes, normoevolutivo, obtenido por parto a las 40SDG en sentro de salud con peso de 3,500gr, talla 53cm, desconoce Apgar. A la EF con peso en pc25, talla pc>25, normocéfalo, fisuras palpebrales oblicuas, hernia umbilical, tibia vara bilateral, hiporreflexia generalizada, clonus en miembros pélvicos y cuadriparesia espástica (no contamos con fotos del paciente).

Dentro de los estudios cuenta con TAC e IRM cerebral normal, PEATC con hipoacusia superficial para tonos altos de oído izquierdo. No se logró realizar valoración por Salud Mental. El resultado del microarreglo de CGH fue 46,XY.arr[hg18] 7q22.1-q31.1(103,554,263-108,108,352)x1 dn (Figura 13).

De los genes localizados en esta región encontramos 2 que pudieran correlacionar con el RM de nuestro paciente, ya que *PRKAR2B* y *NRCAM* se asocian con neurodesarrollo (Tabla 10). También existen 380 secuencias que codifican para miRNAs, así como 116 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos estos, ninguno se relaciona con el fenotipo del paciente. No existen otros casos reportados en la literatura que compartan esta región y el cariotipo de ambos padres resultó normal, por consiguiente se asesoró a la pareja como un evento esporádico.

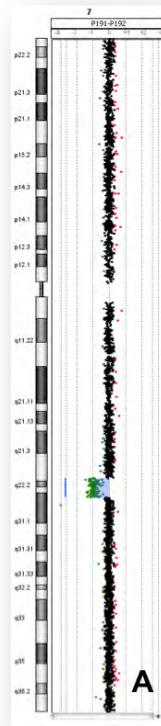


Figura 13. aCGH: 46,XY.arr[hg18] 7q22.1-q31.1(103,554,263-108,108,352)x1 dn

Tabla 10. Genes localizados en la región de 7q22.1-q31.1 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 7				
PRKAR2B	Homo sapiens protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type II, beta (PRKAR2B), mRNA	Subunidad regulatoria beta proteína cinasa AMPc-dependiente tipo II	Unión a A MPC Actividad regulatoria proteína cinasa AMPc-dependiente Unión de nucleótidos Unión específico a dominios de proteínas Unión proteína ligasa ubiquitina	Aprendizaje
NRCAM	Homo sapiens neuronal cell adhesion molecule (NRCAM), transcript variant 1, mRNA	Isoforma A del precursor de la molécula de adhesión neuronal	Unión a anquirina	Guía, fasciculación axonal y axonogénesis Desarrollo SNC Migración neuronal Diferenciación positiva neuronal Regulación extensión axonal Ensamblaje de sinapsis

<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr7%3A103554263-108108352>



PACIENTE 10 (F125). Deleción 7q31.1

Paciente femenino de 9 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 2, madre de 17 años y padre de 19 años al nacimiento, niegan consanguinidad. Embarazo sin complicaciones, se obtiene a 36 SDG con peso de 3,500gr, desconoce talla y Apgar, se hospitaliza por 2 días por síndrome febril sin causa aparente y se desconoce manejo. A la EF con talla pc50, peso pc75, perímetro cefálico pc10, microcefalia relativa, diámetro biparietal estrecho, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, cejas difusas, epicanto bilateral, puente nasal alto, labios gruesos, dientes con múltiples caries, pabellones auriculares con hélix plegado, cuello corto con escoliosis dorsal, manos con pliegues aberrantes y pies con sindactilia de 2º y 3er orjejos. De los estudios realizados se reportó cariotipo y TAC cerebral normales, valoración por Salud Mental con RM profundo y aCGH 46,XX.arr[hg18] 7q31.1(107,625,691-111,367,153)x1 mat (Figura 14).

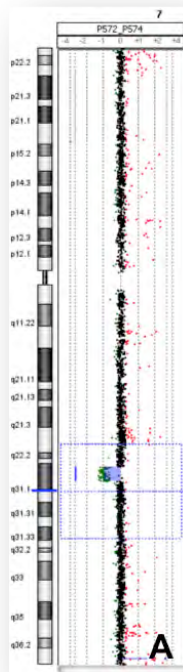


Figura 14. aCGH: 46,XX.arr[hg18] 7q31.1(107,625,691-111,367,153)x1 mat

Al hacer el análisis de la región encontramos solo el gen *NRCAM*, el cual se asocia con diversos procesos de neurodesarrollo que al estar deletados podría correlacionar con el RM de la paciente (Tabla 11). También esta región 7q31.1 cuenta con 84 secuencias de miRNAs y 35 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran localizados en esta misma región; ninguno se relaciona con las características clínicas de la paciente. En la literatura, la deleción se asocia con neoplasias de tipo mieloides o con autismo si incluye el gen *FOXP2*, el cual no está perdido en nuestra paciente.

**Tabla 11.** Genes localizados en la región de 7q31.1 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 7				
<i>NRCAM</i>	Homo sapiens neuronal cell adhesion molecule (<i>NRCAM</i>), transcript variant 1, mRNA	Isoforma A del precursor de la molécula de adhesión neuronal	Unión a anquirina	Guía, fasciculación axonal y axonogénesis Desarrollo SNC Migración neuronal Diferenciación positiva neuronal Regulación extensión axonal Ensamblaje de sinapsis

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr7%3A107625691-111367153>

PACIENTE 11 (F134). Deleción 10q21.1

Paciente masculino de 3 años al momento del estudio, producto de gesta 3 de 3, madre de 28 años y padre de 22 años al nacimiento, niegan consanguinidad. Embarazo con amenaza de parto pretérmino con tratamiento no especificado, 2 USG normales, se obtiene a las 39 SDG con peso de 2,610gr, talla 44.5cm, Apgar 8/9 sin complicaciones perinatales. Posteriormente, a los 2 meses requiere de hospitalización donde presenta hemorragia subaracnoidea, estado epiléptico y edema cerebral secundario a neuroinfección. A la EF con talla pc25, peso pc<3 y perímetro cefálico en pc<<3, microcefalia, diámetro biparietal estrecho, blefarofimosis, fisuras palpebrales hacia arriba, puente nasal ancho con nariz pequeña, filtrum largo, boca pequeña, paladar con rafé medio, manos con pliegues profundos (Figura 15A).



Figura 15A. Paciente 11 (F134): Dismorfias faciales, manos con pliegues aberrantes; **15B.** Microarreglos de aCGH: 46,XX.arr[hg18] 10q21.1(54,480,789-56,156,181)x1 mat



De los genes analizados por el Genome Browser encontramos que solo se pierde el gen *PCDH15*, el cual codifica para la proteína protocadherina-15 y cuya principal expresión es en epitelio neurosensorial de retina y de oído interno, específicamente de la cóclea⁴⁹. Las mutaciones en este gen en estado homocigoto o heterocigoto compuesto, se relaciona con síndrome de Usher-1F autosómica recesiva (hipoacusia neurosensorial, retinosis pigmentaria y disfunción vestibular), así como a hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva. Por un lado, la paciente no presenta retinosis pigmentaria y por otro lado nuestra paciente solo tiene haploinsuficiencia^{50,51}; aunque no podemos descartar una mutación en el otro alelo. En nuestra paciente el RM se podría explicar por el antecedente de la hemorragia cerebral y las dismorfias faciales las comparte con el papá.

PACIENTE 12 (F39). Deleción 12q23.3q24.12

Paciente masculino de 12 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 2, madre de 19 años y padre de 20 años al nacimiento, niegan consanguinidad. Embarazo normoevolutivo, se obtiene de término con peso de 3,100gr, desconoce talla, Apgar 7/9. Acude por antecedente de RPM y orquidopexia unilateral, así como tenotomía y y capsulotomía percutánea más fasciotomía plantar bilateral, así como tenotomía percutánea del extensor del quinto dedo bilateral. A la EF con peso en p>95, talla pc 90-95, normocéfalo, diámetro biparietal estrecho, cejas pobladas, epicanto bilateral, nariz piriforme, columnela gruesa, pabellones auriculares con lóbulo amplio, cuello grueso, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, pie cavo bilateral con dedos en garra (Figura 16A).

Los estudios realizados previos a los aCGH fueron: cariotipo en sangre periférica normal, TAC cerebral simple con quiste subaracnoideo en fosa posterior, radiografías dorso plantar y oblicuos de ambos pies en donde se documentó dedos en “martillo” y ensanchamiento metafisiario generalizado de falanges con acortamiento de las mismas; tamiz metabólico y estudio de X frágil normal. El servicio de Salud Mental reportó a los 10 años 4 meses capacidad intelectual deficiente y a los 11 años 6 meses un RM moderado. El estudio de microarreglos reportó 46,XY.arr[hg18] 12q23.3q24.12(107,069,713-110,712,958)x1 dn (Figura 16B).

De los genes encontrados en esta región podemos señalar los siguientes con probabilidad de tener una relación con el fenotipo, con base en su proceso y función celular: *CMKLR1* está involucrado en el proceso del desarrollo del sistema esquelético por lo que este gen pudiera estar en relación con los pie cavos, orfejos en gatillo, ensanchamiento metafisiario de falanges y acortamiento; el gen *ACACB* con proceso en biosíntesis de ácidos grasos, *MVK* en procesos metabólicos y *PP1C* involucrado en el metabolismo catabólico, por lo que la pérdida de estos genes pudieran estar afectando el metabolismo del paciente y ser causantes de la obesidad, sin dejar a un lado que existen otros factores (ambientales) que pudieran estar interactuando. La ausencia o deleción del gen *ATXN2* involucrado en la morfogénesis neuronal y del gen *FOXN4* en el destino final neuronal, pudieran estar contribuyendo con la presencia del RM (Tabla 12).

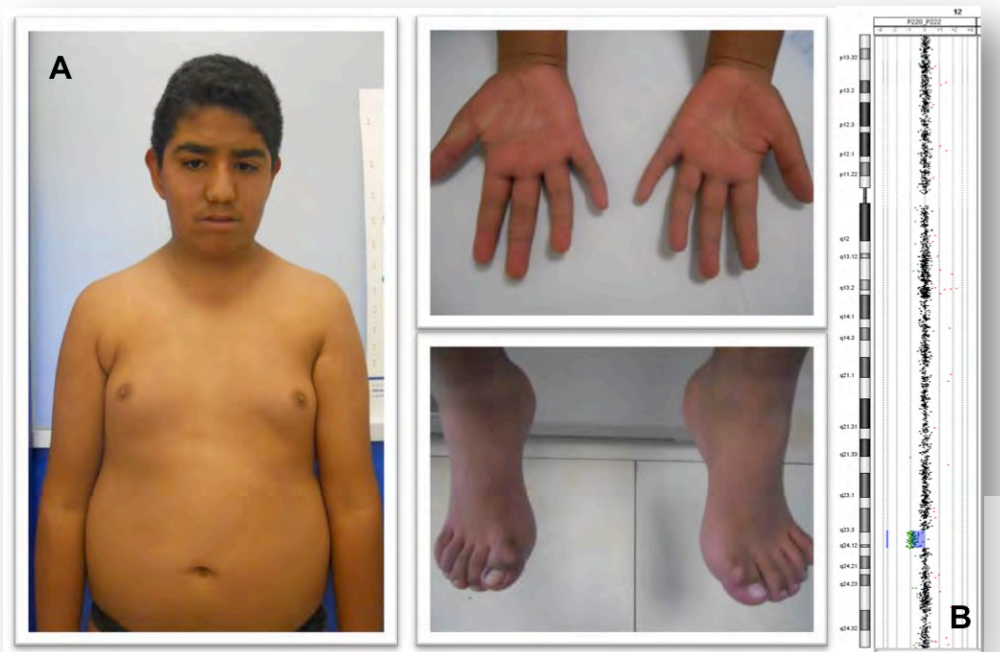


Figura 16A. Paciente 12 (F39): Obesidad, discreta clinodactilia, pies cavos, orfejos en garra; **16B.** Microarreglos de aCGH: 46,XY.arr[hg18] 12q23.3q24.12(107,069,713-110,712,958)x1 dn

Tabla 12. Genes localizados en la región de 12q23.3q24.12 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Gen	Descripción	Producto	Función	Proceso
CMKLR1	Homo sapiens chemokine-like receptor 1 (<i>CMKLR1</i>), transcript variant 4, mRNA	Isoforma a de receptor 1 parecido a quimosina	Actividad de receptor acoplado a proteína G. Actividad de receptor de quimosina Unión a proteína Actividad receptor Señal de actividad de transductor	Desarrollo del sistema esquelético
ACACB	Homo sapiens acetyl-CoA carboxylase beta (<i>ACACB</i>), mRNA	Acetil--CoA carboxilasa 2	Unión ATP Actividad Acetil-CoA carboxilasa Actividad biotin carboxilasa Actividad ligasa Unión a ion metal Unión de nucleótidos Unión a proteína	Proceso metabólico celular lipídico Proceso metabólico de reserva de energía Proceso biosintético de actividad grasa Regulación de ácidos grasos



FOXN4	Homo sapiens forkhead box N4 (<i>FOXN4</i>), mRNA	Caja de horquilla de proteína N4	Actividad de flexión del DNA Unión a DNA de doble cadena Unión a secuencia específica de DNA Actividad de factor de transcripción potenciador distal secuencia específica unión a RNA polimerasa II Unión de factor de transcripción	Extensión de axón Compromiso del destino neuronal
PPP1CC	Homo sapiens protein phosphatase 1, catalytic subunit, gamma isozyme (<i>PPP1CC</i>), transcript variant 1, mRNA	Proteína fosfatasa serina/treonina proteína PP1-gamma subunidad catalítica isoforma 1	Actividad hidrolasa Unión de ion metal Unión de proteína Unión de proteína cinasa Actividad fosfatasa actividad serina-treonina	Proceso metabólico de carbohidratos Proceso catabólico triglicérido
ATXN2	Homo sapiens ataxin 2 (<i>ATXN2</i>), mRNA	Ataxina-2	Unión de RNA Unión de proteína C terminal Unión de proteína	Morfogénesis neuronal

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr12%3A107069713-110712958>

En esta región 12q23.3q24.12 existen 617 secuencias que codifican para miRNAs, así como 135 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. Entre estos, el miRNA hsa-mir-619 tiene como gen blanco al *OGT* cuyos procesos están relacionados con el metabolismo celular, esto se podría correlacionar con la obesidad que presenta nuestro paciente, y el gen *ACVR2B* el cual tiene que ver con la morfogénesis del sistema óseo, el cual pudiera estar en relación con el pie cavo bilateral (Tabla 13). En ambos padres cariotipo de alta resolución normal, por lo que el riesgo de recurrencia es bajo.

Tabla 13. miRNAs en la región 12q23.3q24.12

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-619	<i>OGT</i>	Xq13	Metabolismo celular
	<i>MDGA2</i>	14q21.3	Diferenciación de neurona motora de médula espinal
	<i>ACVR2B</i>	3p22	Desarrollo corazón, riñón, pulmón, paladar, páncreas, odontogénesis, morfogénesis de sistema óseo

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr12%3A107069713-110712958>

PACIENTE 13 (F56). Deleción 14q21

Paciente masculino de 8 años al momento del estudio, producto de gesta 3, madre de 41 años y padre de 50 años al nacimiento. Embarazo normoevolutivo, obtenido por vía vaginal de término con peso de 2,200gr, talla 45cm, Apgar 5/5, no respiró al nacer, se hospitaliza durante 3 días por diagnóstico de labio paladar hendido izquierdo. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico en pc<3, microcefalia, fisuras palpebrales pequeñas, punta de nariz hacia abajo, filtrum corto y ala de nariz izquierda hipoplásica a expensas de defecto de labio ipsilateral, paladar con cicatriz quirúrgica no se aprecia úvula, defectos dentales importantes, pabellones auriculares



acopados, hipotrofia generalizada, genitales con micropene (índice de volumen peneano de 2.76 con $Z=-2.2$) ambas gónadas descendidas, impresiona pequeñas, hoyuelo presacro, manos con pliegues aberrantes, clinodactilia en manos y pies, 1er ortejo ancho con uñas hiperconvexas y anchas de pies. Actualmente tiene problemas de lenguaje importante (Figura 17A).



Figura 17A. Paciente 13 (F56): Hipotrofia generalizada, secuelas de labio y paladar hendido, anomalías dentales, pabellones auriculares acopados, manos con pliegues aberrantes, dedos anchos con uñas hiperconvexas; **17B.** aCGH: 46,XY.arr[hg18] 14q21.1(38,288,390-39,413,341)x1 dn

Dentro de su abordaje se realizó cariotipo y PEATC normales, IRM cerebral reportando probable paquigiria e hipoplasia de vermis cerebeloso, USG renal con riñones pequeños para la edad, USG pélvico con ambas gónadas en canal inguinal. El coeficiente global de desarrollo se reportó del 60% y la última valoración por Salud Mental lo clasificó como RM profundo. El microarreglo de CGH reportó 46,XY.arr[hg18] 14q21.1(38,288,390-39,413,341)x1 dn (Figura 17B.)

A pesar de que el paciente presenta múltiples dismorfias, ninguno de los genes encontrados en esta región presentan funciones o procesos que podamos asociar directamente con las dismorfias y malformaciones del paciente, sin embargo, la mayoría están involucrados en procesos básicos lo que hace sospechar la posibilidad de la existencia de otros genes en *cis* o en *trans* que pudieran interactuar con los genes de esta región, que incluso puedan ser posibles genes candidatos asociados al fenotipo. Cabe destacar además que en esta región 14q21.1 existen 84 secuencias que codifican para miRNAs, así como 69 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos estos ninguno se relaciona con el fenotipo del paciente y tampoco hay casos reportados con la misma deleción. En cuanto al asesoramiento genético, al tener cariotipo en prometafases de ambos padres con reporte normal, se otorgó asesoramiento genético con riesgo de recurrencia bajo.



PACIENTE 14 y 15 (F104 y F136). Deleción 16p11.2

A. PACIENTE 14 (F104)

Paciente masculino de 11 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 3, madre de 17 años y padre de 21 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos. Embarazo sin complicaciones, se obtiene producto a las 36 SDG con peso de 2,200gr, talla 47cm, Apgar 8/9, sin problemas al nacimiento. A la EF con talla en pc50, peso pc90, perímetro cefálico pc25, normocéfalo, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, cejas abundantes, dispersas, tendencia a sinofris, filtrum corto, cuello con baja implantación de cabello, manos con braquiclinodactilia del 5º dedo, así como pies con sindactilia de 2º y 3º orfejos (Figura 18A). Cuenta solo con cariotipo e IRM cerebral normales. No se realizó valoración por Salud Mental y los aCGH reportaron 46,XY.arr[hg18] 16p11.2(29,581,455-30,106,101)x1 dn, el cual se validó con FISH (Figuras 18B y 18C).

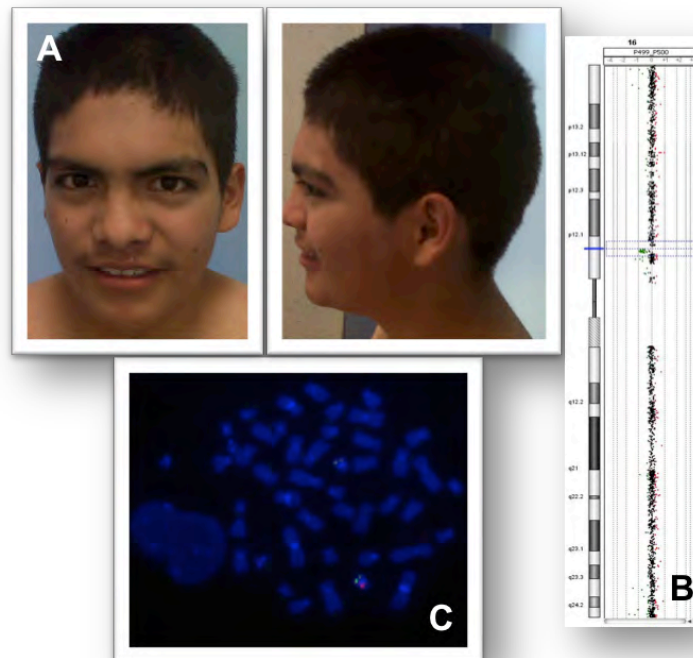


Figura 18A. Paciente 14 (F104): Dismorfias menores; **18B.** aCGH: 46,XY.arr[hg18] 16p11.2(29,581,455-30,106,101)x1 dn; **18C.** Validación por FISH: 46,XY.ish del(16)(p11.2)(SNP-CORO1A-).

B. PACIENTE 15 (F136)

Paciente masculino de 7 años al momento del estudio, producto de gesta 2 de 3, madre de 21 años y padre de 20 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo, por lo que se obtiene a las 37 SDG con peso de 2,400gr, talla 47cm, Apgar 8/9, sin complicaciones perinatales. A la EF con talla y peso en pc25-50, perímetro cefálico pc10,



dolicocefalia, frente prominente, hipoplasia mediofacial, sinofris, puente nasal plano, nariz bulbosa y narinas antevertidas, filtrum corto, boca en carpa, labios delgados, antecedente de criptorquidia, manos con braquiclinodactilia del 5º dedo, hipotonía e hiperreflexia (Figura 19A). Cuenta con cariotipo, TAC cerebral y tamiz normales, la valoración de Salud Mental reportó RM leve y los aCGH con 46,XY.arr[hg18] 16p11.2(29,581,455-30,106,101)x1 dn, el cual se validó con FISH (Figuras 19B y 19C).

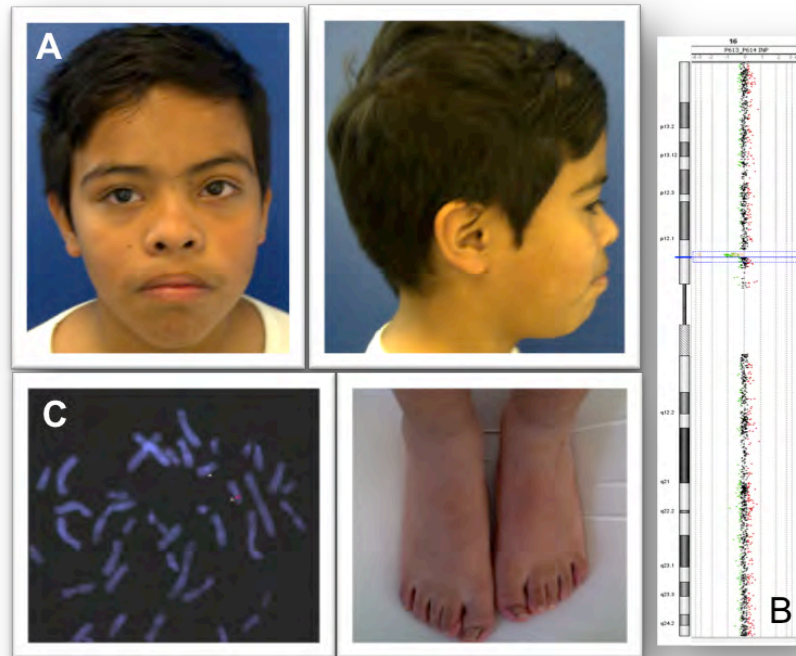


Figura 19A. Paciente 15 (F136): Dismorfias menores, pies con braquidactilia y leve desviación en valgo de primer orjejo; **19B.** aCGH: 46,XY.arr[hg18] 16p11.2(29,581,455-30,106,101)x1 dn; **19C.** Validación por FISH: 46,XY.ish del(16)(p11.2)(SNP-CORO1A-)

De acuerdo a lo reportado en la literatura, los pacientes con la microdelección 16p11.2 no presentan un cuadro clínico característico que oriente el diagnóstico⁵². En el caso de nuestros pacientes, los datos clínicos que comparten con lo ya reportado son: dificultades de aprendizaje, discapacidad intelectual, trastorno de conducta, alteraciones en extremidades. El sitio de deleción está flanqueado por secuencias repetidas de bajo número de copias, de aproximadamente 147kb, lo que sugiere que la patogénesis pueda estar mediada por recombinación homóloga no alélica⁵³. Dentro de la región deletada existen diversos genes que se relacionan con el fenotipo de los pacientes. El gen *SEZ6L2* se ha propuesto como el mejor candidato para explicar el retraso del lenguaje, los trastornos cognitivos, el retraso motor y la epilepsia. Otros posibles genes para explicar el retraso en el neurodesarrollo son *MAPK3* y *TBX6*. La obesidad precoz es un dato clínico constante en los pacientes con este microdelección. El gen relacionado con la obesidad precoz es el gen *SH2B1*, ya que codifica una proteína que está implicada en la señal para la leptina y la insulina, sin embargo, en nuestros pacientes no se encuentra perdido, por lo que no esperamos que la presenten⁵⁴.



PACIENTE 16 (F118). Deleción 16p13.11p12.3

Paciente femenino de 2 años al momento del estudio, producto de gesta 1, madre de 20 años y padre de 19 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos. Embarazo con ingesta de alcohol en el 1er mes, USG en 7º mes con imagen de “doble burbuja”, amenaza de parto pretérmino manejado con reposo y medicamento no especificado. Obtenido por cesárea a las 36 SDG con polihidramnios con peso de 2,020gr, talla 45 cm, desconoce Apgar, se egresa con manejo de fototerapia para le ictericia. A la EF con talla y peso con pc10, normocéfalo, asimetría facial, cejas arqueadas, epicanto interno bilateral, ligera proptosis, dacrioestenosis izquierda, puente nasal prominente, hipoplasia heminasal izquierda, columnela corta, nariz en pico de loro, hipoplasia de alas de la nariz, filtrum plano, paladar hendido submucoso, fusión de incisivos superiores, pabellón auricular izquierdo con rotación posterior, soplo cardiaco, ano imperforado.

Cuenta con cariotipo e IRM cerebral normales, ecocardiograma con foramen oval permeable y PCA, tránsito intestinal con malrotación intestinal, IRM de senos paranasales con quistes subaracnoideos en ambas fosas temporales, holograma distal con fístula hacia uretra (retro-uretral), TAC senos paranasales con deformidad compleja osteomeatal izquierda con ausencia de cornete superior y deformidad de cavidad nasal por asimetría. No se logró completar la valoración por Salud Mental y los microarreglos reportan 46,XX.arr[hg18] 16p13.11p12.3(14,956,252-16,807,177)x1 pat (Figura 20A).

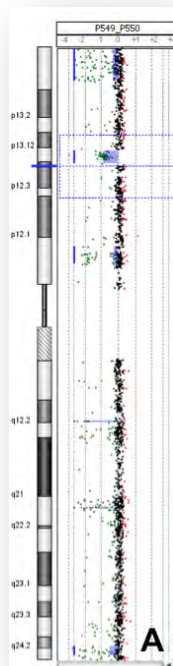


Figura 20A. aCGH: 46,XX.arr[hg18] 16p13.11p12.3(14,956,252-16,807,177)x1 pat



Al hacer el análisis de la región en el Genome Browser, encontramos al gen *NED1* que se asocia con desarrollo de corteza cerebral y desarrollo de sistema nervioso, por lo que al estar perdido en un alelo, podría correlacionar con el RM de la paciente (Tabla 14).

Tabla 14. Genes localizados en la región de 16p13.11p12.3 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Gen	Descripción	Producto	Función	Proceso
<i>NED1</i>	Homo sapiens nudE nuclear distribution E homolog 1 (A. nidulans) (NDE1), transcript variant 1, mRNA	Proteína de distribución nuclear nudE homólogo 1	Unión a proteína Unión de microtúbulos	Desarrollo de sistema nervioso Desarrollo de corteza cerebral

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr16%3A14956252-16807177>

De igual forma, la región cuenta con 276 secuencias de miRNAs y 18 miRNAs cuyos genes blanco están en 16p13.11p12.3, y una de estas secuencias de miRNAs, tiene un gen blanco (*IGF2*) que se asocia con procesos de desarrollo óseo, lo cual al estar perdido el miRNA hsa-mir-1972 y no poder regular a *IGF2*, podría alterar el desarrollo óseo de un individuo y manifestarse como en nuestra paciente (Tabla 15).

Tabla 15. miRNAs en la región 6q13q15

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-1972	<i>MECP2</i>	Xq28	Regulación negativa de transcripción del promotor de la RNA polimerasa II
	<i>IGF2</i>	11p15.5	Metabolismo CHON Desarrollo óseo
	<i>FAM109A</i>	12q24.12	Unión a proteínas calcio-dependiente

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr16%3A14956252-16807177>

PACIENTE 17 (F89). Deleción 17p12

Paciente femenino de 11 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 3, madre de 20 años y padre de 29 años al nacimiento, sanos y consanguinidad positiva (primos hermanos). Embarazo normoevolutivo, se obtiene por vía abdominal a las 41 SDG con peso de 2,900gr, talla 48cm, Apgar 8/9, sin complicaciones perinatales. A la EF con peso y talla muy por debajo de pc3, perímetro cefálico pc10, dolicocefalia, frente amplia, puente nasal ancho, nariz bulbosa, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, epicanto interno, labio superior grueso, pie valgo bilateral, pulgares con pterigium, dorso con escoliosis muy marcada, manchas hipocrómicas y lesiones atróficas en tronco y miembros pélvicos (Figura 21A).

De los estudios realizados la TAC cerebral, tamiz metabólico y cariotipo se reportaron normales; los estudios de neurofisiología reportan afección neuropática mixta, axonal y desmielinizante, la edad ósea disrítica y las radiografías de columna con disrafias a diversos niveles y vértebras en cuña. Cuenta con antecedente de epidermolisis bulosa (síndrome de Bart) y estenosis esofágica. La valoración de Salud Mental reportó RM moderado. Los aCGH reportaron 46,XX.array[hg18] 17p12(14,052,497-15,382,791)x1 mat (Figura 21B).

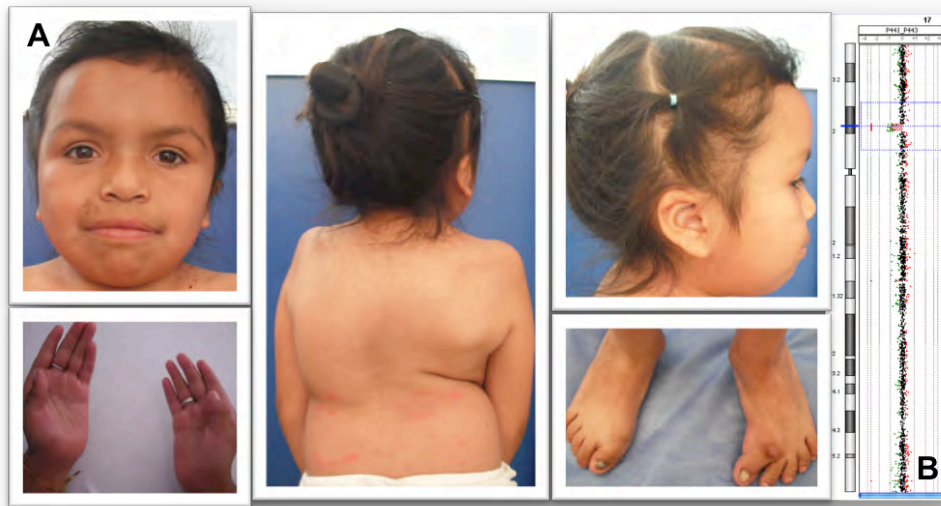


Figura 21A. Paciente 17 (F89): Dismorfias faciales, escoliosis dorso-lumbar, defectos en pies, manos con pliegues aberrantes; **21B.** aCGH: 46,XX.array[hg18] 17p12(14,052,497-15,382,791)x1 mat

Al hacer el análisis de la región genómica involucrada en la deleción, encontramos el gen *PMP22*, cuya duplicación produce Charcot-Marie-Tooth tipo 1A y la deleción, como en el caso de nuestra paciente, produce neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión (*Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsy - HNPP*) y aunque hay una forma de epidermolisis bulosa en este locus, ninguno de los genes deletados la explican⁵⁵ (Tabla 16). De igual forma, esta región 17p12 cuenta con 53 secuencias de miRNAs y 18 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran dentro de la misma; ninguno se relaciona con el fenotipo de la paciente. Se realizó estudio de FISH a la madre quien es portadora de la deleción y está pendiente el estudio en ambas hermanas aparentemente sanas, para definir estado de portadora. Es importante resaltar que se ha determinado no-penetrancia en los caso de HNPP, ya que el 15% de los pacientes portadores de mutaciones o deleción son asintomáticos⁵⁶. El riesgo de recurrencia para la madre y para la paciente es del 50% con penetrancia incompleta.

Tabla 16. Genes localizados en la región de 17p12 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Gen	Descripción	Producto	Función	Proceso
<i>PMP22</i>	Homo sapiens peripheral myelin protein 22 (<i>PMP22</i>), transcript variant 2, mRNA.	Proteína 22 mielina periférica	Unión a proteína	CMT1A y HNPP

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr17%3A14052497-15382791>



PACIENTE 18 (F74). Delección 18q21.32q23

Paciente femenino de 2 años al momento del estudio, producto de gesta 1 de 2, madre de 18 años y padre de 23 años al nacimiento, sin antecedentes familiares de importancia. Embarazo sin complicaciones, se obtiene a las 39 SDG por parto eutócico con peso de 2,500gr, talla 49cm, Apgar >7 a los 5 minutos, respiró al nacer, sin complicaciones perinatales. A la EF con peso y talla en pc75, perímetro cefálico pc<3, microcefalia, frente prominente, puente nasal ancho y deprimido, fisuras palpebrales cortas, telecanto, epicanto interno e inveros, nariz bulbosa, mejillas prominentes, labio superior grueso, paladar hendido submucoso, prognatismo, cuello corto, dedos fusiformes, pads, PEV bilateral (Figura 22A).

Se le realizó tamiz metabólico y ampliado, cariotipo, TAC cerebral, IRM cerebral, USG renal reportados normales, así como PEATC con hipoacusia profunda bilateral. Tampoco se logró una valoración por Salud Mental. Los microarreglos de aCGH reportan 46,XX.arr[hg18] 18q21.32q23(55,336,749-76,083,117)x1 dn (Figura 22B).

Al hacer la búsqueda de genes en la región 18q21.32q23 encontramos los genes *BCL2* y *MBP* relacionados con neurodesarrollo, los cuales al estar en una sola dosis podría correlacionar con el RM de nuestra paciente; de igual manera, los genes *BCL2* y *TSHZ1* se asocian con desarrollo de núcleo coclear y morfogénesis de oído interno, los cuales al estar deletados explicaría la hipoacusia profunda; finalmente, el gen *TSHZ1* también se relaciona con el desarrollo de paladar blando, lo cual podría explicar el paladar hendido submucoso presente en nuestro paciente (Tabla 17).

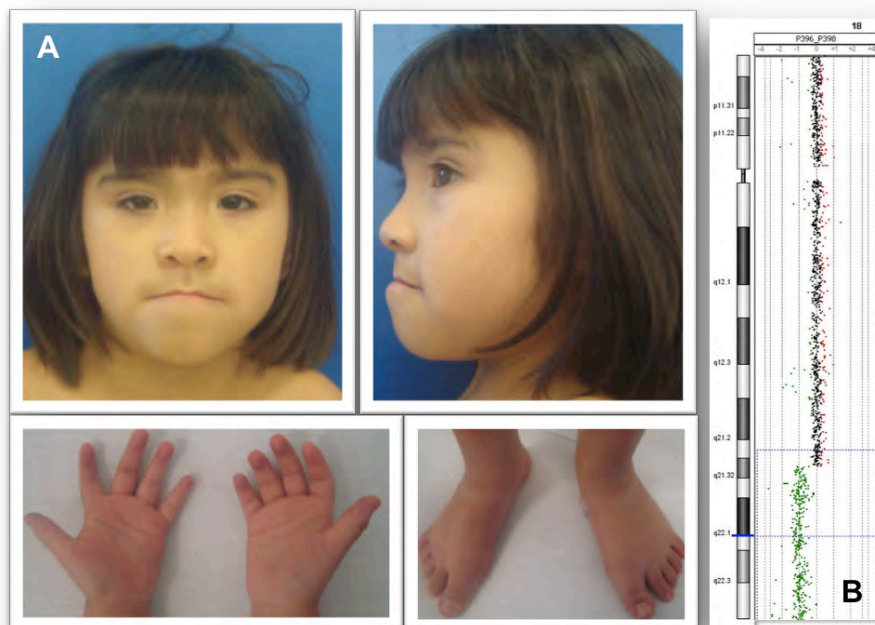


Figura 22A. Paciente 18 (F74): Dismorfias faciales ya descritas, braquidactilia en manos y pies; **22B.** Microarreglos de aCGH: 46,XX.arr[hg18] 18q21.32q23(55,336,749-76,083,117)x1 dn

**Tabla 17.** Genes localizados en la región de 18q21.32q23 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Gen	Descripción	Producto	Función	Proceso
BCL2	Homo sapiens B-cell CLL/lymphoma 2 (BCL2), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant alpha, mRNA.	Regulador de apoptosis BCL2 isoforma alfa	Unión a dominio BH3 Actividad de canal Unión proteína idéntica Unión proteasa, proteína Actividad de heterodimerización y homodimerización de proteína Unión fosfatasa 2A, DNA secuencia específica, factor de transcripción, ubiquitina ligasa	Desarrollo de cerebral Regeneración axonal Desarrollo núcleo coclear
TSHZ1	Homo sapiens teashirt zinc finger homeobox 1 (TSHZ1), mRNA.	Homólogo 1 teashirt	Unión iones metales Unión a DNA secuencia específica Actividad de factor de transcripción con unión a DNA secuencia específica	Morfogénesis de oído medio Desarrollo de paladar blando
MBP	Homo sapiens myelin basic protein (MBP), transcript variant 7, mRNA.	Golli MBP isoforma 1	Constitución estructural de vaina de mielina	Desarrollo de sistema nervioso central

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr18%3A55336749-76083117>

La región 18q perdida en nuestra paciente, cuenta con 690 secuencias de miRNAs, así como 212 miRNAs cuyos genes se encuentran en esta región, de los cuales ninguno se relaciona con el fenotipo de la paciente. En cuanto a lo reportado en la literatura, existen varios casos con del(18)(q21.32-qter) con quienes comparte la microcefalia, hipoplasia mediofacial, comisuras labiales hacia abajo, puente nasal ancho y plano, epicanto, dedos fusiformes, PEV, hendiduras palatinas y la hipoacusia⁵⁷.

PACIENTE 19 (F92). Deleción 22q11.21q11.22

Paciente masculino de 14 años al momento del estudio, producto de gesta 2 de 3, madre de 30 años y padre de 28 años al nacimiento, niegan consanguinidad. Embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 37 SDG con peso de 2,150gr, talla 44cm, Apgar 7/8 sin complicaciones perinatales. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico en pc<3, normocéfala, epicanto, asimetría de narinas, micrognatia, labio hendido frustrado, antecedente de apéndices preauriculares, manos con clinodactilia del 5º dedo bilateral y equivalente transversal (Figura 23A). Dentro de los estudios realizados cuenta con cariotipo, TAC cerebral, radiografías de columna y USG renal normales, Salud Mental la reportó con RM leve y los aCGH 46,XY.arr[hg18] 22q11.21q11.22(20,128,705-21,246,612)x1 dn (Figura 23B).



Figura 23A. Paciente 19 (F92): Asimetría facial, epicanto bilateral, asimetría de nariz, pabellones auriculares con rotación posterior, hélix plegado, manos con pliegues aberrantes; **23B.** aCGH: 46,XY,arr[hg18] 22q11.21q11.22(20,128,705-21,246,612)x1 dn

Esta región 22q11.21q11.22 cuenta con 22 genes de los cuales 2 son miRNAs, 3 son mRNAs no codificantes y el resto son mRNAs codificantes. De estos últimos ninguno se relaciona directamente con el fenotipo de nuestro paciente. Sin embargo, es importante mencionar que existe un caso reportado con síndrome de Goldenhard (paladar hendido bilateral, macrostomía izquierda, apéndices preauriculares bilaterales y conducto auditivo externo estrecho bilateral) que cuenta con la misma delección 22q11.21q11.22(20,128,705-21,246,612).⁵⁸ En este reporte no se menciona ningún gen candidato para el fenotipo, tampoco se descarta la posibilidad de genes recesivos e incluso comentan que pudiera ser algo coincidental, aunque con nuestro paciente no parece ser este último.

PACIENTE 20 (F71). Delección Xq28

Paciente femenino de 12 años al momento del estudio, producto de gesta 2, madre de 21 años y padre de 35 años al nacimiento. Sin antecedentes familiares de importancia. Embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 40 SDG por vía abdominal con peso de 2,900gr, desconoce talla, Apgar 8/9, tardó segundos en respirar, no requirió de maniobras avanzadas. A la EF con talla pc97, peso pc75, plagiocefalia, frente estrecha, puente nasal ancho y deprimido, epicanto interno e inverso y ptosis palpebral leve bilateral, boca en carpa, labio superior grueso, pabellones de implantación baja, hélix invertido y lóbulo prominente, cuello corto, manos con pliegues aberrantes, extremidades inferiores con genu varo (Figura 24A).



Cuenta con cariotipo, TAC cerebral, tamiz metabólico, audiometría, USG abdominal y ecocardiograma normales, radiometría de miembros pélvicos con divergencia de 2.2 cm de miembro pélvico y tibias varas. No se realizó valoración por Salud Mental. El estudio de aCGH reportó 46,XX.arr[hg18] Xq28(153,248,667-153,531,123)x1 dn (Figura 24B).

Al analizar la región Xq28 encontramos solo el gen *PLXNA3*, que está relacionado con neurodesarrollo, el resto de los 19 genes localizados en esta región no se relacionan con el fenotipo de la paciente. Además cuenta con 269 secuencias que codifican para miRNAs y 19 miRNAs cuyos genes blanco están en esta región, sin embargo, ninguno asociado con el fenotipo de la paciente. De los reportes en la literatura, en relación con la delección Xq28, la mayoría incluyen al gen *MECP2* asociado con síndrome de Rett y otros genes que no están incluidos en la delección de nuestra paciente. Ambos padres cuentan con cariotipo de alta resolución normal, por lo que se asesoró como evento *de novo*.



Figura 24A. Paciente 20 (F71): Dismorfias faciales, manos con pliegues aberrantes; **24B.** aCGH: 46,XX.arr[hg18] Xq28(153,248,667-153,531,123)x1 dn



Duplicaciones

Cuadro 3. Pacientes positivos para duplicaciones

	Familia	Región cromosómica	Inicio*	Final*	Tamaño	Origen
1	F11	6q13q15	71 194 720	88 918 942	17.7 Mb	de novo
2	F78	12p13.31	6 292 337	6 994 820	702 Kb	de novo
3	F51	16p13.11	15 399 818	16 183 616	784 Kb	de novo
4	F70	16p13.11	14 954 252	16 157 108	1.2 Mb	paterno
5	F64	22q11.23	22 904 559	22 914 683	10 Kb	materno
6	F149	Xp11.23	48 257 330	48 264 134	6.8 Kb	de novo

*NCBI36/hg18 Assembly

PACIENTE 1 (F11). Duplicación 6q13q15

Paciente masculino de 4 años de edad al momento del estudio, producto de gesta 3, madre de 29 años y padre de 31 años al nacimiento. Niegan consanguinidad y endogamia, dos hermanos mayores sanos. Antecedente de tía materna con RM leve de predominio de lenguaje. La madre cursó con amenaza de aborto al quinto mes de gestación, resto del embarazo normoevolutivo. Obtenido por parto eutócico de término, con peso de 3,075 gr, talla de 52 cm, Apgar 9. Sin datos perinatales de importancias. A la EF con peso en pc 10-20, talla pc 50-75 y perímetro cefálico pc<3, microcefalia, frente amplia prominente, cejas difusas, fisuras palpebrales hacia abajo, puente nasal alto y ancho, nariz bulbosa, alas de nariz antevertidas, filtrum poco marcado, labio superior evertido respecto al inferior, pabellones auriculares ligeramente acopados, tórax ancho, genitales masculinos con fimosis peneana, extremidades superiores con braquidactilia y clinodactilia, pliegue transversal único bilateral, pies con pliegues aberrantes, dorso con mácula azulada pre-sacra de gran tamaño, mosaico pigmentario (Figura 25A).

Dentro de los estudios de laboratorio y gabinete que se realizaron son TAC cerebral simple así como TAC de oídos y mastoides, y tamiz metabólico normales, PEATC que reporta hipoacusia severa en tonos altos en oído derecho e hipoacusia superficial en tonos altos oído izquierdo. Cariotipo en sangre periférica normal. Valoración de salud mental con RM profundo. El resultado del microarreglo de CGH fue 46,XY.arr[hg18] 6q13q15(71,194,720-88,918,942)x3 dn (Figura 25B).

En la búsqueda de los genes involucrados en dicha región y en la base de datos del UCSC Genome Browser, encontramos 61 genes codificantes de los cuales solo algunos pueden estar relacionados con el fenotipo del paciente como *KNCQ5* por su proceso en la transmisión sináptica al igual que el gen *CNR1* cuyo proceso es la regulación positiva del desarrollo neuronal, regulación de la transmisión sináptica GABAérgica y glutamérgica; de igual manera, el gen



MYO6 por estar involucrado en la percepción sensitiva de sonidos, lo cual pudiera asociarse con la hipoacusia del paciente (Tabla 18).

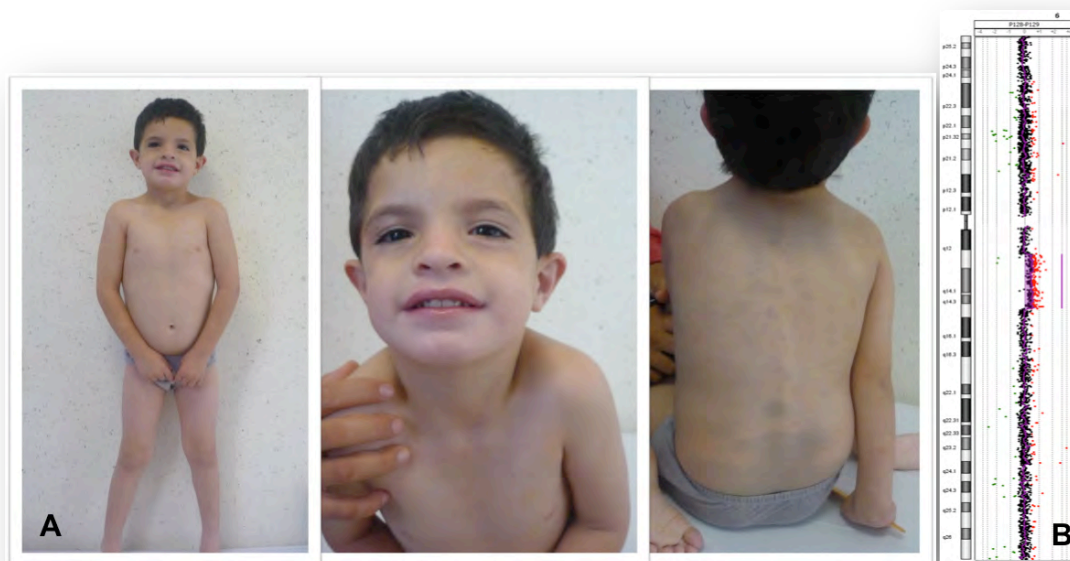


Figura 25A. Paciente 1 (F11): Dismorfias faciales, mácula azulada extensa en dorso; **25B.** aCGH: 46,XY.arr[hg18] 6q13q15(71,194,720-88,918,942)x3 dn

Tabla 18. Genes localizados en la región de 6q13q15 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 6				
<i>KNCQ5</i>	Homo sapiens potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 5 (<i>KCNQ5</i>), transcript variant 2, mRNA	Canal de potasio dependiente de voltaje subfamilia KQT miembro 5 isoforma 2	Actividad rectificadora de entrada del canal de potasio Actividad de canal de ión dependiente de voltaje	Transmisión sináptica
<i>OOEP</i>	Homo sapiens oocyte expressed protein homolog (dog) (<i>OOEP</i>), mRNA	Proteína homóloga expresada en ovocitos	Unión de RNA	Desarrollo embrionario <i>in utero</i>
<i>COL12A1</i>	Homo sapiens collagen, type XII, alpha 1 (<i>COL12A1</i>), transcript variant short, mRNA.	Precursor de isoforma de colágena alfa -1 (XII) cadena corta	Componente estructural de matriz extracelular que confiere fuerza de tensión Actividad de molécula estructural	Desarrollo del sistema esquelético



MYO6	Homo sapiens myosin VI (<i>MYO6</i>), mRNA.	Miosina VI	Unión ADP Unión ATP Unión de actina Unión de filamento de actina Unión de calmodulina Actividad motora de microfilamentos Unión de nucleótidos Actividad motora Unión de proteína	Transmisión sináptica
AKIRIN2	Homo sapiens akirin 2 (<i>AKIRIN2</i>), mRNA	Aquirina 2		Desarrollo embrionario
CNR1	Homo sapiens cannabinoid receptor 1 (brain) (<i>CNR1</i>), transcript variant 4, mRNA	Receptor 1 canabinoide isoforma a	Actividad receptora de cannabinoides Unión de fármacos Actividad receptora Actividad transductora de señales	Regulación positiva del desarrollo neuronal

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr6%3A71194720-88918942>

En esta región existen más de 500 secuencias que codifican para miRNAs, así como 182 miRNAs cuyos genes blanco son genes localizados en esta misma región. De todos estos, dos microRNAs se relacionan con el problema de neurodesarrollo del paciente (Tabla 19). No existen otros casos reportados en la literatura que compartan esta región y el cariotipo de ambos padres resultó normal, por consiguiente se asesoró a la pareja como un evento esporádico.

Tabla 19. miRNAs en la región 6q13q15

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-30c-2	<i>CELSR3</i>	3p21.31	Migración neuronal
	<i>SNX16</i>	8q21.13	Transporte de proteínas
	<i>S100BPB</i>	1p35.1	Unión a proteínas calcio-dependiente
hsa-mir-30a	<i>CELSR3</i>	3p21.31	Migración neuronal
	<i>HTR1F</i>	3p12	Transmisión sináptica
	<i>SNX16</i>	8q21.13	Transporte de proteínas

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr6%3A71194720-88918942>

PACIENTE 2 (F78). Duplicación 12p13.31

Paciente femenino de 7 años de edad al momento del estudio, producto de gesta 2, madre de 21 años y padre de 25 años al nacimiento. Niegan consanguinidad pero comparten apellido "Marcos", sin antecedentes familiares de importancia. Embarazo normoevolutivo con 2 USG normales, se obtiene a las 38 SDG por vía abdominal con peso de 2,300gr, talla 48cm, desconoce Apgar, refiere cianosis pero no requiere de maniobras avanzadas. A la EF con talla en pc 10-25, peso pc 25, perímetro cefálico pc 10, plagiocefalia con occipital muy plano, frente prominente, *nevus flameus*, puente nasal plano, nariz pequeña, filtrum largo, macrostomía



hacia la derecha, pabellones auriculares de implantación baja con rotación posterior, microtia grado I y apéndices bilateral, cuello corto y ancho, manos con pliegue transverso, clinodactilia de 5o dedo bilateral e implantación anormal de pulgar derecho (Figura 26A).

De los estudio realizados, se reporta el cariotipo como normal y la TAC cerebral con sinostosis parieto-occipital. También cuenta con USG renal con riñón hipoplásico y ectópico cruzado derecho, radiografías de columna con hemivértebras dorsales (C7, T1 y T2), fusión costillas 11 y 12 izquierda, PEATC con hipoacusia severa derecha y media izquierda tipo sensorial para tonos altos. La valoración de Salud Mental reportó RM leve. El estudio de microarreglos con resultado 46,XX.array[hg18] 12p13.31(6,292,337-6,994,820)x3 dn (Figura 26B).



Figura 26A. Paciente 2 (F78): Dismorfias faciales, implantación anormal de pulgar derecho; **26B.** Microarreglos de aCGH: 46,XX.array[hg18] 12p13.31(6,292,337-6,994,820)x3 dn

Al analizar la región 12p13.31 encontramos al gen *ATN1* que podría estar asociado al RM leve de la paciente, ya que uno de los procesos en los que está implicado es el desarrollo de sistema nervioso central; los 45 genes restantes no se relacionan con el fenotipo de la paciente, sobre todo el espectro facio-auriculo-vertebral de sospecha. De igual forma, esta región duplicada cuenta con 983 secuencias de miRNAs y 47 miRNAs cuyos genes blanco están en 12p13, de estos, un gen blanco (*MYH10*) del miRNA hsa-mir-200c se asocia con desarrollo cerebral, lo cual podría correlacionar con el mismo RM de la paciente (Tabla 20). Ambos padres con cariotipo normal, por lo que se brindó asesoramiento como caso *de novo*.

**Tabla 20.** miRNA en la región 12p13.31

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
hsa-mir-200c	<i>MYH10</i>	17p13	Desarrollo cerebral
	<i>SYT4</i>	18q12.3	Secresión de neurotransmisores
	<i>HECA</i>	623q24	Desarrollo de organismos multicelulares

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr12%3A6292337-6994820>

PACIENTE 3 (F51) y PACIENTE 4 (F70). Duplicación 16p13.11

A. PACIENTE 3 (F51)

Paciente masculino de 9 años de edad al momento del estudio, producto de gesta 1, madre de 26 años y padre de 23 años al nacimiento. Niega consanguinidad y endogamia. Embarazo sin complicaciones, obtenido por cesárea con peso de 2,775 gr, talla 48 cm, Apgar 8/9. Al nacimiento con diagnóstico de cardiopatía congénita, por lo que requirió tratamiento quirúrgico para corrección anómala a seno coronario y criptorquidia bilateral. Hitos del desarrollo retrasados. Al momento de la revisión acude a tercer año de primaria regular, con apoyo por USAER, tiene lecto-escritura, suma y resta. Presenta algunas dislalias. A la EF con peso en pc 50-75, talla en pc 25-50, sutura metópica prominente, frente con diámetro biparietal estrecho, cejas arqueadas y dispersas, fisuras palpebrales hacia arriba, epicanto interno, alas de la nariz antevertidas, labios gruesos, piezas dentales con coronas, pabellones auriculares, manos con dedos fusiformes y clinodactilia del quinto dedo bilateral, braquidactilia con hiperlaxitud de falanges proximales, pies con sindactilia entre segundo y tercer ortejo, dorso íntegro con dos manchas café con leche en abdomen (Figura 27A).

Se le realizó cariotipo el cual fue normal; ecocardiograma reportando corrección de CATVP (conexión anómala total a venas pulmonares) a seno coronario, flujo en vena vertical e innominada probablemente en relación a vena pulmonar inferior izquierda mal conectada. USG con reporte de criptorquidia bilateral y TAC cerebral sin lesión focal. Radiografía de manos y pies con leve acortamiento del segundo dedo de ambas manos y del primer dedo de los pies bilateral y simétrica, importante retraso en la maduración esquelética y desmineralización ósea generalizada. La valoración de Salud Mental reporta RM leve. El estudio de aCGH reportó 46,XY.arr[hg18] 16p13.11(15,399,818-16,183,616)x3 dn (Figura 27B), el cual se corroboró con FISH que reporta 46,XY.ish dup(16)(p13.11p13.11)(NDE1-MYH11++). arr[hg18] 16p13.11(15,399,818-16,183,616)x3.

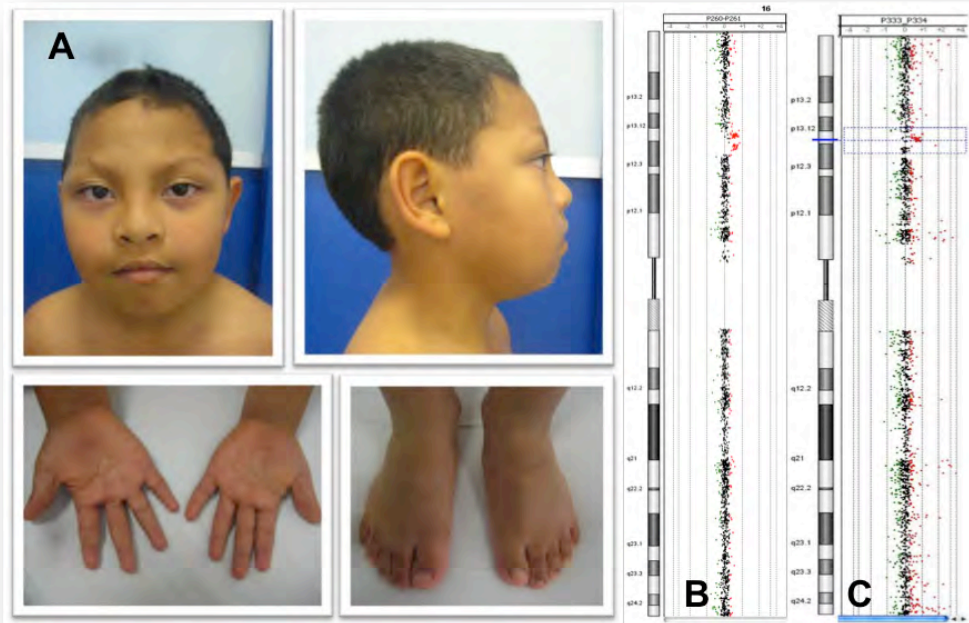


Figura 27A. Paciente 3 (F51): Dismorfias faciales, braquidactilia en ambas manos y discreta sindactilia en pies; **27B.** aCGH: 46,XY.arr[hg18] 16p13.11(15,399,818-16,183,616)x3 dn; **27C.** Paciente 4 (F70): aCGH con ambos padres; 46,XY.arr[hg18] 16p13.11(14 954 252-16,183,616)x3 pat

B. PACIENTE 4 (F70)

Paciente masculino de 6 años al momento del estudio, producto de gesta 4, madre de 26 años y padre de 18 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos. Embarazo con sangrado transvaginal en los 9 meses, USG al 9º mes que reporta RCIU. Se obtiene producto por vía vaginal con peso de 2,125gr, talla 45m, Apgar 7/8, tardó en respirar y presenta ictericia tratada con baños de sol; se hospitaliza durante 3 días por insuficiencia respiratoria e hipotermia. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico con $pc < 3$, metópica prominente, punta nasal amplio, cejas arqueadas, dacriostenosis de ojo derecho, columnela corta, boca en carpa, rafé medio en paladar blando, voz nasal, pabellón auricular izquierdo con pits, manos con pliegues aberrantes, dorso con mancha azulada. No contamos con fotos clínicas.

Dentro de los estudios realizados están USG renal con pielocalectasia leve bilateral, EO atrasada con relación a la cronológica, PEV con grave prolongación de latencia cortical, así como TAC cerebral, pruebas de función tiroidea (PFT), Tamiz metabólico, PEATC y cariotipo normales. No se logró realizar valoración por el servicio de Salud Mental. El estudio de microarreglos reveló la duplicación de 16p13.11 (Figura 27C), la cual se comparte con el papá [Resultado de FISH: 46,XY.ish dup(16)(p13.11p13.11)(NDE1-MYH11++). arr[hg18] 16p13.11(14,954,252-16,183,616)x3 pat.



GENES RELACIONADOS EN REGIÓN 16p13

De acuerdo a los puntos de ruptura de la deleción en ambos pacientes, se hizo búsqueda de los genes involucrados en la región en la base de datos UCSC Genome Browser. Los genes que probablemente estén en relación con el RM, trastorno del desarrollo y aprendizaje escolar de los pacientes es el *NDE1*, ya que está involucrado en el desarrollo de la corteza cerebral y del sistema nervioso, así como en la diferenciación celular. Así mismo, el gen *MYH11* está involucrado en el desarrollo de las fibras musculares cardíacas y contracción muscular, lo cual se podría asociar con la cardiopatía que cursa el paciente 3 (Tabla 23).

En la región de 16p13.11 existen 145 secuencias que codifican para miRNAs, así como 13 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en esta misma región. De todos estos, ninguno se relaciona con el fenotipo de ambos pacientes. Existen varios casos con RM reportados en la literatura que comparten la misma región (Cuadro 4), sin embargo, aún es controversial que las duplicaciones de esta región sean causante de RM, por lo que se propone que mas bien sean CNVs benignos⁵⁹, o CNVs con baja penetrancia⁶⁰. El cariotipo del papá del paciente 3 resultó 46,XY,inv(9)(p11;q13) 550-600 bandas y de la mamá resultó 46,XX 15 metafases 550 a 600 bandas, ambos normales, por lo que el asesoramiento sería un riesgo de recurrencia muy bajo para la pareja. En el caso de los padres del paciente 4, el riesgo de recurrencia puede llegar a ser hasta del 50% con penetrancia baja.

Tabla 21. Genes localizados en la región de 16p13.11 que podrían correlacionar con el fenotipo de los pacientes

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 16				
<i>NDE1</i>	Homo sapiens nudE nuclear distribution gene E homolog 1 (A. nidulans) (<i>NDE1</i>), transcript variant 1, mRNA	Distribución nuclear de proteína nudE homóloga 1	Unión de microtúbulo Unión de proteína	Diferenciación celular Desarrollo de corteza cerebral Desarrollo del sistema nervioso
<i>MYH11</i>	Homo sapiens myosin, heavy chain 11, smooth muscle (<i>MYH11</i>), transcript variant SM1B, mRNA	Miosina-11 isoforma SM1B	Unión ATP Unión de actina Unión de calmodulina Actividad motora Unión de nucleótido Componente estructural del músculo	Desarrollo de fibra muscular cardíaca Formación de la fibra elástica Contracción muscular Contracción del músculo liso

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr16%3A6292337-6994820>

**Cuadro 4.** Datos clínicos en pacientes con duplicación de la región 16p13.11

Datos clínicos	Paciente 3 (F51)	Paciente 4 (F70)	Tropeano et al
Discapacidad Intelectual	+	+	75.3%
Dismorfias	+	+	47.9%
Retraso del Lenguaje	+	+	45.4%
Problemas de aprendizaje	+	+	41.5%
Problemas de comportamiento o psiquiátricos	-*	-*	45.3%
Epilepsia	-	-	7.5%
Microcefalia	-	-	11.3%
Malformaciones congénitas	-	-	24.7%
Retraso motor	-	+	28.3%
Obesidad	-	-	13.2%+
Sutura metópica prominente	+	+	¿?

*Hasta el momento.

Tropeano M, et al. (2013) Male-Biased Autosomal Effect of 16p13.11 Copy Number Variation in Neurodevelopmental Disorders. PLoS ONE 8(4): e61365.

PACIENTE 5 (F64). Duplicación 22q11.23

Paciente femenino de 3 años de edad al momento del estudio, producto de gesta 1 de 2, madre de 20 años y padre de 28 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos. Sin antecedentes familiares de importancia. Embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 40 SDG por vía abdominal con peso de 3,100gr, talla 50cm, Apgar 8/9, respiración espontánea, sin complicaciones perinatales. A la EF con talla pc97, peso pc90, perímetro cefálico pc50, dolicocefalia, frente prominente, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, manos con pliegues aberrantes (Figura 28A).

Cuenta con TAC cerebral, cariotipo, tamiz metabólico y ampliado, PESS y EEG normales, PEATC con hipoacusia superficial en tonos altos bilateral, PEV con prolongación de la latencia del componente cortical bilateral. No contamos con valoración por Salud Mental. Los aCGH reportan 46,XX.array[hg18] 22q11.23(22,904,559-22,914,683)x3 mat (Figura 28B).

Al hacer la revisión en Genome Browser de la región duplicada, encontramos solamente 2 genes y 10 secuencias de miRNAs, pero ninguno se relaciona con el fenotipo de la paciente. Varias regiones, como la región 22q11, son consideradas como regiones inestables, así como regiones de baja penetrancia y expresividad variable.⁶¹ Las características clínicas de este síndrome de duplicación 22q11.2 son muy variables y van desde un individuo con características normales hasta pacientes con discapacidad intelectual (97%), retraso psicomotor (67%), retraso del crecimiento (63) e hipotonía (43%), incluso se ha reportado que la delección podría ser heredada de un progenitor sano⁶². lo cual explicaría que la duplicación también se encuentre en la madre sana. El riesgo de recurrencia máximo en esta familia sería del 50% con penetrancia baja.



Figura 28A. Paciente 5 (F64): Dismorfias faciales y manos con pliegues aberrantes; **28B.** aCGH: 46,XX.array[hg18] 22q11.23(22,904,559-22,914,683)x3 mat

PACIENTE 6 (F149). Duplicación Xp11.23

Paciente masculino de 11 años de edad al momento del estudio, producto de gesta 2, madre de 28 años y padre de 29 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos. Embarazo con preclampsia desde 7^º mes si tratamiento, cervicovaginitis durante los 9 meses, se obtiene por parto eutócico con peso de 3,200gr, talla 51cm, Apgar 8/9, tardó 5 minutos en respirar, resto negado. A la EF con talla en pc90, peso pc>97, perímetro cefálico 55cm, normocéfalo aunque aparente macrocefalia, obesidad generalizada diámetro biparietal estrecho, mejillas prominentes, fisuras palpebrales hacia abajo, epicanto interno, narinas antevertidas, hipoplasia de caninos, teletelia, pie cavo y crisis convulsivas (Figura 29A).

Cuenta con cariotipo, TAC cerebral, PFT y estudio de metilación para descartar Prader-Willi reportados normales. Se valoró por Salud Mental que reporta RM límite. El estudio de aCGH reveló 46,XY.array[hg18] Xp11.23(48,257,330-48,264,134)x3 dn (Figura 29B).

Al hacer la revisión en el Genome Browser, encontramos 17 secuencias de miRNAs y solamente el gen *PORCN* en toda la en la región Xp11.22, cuyas mutaciones se manifiestan como hipoplasia dérmica focal (HDF). Nuestro paciente no tiene datos clínicos de HDF y de acuerdo a lo descrito en la literatura, la mayoría de estas mutaciones producen haploinsuficiencia génica y aunque existen casos aislados con duplicaciones pequeñas dentro del gen, se sabe que estas terminan por no producir una proteína funcional. En OMIM existe el síndrome por duplicación de genes contiguos de Xp11.23p11.22 y nuestro paciente comparte con los datos clínicos, el RM leve-moderado, obesidad, escoliosis, timidez y pie plano⁶³. También existen algunos reportes de casos de duplicación Xp11 y con ellos comparte el RM leve⁶⁴.

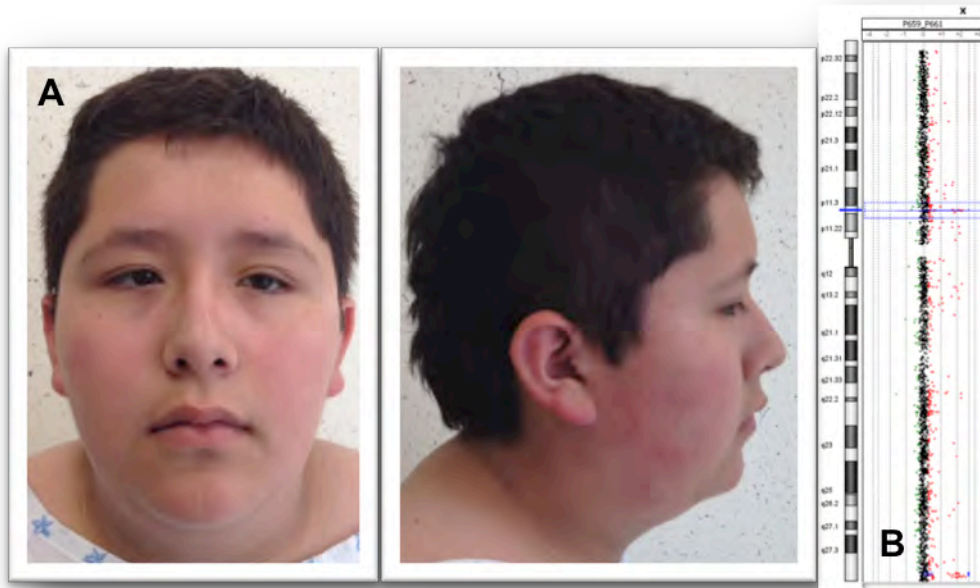


Figura 29A. Paciente 6 (F149): Dismorfias faciales; **29B.** aCGH: 46,XY.array[hg18] Xp11.23(48,257,330-48,264,134)x3 dn



Deleciones/Duplicaciones y Rearreglos Complejos

Cuadro 5. Pacientes positivos para deleciones/duplicaciones y rearrreglos complejos

	Familia	Región cromosómica	Inicio*	Final*	Tamaño	Alteración	Origen
DELECIÓN / DUPLICACIÓN							
1	F108	2q37.2-q37.3	235 502 985	242 690 037	7.2 Mb	Delección	¿?
		6p25.3-p25.1	115 426	5 820 634	5.7 Mb	Duplicación	
2	F111	3q28q29	190 368 558	199 324 736	9.0 Mb	Duplicación	materno
		18q22.1-q23	60 153 682	76 083 117	15.9 Mb	Delección	
3	F28	5p15.33-p15.2	204 737	9 268 425	9.1 Mb	Delección	materno
		10p15.3-p13	138 206	14 909 999	14.8 Mb	Duplicación	
4	F69	5p15.33-p14.3	204 737	20 085 527	19.9 Mb	Delección	de novo
		9p24.3-p22.1	261 257	18 671 089	18.5 Mb	Duplicación	
REARRREGLOS COMPLEJOS							
1	F82	6p24.3p23	10 319 669	14 152 870	3.83 Mb	Duplicación	de novo
		6p22.3	17 257 516	18 635 615	1.4 Mb	Duplicación	
		6p22.2p22.1	26 085 971	26 611 095	525 Kb	Duplicación	
		6p22.1	27 200 902	27 767 329	560 Kb	Duplicación	
2	F86	15q26.2q26.3	94 849 173	100 282 878	5.4 Mb	Delección	de novo
		15q26.2	92 599 432	94 783 264	2.2Mb	Duplicación	

*NCBI36/hg18 Assembly

DELECIONES/DUPLICACIONES

PACIENTE 1 (F108). Delección 2q37.2-q37.3/Duplicación 6p25.3-p25.1

Paciente masculino de 7 años de edad al momento del estudio, madre de 25 años y padre de 27 años al nacimiento, producto de gesta 2, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 40 SDG por parto eutócico con peso de 3,350gr, desconoce talla y Apgar, respira al nacer sin maniobras avanzadas. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico pc<3, braquicefalia, frente prominente, cabello de implantación anterior baja, cejas dispersas, puente nasal estrecho deprimido, filtrum poco marcado, labios delgados, muesca en parte posterior de lóbulos, cuello corto, tórax con aumento de diámetro anteroposterior, genitales con criptorquidia bilateral, escroto en chal, dorso con xifosis dorsolumbar y escoliosis, apéndice cutáneo presacro, extremidades superiores con pliegue transversal en mano izquierda, pads, inferiores con sobrelapamiento de 2o y 4o orfejos sobre 3o bilateral (Figura 30A).

Dentro de los estudios realizados cuenta con tamiz metabólico, IRM cerebral y cariotipo normales, TAC cerebral con probable hipoplasia de cuerpo calloso, radiografías de columna con cuerpos vertebrales ovoides, EEG con lentificación y actividad paroxística aislada en región occipital bilateral. No se logró obtener la valoración por Salud Mental. El estudio de

microarreglos de aCGH reportó 46,XY.arr[hg18] 2q37.2q37.3(235,502,985-242,690,037)x1,6p25.3p25.1(115,426-5,820,634)x3 (Figura 30B), el cual se validó por FISH. Al estudiar a los padres se encontró a la madre y el hermano sin la translocación balanceada, lo cual no descarta que el padre sea portador balanceado.

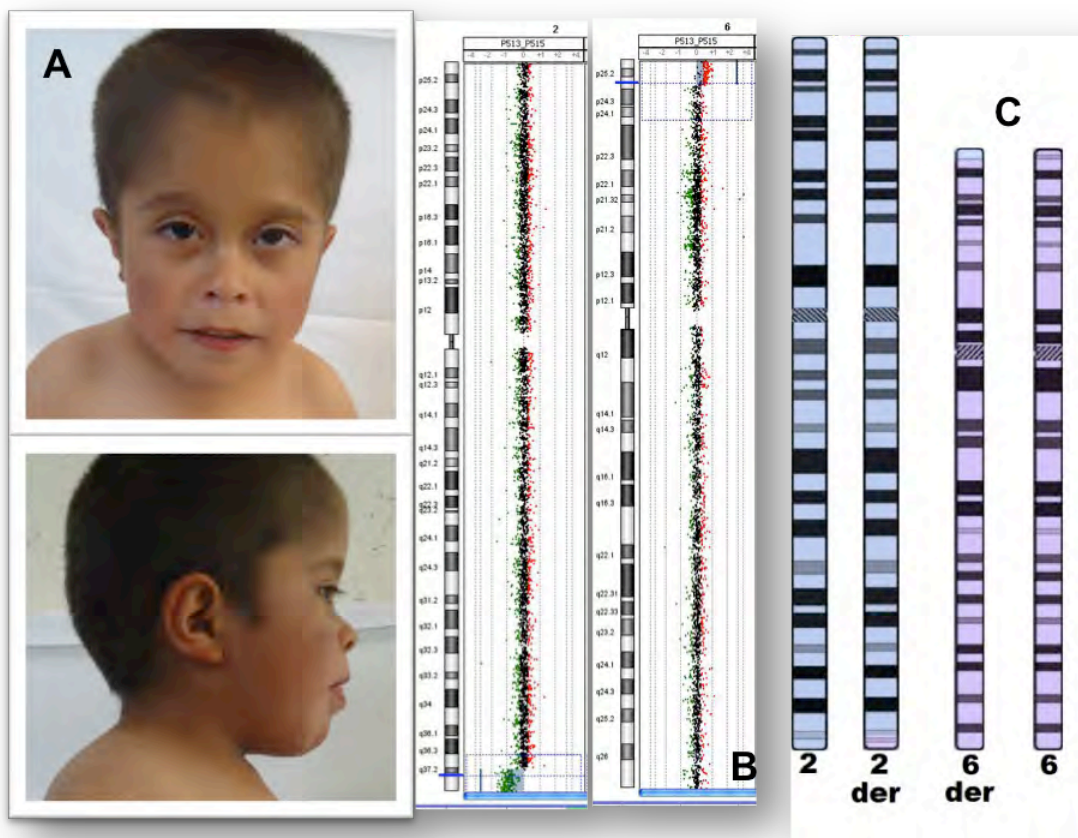


Figura 30A. Paciente 1 (F108): Dismorfias faciales; **30B.** aCGH y FISH: 46,XY,der(2)t(2;6)(q37.2;p25.1).ish der(2)t(2;6)(q37.2;p25.1)(ING5,D2HGDH,GAL3ST2,NEU4, PDCD1,C2orf85)x1;(FOXC1,GMDS)x3.arr 2q37.2q37.3(235,502,985-242,690,037)x1,6p25.3 p25.1(115,426-5,820,634)x3; **30C.** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados)

Al hacer la búsqueda de genes en la región **2q37.2q37.3**, encontramos varios genes relacionados con procesos de neurodesarrollo como *GBX2*, *HES6*, *HDAC4* y *BOK*, los cuales al tener una pérdida de información podrían correlacionar con el RM de nuestro paciente. De igual forma los genes *ASB1* y *BOK*, se asocian con proceso de desarrollo de genitales masculino y de gónadas masculinas, por lo que su pérdida se podría asociar con la criptorquidia y el escroto en chal. En la región **6p25.3p25.1** también encontramos genes relacionados con neurodesarrollo (*FOXC1*, *TUBB2A*, *TUBB2B*), un gen con desarrollo de genitales (*FOXF2*) y otro gen relacionado con desarrollo de sistema esquelético (*FOXC1*), sin embargo, la duplicación de estos no se ha reportado asociada con el fenotipo de nuestro paciente (Tabla 22).

**Tabla 22.** Genes localizados en la región de 2q37.2q37.3 y 6p25.3p25.1 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 2				
GBX2	Homo sapiens gastrulation brain homeobox 2 (GBX2), mRNA.	Proteína homeobox GBX2	Unión a DNA secuencia específica Actividad de factor de transcripción con unión a DNA secuencia específica	Desarrollo de sistema nervioso
HES6	Homo sapiens hairy and enhancer of split 6 (Drosophila) (HES6), transcript variant 2, mRNA.	Cofactor de transcripción HES-6 isoforma b	Unión a DNA Actividad de factor de transcripción con unión a DNA secuencia específica Actividad de cofactor de transcripción Factor de transcripción	Desarrollo de sistema nervioso
ASB1	Homo sapiens ankyrin repeat and SOCS box containing 1 (ASB1), mRNA.	Proteína 1 SOCS box y repetido de anquirina	Actividad de factor de transcripción con unión a proteínas Transductor de señales	Desarrollo genitales masculinos.
HDAC4	Homo sapiens histone deacetylase 4 (HDAC4), mRNA.	Desacetilasa de histonas 4	Desacetilasa de histonas	Albright Hereditary Osteodystrophy-Like Syndrome
BOK	Homo sapiens BCL2-related ovarian killer (BOK), mRNA.	Proteína ovarian-killer bcl2 relacionada	Unión al dominio BH Proteína de unión Actividad heterodimerización de proteínas	Desarrollo cerebral Desarrollo de gónadas masculinas
CROMOSOMA 6				
FOXF2	Homo sapiens forkhead box F2 (FOXF2), mRNA.	Proteína F2 forkhead box	Unión a DNA Unión a DNA doble hebra Unión a DNA secuencia específica Actividad de factor de transcripción con unión a DNA secuencia específica Unión a RNA pol II secuencia específica Unión factor de transcripción	Desarrollo genitales
FOXC1	Homo sapiens forkhead box C1 (FOXC1), mRNA.	Proteína C1 forkhead box	Unión a DNA Unión a DNA doble hebra Unión a DNA secuencia específica Actividad de factor de transcripción con unión a DNA secuencia específica Unión a RNA pol II secuencia específica Unión factor de transcripción	Desarrollo cerebral Desarrollo de sistema esquelético
TUBB2A	Homo sapiens tubulin, beta 2A class IIa (TUBB2A), mRNA.	Cadena beta 2A tubulina	Unión a GTP Actividad GTPasa	Diferenciación neuronal



			Unión a nucleótido, péptidos, proteína Actividad molécula estructural	
TUBB2B	Homo sapiens tubulin, beta 2B class IIB (TUBB2B), mRNA.	Cadena beta 2B tubulina	Unión a GTP Actividad GTPasa Unión a nucleótido, péptidos, proteína Actividad molécula estructural	Diferenciación neuronal

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr2%3A235502985-242690037;>

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr6%3A115426-5820634>

En la región **2q37.2q37.3** existen 1046 secuencias que codifican para miRNAs, así como 105 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en 2q. En la región **6p25.3p25.1** encontramos 467 secuencias de miRNAs y 96 miRNAs con genes blanco en 6p; ninguno se relaciona con el fenotipo del paciente. El **locus 2q37** es una de las regiones subteloméricas más comúnmente deletadas. El síndrome bien reconocido de “Síndrome de delección 2q37” o “Síndrome de Osteodistrofia Hereditaria de Albright-like”, se caracteriza por discapacidad intelectual o RM leve a moderado, braquimetafalangia de 3o a 5o dedos (>50%), talla baja, obesidad, hipotonía, dismorfias faciales, autismo (30%), hipermovilidad de articulaciones y escoliosis. Generalmente la delección se detecta por FISH y pocos casos son detectados por aCGH. Los rearrreglos entre el locus 2q37 y cualquier otra región, como en nuestro paciente son muy raros, ya que la mayoría son solo delecciones^{65,66}. Nuestro paciente presenta algunas dismorfias relacionadas con este síndrome, pero no es el fenotipo clásico. De acuerdo a lo reportado en la literatura, la duplicación en la **región 6p25** se ha asociado con hipoplasia de iris y anomalía de Axenfeld-Rieger, sin embargo, nuestro paciente no presta ninguno de estos datos clínicos⁶⁷.

PACIENTE 2 (F111). Duplicación 3q28q29/Delección 18q22.1-q23

Paciente masculino de 17 años de edad al momento del estudio, madre de 31 años y padre de 35 años al nacimiento, producto de gesta 3. Antecedente de hermana fallecida en la edad escolar con diagnóstico de dismorfología (mismas dismorfias que nuestro paciente). Embarazo normoevolutivo, se obtiene por parto vaginal a las 39 SDG con peso de 3,000gr, desconoce talla, Apgar 7/9, sin complicaciones perinatales, se egresa con diagnóstico de pie equino varo (PEV) bilateral. A la EF con talla pc<5, peso pc5, perímetro cefálico pc3, trigonocefalia, nevus flammeus en la frente, sutura metópica prominente, hipertelorismo, 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, manos con braquidactilia y manos con pliegues aberrantes, inferiores con PEV bilateral, braquidactilia, primer orjejo engatillado (Figura 31A).

De los estudios realizados cuenta con TAC cerebral y cariotipo normal. La valoración por Salud Mental reportó RM severo. Los aCGH informan el resultado de 46,XY.arr[hg18] 3q28q29(190,368,558-199,324,736)x3,18q22.1q23 (60,153,682-76,083,117)x1 mat (Figura 31B),



el cual se corrobora con FISH. Al estudiar a los padres se demuestra que la madre es portadora balanceada de la translocación entre los cromosomas 13 y 18: 46,XX,t(3;18)(q28;q22.1).

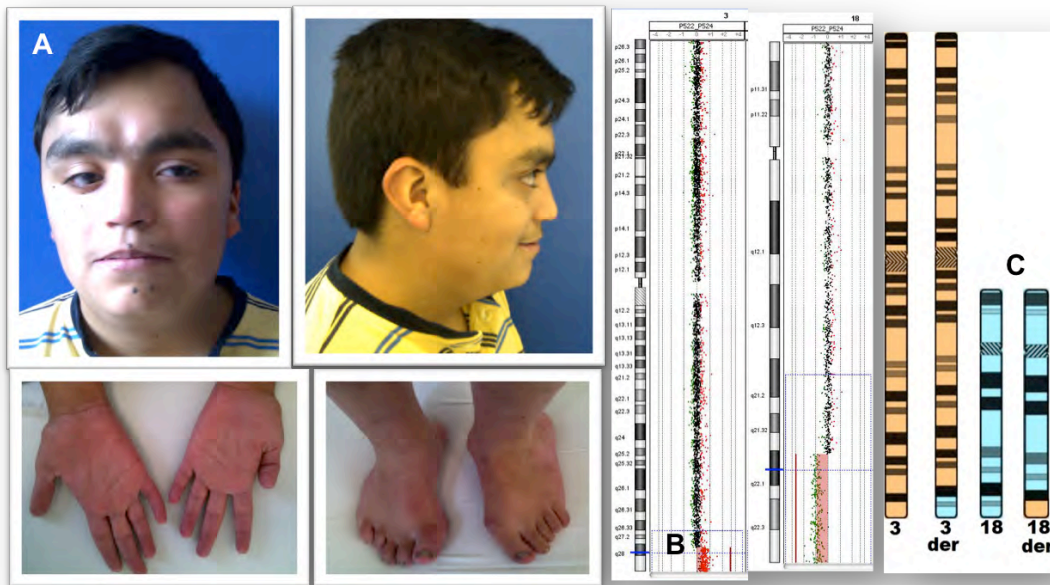


Figura 31A. Paciente 2 (F111): Dismorfias faciales, manos con braquidactilia y manos con pliegues aberrantes, pies con secuelas de PEV bilateral, braquidactilia ; **31B.** aCGH y FISH:

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,RFBA, ADNP2, LOC100130522,PARD6G)x1.arr 3q28q29(190,368,558-199,324,736)x3,18q22.1q23 (60,153,682-76,083,117)x1 mat; **31C.** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados)

Al hacer el análisis de los genes, en la región **3q28q29** duplicada, existen varios genes relacionadas con neurodesarrollo como *FGF12*, *HES1*, *APOD*, *FBXO45* y *BDH1*, así como el gen *TP63* cuyos procesos se involucran con el desarrollo de sistema esquelético, sin embargo, su relación con un fenotipo anormal es por haploinsuficiencia. El único gen en el cromosoma **18** que puede asociarse con RM del pacientes, es el gen *MBP*, ya que se asocia con desarrollo de sistema nervioso (Tabla 23).

La región **3q28q29** cuenta con 769 secuencias que codifican para miRNAs, así como 77 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en 3q. En **18q22.1q23** existen 458 secuencias de miRNAs y 121 miRNAs con genes blanco en 10p; de todos solo 1 podría correlacionar con el RM del paciente (Tabla 24). No hay casos reportados con esta translocación, ni casos con duplicación de la región 3q, sin embargo existe un reporte reciente de una familia con delección 18q23, en quienes las dismorfias faciales son muy variables y ninguna compartida con nuestro paciente, aunque el retraso del crecimiento, microcefalia, hipotonía, retraso del desarrollo o discapacidad intelectual, son los datos que comparten los casos previamente reportados con nuestro paciente⁶⁸.

**Tabla 23.** Genes localizados en la región de 3q28q29 y 18q22.1q23 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 3				
TP63	Homo sapiens tumor protein p63 (TP63), transcript variant 3, mRNA.	Tumor proteína 63 isoforma 3	Unión a DNA Unión a cromatina Unión a DNA dañado Unión de p53 Unión a DNA secuencia específica Actividad de factor de transcripción con unión a DNA secuencia específica	Interacción ectodermo y mesodermo Morfogénesis de extremidades embrionario Desarrollo de sistema esquelético
FGF12	Homo sapiens fibroblast growth factor 12 (FGF12), transcript variant 2, mRNA.	Factor de crecimiento de fibroblastos 12 isoforma 2	Factor de crecimiento Unión de heparina	Desarrollo de sistema nervioso
HES1	Homo sapiens hairy and enhancer of split 1, (Drosophila) (HES1), mRNA.	Factor de transcripción HES1	Unión a DNA Unión a N-box Unión a desacetilasa de histona Unión a proteínas Unión a DNA secuencia específica Actividad de factor de transcripción con unión a DNA secuencia específica	Desarrollo sistema nervioso central (midbrain)
APOD	Homo sapiens apolipoprotein D (APOD), mRNA.	Precursor de apolipoproteína D	¿?	Desarrollo cerebral
FBXO45	Homo sapiens F-box protein 45 (FBXO45), mRNA.	Proteína con dominio F-box/SPRY	Proteína de unión	Desarrollo de sistema nervioso
BDH1	Homo sapiens 3-hydroxybutyrate dehydrogenase, type 1 (BDH1), nuclear gene encoding mitochondrial protein, transcript variant 1, mRNA.	Precursor D-beta-hidroxiacetilacetato deshidrogenasa mitocondrial	Actividad deshidrogenasa 3-hidroxiacetilacetato Unión nucleótido Actividad oxidoreductasa Unión fosfolípidos	Desarrollo cerebral
CROMOSOMA 18				
MBP	Homo sapiens myelin basic protein (MBP), transcript variant 7, mRNA.	Golli-MBP isoforma 1	Constitución estructural de vaina de mielina	Desarrollo sistema nervioso

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr3%3A190368558-199324736;>

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr18%3A60153682-76083117>

**Tabla 24.** miRNAs en la región 3q28q29

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
has-mir-922	<i>LRP2</i>	2q24q31	Desarrollo de proscéfalo
	<i>SRRM4 (KIAA1853)</i>	12q24.23	Desarrollo de SNC
	<i>TNPO1</i>	5q13.2	Metabolismo celular (RNA, expresión génica)

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr3%3A190368558-199324736>

PACIENTE 3 (F28). Delección 5p15.33p15.2/Duplicación 10p15.3p13

Paciente masculino de 8 años de edad al momento del estudio, madre de 33 años y padre de 40 años al nacimiento, sanos, no consanguíneos, producto de gesta 4. Antecedentes heredofamiliares sin importancia para el padecimiento actual. Embarazo normoevolutivo, movimientos fetales disminuidos, 2 USG normales, obtenido por cesárea por presentación pélvica a las 37 SDG, con peso de 2,800grs, talla 48cm, Apgar 7/8, sin maniobras avanzadas de reanimación, pero hospitalizado durante 2 días por presentar hipoglucemias y crisis convulsivas; egresado posteriormente como sano. A la EF con peso en pc 5, talla pc25 perímetro cefálico en <pc3, occipital plano, cara alargada, estrabismo divergentes bilateral, nariz prominente, boca en carpa, labios delgados, pabellones auriculares de implantación baja, grandes con hélix desdoblado, cuello corto, genitales no se palpa testículo derecho, extremidades hipotónicas, manos con pads y manos con pliegues aberrantes, pies con hallux valgus y dedos en garra con braquidactilia (Figura 32A).

Cuenta con USG transfontanelar normal, TAC con probable microgiria y paquigiria, PEATC con hipoacusia severa bilateral de predominio izquierdo para tonos agudos, PES con severa dispersión de respuesta cortical bilateral, USG renal normal y testicular con testículos en tercio proximal de canales inguinales pequeños para edad de paciente, cariotipo en sangre periférica 46, XY normal y aCGH 46,XY.arr[hg18] 5p15.33p15.2(204,737-9,268,425)x1,10p15.3p13(138,206-14,909,999)x3 mat (Figura 32B y 32C). La alteración se corroboró por FISH y se demostró que la madre es portadora de la translocación balanceada 46,XX,t(5;10)(p12.2;p13). No se logró realizar la valoración de Salud Mental.

En la búsqueda de genes localizados en el **cromosoma 5**, algunos están relacionadas con neurodesarrollo como *SDHA* y *SEMA5A*, los cuales pudieran asociarse con el retraso psicomotor, microcefalia, microgiria y paquigiria presentes en nuestro paciente; además se encontraron los genes *TRIP13* y *SDR5A*, los cuales se asocian con procesos biológicos como la espermatogénesis y desarrollo de genitales y de gónadas en varones, lo que a su vez puedan estar relacionados con la criptorquidia del paciente. Con respecto al **cromosoma 10** encontramos a dos genes involucrados en el desarrollo gonadal masculino *AKR1C3* y *GATA3*, los cuales pueden tener relación con la criptorquidia, *GATA3* también participa en el desarrollo de pabellones auriculares, el cual podría correlacionar con los pabellones auriculares de implantación baja, grandes y prominentes; y finalmente los genes *PRKCCQ* y *CAMK1D* que se asocian con neurodesarrollo podrían correlacionar con el RM de nuestro paciente (Tabla 25).

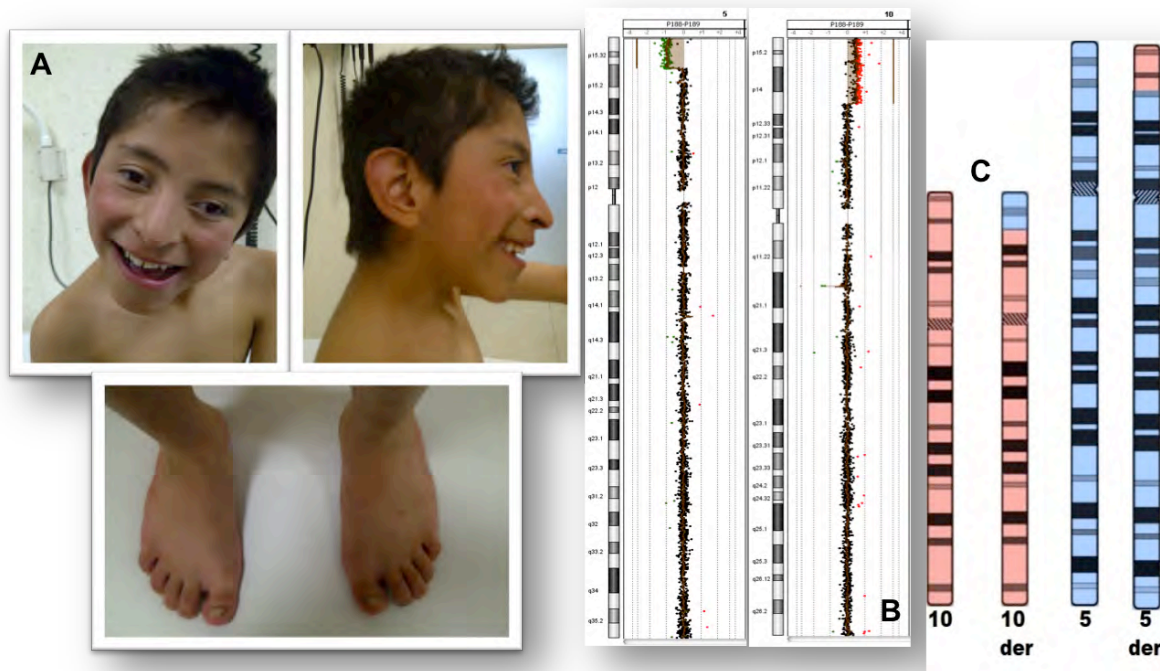


Figura 32A. Paciente 3 (F28): Dismorfias faciales, hallux valgus bilateral y dedos en garra; **32B.** aCGH con FISH: 46,XY,der(5)t(5;10)(p15.2;p13)mat.ish der(5)t(5;10) (PDCD6,AHRR,C5orf55,EXOC3, PP7080,SLC9A3)x1;(ZMYND11,DIP2C)x3.arr 5p15.33p15.2(204,737-9,268,425)x1, 10p15.3p13(138,206-14,909,999)x3 mat; **32C.** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados).

En la región **5p15.33p15.2** existen 526 secuencias que codifican para miRNAs, así como 52 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en 5p. En la región **10p15.3p13** encontramos 957 secuencias de miRNAs y 227 miRNAs con genes blanco en 10p; ninguno se relaciona con el fenotipo del paciente. De los datos clínicos que comparte nuestro paciente con los casos de delección 5p reportados en la literatura son microcefalia y pabellones auriculares prominentes; y con los casos reportados de duplicación 10p son también microcefalia, retraso psicomotor, pabellones de implantación baja⁶⁹.

Tabla 25. Genes localizados en la región de 5p15.33p15.2 y 10p15.3p13 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 5				
SDHA	Homo sapiens succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp) (SDHA), nuclear gene	Subunidad mitocondrial succinato dehidrogenasa	Actividad de cargador de electrones Unión de dinucleótidos de adenina flavina	Desarrollo de SNC



	encoding mitochondrial protein, mRNA	[ubiquinona] flavoproteína	Unión de proteínas Actividad succinato deshidrogenasa (ubiquitinona) Contribuye a la actividad succinato deshidrogenasa	
TRIP13	Homo sapiens thyroid hormone receptor interactor 13 (TRIP13), transcript variant 1, mRNA	Proteína de unión homóloga isoforma 1, checkpoint en paquiteno	Unión de ATO Unión proteína idéntica Actividad trifosfato-nucleósido Unión nucleótido Unión proteínas Actividad de cofactor de transcripción	Desarrollo espermátides Espermatogénesis
SDR5A1	Homo sapiens steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 1 (3-oxo-5 alpha-steroid delta 4-dehydrogenase alpha 1) (SRD5A1), mRNA.	3-oxo-5-alfa-esteroide 4-dehidrogenasa 1	Actividad 3-oxo-5-alfa-esteroide 4-dehidrogenasa Unión NADPH Unión de amidas Actividad cargadora de electrones Actividad oxirreductasa, actuando en los grupos donadores CH-CH	Desarrollo de corteza cerebral Desarrollo genitales femeninos y masculinos. Desarrollo hipocampo, hipotálamo
SEMA5A	Homo sapiens sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5A (SEMA5A), mRNA.	Dominio citoplásmico corto (semaforina) 5A (SEMA5A) mRNA	Actividad receptor guía axonal Receptor	Guía axonal Desarrollo de SNC
CROMOSOMA 10				
AKR1C3	Homo sapiens aldo-keto reductase family 1, member C3 (3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type II) (AKR1C3), transcript variant 3, mRNA.	Familia 1 miembro C3 isoforma 3, aldo-quetona reductasa	Actividad 15-hidroxi prostaglandina-D deshidrogenasa (NADP+) Actividad oxirreductasa aditol:NADO-1 Actividad androsterona deshidrogenasa Actividad delta4-3-oxoesteroide 5beta-reductasa Actividad dihidrotestosterona 17-beta-dehidrogenasa Actividad geranilgeranil reductasa Actividad indanol deshidrogenasa Actividad ketoreductasa Actividad ketoesteroide monooxigenasa Actividad oxirreductasa Actividad fenantrene 9-10 monooxigenasa Actividad prostaglandina F Actividad retinol deshidrogenasa Actividad testosterona 17-beta-dehidrogenasa	Desarrollo gonadal masculino
PRKCQ	Homo sapiens protein kinase	Proteína cinasa C	Unión de ATP	Guía axonal



	C, theta (PRKCQ), transcript variant 2, mRNA	teta tipo isoforma 2	Unión de metales Unión de nucleótidos Unión de proteínas Actividad proteína cinasa C Actividad proteína serina/treonina cinasa	Diferenciación neuronal
GATA3	Homo sapiens GATA binding protein 3 (GATA3), transcript variant 2, mRNA.	Transactivador células T específico factor GATA-3 isoforma 2	Unión DNA, E-box, HMG box Promotor proximal core de unión a DNA secuencia específica Unión metales Actividad de factor de transcripción Unión proteínas Transcripción coactivadora, unión factores, unión DNA región regulatoria, DNA secuencia específica reg regulatoria, unión zinc	Desarrollo pabellones, gónadas masculinas, Desarrollo de sistema nervioso simpático
CAMK1D	Homo sapiens calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID (CAMK1D), transcript variant 2, mRNA	Protein cinasa calcio-calmodulina dependiente tipo 1D isoforma 2	Unión a ATP Unión calmodulina Actividad proteína cinasa dependiente de calmodulina Unión nucleótidos	Desarrollo de sistema nervioso

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr5%3A204737-9268425;>

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr10%3A138206-14909999>

PACIENTE 4 (F69). Deleción 5p15.33p14.3/Duplicación 9p24.3-p22.1

Paciente masculino de 7 años de edad al momento del estudio, madre de 30 años y padre de 31 años al nacimiento, producto de gesta 1, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Embarazo con control prenatal regular, movimientos fetales disminuidos, detectados desde 4º mes, cursó con amenaza de aborto al 2º mes secundario a infección vaginal y de vías urinarias, tratada con óvulos no especificados; 2 USGs, el último con RCIU. Obtenido por parto eutócico a las 40 SDG, presentación cefálica, con peso de 2,175 gr, talla y Apgar desconocidos, no lloró ni respiró al nacer, requirió oxígeno suplementario y se hospitalizó por 20 días. A la EF con peso, talla y perímetro cefálico en 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, hipertonia axial, extremidades superiores con uñas hipoplásicas y clinodactilia de 5to dedo bilateral, pliegue transversal bilateral, genitales no se palpan testículos en bolsas escrotales (Figura 33A).

Dentro de los estudios realizados cuenta con TAC cerebral, cariotipo, PFT, ecocardiograma normales, así como USG renal con ectopia renal cruzada izquierda y riñón ectópico fusionado izquierdo, PEATC con hipoacusia severa derecha para tonos altos, hipoacusia media para tonos altos izquierda y USG abdominal con criptorquidia bilateral. La valoración de Salud Mental reporta RM profundo. El estudio de aCGH con la validación con FISH reporta 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 33B y 33C). En este paciente no se encontró ningún rearrreglo cromosómico en los padres, por lo que se pudiera considerar como un caso *de novo*, aunque no podemos descartar la posibilidad de mosaico germinal en alguno de los progenitores o incluso, la posibilidad de no-paternidad, situación que no se buscó en la familia, ya que no es parte del proyecto.

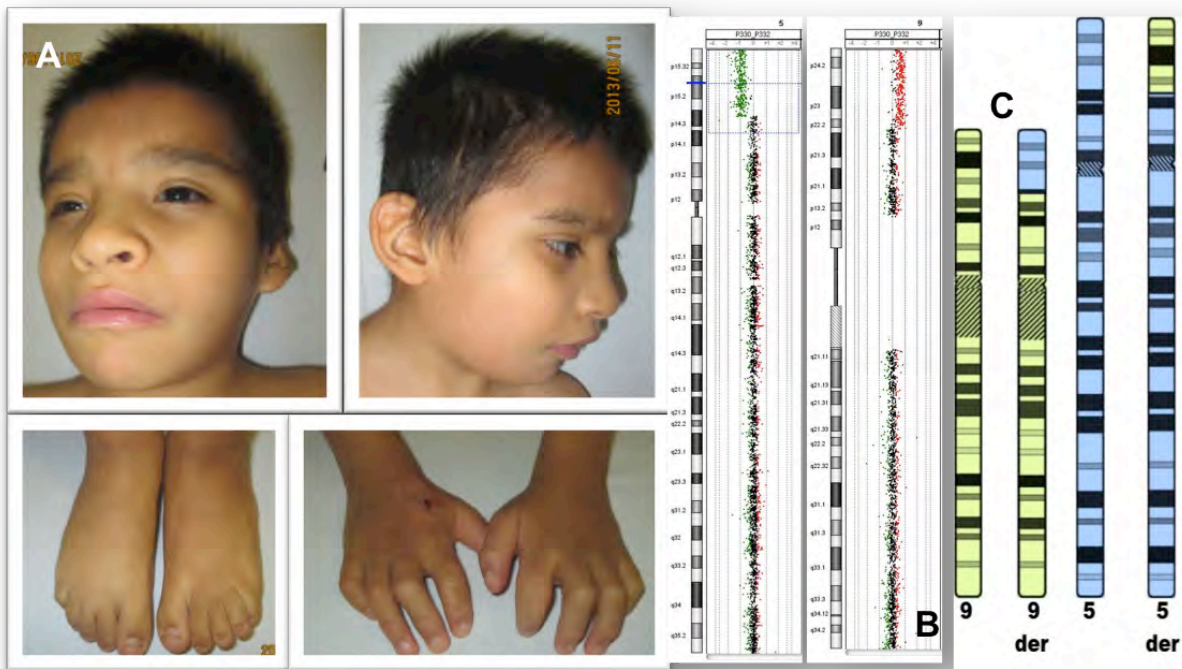


Figura 33A. Paciente 4 (F69): Dismorfias faciales, pies con hipoplasia ungueal, manos con clinodactilia de 5º dedo; **33B.** aCGH y FISH: 46,XY,der(5)t(5;9)(p14.3;p22.1).ish der(5)t(5;9) (PCDC6,AHRR, C5orf55,EXOC3,PP7080,SLC9A3)x1;(C9orf66,DOCK8,KANK1)x3.arr 9p24.3p22.1(261,257-18,671,089)x3,5p15.33p14.3(204,737-20,085,527)x1; **33C.** Ideograma que muestra el par de cromosomas (normales y translocados).

Dentro de los genes localizados en el **cromosoma 5** encontramos varios asociados con neurodesarrollo, desarrollo de sistema nervioso central como como *SDHA* y *SEMA5A* los cuales pudieran correlacionar con el RM del paciente, así como genes asociados con desarrollo gonadal y espermatogénesis como *TRIP13*, *BASP1* y *SDR5A* lo que se relaciona con la criptorquidia del paciente, así como el gen *ANKH* que se asocia a desarrollo de sistema esquelético lo que se podría asociar con la braquidactilia y clinodactilia del paciente. En el **cromosoma 9** encontramos también genes relacionados con neurodesarrollo (*SMARCA*, *VLDLR*, *NFIB*, *SH3GL2*) y genes relacionados con desarrollo de gónadas masculinas (*DMRT1*, *DMRT3*, *DMRT2*, *INSL6*), sin embargo, no encontramos en la literatura que su duplicación justifique el fenotipo del paciente (Tabla 26).

**Tabla 26.** Genes localizados en la región de 5p15.33p14.3 y 9p24.3p22.1 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 5				
SDHA	Homo sapiens succinate dehydrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp) (SDHA), nuclear gene encoding variante vial variante, mRNA	Subunidad mitocondrial succinato dehidrogenasa [ubiquinona] flavoproteína	Actividad de cargador de electrones Unión de dinucleótidos de adenina flavina Unión de proteínas Actividad succinato deshidrogenasa (ubiquitinona) Contribuye a la actividad succinato deshidrogenasa	Desarrollo de SNC
TRIP13	Homo sapiens thyroid hormone receptor interactor 13 (TRIP13), transcript variante 1, mRNA	Proteína de unión homóloga isoforma 1, checkpoint en paquiteno	Unión de ATO Unión proteína idéntica Actividad trifosfato-nucleósido Unión nucleótido Unión proteínas Actividad de cofactor de transcripción	Desarrollo espermátides Espermatogénesis
SDR5A1	Homo sapiens steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 1 (3-oxo-5 alpha-steroid delta 4-dehydrogenase alpha 1) (SRD5A1), mRNA.	3-oxo-5-alfa-esteroide 4-dehidrogenasa 1	Actividad 3-oxo-5-alfa-esteroide 4-dehidrogenasa Unión NADPH Unión de amidas Actividad cargadora de electrones Actividad oxirreductasa, actuando en los grupos donadores CH-CH	Desarrollo de corteza cerebral Desarrollo genitales femeninos y masculinos. Desarrollo hipocampo, hipotálamo
SEMA5A	Homo sapiens sema domain, seven thrombospondin repeats (type 1 and type 1-like), transmembrane domain and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 5ª (SEMA5A), mRNA.	Dominio citoplásmico corto (semaforina) 5ª (SEMA5A) mRNA	Actividad receptor guía axonal Receptor	Guía axonal Desarrollo de SNC
ANKH	Homo sapiens ankylosis, progressive homolog (mouse) (ANKH), mRNA.	Proteína homóloga de anquilosis progresiva	Actividad transportadora transmembranal de fosfatos y difosfatos inorgánicos	Desarrollo de sistema esquelético
BASP1	Homo sapiens brain abundant, membrane attached signal protein 1 (BASP1), mRNA.	Proteína soluble cerebral	Proteína de unión Proteína específica de unión Actividad corepresora transcripción Unión a DNA regulador de transcripción	Desarrollo gónadas masculinas
CROMOSOMA 9				
DMRT1	Homo sapiens doublesex and mab-3 related transcription	Factor 1 de transcripción mab-3-	Unión a iones metales Unión a DNA secuencia específica	Desarrollo gonadal masculino



	factor 1 (DMRT1), mRNA	relacionado y doblesexo	Actividad de factor de transcripción secuencia específica	Diferenciación sexual Determinación sexual
DMRT3	Homo sapiens doublesex and mab-3 related transcription factor 3 (DMRT3), mRNA	Factor 3 de transcripción mab-3-relacionado y doblesexo	Unión a DNA Unión a iones metales Unión a DNA secuencia específica	Diferenciación sexual
DMRT2	Homo sapiens doublesex and mab-3 related transcription factor 2 (DMRT2), mRNA	Factor 2 de transcripción mab-3-relacionado y doblesexo	Unión a iones metales Unión a DNA secuencia específica Actividad de factor de transcripción secuencia específica	Desarrollo gonadal masculino Diferenciación sexual Determinación sexual
SMARCA	Homo sapiens SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2 (SMARCA2), transcript variant 2, mRNA	Probable activador global de transcripción SNF2L2 isoform b	Proteína de unión	Desarrollo de sistema nervioso
VLDLR	Homo sapiens very low density lipoprotein receptor (VLDLR), transcript variant 1, mRNA	Receptor de lipoproteína de muy baja densidad isoforma a	Apolipoproteína	Desarrollo de sistema nervioso Desarrollo de corteza cerebral
INSL6	Homo sapiens insulin-like 6 (INSL6), mRNA.	Precursor insulina like-6	Actividad hormonal	Desarrollo gónadas masculinas
NFIB	Homo sapiens nuclear factor I/B (NFIB), transcript variant 2, mRNA.	Isoforma 2, factor nuclear IB	Unión a DNA Unión de RNA pol II DNA secuencia específica Actividad correpresora de RNA pol II Unión a DNA doble hebra Actividad de factor de transcripción de RNA pol II secuencia específica	Desarrollo de sistema nervioso central (forebrain & hindbrain)
SH3GL2	Homo sapiens SH3-domain GRB2-like 2 (SH3GL2), mRNA.	Endofilina A1	Unión a proteína idéntica Unión de lípidos Proteína de unión	Desarrollo de sistema nervioso central

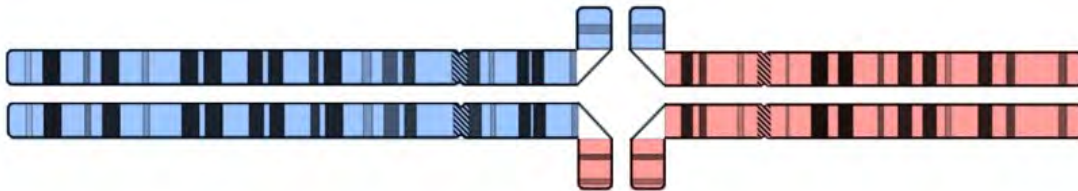
<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr9%3A261257-18671089;>
<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr5%3A204737-20085527>

En la región **5p15.33p14.3** existen 952 secuencias que codifican para miRNAs, así como 118 miRNAs cuyos blancos son genes localizados en 5p. De igual forma, en **9p24.3p22.1** existen 1025 secuencias de miRNAs y 346 miRNAs cuyos genes blancos están en 9p; ninguno se relaciona con el fenotipo del paciente. Sabemos que los pacientes con delección 5p terminal tienen un fenotipo bien identificado de síndrome de Cri-Du-Chat y nuestro paciente comparte algunas dismorfias, sin embargo, aunque el fenotipo está modificado. No hay casos de duplicación de 9p reportados.

**ASESORAMIENTO GENÉTICO PARA LOS PORTADORES BALANCEADOS.**

Las diferentes formas de estimar riesgos en portadores balanceados de translocaciones recíprocas permiten predecir probables patrones de segregación, descendencia anormal, abortos espontáneos y muertes fetales/neonatales. Todas pueden realizarse mediante un análisis directo o indirecto que, de forma general, depende de determinar los puntos de ruptura y construir una cruz de paquitenio (Figura 34), hacer una buena historia clínica y determinar la longitud de los cromosomas involucrados, analizar si el producto con el desbalance más pequeño y si los productos de la segregación 3:1 son viables. Esto permite clasificar el riesgo de desbalances viables en alguno de los grupos de riesgo desde <0.5%, 0.5-1%, 1-5%, 5-10% hasta >10%⁷⁰.

En cuanto al asesoramiento genético de las familias 2 y 3 (F28, F111,) se calcularon los riesgos de recurrencia con base en la cruz de paquitenio que se forma con los cromosomas del progenitor portador balanceado, que en ambos casos fue la mamá. En este caso, mostramos el ejemplo de la F28 (Figura 34). Al hacer la cruz de paquitenio de las familias, la segregación fue la Adyacente I y considerando todas las posibles segregaciones se obtuvo que el riesgo real de tener un hijo sano NO portador sería 1/11 (9.1%) y el riesgo empírico será 1/4 (25%) (Tabla 27).

Figura 34. Cruz de Paquitenio entre los cromosomas 5 y 10**Tabla 27.** Posibles gametos y riesgos de recurrencia para los padres del paciente (F28) .

Tipo de segregación	Desbalances	Resultado
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 5pter 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



REARREGLOS COMPLEJOS

PACIENTE 1 (F82). Duplicación 6p24.3p23, 6p22.3, 6p22.1

Paciente femenina de 5 años de edad al momento del estudio, madre de 34 años y padre de 47 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos, producto de gesta 3, hermana con delección 22q13, y antecedente de un aborto espontáneo. Cursó con embarazo con control prenatal desde el 3er mes, se realizó 8 USG gineco-obstétricos reportados normales, presentó amenaza de parto tratada con medicamentos. Obtenida a las 39 SDG se obtiene por cesárea por miomatosis uterina, con peso de 3,100gr, talla 49cm, Apgar 4/9, sin llanto ni respiración espontáneos, probable aspiración de líquido meconial. A la EF con peso en pc25, talla pc10, perímetro cefálico pc50, normocéfalo, occipital plano, frente amplia y prominente, cejas difusas, epicanto inverso bilateral, telecanto, puente nasal ancho, columnela corta, filtrum poco marcado, cavidad oral con paladar hendido, implantación baja de cabello, pecho escavado, tórax ancho, manos con manos pliegues aberrantes (Figura 35A).

Cuenta con USG renal, IRM cerebral y cariotipo normales, PEATC con hipoacusia bilateral. La valoración de Salud Mental reportó RM moderado. El estudio de microarreglos con resultado 46,XX.arr[hg18] 6p24.3p23(10,319,669-14,152,870)x3, 6p22.3(17,257,516-18,635,615)x3, 6p22.1(26,085,971-26,611,095)x3, 6p22.1(27,200,902-27,767,329)x3 dn (Figura 35B).



Figura 35A. Paciente 1 (F82): Dismorfias faciales, manos con pliegues aberrantes; **35B.** aCGH: 46,XX.arr[hg18] 6p24.3p23(10,319,669-14,152,870)x3, 6p22.3(17,257,516-18,635,615)x3, 6p22.2p22.1(26,085,971-26,611,095)x3, 6p22.1(27,200,902-27,767,329)x3 dn



Al analizar las regiones duplicadas, encontramos a los genes *RANBP9* y *CAP2* cuyo proceso de guía axonal podría asociarse con neurodesarrollo, lo cual a su vez podría correlacionar con el RM de nuestra paciente, así mismo, el gen *TFAP2A*, se asocia con morfogénesis de oído interno y desarrollo de paladar, lo cual se relaciona con la hipoacusia y el paladar hendido de nuestra paciente (Tabla 28).

Cada región cuenta con miRNAs diferentes: a) la región 6p24.3p23 cuenta con 290 secuencias de miRNAs, así como 66 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esta región; b) la región 6p22.3 cuenta con 124 secuencias de miRNAs, así como 57 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esta región; c) la región 6p22.2p22.1 cuenta con 307 secuencias de miRNAs, así como 3 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esta región; d) la región 6p22.1 cuenta con 90 secuencias de miRNAs, así como ningún miRNA cuyos genes blanco se encuentran en esta región. De todos estos, ninguno se relaciona con el fenotipo de la paciente.

De lo reportado en la literatura, existen algunos casos que comparten las regiones, de forma aislada, con la paciente, pero no comparten ni genes ni datos clínicos.^{71,72,73} Ambos padres cuentan con cariotipo de alta resolución normal, por lo que a pesar de contar con otra hija con una microdelección, no encontramos asociación entre ambos casos y con estos resultados hasta el momento se puede considerar como un segundo evento *de novo*.

Tabla 28. Genes localizados en la región de 6p24.3p23, 6p22.3, 6p22.2p22.1 y 6p22.1 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 6p24.3p23				
TFAP2A	Homo sapiens transcription factor AP-2 alpha (activating enhancer binding protein 2 alpha) (TFAP2A), transcript variant 1, mRNA.	Factor de transcripción AP-2-alfa isoforma 1	Unión a DNA secuencia específica de la RNA pol II Unión a cromatina, a DNA secuencia específica Proteína de unión Actividad de dimerización y homodimerización de proteínas Coactivador de transcripción Unión a DNA en región regulatoria de transcripción	Morfogénesis de oído interno Desarrollo de paladar
RANBP9	Homo sapiens RAN binding protein 9 (RANBP9), mRNA.	Proteína 9 unión-ran	Unión GTPasa Ran Unión a enzimas Unión a proteínas	Guía axonal
CROMOSOMA 6p22.3				
CAP2	Homo sapiens CAP, adenylate cyclase-associated protein, 2 (yeast) (CAP2), mRNA.	Proteína 2 adenilil ciclasa-asociada	Unión a actina Unión a proteína	Guía axonal Morfogénesis celular
HIST1H1-4	FAMILIA DE HISTONAS H1-4			

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr6%3A10319669-14152870;>

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr6%3A17257516-18635615>



PACIENTE 2 (F86). Delección 15q26.2q26.3, duplicación 15q26.2

Paciente masculino de 17 años de edad al momento del estudio, madre de 28 años y padre de 30 años al nacimiento, sanos y no consanguíneos, producto de gesta 2, un hermano sano, sin antecedentes familiares de importancia. Embarazo normoevolutivo, se obtiene a las 40 SDG por vía abdominal con peso de 2,150gr, talla 45cm, sin complicaciones perinatales. A la EF con talla pc<3, peso pc10-25, perímetro cefálico pc<3, desproporción cráneo-cara, facies triangular, ojos pequeños y profundos, boca en carpa, filtrum corto, pabellones auriculares displásicos y pequeños, hipospadias y criptorquidia bilateral, extremidades superiores con limitación a la prono-supinación, manos con pulgares hipoplásicos con limitación a la extensión, hipotrofia tenar, pies con clinodactilia del 5º dedo bilateral, dorso con escoliosis lumbar (Figura 36A).

Cuenta con TAC cerebral, cariotipo y aberraciones cromosómicas, así como ecocardiograma normales. La valoración de Salud Mental reportó RM moderado. Los aCGH reportan 46,XY.arr[hg18] 15q26.2q26.3(94,849,173-100,282,878)x1,15q26.2(92,599,432-94,783,264)x3 dn (Figura 36B).

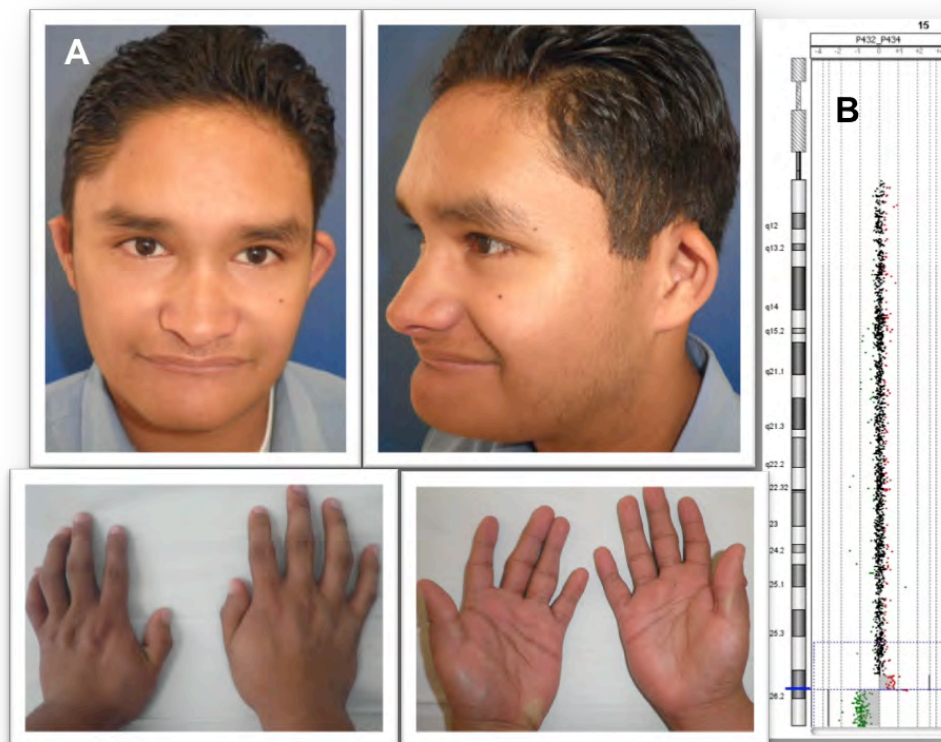


Figura 36A. Paciente 2 (F86) Dismorfias faciales, manos con pulgares hipoplásicos con limitación a la extensión, hipotrofia tenar; **36B.** aCGH: 46,XY.arr[hg18] 15q26.2q26.3(94,849,173-100,282,878)x1,15q26.2(92,599,432-94,783,264)x3 dn



Al hacer el análisis de la región implicada, encontramos 2 genes deletados asociados con neurodesarrollo (*IGFR1*, *MEF2A*) y uno con doble dosis (*NR2F2*), de igual manera el gen *IGFR1* también se relaciona con la determinación sexual masculina y al estar perdido podría correlacionar con el hipospadias y la criptorquidia que presentó el paciente (Tabla 29).

Tabla 29. Genes localizados en la región de 15q26.2q26.3 y 15q26.2 que podrían correlacionar con el fenotipo del paciente

Genes	Descripción	Producto	Función	Proceso
CROMOSOMA 15q26.2q26.3				
<i>IGFR1</i>	Homo sapiens insulin-like growth factor 1 receptor (<i>IGF1R</i>), mRNA.	Precursor del receptor del factor de crecimiento insulina-like 1	Unión a ATP Unión a proteína idéntica Unión a insulina, receptor de insulina, factor de crecimiento insulina like-1, receptor de IGF1, nucleótidos, PI3-cinasa Actividad proteína cinasa tirosina Actividad de receptor	Axonogénesis Desarrollo cerebral Determinación sexual masculina
<i>MEF2A</i>	Homo sapiens myocyte enhancer factor 2A (<i>MEF2A</i>), transcript variant 1, mRNA.	Factor 2 ^º enhacer miosito-específico isoforma 1	Unión a RNA pol II secuencia específica, coactivador y factor de unión Unión a SMAD, factores de transcripción, cromatina, acetiltransferasa de histona Unión de proteínas Actividad hererodimerización Unión a DNA secuencia específi	Morfogénesis de dendritas Desarrollo de sistema nervioso
CROMOSOMA 15q26.2				
<i>NR2F2</i>	Homo sapiens nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2 (<i>NR2F2</i>), transcript variant 2, mRNA.	Factor de transcripción COUP 2 isoforma b	Unión a secuencia específica Unión proteína Actividad de homodimerización Unión de ácido retinoico Unión a DNA sec específica Actividad receptor de hormonas esteroides, correceptor de transcripción Unión iones de zinc	Desarrollo cerebral (forebrain)

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr15%3A94849173-100282878;>

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr15%3A92599432-94783264>



En la región **15q26.2q26.3** encontramos 1057 secuencias de miRNAs y 83 miRNAs cuyos genes blanco se encuentran en esta región de los cuales ninguno se relaciona con el fenotipo de nuestro paciente. En la región **15q26.2** que está duplicada, encontramos 15 miRNAs cuyos genes blanco están en esta región y 58 secuencias de miRNAs; de estos últimos el miRNA1469 tiene un gen blanco cuyos procesos se relacionan con neurodesarrollo y al estar sobreexpresado podría correlacionar con el RM del paciente (Tabla 32). De acuerdo a lo reportado en la literatura, la haploinsuficiencia del gen *IGFR1* no se relaciona con un fenotipo característico, pero si con talla baja, la cual está presente en nuestro paciente⁷⁴. En cuanto a la duplicación, existe un reporte de un caso detectado prenatalmente con craneosinostosis y sobrecrecimiento, datos no presentes en nuestro paciente⁷⁵. Por el tipo de rearrreglo, se pensó en que alguno de los padres podrían ser portadores balanceados de una inv(15q26), sin embargo en ambos se determinó que no cuentan con ningún rearrreglo de este tipo mediante cariotipo de alta resolución, por lo que se asesoró como muy probable evento *de novo*, sin descartar la posibilidad de un mosaico germinal.

Tabla 32. miRNAs en la región 15q26.2

miRNA	Gen blanco	Loci	Proceso
has-mir-1469	BAIAP3	16p13.3	Unión a proteínas G
	FEZF2	3p14.2	Guía axonal, migración interneuronal de corteza cerebral, desarrollo de dendritas

[http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position= chr15%3A92599432-94783264](http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg18&position=chr15%3A92599432-94783264)



Discusión.

En los inicios de la utilización de las técnicas de CGH y los microarreglos de CGH su principal fuente de estudio fueron tumores sólidos, leucemias y linfomas, sin embargo, en la actualidad es bien conocida su gran utilidad para la búsqueda de alteraciones cromosómicas relacionadas con defectos del desarrollo, discapacidad intelectual, malformaciones congénitas, autismo, esquizofrenia y otras enfermedades neuropsiquiátricas.⁷⁶

Este trabajo constituye el primer reporte en México de pacientes con retraso mental o retraso del desarrollo psicomotor asociado a malformaciones congénitas, con abordaje completo que incluyó estudio citogenético reportado como normal, y en quienes se realizó estudio de microarreglos de CGH 60K de Agilent. Se analizaron un total de 152 pacientes o casos índice donde la mayoría fueron varones, de los cuales en 32 se logró detectar alguna alteración cromosómica (21.05%). La mayoría, 26 de 32, fueron alteraciones simples y de estas las más frecuentes fueron las deleciones (20 pacientes) seguidas de las duplicaciones (6 pacientes); de las restantes, se observaron 4 deleciones/duplicaciones y 2 rearreglos complejos.

Una vez identificado el rearreglo cromosómico, el siguiente paso es el análisis detallado de dichas regiones a través de la revisión exhaustiva de bases de datos como Genome Browser y DECIPHER entre otras, así como la revisión de casos previamente reportados, ya sean similares o con puntos de ruptura que abarquen tamaños mas grandes, para poder dar una interpretación clínica y molecular adecuada.

Aunque aún no se han establecido criterios universales o criterios clínicos que permitan una clasificación adecuada de los CNVs, se han propuesto varias estrategias basándose en las consecuencias fenotípicas de estas variantes. Una de estas clasificaciones definen a los CNVs en diferentes categorías: a) CNVs benignos o variantes genómicas normales; b) CNVs con relevancia clínica incierta o variantes con significado incierto (VOUS); y c) CNVs con relevancia clínica potencial o variantes patogénicas.⁷⁷ Anteriormente, todas se reportaban, pero ahora solo se reportan aquellas con significado potencialmente relevante. De esta manera, es indispensable distinguir entre pérdidas y ganancias, ya que las consecuencias clínicas pueden ser muy diferentes. Las alteraciones cromosómicas identificadas en nuestro estudio, las dividimos de acuerdo a esta clasificación (datos mostrados en resultados) y a continuación discutiremos algunos de ellos.

**CNVs benignos o variantes genómicas normales**

Familia	Región cromosómica	Alteración	Tipo de CNV
F22	7q11.21	Delección	CNV benigno
F57	3q26.1	Delección	CNV benigno
F135	3q26.1	Delección	CNV benigno

Los pacientes de las familias F22, F57 y F135 se consideraron dentro de este grupo debido a que las regiones 7q11.21 y 3q26.1 están reportadas en la literatura como CNVs benignos. A estas familias se explicó que continuamos sin diagnóstico, ya que lo que observamos en el estudio de microarreglos no explica las manifestaciones clínicas de los pacientes.

CNVs de relevancia clínica incierta o variantes con significado incierto (VOUS)

Familia	Región cromosómica	Alteración	Tipo de CNV
F56	14q21.1	Delección	VOUS
F64	22q11.23	Duplicación	VOUS
F134	10q21.1	Delección	VOUS

Encontramos casos donde no se logró definir con detalle una correlación genotipo-fenotipo y por consiguiente se podría sospechar de la posibilidad de una variante de relevancia clínica incierta o VOUS (del inglés “*variable of unknown significance*”). En este grupo se encuentran las familias F56 (del14q21.1), F64 (dup22q11.23) y F134 (del10q21) debido a que las regiones involucradas en la delección o duplicación no contienen genes que expliquen el fenotipo de cada paciente, sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de que existan regiones regulatorias dentro de ellas que puedan afectar a otros genes en *cis* o en *trans*. A estas familias se les explicó que lo encontrado en los microarreglos no explican el cuadro clínicos de los pacientes, por lo que no podemos dar un asesoramiento de certeza y por consiguiente, tampoco podemos brindar riesgos de recurrencia.

CNVs con relevancia clínica potencial o variantes patológicas

Familia	Región cromosómica	Alteración	Tipo de CNV
F11	6q13q15	Duplicación	CNV patológico
F28	5p15.33p15.2	Delección/Duplicación	CNV patológico
	10p15.3p13		
F29	7q22.1q31.1	Delección	CNV patológico
F31	6q25.3	Delección	CNV patológico
F39	12q23.3q24.12	Delección	CNV patológico
F51	16p13.11	Duplicación	CNV patológico
F60	7p15.3p14.3	Delección	CNV patológico
F69	5p15.33p14.3	Delección/Duplicación	CNV patológico



	9p24.3p22.1		
F70	16p13.11	Duplicación	CNV patológico
F71	Xq28	Delección	CNV patológico
F74	18q21.32q23	Delección	CNV patológico
F78	12p13.31	Duplicación	CNV patológico
F82	6p24.3p23	Duplicación - Complejo	CNV patológico
	6p22.3		
	6p22.1		
	6p22.1		
F86	15q26.2q26.3	Delección/Duplicación - Complejo	CNV patológico
	15q26.2		
F89	17p12	Delección	CNV patológico
F91	2q24.3q31.3	Delección	CNV patológico
F92	22q11.21q11.22	Delección	CNV patológico
F104	16p11.2	Delección	CNV patológico
F108	2q37.2q37.3	Delección/Duplicación	CNV patológico
	6p25.3p25.1		
F111	3q28q29	Duplicación/Delección	CNV patológico
	18q22.1q23		
F118	16p13.11p12.3	Delección	CNV patológico
F125	7q31.1	Delección	CNV patológico
F136	16p11.2	Delección	CNV patológico
F139	1p36.31p36.21	Delección	CNV patológico
F147	2q24.1q24.2	Delección	CNV patológico
F149	Xp11.23	Duplicación	CNV patológico

A. Delección 1p36.31p36.21

Al paciente de la familia 139, se indicó el estudio de microarreglos de CGH por retraso global del desarrollo con mala evolución, microcefalia, fenómeno de Duane y dismorfias faciales menores, las cuales ninguna recordaba algún síndrome en particular. Al realizar el estudio se detectó una delección intersticial del cromosoma 1 de la región p36.31p36.21 de 7.2Mb. En la revisión de la literatura encontramos un paciente con delección 1p36, quien presentaba discapacidad intelectual, fenómeno de Duane y heterotopias periventriculares. Al revisar los genes incluidos en la región perdida en nuestro paciente, observamos que se encuentra el gen *HES3*, el cual pertenece a la familia Hes, factores de transcripción que se expresan durante la neurogénesis, cuya haploinsuficiencia puede afectar el desarrollo de nervios oculomotores, lo cual podría explicar el fenómeno de Duane en nuestro paciente. De igual forma, se consideró que el fenotipo facial en nuestro caso, que es diferente al descrito clásicamente en la monosomía 1p36, puede explicarse porque la delección es más proximal al centrómero.

B. Delección 2q24.2

El paciente de la familia 147, quien se valoró por el antecedente de retraso del crecimiento intrauterino, hipotonía y retraso psicomotor y a la exploración se observó



hipotrofia generalizada así como dismorfias menores, se le realizó el estudio citogenómico, el cual identificó una deleción intersticial de 7.3Mb en el cromosoma 2 en la región q24.2. Al hacer el análisis de los genes, así como la revisión de casos previamente reportados, se propuso una región crítica de 8 genes, es decir, la región mínima indispensable responsable del fenotipo del paciente. Los genes *TBR1* y *SLC4A10* se propusieron como principales causantes de la hipotonía y la discapacidad intelectual por su asociación con procesos de tipo neuronales; los genes *RMBS1* y *PSMD14*, se asociaron con el bajo peso al nacimiento.³⁸ Como conclusión, consideramos que este tipo de deleción debe ser tomada en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales de hipotonía generalizada de inicio temprano con peso bajo al nacimiento de causa desconocida.

C. Deleción 2q24.3q31.1

La paciente de la familia 91 se incluyó en el estudio por retraso global del neurodesarrollo, dismorfias que incluían ptosis palpebral, pabellones displásicos, alteraciones en manos y pies, así como hipotonía generalizada. Al hacer el estudio se detectó una deleción también en el cromosoma 2 en la región q24.3q31.3. Al analizar los genes de dicha región encontramos 4 que pueden explicar el problema neurológico y 9 que podrían asociarse con los defectos en extremidades. Hasta la fecha no existe ningún caso reportado con la misma deleción.

D. Deleción 7p15.3p14.3

El paciente de la familia 60, es uno más de los casos interesantes encontrados en nuestro estudio. Se valoró por retraso global del neurodesarrollo asociado a hipospadias y defectos de manos y pies. Los microarreglos de CGH revelaron una deleción en el cromosoma 7 en la región p15.3p14.3 donde se encuentra un cluster de genes *HOXA* que se asocian con neurodesarrollo y desarrollo de sistema esquelético. De todos los genes que conforman este cluster, se encuentra el gen *HOXA13*, cuyas mutaciones puntuales son causantes del síndrome "Mano-Pie-Genital" (*Hand-Foot_Genital syndrome*) caracterizado por pies pequeños, pulgares anormales, hipospadias, datos clínicos presentes en nuestro paciente.

E. Deleción 17p12

Esta paciente de la familia 89, conocida desde pequeña en el Instituto por retraso global del neurodesarrollo, talla muy baja por escoliosis progresiva, sin diagnóstico por 11 años, se consideró candidata para el estudio de microarreglos. Estos revelaron una deleción del cromosoma 17 en la región p12, la cual se asocia a la neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión (*Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsy - HNPP*) que explica el fenotipo de nuestra paciente. En esta entidad se ha reportado No-Penetrancia, lo que podría explicar que la madre sana también presenta la misma deleción.



F. Delección 18q21.32q23

La paciente de la familia 74, valorada por retraso global del neurodesarrollo, hipoacusia, paladar hendido submucoso, microcefalia y dismorfias, se le identificó una delección del cromosoma 18 en la región q21.32q23. El análisis de esta región reveló que existen diversos genes que explican de forma particular el problema del neurodesarrollo, la hipoacusia y el paladar hendido submucoso. No existen reportes con la misma alteración cromosómica.

G. Duplicación 16p13.11

Contamos con dos pacientes con esta alteración cromosómica. Al revisar la literatura, existen otros pacientes con la misma duplicación con quienes clínicamente comparten la discapacidad intelectual, dismorfias faciales, retraso del lenguaje, problemas de aprendizaje y sutura metópica prominente (Cuadro 4). Al revisar la región p13.11 del cromosoma 16 encontramos el gen *NDE1* que podría explicar el problema del neurodesarrollo.

Casos familiares

También es importante resaltar que en nuestro estudio no solo logramos detectar alteraciones en los pacientes, sino que también logramos identificar si el caso era familiar o *de novo*. Nueve de los 32 casos positivos (28%) fueron heredados por un progenitor **fenotípicamente sano**, de los cuales 2 están dentro de los VOUS y 1 en el grupo de los CNV benignos (Tabla 4). Los CNVs patológicos se podrían explicar por la No-Penetrancia reportada previamente en algunos de los casos.

Para el asesoramiento genético, el identificar casos familiares fue de gran utilidad, principalmente en aquellos donde existen portadores balanceados o portadores No-Penetrantes. En los primeros casos se dio un asesoramiento con base en la cruz de paquitenos y la presencia de productos viables y no-viables, y en los que presentaron No-Penetrancia, el asesoramiento consistió en explicar las razones posibles por las que se puede portar una alteración sin manifestaciones clínicas, y se dio el riesgo del 50% con penetrancia incompleta.

Cromosomas Derivativos

Como ya es bien conocido, la citogenómica ha logrado generar mucha información del genoma humano a diferentes niveles de resolución y ha demostrado un gran avance en la investigación y en el diagnóstico de las enfermedades genéticas de origen cromosómico. Inicialmente las técnicas de citogenética molecular mejoraron la identificación de alteraciones no visibles por cariotipo, ya que lograron aumentar el nivel de resolución desde >5-10Mb (cariotipo) hasta 50kb-2Mb (interfase). Sin embargo, como todas las técnicas, tienen grandes limitaciones como el no poder detectar rearrreglos balanceados de tipo translocaciones o inversiones.



En este estudio, cuatro pacientes presentaron alteraciones de tipo delección/duplicación, lo que sugirió que fueran cromosomas derivativos. Estos posteriormente se corroboraron por FISH con sondas de tinción completa. Al hacer una revisión retrospectiva del cariotipo, encontramos que a pesar de que varios de ellos tenían cambios que implicaban varias megabases, es decir, alteraciones de gran tamaño, era difícil lograr identificar el cromosoma alterado con bandas G, ya que en todos los casos el patrón de bandeado bajo el microscopio era muy similar al cromosoma normal.

Los cromosomas derivativos son resultado de la recombinación de cromosomas que presentan una translocación, por lo que era indispensable realizar el estudio en ambos padres para determinar quien de ellos podría ser el portador balanceado. De los cuatro casos, en 2 se logró identificar el portador balanceado, que de forma coincidental fueron las madres; en otra familia solo se realizó en estudio en la mamá que fue normal y el papá no se logró contactar; y en el último, ambos padres fueron normales, por lo que el rearreglo podría haberse generado en las células germinales de alguno de los progenitores.

Consideramos muy importante mencionar este punto, ya que a pesar de que no descartamos la necesidad de iniciar el abordaje del paciente dismofológico con el cariotipo, existen casos como estos pacientes en donde la única forma de identificar un rearreglo desbalanceado es por citogenómica.

Estrategia para el estudio de un pacientes con RM o RPM y MC

Consideramos que de acuerdo a los resultados de este trabajo, nuestra estrategia metodológica puede ser la base de un algoritmo para el estudio de pacientes con RM y MC idiopáticos, aunque con algunas diferencias que se muestran en Figura 36.

Inicialmente a todo paciente sin diagnóstico sindrómico debe realizarse estudio de citogenética clásica dentro de su abordaje integral, y en caso de salir normal, la indicación es realizar estudio de microarreglos de CGH (aCGH) o microarreglos de SNP, según se tenga la posibilidad. Es importante recordar, que solo en el 12 al 20% de estos pacientes se logra identificar alguna alteración cromosómica y que en el resto de los pacientes se deberán utilizar otras estrategias para poder lograr tener alguna opción diagnóstica, por ejemplo en el caso de los varones se debe descartar la presencia de un X frágil.

En caso de encontrar alguna alteración en el estudio de citogenómica, se debe realizar el estudio en los padres; si ambos progenitores son normales, es un caso nuevo en la familia o caso *de novo*; si por el contrario uno de los padres presenta la misma alteración, se considera caso familiar, ya sea con penetrancia baja en un progenitor sano o con expresión mínima en el progenitor afectado.



A su vez, se debe buscar si el desbalance cromosómico está reportado o no; si es el primer caso en la literatura, sería un paciente nuevo con un rearrreglo nuevo que debe ser reportado, posterior a una buena correlación genotipo-fenotipo; cuando, el caso ya está reportado, se podrá hacer una comparación con la literatura. De igual forma, se debe clasificar el tipo de CNV; en caso de resultar un CNV benigno o un VOUS, se deben buscar otras opciones diagnósticas, e incluso utilizar estrategias diferentes para poder definir una causa; cuando es un CNV patológico, hay que hacer la búsqueda de genes del segmento involucrado, buscar casos similares con una zona implicada de mayor tamaño, e intentar hacer una adecuada correlación genotipo-fenotipo para posteriormente brindar un asesoramiento genético adecuado.

En los países en desarrollo como el nuestro, en los que aún no se cuenta con recursos públicos para realizar citogenómica en todos los pacientes con sospecha de alteraciones cromosómicas, se ha sugerido que se realice una selección fenotípica para identificar los pacientes en los cuales es más probable encontrar resultados positivos al realizar. De acuerdo a nuestros resultados, proponemos que la forma de seleccionar a estos pacientes, es tomar todo paciente con discapacidad intelectual, sin que necesariamente este asociado a autismo, malformaciones congénitas, y que cuenten con estudio de citogenética convencional y de citogenética o biología molecular (X-frágil) normales.

Finalmente, es importante mencionar que en los 32 casos positivos, la información que se obtuvo de los microarreglos no fue sólo útil para obtener un diagnóstico de certeza, lo cual es necesario para la práctica clínica del día a día en la genética humana, sino que también se aportaron datos de correlación genotipo-fenotipo que contribuyen a incrementar el acervo de conocimiento sobre las características que se asocian con determinadas secuencias del genoma humano. Al detectar cambios de variantes en el número de copias o CNVs a lo largo de todo el genoma, este tipo de estudios se vuelven muy importantes por su gran aportación a la genética humana, ya que esta área de la medicina se alimenta altamente de este tipo de información.

Conclusiones

La combinación de cariotipo, microarreglos de SNP y de microarreglos de CGH mejora la capacidad diagnóstica de las técnicas, lo que a su vez ofrece la detección simultánea de mosaicos, rearrreglos balanceados, CNVs y de CNV pequeños intragénicos y que independientemente de la metodología utilizada, el objetivo final de la citogenética y la citogenómica es el mismo: estudiar la organización genómica, así como la estructura, función y evolución de los cromosomas, determinar la implicación de sus alteraciones en el fenotipo de los pacientes y en general aportar información sobre la estructura y función del genoma humano.

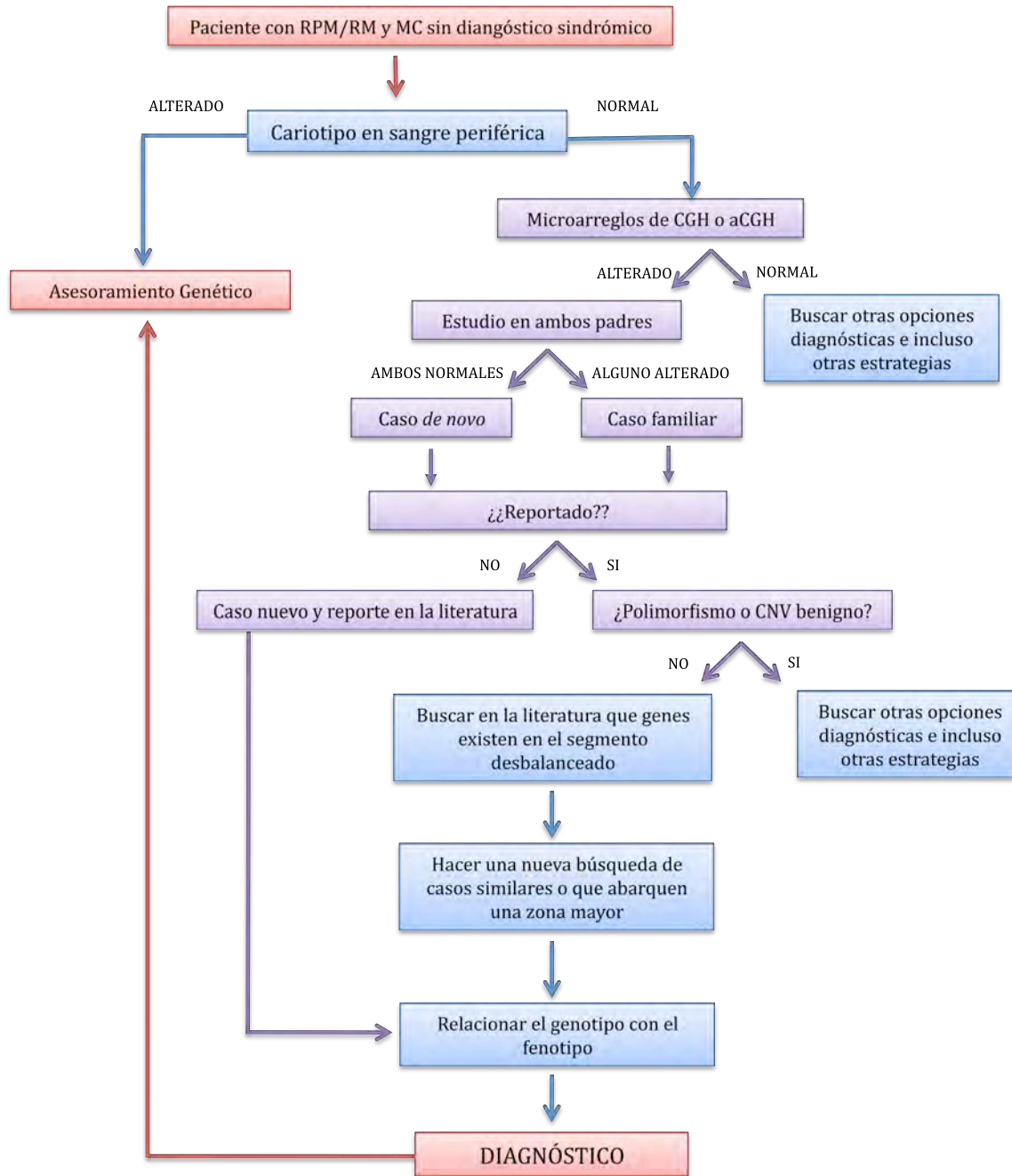


Figura 36. Algoritmo que se propone para el abordaje de paciente con RPM/RM y MC.



ANEXOS

1. Carta de Consentimiento Informado
2. Hoja de recolección de datos
3. Definición conceptual y operacional de las variables
4. Causas conocidas de RM
5. Metodología de microarreglos de CGH



TÍTULO DEL PROYECTO: “DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS Y SU RELACIÓN EN PACIENTES CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR”

INSTITUCIÓN RESPONSABLE: Instituto Nacional de Pediatría
INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. Victoria del Castillo Ruiz
Jefa del depto. de Genética Humana

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consideraciones Generales:

- Se nos invita a participar libremente en un proyecto de investigación de pacientes con retraso mental o retraso psicomotor cuyo objetivo es el analizar el genoma de pacientes como nuestro hijo/hija en quienes no se ha logrado establecer la causa de su enfermedad, mediante una nueva metodología que permitirá examinar dicho material genético con mayor detalle.
- Los procedimientos para el estudio son que un médico genetista realizará la historia clínica genética con árbol genealógico. Posteriormente a nuestro hijo(a) se le tomará una muestra de sangre. De acuerdo a la edad se decidirá tomar de 3-10 mililitros con aguja y jeringa nuevas, de donde se obtendrá el material genético de nuestro hijo(a). A nosotros se nos tomarán 10 mililitros de sangre, siempre con aguja y jeringa nuevas.
- Se nos informa que puede haber una leve molestia al pinchar con la aguja durante la extracción de sangre, así como sangrado, mareo, desvanecimiento, formación de un “moretón” o infección en el sitio de punción, pero el riesgo es muy bajo por contar con condiciones de limpieza y personal capacitado.
- El material genético obtenido de la muestra de sangre, se codificará y se guardará bajo la responsabilidad de los investigadores relacionados al proyecto de investigación
- En la consulta del servicio de Genética, el médico tratante nos proporcionará información sobre los resultados del estudio.
- Es probable que como único beneficio de nuestra participación en el estudio, es que se nos pueda explicar con certeza la causa de la enfermedad de nuestro hijo(a) y si heredó el padecimiento de alguno de sus padres. También tenemos presente que dicho beneficio pudiera no obtenerse o que no sea inmediato. Sin embargo, los resultados obtenidos en toda la



población estudiada, permitirán ampliar el conocimiento sobre el origen de las malformaciones congénitas y el retraso mental.

- Todos los resultados obtenidos de este estudio serán confidenciales y podrán ser utilizados para ser publicados o comunicados en congresos y en alguna revista médica, con finalidad exclusivamente científica, respetando nuestra privacidad.
- Nuestra participación es completamente voluntaria y sin costo por lo estudios de este protocolo de investigación.
- Se nos informa que cada muestra de sangre tomada contiene información genética que puede servir para realizar estudios adicionales si se encuentra la presencia de una alteración cromosómica, por lo que las muestras sobrantes o que no hayan sido utilizadas serán guardadas en el Laboratorio de Citogenética para realizar en un futuro algún otro estudio genético que pueda beneficiar a nuestro hijo(a). En su caso, se nos brindarán las cartas de consentimiento informado correspondientes para los nuevos proyectos. Si usted está de acuerdo en que se realicen estos estudios, se guardará absoluta confidencialidad.
- Aún después de haber decidido autorizar el almacenamiento y uso de las muestras para otros estudios, en cualquier momento podemos solicitar que sea destruida sin que esto afecte la relación con el grupo médico ni en la atención a nuestro hijo(a).

POR FAVOR, MARQUE CON UNA **X** LO QUE CONSIDERE APROPIADO:

AUTORIZO / No AUTORIZO QUE SE REALICEN LAS PRUEBAS GENÉTICAS QUE ME HAN EXPLICADO.

NO AUTORIZAMOS QUE SE ALMACENEN LAS MUESTRAS. DESEAMOS QUE SEAN ELIMINADAS. _____

ACEPTAMOS QUE SE ALMACENEN LAS MUESTRAS PARA OTROS ESTUDIOS RELACIONADOS, DE MANERA ANÓNIMA, SIN VINCULACIÓN CON NOSOTROS Y NUNCA SABREMOS RESULTADOS. _____

ACEPTAMOS QUE SE ALMACENEN LAS MUESTRAS PARA OTROS ESTUDIOS RELACIONADOS, CON IDENTIFICACIÓN CODIFICADA Y SE NOS INFORMARÁN RESULTADOS. _____

• Si es necesario localizarnos para brindar los resultados del estudio podrá ser en la siguiente dirección o teléfono: _____

• Si deseamos información adicional de los miembros del grupo de investigación, en relación con el proyecto de investigación, podremos contactar a la Dra. Victoria del Castillo Ruiz en el teléfono (55) 1084-0900 extensión 1331.



CONSENTIMIENTO:

México, D.F., a ____ de _____ del 20__.

Yo _____ padre,
y yo _____ madre
del niño (a) _____,

hemos sido informados oralmente y por escrito sobre las características, beneficios y problemas que plantea el estudio “Detección de alteraciones cromosómicas por microarreglos y su relación en pacientes con retraso mental o retraso psicomotor”.

El/La Dr./Dra. _____ nos explicaron la naturaleza y el progreso del proyecto de investigación. Nosotros nos hemos familiarizado con el Formato de Consentimiento y hemos tenido la oportunidad de hacer preguntas las cuales fueron contestadas claramente. Después de reflexionar estamos de acuerdo en que nuestro hijo(a) y nosotros participemos en el estudio.

Tanto el proyecto de investigación como las condiciones de participación se nos describieron. Un miembro del grupo de investigación respondió nuestras preguntas y nos explicó que nuestra participación es voluntaria.

RECIBÍ COPIA DE ESTE DOCUMENTO.

Nombre y firma del padre: _____.

Nombre y firma de la madre: _____.

Testigo 1: _____.

Testigo 2: _____.

Firma Investigador: _____.

**ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DATOS CLÍNICOS.**

	TÍTULO DEL PROYECTO: "DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS POR MICROARREGLOS Y SU RELACIÓN EN PACIENTES CON RETRASO MENTAL O RETRASO PSICOMOTOR IDIOPÁTICO"		
	<i>HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CLINICOS</i>		
FAVOR DE LLENAR LOS SIGUIENTES DATOS O BIEN, ANEXAR COPIA DE LA HISTORIA CLÍNICA			
1. DATOS DEL PACIENTE.			
NOMBRE:			
NO. EXPEDIENTE:	CLAVE:	SEXO: (M) <input type="checkbox"/> (F) <input type="checkbox"/>	
FECHA NACIMIENTO:	FECHA ACTUAL:	EDAD(años/meses):	
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/> / <input type="text"/>	
1. ARBOL GENEALÓGICO.			
2. ESTUDIOS CITOGENÉTICOS			
MICROARREGLOS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal: <input type="checkbox"/> Microduplicación <input type="checkbox"/> Microdelección			
Comentario:			
3. RETRASO PSICOMOTOR O RETRASO MENTAL			
CI :	CGD :	Comentario:	
4. DATOS CLÍNICOS ASOCIADOS.			
a. Parámetros de crecimiento:			
Talla (cm) _____ pc _____	Peso (kg) _____ pc _____	Perímetro cefálico _____ pc _____	



Segmento sup (cm) _____	Brazada (cm)	<input type="checkbox"/> Proporciónada	
Segmento inf (cm) _____		<input type="checkbox"/> Desproporciónada	
b. Craneofacial / oral : (1) presente (2) ausente			
Microcefalia ()	Macrocefalia ()	Plagiocefalia ()	Trigonocefalia ()
Craneosinostosis ()	Hipertelorismo ()	Hipotelorismo ()	Asimetría facial ()
Nariz anormal ()	Describir:		
Filtrum anormal ()	Describir:		
Sinofris ()	Hipoplasia medifacial ()	Micrognatia ()	Uvula bífida ()
Macrostomia ()	Labio hendido ()	Paladar hendido ()	PH submucoso ()
LPH ()	Labios delgados ()	Labios gruesos ()	Macroglosia ()
Hiperplasia de encías ()	Pigmentación de mucosa oral y labios ()	Frénulas extras ()	
Dientes (tamaño/forma) :			
Otros (describir):			
c. Ojos y estructuras relacionadas : (1) presente (2) ausente			
Epicanto ()	Ojos almendrados()	Blefarofimosis ()	Proptosis ()
Ptois palpebral ()	Opacidad corneal ()	Pupilas ectópicas ()	Escleras azules ()
Coloboma de iris ()	Anoftalmia ()	Microftalmia ()	
Fisuras palpebrales (describir) :			
Cejas (describir) :			
Otros (describir) :			
d. Pabellones auriculares / alteraciones auditivas : (1) presente (2) ausente			
Implantación baja ()	Rotación posterior ()	Apéndices ()	Hoyuelos ()
Microtia ()	Hipoacusia conductiva ()	Hipoacusia sensorial ()	
Otros (describir) :			
e. Cuello / Tórax / Cardiovascular : (1) presente (2) ausente			
Cuello alado ()	Cuello corto ()	Hoyuelos en cuello ()	Fístulas en cuello ()
Tórax en tonel ()	Ginecomastia ()	Pecho en quilla ()	Pecho escabado ()
Pezones anormales ()	Describir:	Escoliosis ()	Xifosis ()
Soplo cardiaco ()	ECO :		
Otros (describir) :			
f. Abdomen / Genitales : (1) presente (2) ausente			
Hernia umbilical ()	Hernia inguinal ()	Onfalocele ()	Gastrosquisis ()
Hernia diafragmática ()	Micropene ()	Hipospadias ()	Criptorquidia ()
Ano imperforado ()	Ambigüedad genital ()	Tanner:	



Malformación renal :			
Organomegalia (especificar):			
Otros (describir):			
g. Extremidades : (1) presente (2) ausente (3) manos (4) pies (5) manos y pies			
Asimetría de extremidades ()	Defectos de reducción de extremidades ()		
Hipermovilidad articular ()	Contracturas ()		
Uñas hipoplásicas ()		Clinodactilia ()	Camptodactilia ()
Sindactilia ()	Braquidactilia ()	Pads ()	
Polidactilia preaxial ()	Polidactilia postaxial ()	Pie equino varo ()	
Pliegues anormales (). Especificar:			
Otros (describir):			
h. Neurológico : (1) presente (2) ausente			
Crisis convulsivas ()	Agresividad ()	Hipertonía ()	Hipotonía ()
Hiperreflexia ()	Hiporreflexia ()		
Trastornos de conducta:			
Trastornos del sueño:			
Otros (describir) :			
i. Piel : (1) presente (2) ausente			
Manchas café con leche ()	Ictiosis ()	Hipertrichosis	Alopecia ()
Hiperpigmentación ()	Hipopigmentación ()	Especificar:	
Otros (describir):			
i. Otros datos clínicos :			
j. Datos de laboratorio y gabinete de importancia :			

Realizó: _____

Fecha: _____

**ANEXO 3****DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE OTRAS VARIABLES (1)**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Alteraciones cromosómicas	Se refiere a cualquier cambio el número de cromosomas que puede ser poliploidías (cambio en el número de set de cromosomas, p Ej., 69,XXY), aneuploidías (cromosomas extras o pérdidas individuales, p Ej., 47,XX+21 o 45,X) o alteraciones estructurales (implican una o más rupturas en uno o más cromosomas) que pueden ser deleciones, duplicaciones, inversiones (21).		
	Frecuencia de alteraciones cromosómicas	Frecuencias	Numérica discreta
	Tipo de alteraciones cromosómicas	1 = micro duplicaciones 2 = micro deleciones	Nominal dicotómica
Retraso mental	Condición en la que el paciente cumple con las siguientes tres características no progresivas: A) que tenga una función intelectual de más del 30% por debajo del promedio general; B) limitación de la función intelectual en al menos dos de las siguientes áreas: comunicación, autocuidado, relaciones sociales o interpersonales, uso de fuentes para comunicación, autodirección, funciones académicas, salud y seguridad; C) inicio de la sintomatología antes de los 18 años (6)	1 = si 2 = no	Nominal dicotómica
Retraso psicomotor idiopático	Es un dato clínico, el cual se define por la limitación de la función intelectual medida por el coeficiente intelectual aunado al déficit del comportamiento adaptativo de un individuo, cuya causa o diagnóstico etiológico se desconoce. En menores de 5 años se considera como retraso psicomotor (RPM) (2,7).	1 = si 2 = no	Nominal dicotómica

**DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE OTRAS VARIABLES (2)**

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
Sexo	Fenotipo masculino o femenino	Masculino = 1; Femenino = 2	Nominal dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de datos.	Años cumplidos	Numérica discreta
CARACTERÍSTICA CLÍNICAS			
Peso	Peso del paciente	Peso en gramos	Numérica continua
Talla	Talla en decúbito	Talla en centímetros	Numérica continua
Perímetro cefálico	Medición del cráneo del paciente desde la glabella hasta el opistocráneo	Perímetro cefálico en centímetros	Numérica continua
DISMORFIAS MENORES: Defectos que solo tienen repercusión estética.			
Plagiocefalia	Asimetría del cráneo	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Trigonocefalia	Apariencia triangular del cráneo debida a prominencia de la sutura metópica (línea media de la región frontal)	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipertelorismo	Distancia interpupilar incrementada	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipotelorismo	Distancia interpupilar disminuída	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Asimetría facial	Pequeña variación normal entre el lado derecho y el lado izquierdo de la cara	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Filtrum anormal	Alteración de la región del labio superior entre la columela nasal y el vermillion del labio	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Sinofris	Cejas que se juntan en la línea media del punto nasal	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipoplasia mediofacial	Huesos de la mejillas aplanados	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Micrognatia	Maxilar inferior pequeño que no creció hacia fuera. Mejor vista de perfil	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Úvula bífida	Úvula dividida en dos partes	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Macrostomia	Aumento del tamaño de una comisura bucal a otra	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Labios delgados o gruesos	Labios mas delgado o mas gruesos de lo usual. Existen mediciones para los mismos	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Macroglosia	Lengua grande. Si es macroglosia relativa es por cavidad oral pequeña con lengua normal	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hiperplasia de encías	Crecimiento anormal de las encías	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica

**DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE OTRAS VARIABLES (3)**

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Pigmentación de mucosa oral y labios	Pigmentación o manchas pequeñas en mucosa oral y labios	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Frénulas accesorias	Las frénulas son pliegues normales de la mucosa oral que se extiende del puente alveolar a la cara interna del labio superior o del labio inferior	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Epicanto	Pliegue vertical de piel redundante entre los ojos y la nariz	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Ojos almendrados	Reducción de la longitud de las fisuras palpebrales del canto interno al canto externo	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Blefarofimosis	Reducción de la longitud de la fisura palpebral en el eje horizontal, generalmente el globo ocular es normal estructural y funcionalmente	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Proptosis	Protusión del globo ocular	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Ptosis palpebral	Se refiere a cuando el párpado superior cubre más de 2cm la córnea	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Opacidad corneal	Apariencia opaca de la córnea	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Pupilas ectópicas	Pupilas no centradas en el iris	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Escleras azules	Coloración opaca de la coroides que da una apariencia azul a la esclera	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Microtia grado I	Orejas pequeñas que tiene todas sus estructuras completas de una normal.	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Implantación baja de pabellones auriculares	La definición se baja en una línea horizontal imaginaria del canto externo de los ojos y se indica una implantación baja si el pliegue del hélix cae por debajo de esta línea	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Apéndices	Presencia de tejido blando en forma de apéndice generalmente frente el trago del pabellón auricular	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Rotación posterior de pabellones	Posición del oído externo cuyo eje vertical está rotado posteriormente	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hoyuelos	Invaginaciones cuyo entrada se observa justo anterior a la inserción del hélix	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Cuello alado	Piel redundante en la parte posterior y a los lados del cuello	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Cuello corto	Apariencia de la cabeza sobre los hombros que podría ser por malformación o malsegmentación de vértebras cervicales	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hoyuelos o fístulas en cuello	Invaginaciones sin (hoyuelo) o con (fístula) comunicación a la faringe	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica

**DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE OTRAS VARIABLES (4)**

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Tórax en tonel	Tórax ancho tanto en la base como en la parte superior	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Ginecomastia	Exceso de desarrollo mamario en los varones	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Pecho en quilla o escabado	Forma de tórax dado por el esternón que puede ser escabado o prominente	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Pezones supernumerarios	Presencia de pezones extras que siguen o no la línea mamaria	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Uñas hipoplásicas	Formación incompleta de las uñas	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Uñas displásicas	Formación anormal (desorganizada) de las uñas	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Manos empuñadas	Manos en forma de puño	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Clinodactilia	Deflexión de uno o mas dedos medialmente o lateralmente	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Camptodactilia	Posición flexionada de uno o mas dedos que puede estar en una o mas articulaciones	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Pads	Se deben a la ausencia de la regresión normal de los pads fetales	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Pliegue transverso	Pliegue único en región palmar	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hallux ancho	Hallux más ancho de lo esperado	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Asimetría de extremidades	Variación en la longitud de la extremidad derecha y la extremidad izquierda	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Defecto de reducción de extremidades	Extremidad corta de manera anormal	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipermovilidad articular	Aumento del ángulo de movimiento de las articulaciones	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
DISMORFIAS MAYORES: Defectos que comprometen la vida o función del paciente.			
Microcefalia	Perímetro Cefálico menor a percentil 3 para la edad y talla	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Macrocefalia	Perímetro Cefálico mayor a percentil 97 para la edad y talla	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Craneosinostosis	Cierre prematuro de sutura(s) craneal(es)	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Labio hendido	Falta de cierre de labio superior	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Paladar hendido	Falta de cierre de procesos palatinos	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Paladar hendido submucoso	Falta de cierre de procesos palatino observable solo por nasofibroscopía	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica

**DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE OTRAS VARIABLES (5)**

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Labio y paladar hendido	Falta de cierre de labio superior y de los procesos palatinos	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Coloboma de iris	Fisura del iris	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Anoftalmia	Ausencia completa de crecimiento de la vesícula óptica y falta de formación ocular	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Microftalmia	Globo ocular anormalmente pequeño	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Microtia grado II-IV	El tipo II son defectos que comprende una masa de cartílago con una superficie que recuerda un oído en forma de S; el tipo III es el más común y presenta tejido blando rudimentario sin forma de oreja; y el tipo IV es la ausencia total del oído externo.	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipoacusia conductiva	Audición conductiva por debajo del promedio para la población o ausente	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipoacusia sensorial	Audición sensorial por debajo del promedio para la población o ausente	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Escoliosis	Curvatura de la columna de 10° o más apreciable en rayos X	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Cardiopatía congénita	Defecto del corazón que se presenta desde el nacimiento	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hernia umbilical	Protrusión de un asa intestinal a través de la cicatriz umbilical	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hernia inguinal	Protrusión de un asa intestinal a través del anillo inguinal	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hernia diafragmática	Protrusión de asas intestinales o estómago a través del diafragma	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Gastrosquisis	Profusión de vísceras abdominales junto a la cicatriz umbilical por defecto de pared abdominal	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Onfalocele	Profusión del ombligo cubierto de piel debido a un defecto del cierre del anillo umbilical	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipospadias	Posición del meato urinario por debajo de la punta del glande	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Criptorquidia	Ausencia de un testículo en bolsa escrotal	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Ano imperforado	Ausencia congénita de ano	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Poliquistosis renal	Presencia de múltiples quistes en riñón o ambos riñones	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Hipoplasia renal	Riñones más pequeños para la edad	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Organomegalia	Presencia de sobrecrecimiento de un órgano sólido (no hueco) como riñón, hígado, páncreas.	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica

**DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE OTRAS VARIABLES (6)**

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Sindactilia	Fusión parcial o total entre los dedos de manos y/o pies, la cual puede ser solo de piel o de piel con hueso	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Braquidactilia	Dedos de manos y/o pies más pequeños a lo esperado	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Polidactilia	Presencia de dedo o dedos extras que puede ser antes (preaxial) o después (postaxial) del pulgar	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Pie equino varo	Deformidad no reducible que presenta el pie en posición equino, varo y supinación	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
Artrogriposis	Contractura de múltiples articulaciones que se presentan desde nacimiento	0 = ausente 1 = presente	Nominal dicotómica
OTRAS DEFINICIONES			
Buena calidad de DNA genómico	DNA genómico libre de contaminantes como carbohidratos, proteínas o trazas de solventes orgánicos, intacto con una degradación mínima. Usando el espectofotómetro NanoDrop ND-1000 UV-VIS debemos obtener un ratio de A_{260}/A_{280} (1.8 a 2.0)	NA	NA
Buena cantidad de DNA genómico	La cantidad mínima de DNA necesaria para la realización de los microarreglos de CGH es de 3 μ g.	NA	NA
Réplica técnica de microarreglos	Se refiere a la repetición de la técnica de los microarreglos en una o más ocasiones con la misma muestra del paciente.	NA	NA

**ANEXO 4. EJEMPLOS DE CAUSAS CONOCIDAS DE RETRASO MENTAL.**

CAUSA O FACTOR	DESCRIPCIÓN
Cromosomopatías: alteraciones numéricas o estructurales de cualquier cromosoma.	Trisomía 21
	Deleción 4p-
	Deleción 5p-
	Trisomía 13
	Trisomía 18
	Trisomía 22
	Trisomía 8 en mosaico
	Monosomías y trisomías parciales
	Poli-X y Poli-XY
Monogénicas:	Síndrome de X-frágil
	Fenilcetonuria
	Síndrome de Rubinstein-Taybi
	Tricotiodistrofia
	Síndrome de WAGR
	Enfermedad de Tay-Sachs
Malformaciones de Sistema Nervios Central.	Microcefalia, macrocefalia
	Hidrocefalia
	Holoprosencefalia
	Malformación Dandy-Walker
Embriopatías y fetopatías por teratógenos físicos, químicos y biológicos.	TORCH
	Fetopatía diabética
	Desnutrición materna
	Síndrome alcohol-fetal
	Fetopatía por ácido valproico
Causas perinatales y neonatales	Prematurez
	Hipoxia perinatal y postnatal
	Trauma obstétrico
	Hemorragia intracraneal
	Hiperbilirrubinemia
	Enfermedad hemolítica
	Hipoglicemias
	Infecciones
Factores postnatales	Infecciones
	Metaboloopatías (hipoglicemia, hipernatremia, hipercalcemia)
	Hipotiroidismo
	Síndrome de West
	Hipoxia secundaria a cardiopatía congénita, paro cardiaco o aspiración
	Intoxicación por metales pesados
	Traumatismo craneoencefálico
	Falta de estimulación



ANEXO 5. METODOLOGÍA DE MICROARREGLOS DE CGH EN LA PLATAFORMA DE AGILENT PARA EL ANÁLISIS DE DNA GENÓMICO.

1. ANTES DE EMPEZAR.

a. Notas de procedimiento.

- Determinar la integridad y cantidad del DNA genómico antes de la preparación y del marcaje de la muestra para incrementar el resultado del experimento.
- Para prevenir la contaminación de los reactivos por nucleasas, utilizar siempre guantes de laboratorio libres de talco y usar soluciones y pipetas únicas libres de nucleasas y resistentes a aerosoles.
- Mantener el área de trabajo limpia.
- No agitar las soluciones stock y las reacciones que contienen el DNA genómico. Mejor mezclar la muestra de DNA genómico suavemente en un tubo tapando con el dedo.
- Evitar ciclos de congelación-descongelación repetidos del stock y de las soluciones de DNA diluídas.
- Cuando se preparen las reacciones de stock congeladas para uso:
 1. Descongele la alícuota tan rápido como es posible sin calentar por arriba de la temperatura ambiental.
 2. Mezclar en un vórtex, luego centrifugar durante 5 a 10 segundos para quitar el contenido de las paredes y de la tapa.
 3. Almacenar en hielo o en un bloque de hielo hasta que se use.
- En general, seguir las reglas de seguridad BL1 (Biosafety Level 1).

b. Contenido del Kit de Microarreglos Oligo-CGH de Agilent.

Almacenar el contenido completo a temperatura ambiente. Después de abrir el paquete almacenar las laminillas de microarreglos a temperatura ambiente en una caja con nitrógeno (gas) o al vacío. No almacenar las laminillas en lugares abiertos.

2. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

Existen dos opciones recomendadas por Agilent para procesar las muestras de DNA genómico antes de ser marcados.

Los microarreglos basados en Hibridación Genómica Comparativa (aCGH) de Agilent usa el proceso de “dos-colores” para medir el cambio del número de copias de DNA en una muestra experimental (del paciente) en relación a una muestra de referencia. El tipo de muestra usada como referencia es un material de experimentación, aunque muchos investigadores utilizan DNA genómico (gDNA) comercial normal como muestra de referencia.

Antes de iniciar el proceso de muestras, se debe tener una calidad y cantidad adecuada de gDNA. Los dos procesos recomendados son el método Directo y el método de Amplificación.

a. MÉTODO DIRECTO.

Se utiliza este método si se tiene al menos 0.5µg (para microarreglos 1x244K, 2x105K, 4x44K) o 0.2µg (para microarreglos 8x15K) de DNA genómico inicial (Figura A). Se debe utilizar la misma cantidad de DNA genómico del paciente y de referencia para el paso de restricción. La cantidad de gDNA necesaria depende del formato de microarreglos que se van a utilizar.

Se siguen una serie de pasos (ver manual) para la restricción de las muestras.

b. MÉTODO DE AMPLIFICACIÓN.



Se utiliza este método si se tiene una cantidad limitada de DNA genómico. Si se tiene 0.5µg (para microarreglos 1x244K, 2x105K, 4x44K) o 0.2µg (para microarreglos 8x15K) o más DNA genómico ver método directo.

El kit de Amplificación de Todo el Genoma (WGA – Whole Genome Amplification) permite generar una amplificación representativa del genoma. Se siguen los siguientes pasos en esta metodología (Figura B).

Paso 1. Fragmentación

Paso 2. Preparación de la biblioteca.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL MÉTODO DIRECTO DE MICROARREGLOS-CGH

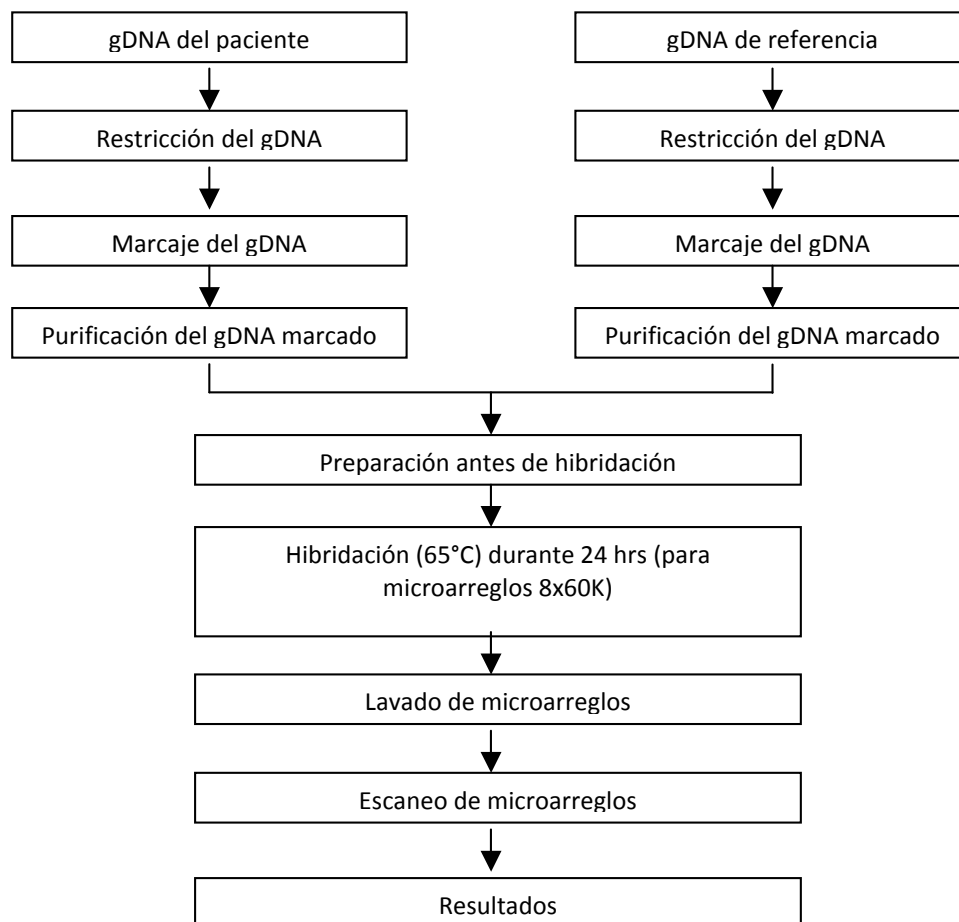


Figura A. Diagrama de flujo del método directo para preparación de muestra y proceso de los microarreglos. Se requiere de un mínimo de gDNA por muestra de 0.5µg (para microarreglos 1x244K, 2x105K, 4x44K) o 0.2µg (para microarreglos 8x15K).



DIAGRAMA DE FLUJO DEL MÉTODO DE AMPLIFICACIÓN DE MICROARREGLOS-CGH

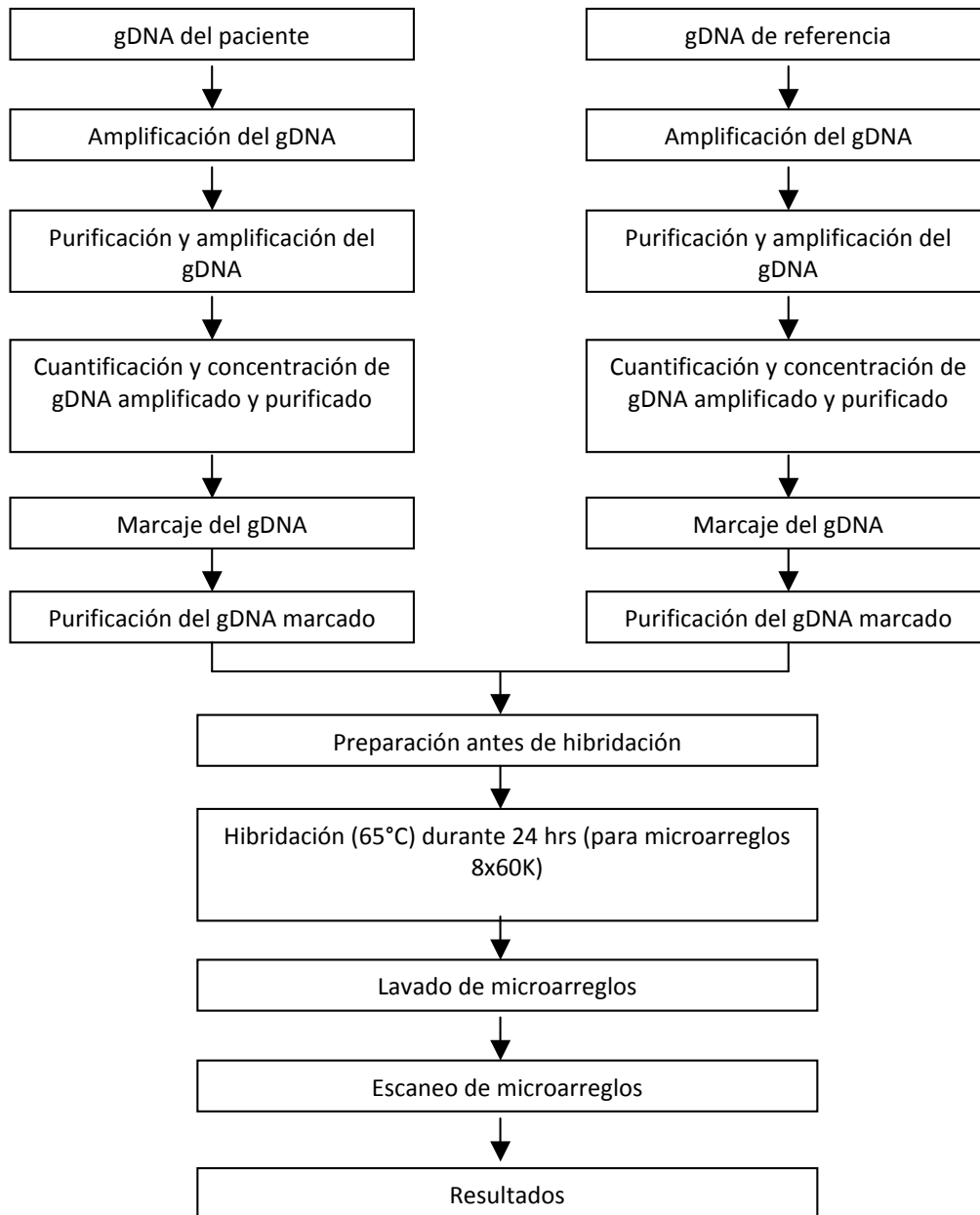


Figura B. Diagrama de flujo del método de amplificación para preparación de muestra y proceso de los microarreglos. Se requiere de un mínimo de 50ng de gDNA por muestra.



Paso 3. Amplificación.

Paso 4. Purificación de los productos de PCR.

Paso 5. Cuantificación de gDNA amplificado y purificado.

Paso 6. Concentración de gDNA amplificado y purificado antes de marcarlo.

3. MACAJE DE LAS MUESTRAS.

El kit PLUS de marcaje de DNA genómico de Agilent usa primers aleatorizados y fragmentos “exo-Klenow” para marcar las muestras de DNA genómico de manera diferencial con nucleótidos marcados con fluorescencia. Para la aplicación de Oligo aCGH de Agilent, la muestra del paciente es marcado con un colorante mientras que el de referencia se marca con otro colorante.

Paso 1. Marcaje fluorescente del DNA.

Paso 2. Limpieza del DNA genómico marcado.

4. PROCESAMIENTO DE MICROARREGLOS Y EXTRACCIÓN DE RESULTADOS.

La extracción de resultados, es el proceso por el cual los datos son extraídos de las imágenes de microarreglos escaneados, permitiendo a los investigadores medir el cambio del número de copias de DNA en sus experimentos en conjunto con el Software Analítico de CGH de Agilent.

Paso 1. Preparación del DNA genómico marcado para hibridación.

1. Preparar el bloque 10x.
 - a. Colocar 1350 µl de agua libre de nucleasa al vial que contiene el bloque.
 - b. Dejar a temperatura ambiente por 60 min y mezclar en un vórtex para reconstruir la muestra antes de usarla o almacenarla.
2. Preparar las muestras para hibridación.
 - a. Equilibrar los baños de agua o el bloque caliente a 95°C y 37°C.
 - b. Colocar los componentes (ver manual) en el orden indicado en un tubo libre de nucleasas.
 - c. Mezclar la muestra con pipeta (arriba-abajo), centrifugar rápidamente para enviar los contenidos al fondo del tubo de reacción.
 - d. Transferir los tubos de las muestras a baño de agua (baño maría) o bloque caliente a 95°C. Incubar a 95°C durante 3 minutos.
 - e. Inmediatamente transferir las muestras a baño de agua (baño maría) o bloque caliente a 37°C e incubar durante 30 minutos.
 - f. Quitar los tubos del baño de agua o del bloque caliente. Centrifugar 1 minuto a 17,900 x g para obtener la muestra al fondo del tubo.

Paso 2. Hibridación de microarreglos.

- a. Colocar una laminilla limpia en la base de la cámara SureHyb de Agilent con la cara hacia arriba y alineado con la sección rectangular de la base de la cámara. Asegurar que la laminilla está bien colocada con la base de la cámara y no suelta.
- b. Agregar la soluciones de hibridación (según al tipo el microarreglo).
- c. Colocar el microarreglo del “lado activo” tomando en cuenta que el lado numérico del código de barras está hacia arriba y el código de barras marcado de “Agilent” está hacia abajo. Asegurar que el par-sandwich esté propiamente alineado.



- d. Colocar la cobertura de la cámara SureHyb en las laminillas.
- e. Rotar verticalmente la cámara ensamblada para humedecer las laminillas y permitir mover las burbujas.
- f. Colocar la cámara ensamblada en un rotador de un horno de hibridación a 65°C. Programar el rotador de hibridación a 20rpm.
- g. Hibridar a 65°C por 40hrs (para microarreglos 1x244K o 2x105K) o por 24 hrs (para microarreglos 4x44K o 8x15K).

Paso 3. Lavado de la preparación.

Paso 4. Lavado de microarreglos.

Se utilizan dos procedimientos de lavado, los cuales dependen del ambiente libre o no de ozono (libre de ozono = <5ppb).

Paso 5. Escaneo de microarreglos usando el escáner de Agilent o GenePix.

- a. Ensamblar las laminillas en los sostenedores apropiados.
- b. Colocar las laminillas ensambladas en los sostenedores en el carrusel del escáner.
- c. Verificar los parámetros de escáner que tiene programados.
- d. Seleccionar los parámetros para nombrar el archivo automático.
- e. Verificar el estado del escáner en la ventana principal que diga **escáner listo**.
- f. Picar en **Scan Slot m-n** en el control del escaner de la ventana principal donde la letra *m* representa el punto de inicio donde la primera laminilla está localizada y la letra *n* representa el punto final donde la última laminilla está localizada.

Paso 6. Extracción de los datos usando el Software especializado.

- a. Abrir el programa de extracción de datos de Agilent versión 9.5.
- b. Colocar las imágenes (.tif) para extraer del proyecto FE.
- c. Establecer las propiedades del proyecto FE.
- d. Checar la configuración establecida de extracción.
- e. Grabar el proyecto FE.
- f. Verificar que los iconos para los archivos de imagen no tengan una X roja porque significa que la extracción de protocolo no se realizó
- g. Seleccionar **Project > Stara Extracting**.
- h. Después de que la extracción se completa, ver el reporte QC para cada extracción y checar si se realizó correctamente.



Bibliografía

- ¹ Rodríguez-Reventa Boda L, Madrigal-Bajo I, Milà-Recasens M. Retraso mental de origen genético. *Rev Neurología* 2006;43(Supl 1):S181-S186.
- ² American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4th ed.) Washington, D.C.: American Psychiatric Association 1994.
- ³ American Association on Mental Retardation. Mental retardation: definition, classification, and systems of supports, 10th ed. Washington DC: American Association on Mental Retardation, 2002;9.
- ⁴ WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva: WHO, 1992.
- ⁵ Rudolph A, Kamei R, Overby Kim. Rudolph's Fundamentals of Pediatrics. 3a Ed., Estados Unidos. Mc-Graw Hill 2002.
- ⁶ McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 1987; 92: 243-54.
- ⁷ Stevenson RE. Human malformations and related anomalies. En Stevenson RE, Hall JG. Human malformations and related anomalies. New York, Oxford University Press 2006;1:3-13.
- ⁸ Firth HV, Hurst JA. Approach to the consultation with a child with dysmorphism, congenital malformation, or developmental delay. *Oxford Desk Reference - Clinical Genetics*. Oxford University Press 2005:4-5.
- ⁹ Cohen MM. The child with multiple birth defects. 2nd Ed. New York: Oxford University Press 1997: 55-61.
- ¹⁰ D Lugtenberg, A P M de Brouwer, T Kleefstra, A R Oudakker, S G M Frints, C T R M Schrandt-Stumpel, J P Fryns, L R Jensen, J Chelly, C Moraine, G Turner, J A Veltman, B C J Hamel, B B A de Vries, H van Bokhoven, H G Yntema. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet* 2006;43:362-370.
- ¹¹ Castellví-Bel S, Milà M. Genes responsible for nonspecific mental retardation. *Mol Genet Metab*. 2001;72(2):104-8.
- ¹² Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphism, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. Jun 2007;17(3):182-92.
- ¹³ Eiris-Puñal J. Aportación de la genética y de los estudios neurometabólicos al diagnóstico del retraso mental. *Rev Neurol* 2006;43(Supl 1):S177-S180.
- ¹⁴ Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6
- ¹⁵ Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Études des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Acad Sci* 1959;248(11):1721-1722.



- ¹⁶ de Ravel TJ, Devriendt K, Fryns JP, Vermeesch JR. What's new in karyotyping? The move towards array comparative genomic hybridisation (CGH). *Eur J Pediatr*. Jul 2007;166(7):637-43.
- ¹⁷ Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117:15-24.
- ¹⁸ Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-80.
- ¹⁹ Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6-25.
- ²⁰ Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gómez S, Baena-Díez N, Gabau-Vila E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 1):S21-S26.
- ²¹ Salinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Döhner H, Cremer T, Lichter P. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20(4):399-407.
- ²² Pinkel D, Se Graves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo W-L, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung B-M, Gray JW, Albertson DG. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nature Genet* 1998;20(2):207-211.
- ²³ Bejjani BA, Theisen AP, Ballif BC, Shaffer LG. Array-based comparative genomic hybridization in clinical diagnosis. *Expert Rev Mol Diag* 2005; 5(3):421-429.
- ²⁴ Feero WG, Gutmacher AE, Collins FS. Genomic Medicine – An Update Primer. *N Engl J Med* 2010;362:2001-11.
- ²⁵ Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6-25.
- ²⁶ Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2007;145c:335-345.
- ²⁷ Ballif BC, Sulpizio SG, Lloyd RM, Minier SL, Theisen A, Bejjani BA, Shaffer LG. The clinical utility of enhanced subtelomeric coverage in array CGH. *Am J Med Genet Part A* 2007;1143a:1850-1857.
- ²⁸ Shaffer LG, Ballif BC, Theisen A, Rorem E, Bejjani BA, Torchia BA. In the middle of it all: a centered approach to chromosome analysis. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2(2):1-8.



- ²⁹ Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E, Vianna-Morgante AM, Sloos W, Otto PA, Kriek M, Hansson K, Krepischi-Santos AC, Fiegler H, Carter NP, Bijlsma EK, van Haeringen A, Szuhai K, Tanke HJ. Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *J Med Genet.* 2006;43(2):180-6.
- ³⁰ Friedman JM, Baross A, Delaney AD, Ally A, Arbour L, Armstrong L, Asano J, Bailey DK, Barber S, Birch P, Brown-John M, Cao M, Chan S, Charest DL, Farnoud N, Fernandes N, Flibotte S, Go A, Gibson WT, Holt RA, Jones SJ, Kennedy GC, Krzywinski M, Langlois S, Li HI, McGillivray BC, Nayar T, Pugh TJ, Rajcan-Separovic E, Schein JE, Schnerch A, Siddiqui A, Van Allen MI, Wilson G, Yong SL, Zahir F, Eydoux P, Marra MA. Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):500-13.
- ³¹ Krepischi-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Jehee FS, Passos-Bueno MR, Knijnenburg J, Szuhai K, Sloos W, Mazzeu JF, Kok F, Cheroki C, Otto PA, Mingroni-Netto RC, Varela M, Koiffmann C, Kim CA, Bertola DR, Pearson PL, Rosenberg C. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. *Cytogenet Genome Res.* 2006;115(3-4):254-61.
- ³² Uwineza A, Caberg JH, Hitayezu J, Hellin AC, Jamar M, Dideberg V, Rusingiza EK, Bours V, Mutesa L. Array-CGH analysis in Rwandan patients presenting development delay/intellectual disability with multiple congenital anomalies. *BMC Med Genet.* 2014;15:79. doi: 10.1186/1471-2350-15-79.
- ³³ Choucair N, Ghoch JA, Corbani S, Cacciagli P, Mignon-Ravix C, Salem N, Jalkh N, El Sabbagh S, Fawaz A, Ibrahim T, Villard L, Mégarbané A, Chouery E. Contribution of copy number variants (CNVs) to congenital, unexplained intellectual and developmental disabilities in Lebanese patients. *Mol Cytogenet.* 2015;8:26. doi: 10.1186/s13039-015-0130-y.
- ³⁴ Qiao Y, Badduke C, Mercier E, Lewis SM, Pavlidis P, Raican-Separovic E. miRNA and miRNA target genes in copy number variations occurring in individuals with intellectual disability. *BMC Genomics.* 2013;14:544.
- ³⁵ ISCN(2013): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schimd (eds); S. Karger, Basel 2013.
- ³⁶ Neal J, Apse K, Sahin M, Walsh CA, Sheen VL. Deletion of chromosome 1p36 is associated with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet Part A* 2006;140(15):1692-1695.
- ³⁷ Kageyama R1, Ohtsuka T, Kobayashi T. The Hes gene family: repressors and oscillators that orchestrate embryogenesis. *Development* 2007;134(7):1243-51.
- ³⁸ Yokoyama E, Villarroel CE, Del Castillo V, Torres L, Sánchez S, Molina B, Avila S, Castrillo JL, Navarrete-Meneses P, Frías S. Interstitial deletion of 2q24.2: Further delineation of an emerging syndrome associated with intellectual disability, severe hypotonia and moderate intrauterine growth restriction. *Am J Med Genet Part A* 2014;164A:824-827.



- ³⁹ Takatsuki S, et al. Severe pulmonary emphysema in a girl with interstitial deletion of 2q24.2q24.3 including ITGB6. *Am J Med Genet* 2010;152A:1020-1025.
- ⁴⁰ Burrage LC, Eble TN, Hixson PM, Roney EK, Cheung SW, Franco LM. A mosaic 2q24.2 deletion narrows the critical region to a 0.4 Mb interval that includes *TBR1*, *TANK*, and *PSMD14*. *Am J Med Genet A*. 2013;161(4):841-844.
- ⁴¹ Magri C, et al. De novo deletion of chromosome 2q24.2 region in a mentally retarded boy with muscular hypotonia. *Eur J Med Genet* 2011;54:361-364.
- ⁴² Palumbo O, et al. A novel deletion in 2q24.1q24.2 in a girl with mental retardation and generalized hypotonia: a case report. *Mol Cytogenet* 2012;5:1.
- ⁴³ Kawachi H, Sugahara K, Nakamura Y, Katakura A, Minaguchi K, Shibahara T. Deletion polymorphism at chromosome 3q26.1 an oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2013;42(2):384-390.
- ⁴⁴ Lukusa T, Willekens D, Lukusa N, De Cock F, Fryns JP. Terminal 6q25.3 deletion and abnormal behaviour. *Genet Couns*. 2001;12(3):213-21.
- ⁴⁵ 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;10;41:31.
- ⁴⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1423/> - Jeffrey W Innins. Hand-Foot-Genital Syndrome. Update: May 3, 2012.
- ⁴⁷ Stern, A. M., Gall, J. C., Jr., Perry, B. L., Stimson, C. W., Weitkamp, L. R., Poznanski, A. K. The hand-foot-uterus syndrome: a new hereditary disorder characterized by hand and foot dysplasia, dermatoglyphic abnormalities, and partial duplication of the female genital tract. *J. Pediatr*. 1970;77: 109-116.
- ⁴⁸ Rudd MK, Keene J, Bunke B, Kaminsky EB, Adam MP, Mulle JG, Ledbetter DH, Martin CL. Segmental duplications mediate novel, clinically relevant chromosome rearrangements. *Hum Mol Genet* 2009;18(16):2957-62.
- ⁴⁹ Ahmed ZM, Riazuddin S, Ahmad J, Bernstein SL, Guo Y, Sabar MF, Sieving P, Riazuddin S, Griffith AJ, Friedman TB, Belyantseva IA, Wilcox ER. PCDH15 is expressed in the neurosensory epithelium of the eye and ear and mutant alleles are responsible for both USH1F and DFNB23. *Hum Mol Genet* 2003;12:3215—3223.
- ⁵⁰ Doucette L, Merner ND, Cooke S, Ives E, Galutira D, Walsh V, Walsh T, MacLaren L, Cater T, Fernandez B, Green JS, Wilcox ER, Shotland LI, Li XC, Lee M, King MC, Young TL. Profound, prelingual nonsyndromic deafness maps to chromosome 10q21 and is caused by a novel missense mutation in the Usher syndrome type IF gene PCDH15. *Eur J Hum Genet* 2009;17: 554–564.
- ⁵¹ Finsterer J, Fellingner J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(5):621-47.



- ⁵² Shinawi M, Liu P, Kang SH, Shen J, Belmont JW, Scott DA, Probst FJ, Craigen WJ, Graham BH, Pursley A, Clark G, Lee J, Proud M, Stocco A, Rodriguez DL, Kozel BA, Sparagana S, Roeder ER, McGrew SG, Kurczynski TW, Allison LJ, Amato S, Savage S, Patel A, Stankiewicz P, Beaudet AL, Cheung SW, Lupski JR. Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *J Med Genet* 2010;47(5):332-41.
- ⁵³ Raca G, Baas BS, Kirmani S, Laffin JJ, Jackson CA, Strand EA, Jakielski KJ, Shriberg LD. Childhood Apraxia of Speech (CAS) in two patients with 16p11.2 microdeletion syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013;21(4):455-9.
- ⁵⁴ Castro-Gago M, Pérez-Gay L, Gómez-Lado C, Dacruz D, Barros-Angueira F. 16p11.2 microdeletion associated to early onset benign childhood seizures. *Rev Neurol* 2013;56(2):125-7.
- ⁵⁵ Bruckner-Tuderman L, Has C. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2012;132(E1):E2-5.
- ⁵⁶ Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, John Mazziotta. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Sexta edición. Editorial Elsevier-Saunders. Part III: Neurological Disease. Capítulo 76 pp 1944.
- ⁵⁷ Manolakos E, Kosyakova N, Thomaidis L, Neroutsou R, Weise A, Mihalatos M, Orru S, Kokotas H, Kitsos G, Liehr T, Petersen MB. Complex chromosome rearrangement in a child with microcephaly, dysmorphic facial features and mosaicism for a terminal deletion del(18)(q21.32-qter) investigated by FISH and array-CGH: Case report. *Mol Cytogenet*. 2008;1:24.
- ⁵⁸ Xu J, Fan YS, Siu VM. A child with features of Goldenhar syndrome and a novel 1.12 Mb deletion in 22q11.2 by cytogenetics and oligonucleotide array CGH: Is this a candidate region for the syndrome? *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:1886-1889.
- ⁵⁹ Hannes FD, Sharp AJ, Mefford HC, de Ravel T, Ruivenkamp CA, Breuning MH, Fryns JP, Devriendt K, Van Buggenhout G, Vogels A, Stewart H, Hennekam RC, Cooper GM, Regan R, Knight SJ, Eichler EE, Vermeesch JR. Recurrent reciprocal deletions and duplications of 16p13.11: the deletion is a risk factor for MR/MCA while the duplication may be a rare benign variant. *J Med Genet*. 2009;46(4):223-32.
- ⁶⁰ Tropeano M, Ahn JW, Dobson RJB, Breen G, Rucker J, Dixit A, Pal DK, McGuffin P, Farmer A, White PS, Andrieux J, Vassos E, Ogilvie CM, Curran S, Collie DA. Male-Biased Autosomal Effect of 16p13.11 Copy Number Variation in Neurodevelopmental Disorders. *PLoS ONE* 2013;8(4): e61365.
- ⁶¹ Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for



individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749–764.

⁶² Wentzel C, Fernström M, Ohrner Y, Annerén G, Thuresson AC. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet*. 2008;51:501–10.

⁶³ omim.org/entry/300801

⁶⁴ Bonnet C, Grégoire MJ, Brochet K, Raffo E, Leheup B, Jonveaux P. Pure de-novo 5 Mb duplication at Xp11.22-p11.23 in a male: phenotypic and molecular characterization. *J Hum Genet* 2006;51:815-821.

⁶⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1158/> - Emily S Doherty. 2q37 Microdeletion Syndrome. Update: May 3, 2007.

⁶⁶ Leroy C, Landais E, Briault S, David A, Tassy O, Gruchy N, Delobel B, Grégoire MJ, Leheup B, Taine L, Lacombe D, Delrue MA, Toutain A, Paubel A, Mugneret F, Thauvin-Robinet C, Arpin S, Le Caignec C, Jonveaux P, Beri M, Leporrier N, Motte J, Fiquet C, Brichet O, Mozelle-Nivoix M, Sabouraud P, Golovkine N, Bednarek N, Gaillard D, Doco-Fenzy M. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients. *Eur J Hum Genet* 2013;21(6):602-12.

⁶⁷ Lehmann OJ, Ebenezer ND, Ekong R, Ocaka L, Mungall AJ, Fraser S, McGill JI, Hitchings RA, Khaw PT, Sowden JC, Povey S, Walter MA, Bhattacharya SS, Jordan T. Ocular developmental abnormalities and glaucoma associated with interstitial 6p25 duplications and deletions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(6):1843-9.

⁶⁸ Margarit E, Morales C, Rodríguez-Revenga L, Monné R, Badenas C, Soler A, Clusellas N, Mademont I, Sánchez A. Familial 4.8 MB deletion on 18q23 associated with growth hormone insufficiency and phenotypic variability. *Am J Med Genet A* 2012;158A(3):611-6.

⁶⁹ DECHIPER v7.0 (en línea); <https://decipher.sanger.ac.uk/syndromes>

⁷⁰ 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;73(6):585-90.

⁷¹ Engelen JJ, Marcelis CL, Alofs MG, Loneus WH, Pulles-Heintzberger CF, Hamers AJ. De novo "pure" partial trisomy (6)(p22.1-->pter) in a chromosome 15 with an enlarged satellite, identified by microdissection. *Am J Med Genet* 2001;99(1):48-53.

⁷² Siggberg L, Mustonen A, Schuit R, Salomons GS, Roos B, Gibson KM, Jakobs C, Ignatius J, Knuutila S. Familial 6p22.2 duplication associates with mild developmental delay and increased SSADH activity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156B(4):448-53.

⁷³ Chen CP, Chen M, Chen CY, Chern SR, Wu PS, Chang SP, Kuo YL, Chen WL, Pan CW, Wang W. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of de novo pure partial trisomy 6p associated with microcephaly, craniosynostosis and abnormal maternal serum biochemistry. *Gene*. 2014;536(2):425-9.



⁷⁴ Veenma DC, Eussen HJ, Govaerts LC, de Kort SW, Odink RJ, Wouters CH, Hokken-Koelega AC, de Klein A. Phenotype-genotype correlation in a familial IGF1R microdeletion case. *J Med Genet* 2010;47(7):492-8.

⁷⁵ Chen CP, Lin YH, Au HK, Su YN, Hsu CY, Liu YP, Wu PC, Chern SR, Chen YT, Chen LF, Hsieh AH, Wang W. Chromosome 15q overgrowth syndrome: prenatal diagnosis, molecular cytogenetic characterization, and perinatal findings in a fetus with dup(15)(q26.2q26.3). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(3):359-65.

⁷⁶ Ness GO, Lybaek H and Houge G. Usefulness of highresolution comparative genomic hybridization (CGH) for detecting and characterizing constitutional chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002;113:125-136.

⁷⁷ Uwineza A, Caberg JH, Hitayezu J, Hellin AC, Jamar M, Dideberg V, Rusingiza EK, Bours V, Mutesa L. Array-CGH analysis in Rwandan patients presenting development delay/intellectual disability with multiple congenital anomalies. *BMC Med Genet*. 2014;15:79. doi: 10.1186/1471-2350-15-79.