



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“Duplicación 5q34q35.3 que involucra el gen *NSD1*: región  
delimitada por microarreglos de CGH.”**

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

PRESENTA:  
**ALEJANDRO REY VÁZQUEZ DEL CAMPO**

TUTOR DE TESIS:  
Dra. Emiy Yokoyama Rebollar



CIUDAD DE MÉXICO 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.

**DUPLICACIÓN 5q34q35.3 QUE INVOLUCRA EL GEN *NSD1*:  
REGIÓN DELIMITADA POR MICROARREGLOS DE CGH.**

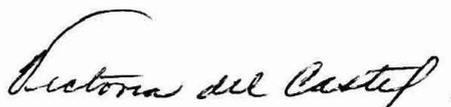


---

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA**



**DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR  
TUTOR DE TESIS**

**Al amor de mi vida:** *Xóchitl gracias porque SIEMPRE estuviste a mi lado, gracias por compartir tu vida conmigo y hacerme siempre una mejor persona.*

**A mis padres:** *María Elena y Jesús gracias por siempre creer en mí, gracias por su apoyo incondicional, gracias por ser mi ejemplo a seguir y sobre todo gracias por ser los padres que son.*

**A mi hermana:** *Daniela gracias por ser un ejemplo de grandeza y tenacidad, por siempre estar a mi lado en momentos importantes, si bien la distancia nos ha separado en múltiples ocasiones, hoy más que nunca gracias por siempre estar aquí.*

**A mi familia:** *gracias por su apoyo y siempre creer en mí.*

**A mis amigos:** *por todas aquellas ocasiones en las que mi formación académica no me permitió estar a su lado. Gracias por su cariño y apoyo incondicional.*

**A Rocío:** *gracias por permitirme compartir estos tres años contigo, gracias por todas las experiencias compartidas, por todo el apoyo y por tu amistad. No tengo duda que este camino fue mas fácil por que estuviste en él.*

**A mis compañeros:** *Adriana, Marisol, Moisés, Elizabeth, Paulina, Samuel, Luisa Fernanda, David, Sinhué, Dennise, Lorena y Alan, por permitirme aprender de ustedes, por todas las experiencias que vivimos juntos, por permitirme ser parte de su vida.*

**A mi tutora:** *Emiy gracias por tus incontables horas de paciencia, tus enseñanzas, tus correcciones, tus experiencias de vida, gracias por ser una amiga más.*

**A mis maestros:** *Dra Victoria, Dra Esther, Dra Emiy, Dra Ariadna, Dr Camilo. Gracias por todo el conocimiento compartido, sus clases, sus correcciones, sus regaños, sus palabras de aliento, sus experiencias. En gran parte gracias a ustedes soy la persona que soy hoy en día.*

**Al Personal del Departamento de Genética Humana del INP:** *Laboratorio de Citogenética, Cultivo de Tejidos y Biología Molecular. Gracias a todas las personas que forman este gran equipo, personal administrativo, Químicos, Biólogos y Médicos. Sus enseñanzas fueron el complemento ideal para mi formación.*

**A los pacientes y a sus familias:** *por permitirme aprender a su lado.*

## ÍNDICE

1. Resumen.....	5
2. Introducción.....	6
3. Caso clínico.....	7
4. Material y métodos.....	11
5. Resultados.....	13
6. Discusión.....	16
7. Conclusión.....	24
8. Referencias.....	25

## RESUMEN.

La duplicación de la región 5q34q35.3 se ha asociado a un fenotipo inverso de síndrome de Sotos por contener el gen *NSD1* en doble dosis.

Se presenta el caso de una paciente femenina con retraso global del desarrollo, peso y talla bajos y dismorfias. Cuenta con antecedente de corrección quirúrgica por defectos de septación auriculo-ventricular (CIA y CIV), así como remodelación por antecedente de cráneo en trébol. El cariotipo con bandas G mostró un resultado 46,XX,add(5)(q35), y para confirmar el origen del material adicional se utilizó sonda de FISH WCP para el cromosoma 5 [46,XX,add(5)(q35).ish dup(5)(wcp5+)]. Para definir puntos de ruptura y realizar correlación genotipo-fenotipo se realizó microarreglo CytoScan HD de Affymetrix, que confirmó la duplicación intersticial *de novo* de 14Mb 46,XX,add(5)(q35).arr[hg19] 5q34q35.3(163,110,984-177,227,216x3,177,259,401-179,330,764x3,179,346,465-180,719,789x3)dn, que contiene 80 genes (USCS Genome Browser, NCBI36/hg19).

La descripción de este caso es importante para complementar la delineación del fenotipo, mediante la correlación con la región duplicación a nivel de nucleótidos. Cabe resaltar que la paciente demuestra la importancia y la utilidad de las nuevas técnicas de citogenética molecular, con las cuales es posible el análisis detallado de los genes localizados en la región 5q involucrada, así como su correlación con las manifestaciones clínicas.

## INTRODUCCIÓN.

Las duplicaciones son rearrreglos cromosómicos estructurales infrecuentes, en comparación con las deleciones o pérdidas de información genética. Las duplicaciones que involucran la región 5q35 se han asociado a un fenotipo inverso de síndrome de Sotos por contener el gen *NSD1* en triple dosis.

Este síndrome se caracteriza por presentar talla baja, microcefalia, alteraciones en el aprendizaje, discapacidad intelectual leve/moderado, problemas de comportamiento y algunas dismorfias faciales como hipoplasia medio facial, fisuras palpebrales cortas con epicanto, nariz prominente, punta de la nariz hacia arriba, surco nasolabial liso, filtrum largo, boca pequeña, labio superior delgado, así como anomalías esqueléticas, craneosinostosis, hipoplasia de falanges, polidactilia preaxial, defectos cardiacos, criptorquidia y hernias inguinales.<sup>1,2</sup> En cuanto a su origen, Dikow *et al.* describieron 4/14 (28.6%) casos *de novo*, 4/14 (28.6%) casos de origen materno y 6/14 (42.8%) se catalogaron como no determinado.<sup>1</sup>

En este trabajo, se describe una paciente femenina con duplicación *de novo*, localizada en 5q34q35.3; se hizo una revisión de los genes involucrados en el fenotipo de la paciente. Es importante describir el caso para incluirlo dentro del grupo de pacientes con duplicación de esta región, con la delimitación precisa de la duplicación a nivel de nucleótidos, así como sus características fenotípicas, para de esta manera contribuir a la delineación del fenotipo de esta duplicación.

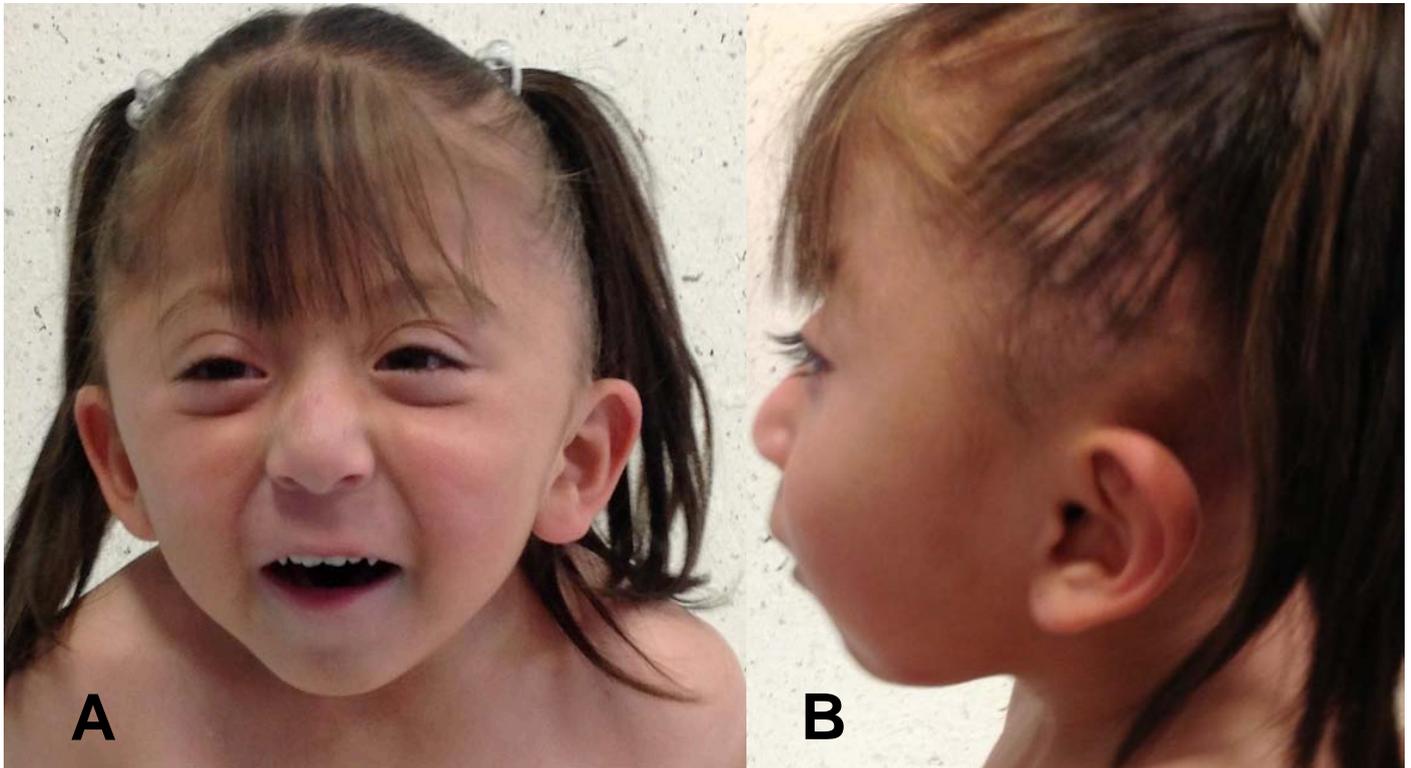
## **CASO CLÍNICO.**

Femenino de 3 años 8 meses de edad que cuenta con los siguientes antecedentes de importancia: producto de la gesta 5/5, madre de 38 años y padre de 42 años al nacimiento de la paciente, ambos sanos. Niegan consanguinidad y endogamia. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual. Embarazo normoevolutivo resuelto por vía abdominal a las 37 semanas de gestación, con peso 2300 gr, talla 47 cm y Apgar 9 a los 5 minutos.

En cuanto al desarrollo psicomotor, fijó mirada 1 mes, sostén cefálico 2 meses, sonrisa social 1 mes, sedestación 1 año 3 meses, bipedestación con apoyo 1 año 2 meses, transferencia de objetos 1 año, inicia a vestirse y desvestirse 2 años 4 meses, brinca despegándose del suelo 2 años 6 meses, brincar con 1 pie 2 años 10 meses, sigue órdenes sencillas 2 años 3 meses (pasar objeto, cerrar puertas, apagar luces). En el área del lenguaje: balbuceos 10 meses, monosílabos 1 año 3 meses, bisílabos 2 años. Actualmente: camina, corre, sube y baja escaleras, anda en bicicleta, come sola, se desviste sola, colorea, reconoce partes de su cuerpo, identifica algunas vocales y colores, obedece órdenes complejas (pasar objetos de un color en específico, llevar objetos a algún lugar en particular), come sola, se desviste sola, acude a escuela regular con dificultades del aprendizaje, por lo que esta pendiente su reingreso a escuela especial.

Al nacimiento se detectó alteración a nivel de cráneo, motivo por el cual es referida al Instituto Nacional de Pediatría. A su ingreso se solicitó interconsulta al servicio de Neurocirugía por el padecimiento de base, quienes a su vez, por las diferentes dismorfias faciales asociadas a las malformaciones presentes en la paciente, solicitan valoración del servicio de Genética, en donde a los 2 años 3 meses, se observó paciente con peso de 10kg (pc<5), talla 84cm (pc<5), cráneo con plagiocefalia por antecedente de cráneo en trébol, asimetría facial, fisuras palpebrales almendradas, narinas permeables, mejillas prominentes, labio superior delgado, micrognatia; pabellones auriculares acopados, conducto

auditivo externo estrecho; cuello corto; tórax normolíneo, ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos; abdomen sin visceromegalias o hernias; extremidades íntegras, simétricas con arcos de movilidad completos y sin contracturas, tono normal, sin reflejos patológicos, sensibilidad conservada (**Figura 1**).



**Figura 1.** Foto de frente y lateral de la paciente, en donde se puede apreciar: A) facies triangular con asimetría, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo y cortas, mejillas prominentes, labio superior delgado; B) pabellones auriculares acopados, con implantación baja, cuello corto.

Se inició abordaje como paciente dismorfológico con toma de sangre periférica para estudio citogenético, por presentar dos o más malformaciones mayores (craneosinostosis, cardiopatía congénita, peso y talla bajo y dismorfias faciales). El resultado del cariotipo mostró material adicional en el cromosoma 5, lo cual se corroboró posteriormente con FISH WCP. Cabe mencionar que el pronóstico de los pacientes con alteraciones cromosómicas estructurales, dependerá de la región alterada, tipo de alteración y malformaciones asociadas. En el caso particular de la paciente, la adecuada evolución post quirúrgica y pocas complicaciones, así como la mejoría del desarrollo psicomotor, permiten

establecer un pronóstico favorable a corto plazo, pero por la alteración cromosómica, la evolución de la paciente marcará el pronóstico a largo plazo.

Inicialmente la paciente presentó alteraciones en la morfología craneal (cráneo en trébol), por lo que se solicitaron estudios de imagen (TAC craneal) que confirmaron craneosinostosis de suturas múltiples. Por tal motivo, la paciente requirió de dos intervenciones quirúrgicas de remodelamiento craneal con avance fronto temporal, previo al año de vida. No presentó complicaciones operatorias ni postoperatorias. Actualmente la paciente asintomática, pero continua en seguimiento por el servicio de Neurocirugía.

Otra de las manifestaciones clínicas fue la presencia de soplo cardiaco, y al ser valorada por el servicio de Cardiología, se le encontró por ecocardiograma comunicación interventricular (CIV) e interauricular (CIA) que requirieron de corrección quirúrgica a los 4 meses de edad. No presentó complicaciones operatorias ni postoperatorias. Actualmente la paciente continua en seguimiento.

En cuanto al desarrollo de la paciente, desde la primera valoración se detectó retraso del desarrollo psicomotor, para lo cual el servicio de Rehabilitación inició terapia física desde que contaba con 1 año 10 meses hasta los 4 años, momento en el que presentó recuperación completa de los hitos motores del desarrollo.

Por retraso en adquisición de lenguaje acudió al servicio de audiología quienes por potenciales auditivos de tallo cerebral, descartan patología funcional, determinando audición normal bilateral y recomiendan terapia del lenguaje en algún centro de su lugar de origen. Sin embargo, perdió el seguimiento a los 3 años 6 meses. A la edad de 4 años 3 meses presentó problemas de aprendizaje, por lo que fue referida al servicio de Salud Mental quienes

mantiene en seguimiento para valorar desarrollo de habilidades conductuales y de aprendizaje.

De igual forma, la paciente fue valorada por el servicio de gastronutrición por peso bajo y talla bajos y se descartaron alteraciones gastrointestinales. A la edad de 5 años 2 meses de edad es valorada por endocrinología por la talla baja, quienes determinan patrón atenuado y velocidad de crecimiento bajo, con pruebas bioquímicas de la vía de los factores de crecimiento asociados a insulina (IGF, IGBP3) dentro de rangos normales y actualmente se mantiene en vigilancia.

Por último, paciente cuenta con USG renal que se reporta normal. Dicho estudio fue solicitado para descartar alteraciones asociadas a este nivel, que el padecimiento de base pudiera estar condicionando.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Inicialmente se realizó cariotipo con bandas GTG, en de sangre periférica, como parte del estudio de pacientes con discapacidad intelectual y dismorfias mayores. Posteriormente, se realizó hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en metafases de sangre periférica, con sonda WCP 5 (sonda para tinción de completa del cromosoma 5) de la marca Vysis ABBOTT.

A partir de una de muestra DNA genómico (DNAg) obtenido de sangre periférica, se realizó un microarreglo CytoScan HD de Affymetrix. Este tipo de microarreglo cuenta con 743,304 marcadores de SNP y 1,953,246 marcadores no polimórficos, con una resolución en genes de 25 marcadores por 100 Kb. A partir de 250 ng de DNA g se realizó la digestión con la enzima *NspI* incubando en un termociclador por 120 minutos a 37°C y 20 minutos a 65°C. Posteriormente, se ligaron los adaptadores *NspI* a los fragmentos utilizando la DNA ligasa T4 incubando 180 minutos a 16°C y 20 minutos a 70°C. Para la amplificación con PCR se utilizaron los *primers* con la secuencia complementaria a los adaptadores y la enzima de alta procesividad Taq Titanium (Clontech), con el programa de amplificación: 30 seg a 94°C, 45 seg a 60°C y 15 seg a 68°C, 30 ciclos; posteriormente, los productos de PCR se verificaron en gel de agarosa 2%; se purificaron con perlas magnéticas; se cuantificaron, fragmentaron y marcaron de acuerdo al protocolo del fabricante (Affymetrix). Finalmente, se realizó la hibridación por 18 horas a 50°C; después se tiñó y lavó el microarreglo, para concluir con el escaneo del mismo. El equipo que se utilizó fue el horno 645, la estación de fluidos 450 y el escáner 3000 7G de Affymetrix.

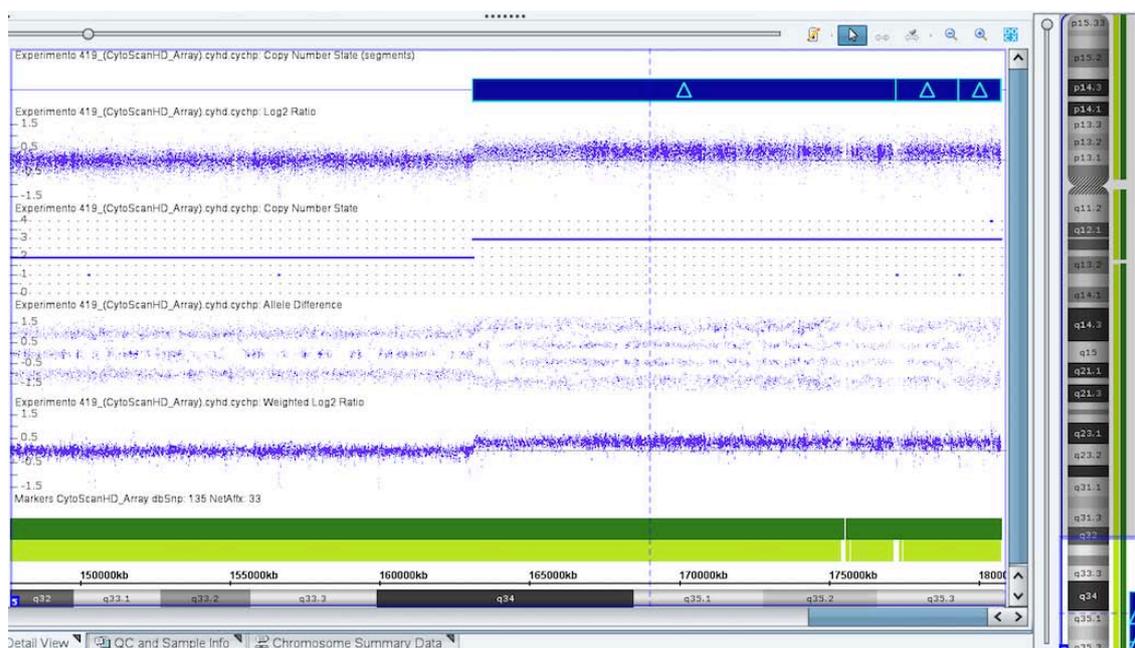
El análisis de las ganancias o pérdidas genómicas se realizó con el programa Chromosome Analysis Suite (ChAS) de Affymetrix, versión 2.0. El patrón de hibridación de la muestra nos permitió conocer el número de copias que se presentan a lo largo del genoma en diferentes regiones delimitadas por la posición de las sondas. El número normal de copias (CN) es de 2. Se considera que existe un cambio cuando el CN obtenido del análisis de los

microarreglos tiene un valor diferente de 2; será una ganancia cuando el CN tenga un valor de 3 o mayor y una pérdida cuando el valor de CN sea de 1 o 0.

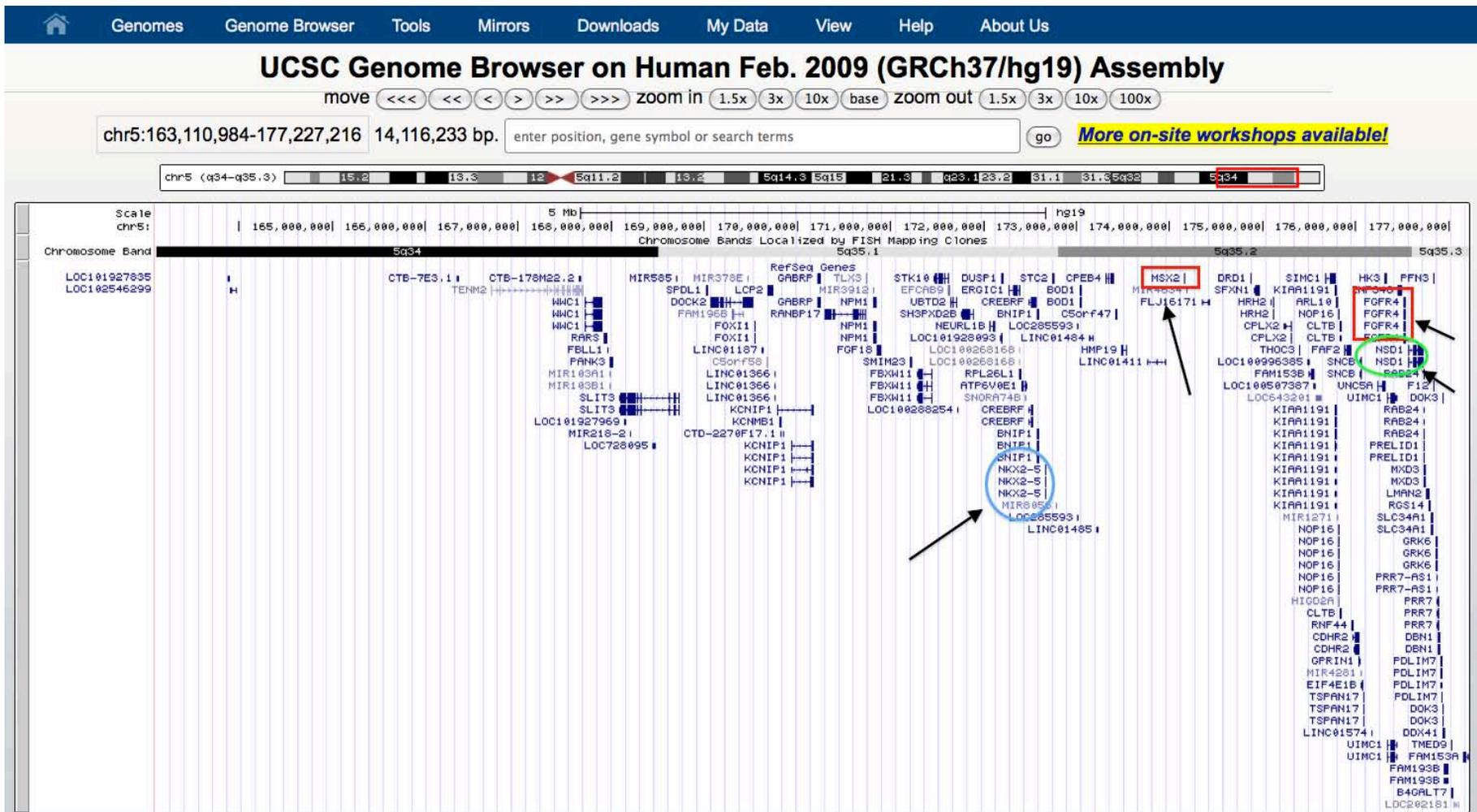
El contenido de esta región se analizó con ayuda de la página del UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>) y se comparó con la base de datos de las variantes genómicas (Database of Genomic Variants; <http://projects.tcag.ca/variation>) para excluir las variantes de cambios en el número de copias benignas. También se utilizaron las bases de datos del DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) (<https://decipher.sanger.ac.uk/>), ClinGen Dosage Sensitivity Map(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/dbvar/clingen/>) y ECARUCA (European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations) (<http://umcecaruca01.extern.umcn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>), como fuentes de información para la correlación genotipo-fenotipo.

## RESULTADOS.

El cariotipo reportó un cromosoma 5 con material adicional, 46,XX,add(5)(q35) en 15 metafases, con 400-500 bandas de resolución; el FISH con sonda para el cromosoma 5 reportó 46,XX,add(5)(q35).ish dup(5)(wcp5+) en 15 metafases, con lo cual se confirma que el origen del material adicional era del mismo cromosoma 5. El cariotipo con bandas G de ambos padres fue normal. Para definir puntos de ruptura se realizó microarreglo CytoScan HD de Affymetrix, el cual confirmó una duplicación intersticial de 17.6Mb (**Figura 2**), en la región q34q35.3 del cromosoma 5 (46,XX,add(5)(q35).arr[hg19] 5q34q35.3(163,110,984-177,227,216x3,177,259,401-179,330,764x3,179,346,465-180,719,789x3)dn) que contiene 138 genes (USCS Genome Browser; **Figura 3**).



**Figura 2.** Microarreglo CytoScan HD de Affymetrix que muestra la duplicación de la región 5q35; 46,XX,add(5)(q35).arr[hg19] 5q34q35.3(163,110,984-177,227,216x3,177,259,401-179,330,764x3,179,346,465-180,719,789x3)dn.



**Figura 3.** Imagen obtenida de GenomeBrowser donde se muestran, señalados con flechas negras, los genes involucrados en el fenotipo de la paciente. El círculo verde indica el gen *NSD1* asociado con talla baja y microcefalia; los cuadros rojos indican los genes *MSX2* y *FGFR4* asociados con craneosinostosis; y el círculo azul indica el gen *NSX2-5* asociado con cardiopatía.

Además de este hallazgo, el análisis de los microarreglos de la paciente demostró 4 variantes en el número de copias (CNV) adicionales, distribuidas en 4 cromosomas diferentes (8, 10, 14 y X). Dentro de estas CNVs, 3 de ellas son con ganancia (CN=3) y solo 1 con pérdida (CN=1). De acuerdo con las bases de datos consultadas (Database of Genomic Variants, DECIPHER, Clin Gen Dosage Sensitivity Map y ECARUCA) las 4 variantes están descritas como no patológicas (**Tabla 1**).

La madre autoriza toma de fotos de la pacientes y firma carta de consentimiento informado para fotos.

**Tabla 1.** Variaciones en el número de copias en diferentes regiones cromosómicas encontradas en nuestra paciente.

<b>Cromosoma</b>	<b>Región</b>	<b>Inicio</b>	<b>Final</b>	<b>Tipo de CNV</b>	<b>Patológico</b>
<b>8</b>	<b>p11.22</b>	<b>39,247,097</b>	<b>39,352,609</b>	<b>Pérdida</b>	<b>No</b>
<b>10</b>	<b>q11.22</b>	<b>47,059,807</b>	<b>48,174,779</b>	<b>Ganancia</b>	<b>No</b>
<b>14</b>	<b>q32.33</b>	<b>106,207,204</b>	<b>106,522,069</b>	<b>Ganancia</b>	<b>No</b>
<b>X</b>	<b>p11.1</b>	<b>58,368,197</b>	<b>58,507,423</b>	<b>Ganancia</b>	<b>No</b>

## **DISCUSIÓN.**

Los rearrreglos cromosómicos estructurales a menudo son patológicos; sin embargo, existen algunos que son totalmente inocuos, como la inversión pericéntrica del cromosoma 9. Se sabe que hasta el 75% de los rearrreglos estructurales son de origen paterno, aunque también existen estudios que demuestran que tanto isocromosomas como duplicaciones invertidas son preferencialmente de origen materno.<sup>3</sup> En particular, las duplicaciones se definen como la presencia de una copia extra de un segmento cromosómico que puede tener origen a una trisomía parcial o completa, dependiendo de la porción del segmento cromosómico involucrado.

Los rearrreglos cromosómicos pueden producir desequilibrios, ya sea pérdidas o ganancias de información genética que pueden ocasionar algún fenotipo específico, y de acuerdo a lo descrito, el fenotipo de las ganancias o duplicaciones es menos grave que el fenotipo de un paciente que presenta deleciones.<sup>3</sup> Cuando existe una duplicación cromosómica, el fenotipo va a depender de dos situaciones: por una parte, si el material adicional se inserta en tandem, es muy probable que las consecuencias clínicas sean sólo secundarias al exceso de copias de genes que se encuentran en el intervalo duplicado, pero si la adición del material se inserta en otro lugar del genoma, es posible que pueda provocar una disrupción de genes o elementos regulatorios, y como consecuencia el fenotipo se acompañe además de alteraciones provocadas por la disfunción génica del sitio de la inserción.<sup>4</sup>

El diagnóstico de estos rearrreglos cromosómicos se puede realizar con métodos de citogenética convencional, en donde el cariotipo en prometáfase nos permite detectar alteraciones cromosómicas estructurales de 5Mb, en comparación con el cariotipo que habitualmente se reporta de 550 bandas de resolución, que sólo logra detectar rearrreglos mayores a 10Mb; el presente caso fue detectado por citogenética convencional debido a que la alteración tiene un tamaño mayor a 10Mb, frecuentemente establecido como el límite de resolución del cariotipo convencional, pero no permite delimitar con precisión la

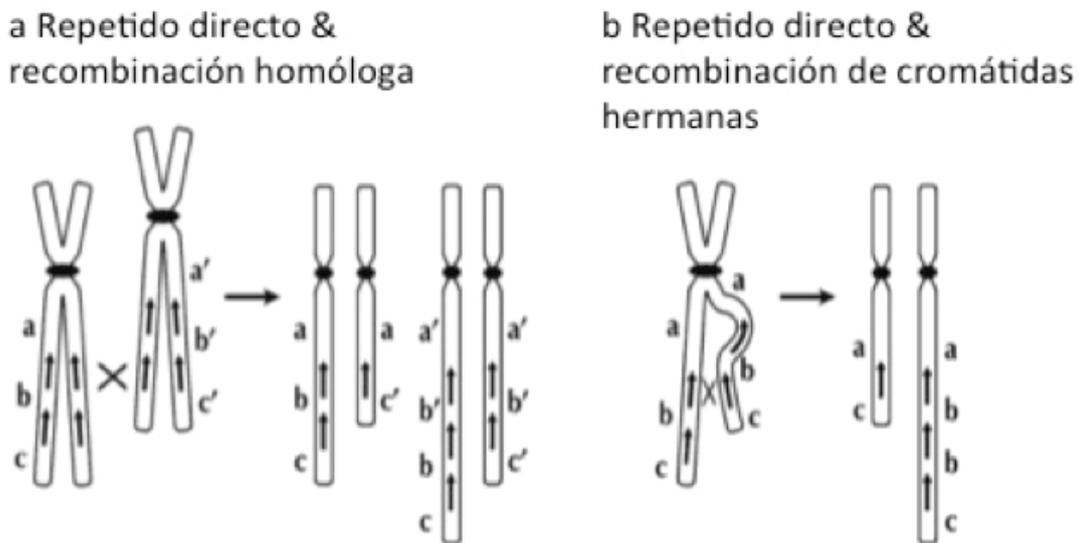
región involucrada e incluso tampoco permite definir el origen del material adicional, por lo cual es de suma importancia la aplicación de técnicas de mayor resolución para lograr dicho objetivo.

Con el avance de la tecnología, la citogenética molecular y la citogenómica han logrado incrementar la detección de rearrreglos complejos y menores a 3Mb. Entre estas técnicas están la hibridación *in situ* con fluorescencia o FISH (*Fluorescence in situ hybridation*) con sondas específicas, que se considera el ensayo de elección para localizar secuencias asociadas a un fenotipo característico;<sup>3,5</sup> el FISH de tinción completa<sup>6</sup> utilizado en esta paciente, ya que fue útil para la visualización directa del cromosoma involucrado y a su vez confirmar que la duplicación es en tandem; y el estudio de microarreglos el cual nos permitió delimitar, con precisión a nivel de nucleótido, la región involucrada en la duplicación y por lo tanto los puntos de ruptura precisos a partir de los cuales se generó el rearrreglo cromosómico.<sup>3,7</sup>

Una vez identificado el equilibrio cromosómico en un paciente, el siguiente paso es determinar si es un caso familiar o *de novo*, para lo cual se requiere el estudio de ambos padres del caso índice. En esta familia el estudio de cariotipo fue normal en ambos padres, por lo que se consideró como una alteración *de novo*, con un riesgo de recurrencia en la familia menor al 1%, aunque no se puede descartar la posibilidad de rearrreglos crípticos balanceados en cuyo caso el riesgo de recurrencia se elevaría hasta un 50%.<sup>3</sup>

A lo largo del genoma existen regiones con alto contenido de repetidos o variaciones en el número de copias que son más susceptibles a recombinar entre sí, y que ahora se sabe están involucradas en la génesis de los rearrreglos cromosómicos estructurales.<sup>3</sup> Las duplicaciones generalmente son el resultado de un intercambio desigual entre cromosomas homólogos o cromátidas hermanas (**Figura 4a y 4b**), que puede tener su origen en la meiosis de un portador de una translocación o por una inversión equilibrada.<sup>3</sup> En nuestra paciente se demostró en el microarreglo un alelo extra, como se

puede observar por las 4 líneas paralelas en la región de la duplicación, de lo que se desprende que el origen de este rearrreglo fue un intercambio desigual entre cromosomas homólogos (**Figuras 3 y 4**).



**Figura 4.** Los rearrreglos cromosómicos se pueden producir por recombinación no alélica de homólogos entre secuencias parecidas o con repetidos con orientación idéntica (directos) u opuesto (inversos). Recombinación directa entre repetidos no alélicos en un cromosoma homólogo (**a**) o cromátidas hermanas (**b**) puede producir duplicaciones o deleciones complementarias.. Tomado de Gersen S, Keagle M. 2013. Human Press:139-174.

La duplicación de la región 5q34q35 se asocia con un fenotipo particular, que consiste en talla baja, microcefalia, alteraciones en el aprendizaje, retraso mental leve/moderado, problemas de comportamiento y algunas dismorfias faciales como fisuras palpebrales cortas, nariz prominente, punta de la nariz hacia arriba, surco nasolabial liso, labio superior delgado.<sup>1</sup> En otras estadísticas se ha descrito también hipoplasia medio facial, pliegue epicanto, filtrum largo, boca pequeña, anomalía esqueléticas, craneosinostosis, hipoplasia de falanges, polidactilia preaxial, defectos cardiacos, criptorquidia y hernias inguinales<sup>2</sup> (**Tabla 2**).

**Tabla 2.**Correlación genotipo-fenotipo

	Dikowet <i>al.</i> <sup>1</sup>	Jamsherret <i>al.</i> <sup>2</sup>	Peleginoet <i>al.</i> <sup>10</sup>	Wang <i>et al.</i> <sup>12</sup>
Gen	<i>NSD1</i>	<i>NKX2-5</i>	<i>MSX2</i>	<i>FGFR4</i>
Locus	5q35.2	5q35.1	5q35.2	5q35.2
Datos clínicos	Microcefalia y talla baja	Cardiopatía congénita	Craneosinostosis	Craneosinostosis

Dentro de esta región 5q34q35 existen varios genes que correlacionan con los datos clínicos presentes en los pacientes que ya han sido descritos y en esta paciente (**Figura 3**). De manera importante se encuentra el gen *NSD1* (nuclear receptor-binding SET Domain-containing protein-1) con locus en 5q35.3. Este gen codifica para un factor transcripcional nuclear; contiene 10 dominios conservados, uno de los cuales codifica para un dominio SET que contiene la función de metiltransferasa de histonas.<sup>8</sup> La pérdida de función de este gen, incluyendo deleciones, causa el síndrome de Sotos, que se caracteriza por sobrecrecimiento, macrocefalia, dismorfias faciales y alteraciones en el aprendizaje.<sup>1,9</sup> En contraste, las microduplicaciones que involucran esta misma región y por consiguiente la doble dosis del gen *NSD1*, se han asociado con talla baja y microcefalia, por lo cual un efecto de dosis en *NSD1* podría ser la causa hipotética del también llamado fenotipo inverso de Sotos.<sup>1</sup>

Otro gen localizado en esta región es el *MSX2* (muscle segment homeobox-2), en el cual se ha demostrado que su sobreexpresión se asocia con craneosinostosis. Diversos estudios han demostrado que la elevación de dosis de *MSX2* es suficiente para causar craneosinostosis, pero no otro tipo de malformaciones más severas.<sup>10-12</sup> Además de *MSX2*, se sabe que el gen *FGFR4* (fibroblast growth factor receptor 4) también se asocia a craneosinostosis, pero a diferencia de *MSX2*, *FGFR4* también se relaciona con otras alteraciones óseas como agenesia radial y/ ausencia de pulgares.<sup>2,13</sup> Los genes de la familia *FGFR* están involucrados en procesos celulares críticos incluyendo regulación del ciclo celular, migración, metabolismo, supervivencia, proliferación y diferenciación celular. Particularmente, el gen *FGFR4* es un

regulador importante de la osteogénesis con participación en la proliferación pre-osteoblástica, diferenciación y función osteoblástica durante la osificación intramembranosa.<sup>13</sup>

Otro gen importante en esta región es el gen *NKX2-5*, el que se ha relacionado con cardiopatía congénita en pacientes con duplicación de la región 5q34q35.<sup>2</sup> Este gen es un factor de transcripción que regula la formación de los precursores de células miocárdicas en el desarrollo temprano del corazón. Las mutaciones en *NKX2-5* se han asociado con varios defectos de septación, así como defectos en los conductos atrio-ventriculares.<sup>14</sup> Algunas evidencias en modelos animales, también sugieren que la sobreexpresión de *NKX2-5* tiene un efecto adverso en el desarrollo cardíaco.<sup>15</sup> Por lo tanto, el defecto cardíaco observado en estos pacientes pudiera explicarse por la sobreexpresión de *NKX2-5*.<sup>15</sup> Otros estudios indican que no solamente la participación de *NKX2-5* es responsable del fenotipo cardíaco de pacientes con duplicaciones parciales en 5q34, sino que también existen otros genes, entre ellos *CSX1*, así como elementos regulatorios localizados en la porción distal 5q que juegan un papel importante en el desarrollo de cardiopatía congénita.<sup>2</sup>

En la **Tabla 3** se hace una comparación entre los casos previamente descritos y lo encontrado en nuestra paciente. Como es de notarse, la extensión de la región duplicada varían desde 0.26Mb hasta 15Mb.<sup>1,16</sup> De acuerdo con nuestra revisión, las características más frecuentes que se encuentran son: talla baja postnatal, retraso psicomotor, microcefalia, cara alargada, fisuras palpebrales cortas, nariz larga, filtrum plano, labio superior delgado, defectos en pabellones auriculares y craneosinostosis.<sup>17-21</sup>

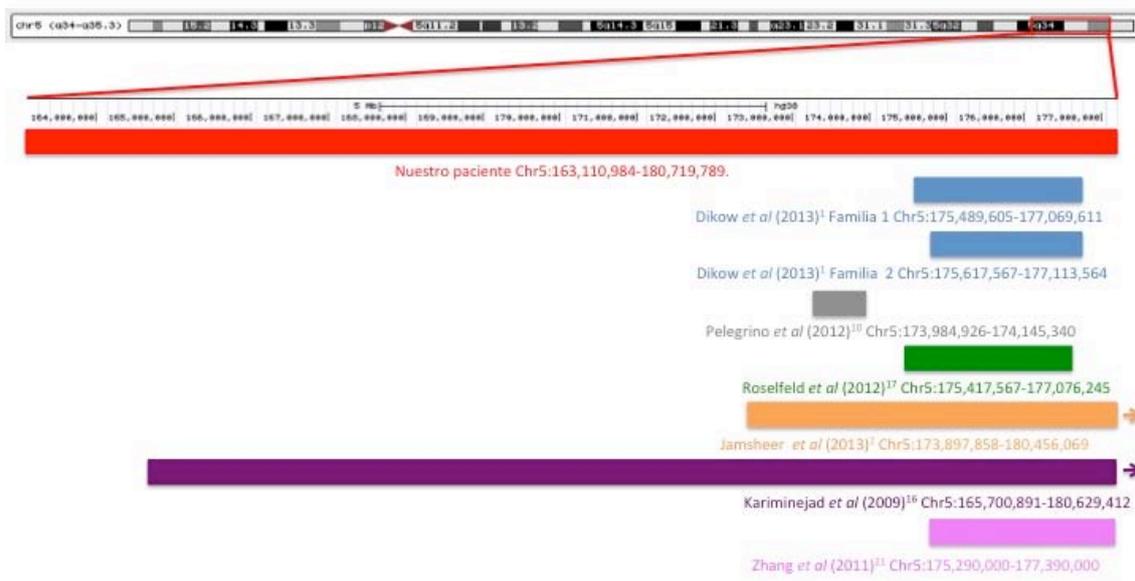
**Tabla 3.** Comparación de reportes previos en la literatura con nuestro paciente.

	<i>Dikowet al (2013)</i> <sup>1</sup>	<i>Jamsherret al (2013)</i> <sup>2</sup>	<i>Peleginoet al (2012)</i> <sup>10</sup>	<i>Rosenfeld et al (2012)</i> <sup>17</sup>	<i>Zhang et al (2011)</i> <sup>21</sup>	<i>Franco et al (2010)</i> <sup>19</sup>	<i>Karlminejadet al(2009)</i> <sup>16</sup>	<i>Wanget al (2007)</i> <sup>12</sup>	<i>Kirchhoff et al (2007)</i> <sup>20</sup>	<i>Chen et al (2006)</i> <sup>18</sup>	Reporte Actual
<b>Región</b>	5q35.2-q35.3	5q35.2-q35.3	5q35.2	5q35.2	5q35	5q35.2-q35.3	5q34-qter	5q33-qter; 5q35.1-qter	5q35.2-q35.3	5q35.2-q35.3	5q34-q35.3
<b>Tamaño de duplicación (Mb)</b>	0.26-6	5.4-5.6	0.34	0.36-3.6	2.1	1.1-1.2	15	NE	0.52-0.65	6.4	14
<b>TB prenatal</b>	3/14	-	+	NE	-	NE	-	2/2	-	NE	-
<b>TB postnatal</b>	9/14	+	+	5/9	+	2/2	+	2/2	+	+	+
<b>Microcefalia</b>	9/14	+	+	9/9	-	2/2	+	2/2	+	+	+
<b>Retraso psicomotor</b>	10/14	+	+	6/9	+	2/2	+	2/2	+	+	+
<b>Retraso del lenguaje</b>	11/14	+	+	3/9	NE	NE	+	NE	NE	NE	+
<b>Cara alargada</b>	12/14	+	NE	NE	NE	NE	+	1/2	NE	NE	+
<b>Fisuras palpebrales cortas/almendradas</b>	9/14	+	-	4/9	NE	NE	+	1/2	NE	NE	+
<b>Nariz larga/prominente</b>	5/14	+	+	NE	NE	NE	+	0/2	NE	NE	+
<b>Nariz bulbosa</b>	9/14	+	-	NE	NE	NE	-	2/2	NE	NE	+
<b>Filtrum plano</b>	12/14	+	-	1/9	NE	2/2	+	1/2	+	NE	+
<b>Labio superior delgado</b>	10/14	+	-	1/9	+	0/2	+	1/2	+	+	+
<b>Defectos en pabellones</b>	2/14	+	+	1/9	NE	NE	+	1/2	NE	NE	+
<b>Defectos en manos</b>	3/14	+	-	5/9	+	NE	-	2/2	NE	+	-

<b>Hipoacusia</b>	NE	NE	NE	2/9	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-
<b>Hipotonía</b>	2/14	NE	+	2/9	+	2/2	+	1/2	+	+	-
<b>Craneosinostosis</b>	NE	NE	+	1/9	NE	NE	+	2/2	NE	NE	+
<b>Crisis convulsivas</b>	2/14	NE	NE	0/9	+	0/1	-	0/2	NE	NE	+
<b>Estrabismo</b>	4/13	+	+	1/9	-	NE	-	1/2	NE	+	-
<b>Otros</b>	-	CC	-	CC (3/9)	-	Edad ósea retrasada	-	CC (2/2)	Constipación	Hernia Inguinal	CC

TB: talla baja; NE: no especificado; \*falleció a los 14 meses sin lenguaje, CC: cardiopatía congénita.

En la **Figura 5** se muestra esquemáticamente los diferentes tamaños de duplicaciones de los casos previamente descritos y se hace una comparación con nuestra paciente. La duplicación de nuestra paciente es una de las más grandes informadas en la literatura (14Mb), siendo sólo superada por el reporte de *Kariminejad et al*<sup>16</sup> de 15Mb. Es importante mencionar que nuestra paciente no tuvo manifestaciones clínicas extras en comparación con los casos publicados con duplicaciones más pequeñas, lo cual podría explicarse por la ausencia de genes causantes de patología en la región duplicada. Tampoco cursa con otros problemas mencionados en otros casos con la misma duplicación como malformaciones de manos, hipoacusia y estrabismo, que aunque no son tan frecuentes, su ausencia podría sugerir una expresividad variable.



**Figura 5.** Comparación de reportes previos en la literatura de los diferentes tamaños de duplicaciones en comparación con nuestro paciente.

## **CONCLUSIÓN.**

La incidencia de duplicaciones cromosómicas, como grupo heterogéneo de padecimientos genéticos, es de 1/4,000 recién nacidos vivos.<sup>22</sup> Si bien, no se cuenta con una incidencia de la duplicación de la región 5q34q35.3, consideramos de gran importancia la contribución de este reporte de caso para la delimitación del fenotipo de dicha entidad. Además, es importante mencionar que la técnica de microarreglos es indispensable para la búsqueda de la alteración precisa en pacientes dismorfológicos con cariotipo no concluyente e incluso es necesario para una adecuada correlación genotipo-fenotipo y como consecuencia de esto, otorgar un asesoramiento genético lo más certero posible.

## Referencias

- 1.- Dikow N, Maas B, Gaspar H, Kreiss-Nachtsheim M, Engels H, Kuechler A, Garbes L, Netzer C, Neuhann TM, et al. The phenotypic spectrum of duplication 5q35.2-q35.3 encompassing NSD1: is it really a reversed Sotos syndrome? *Am J Med Genet Part A*. 2013;161A(9):2158-66.
- 2.- Jamsheer A, Sowińska A, Simon D, Jamsheer-Bratkowska M, Trzeciak T, Latos-Bieleńska A. Bilateral radial agenesis with absent thumbs, complex heart defect, short stature, and facial dysmorphism in a patient with pure distal microduplication of 5q35.2-5q35.3. *BMC Med Genet*. 2013;14:13.
- 3.- Kaiser-Rogers K, Rao KW: Translocations and Other Structural Rearrangements in Gersen SL, Keagle MB (eds), *Principals of Clinical Cytogenetics*; 3rd Edition, Springer, New York, 2013, Chapter 9, pp.139-174.
- 4.- South ST. Chromosomal structural rearrangements: detection and elucidation of mechanisms using cytogenomic technologies. *Clin Lab Med*. 2011;31(4):513-24.
- 5.- Levsky JM, Singer RH. Fluorescence in situ hybridization: past, present and future. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt 14):2833–8.
- 6.- Carter NP. Cytogenetic analysis by chromosome painting. *Cytometry*. 1994;18(1):2–10.
- 7.- Neill NJ, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG, Ballif BC. Comparative analysis of copy number detection by whole-genome BAC and oligonucleotide array CGH. *Mol Cytogenet*. 2010;3:11.
- 8.- Tatton-Brown K, Rahman N. The NSD1 and EZH2 overgrowth genes, similarities and differences. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2013;163C(2):86–91.
- 9.- Douglas J, Hanks S, Temple IK, Davies S, Murray A, Upadhyaya M, Tomkins S, Hughes HE, Cole TR, Rahman N. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2003;72(1):132–43.

- 10.- Pelegrino K de O, Sugayama S, Lezirovitz K, Catelani A, Kok F, Chauffaille M de L. MSX2 copy number increase and craniosynostosis: copy number variation detected by array comparative genomic hybridization. *Clinics (Sao Paulo)*.2012;67(8):981-5.
- 11.- Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet*. 1997;6(10):1647–56.
- 12.- Wang J-C, Steinraths M, Dang L, Lomax B, Eydoux P, Stockley T, Yong S-L, Van Allen MI. Craniosynostosis associated with distal 5q-trisomy: further evidence that extra copy of MSX2 gene leads to craniosynostosis. *Am J Med Genet Part A*. 2007;143A(24):2931–6.
- 13.- Xu W, Li Y, Wang X, Chen B, Wang Y, Liu S, Xu J, Zhao W, Wu J. FGFR4 transmembrane domain polymorphism and cancer risk: a meta-analysis including 8555 subjects. *Eur J Cancer*.2010;46(18):3332–8.
- 14.- Vallaster M, Vallaster CD, Wu SM. Epigenetic mechanisms in cardiac development and disease. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2012;44(1):92-102.
- 15.- Bernardini L, Capalbo A, Mokini V, Mingareli R, Simi P, Bertuccelli A, Novelli A, Dallapiccola B. Syndromic Craniosynostosis Due to Complex Chromosome 5 Rearrangement and MSX2 Gene Triplication. *Am J Med Genet Part A*. 2007; 143A:2937-2943.
- 16.- Kariminejad A, Kariminejad R, Tzschach A, Ullmann R, Ahmed A, Asghari-Roodsari A, Salehpour S, Afroozan F, Ropers HH, Kariminejad MH. Craniosynostosis in a patient with 2q37.3 deletion 5q34 duplication: association of extra copy of MSX2 with craniosynostosis. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(7):1544–9.
- 17.- Rosenfeld JA, Kim KH, Angle B, Troxell R, Gorski JL, Westemeyer M, Frydman M, et al. Further Evidence of Contrasting Phenotypes Caused by Reciprocal Deletions and Duplications: Duplication of NSD1 Causes Growth Retardation and Microcephaly. *Mol Syndromol*. 2013;3(6):247–54.

18.- Chen CP, Lin SP, Lin CC, Chen YJ, Chern SR, Li YC, Hsieh LJ, Lee CC, Pan CW, Wang W. Molecular cytogenetic analysis of de novo dup(5)-(q35.2q35.3) and review of the literature of pure partial trisomy 5q. *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:1594-1600.

19.- Franco LM, de Ravel T, Graham BH, Frenkel SM, Van Driessche J, Stankiewicz P, Lupski JR, Vermeesch JR, Cheung SW.. A syndrome of short stature, microcephaly and speech delay is associated with duplications reciprocal to the common Sotos syndrome deletion. *Eur J Hum Genet* 2010;18:258–261.

20.- Kirchhoff M, Bisgaard AM, Bryndorf T, Gerdes T.. MLPA analysis for a panel of syndromes with mental retardation reveals imbalances in 5.8% of patients with mental retardation and dysmorphic features, including duplications of the Sotos syndrome and Williams-Beuren syndrome regions. *Eur J Med Genet* . 2007;50:33–42.

21.- Zhang H, Lu X, Beasley J, Mulvihill JJ, Liu R, Li S, Lee JY. Reversed clinical phenotype due to a microduplication of Sotos syndrome region detected by array CGH: microcephaly, developmental delay and delayed bone age. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:1374-1378.

22.- Shaffer L, Lupski J. Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annu. Rev. Genet.* 2000;34:297-329.