



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**“Síndrome de Phelan McDermid: frecuencia en pacientes con retraso mental”.**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**  
**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA**  
**MEDICA**

### **TESISTA**

Christian Jovanny Nathanael León León. Departamento Clínico de Genética Médica.  
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. Tel. 5540212482, Ki\_jn@hotmail.com.

### **TUTORA**

Dra. María Antonieta de Jesús Araujo Solís. Jefatura del Departamento Clínico de  
Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. Tel. 56276900 ext.  
22281, tonyarasol@yahoo.com.mx

### **COTUTORA**

M. en C. Ana Claudia Velázquez Wong. Unidad de Investigación Médica en Genética  
Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Tel. 56276941,  
clavewong@yahoo.com.mx.

México, D. F. 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

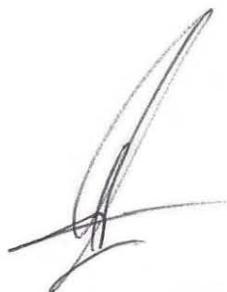


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



---

Dra. María Antonieta de Jesús Araujo Solís. Jefatura del Departamento Clínico de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.



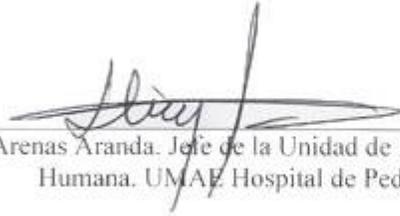
---

M. en C. Ana Claudia Velázquez Wong. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI,



---

Christian Jovanny Nathanael León León. Departamento Clínico de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI



---

Dr. Diego Arenas Aranda. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI



---

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola. Directora de Educación e Investigación UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI



---

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel. Médico Genetista. Departamento Clínico de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI



---

Dr. Alan Cárdenas Conejo. Médico Genetista. Departamento Clínico de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

---

# ÍNDICE

---

<b><u>RESUMEN</u></b>	5
<b><u>ANTECEDENTES</u></b>	6
<b>Introducción</b>	6
<b>Epidemiología del retraso mental en México</b>	6
<b>Síndrome de Phelan-McDermid: semejanzas y diferencias con el síndrome de X frágil</b>	6
<b>Epidemiología</b>	6
<b>Etiología</b>	7
<b>Patogénesis</b>	7
<b>Cuadro clínico</b>	8
<b>Sensibilidad y especificidad de los estudios citogenéticos</b>	8
<b>Riesgo de recurrencia</b>	9
<b>Complicaciones, manejo y tratamiento</b>	10
<b><u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u></b>	11
<b><u>JUSTIFICACIÓN</u></b>	11
<b><u>Pregunta de Investigación</u></b>	12
<b><u>HIPÓTESIS</u></b>	12
<b><u>OBJETIVOS</u></b>	12
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	13
<b>Lugar de realización del estudio</b>	13
<b>Diseño</b>	13
<b>Criterios de inclusión</b>	13
<b>Criterios de exclusión</b>	13
<b>Criterios de eliminación</b>	13
<b>Muestra</b>	13
<b>VARIABLES</b>	14
<b>Descripción del estudio</b>	17
<b>Técnica de citogenética clásica para cultivo de linfocitos y obtención de cromosomas</b>	17
<b>Técnica de hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH)</b>	17
<b>Análisis estadístico</b>	18
<b><u>CONSIDERACIONES ÉTICAS</u></b>	19
<b><u>RESULTADOS</u></b>	20
<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	23
<b><u>CONCLUSIONES</u></b>	25
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	26
<b><u>ANEXOS</u></b>	29

### “Síndrome de Phelan McDermid: frecuencia en pacientes con retraso mental”.

León-León C<sup>1</sup>, Araujo-Solís M<sup>1</sup>, Velázquez-Wong<sup>2</sup>. UMAE. Pediatría<sup>1</sup>, UIGH<sup>2</sup> CMN Siglo XXI

#### **Introducción.**

La discapacidad mental es un problema prioritario de salud y una de las 3 primeras causas de consulta en genética. El síndrome de X frágil es la primera causa de retraso mental pero en México, las pruebas frecuentemente son negativas. El motivo puede ser que comparte fenotipo con el síndrome Phelan-McDermid. De éstos, son pocos los casos confirmados en la literatura internacional y su frecuencia de presentación es desconocida. La ventaja del diagnóstico repercute en las posibilidades de manejo, asesoramiento y vigilancia de la salud.

**Objetivo:** Identificar a pacientes con deleción 22q13.3 en individuos con sospecha de X frágil y estudio molecular negativo.

**Material y métodos:** El diseño del estudio fue prospectivo, transversal y descriptivo. La muestra fue por conveniencia obtenida de una base de datos de pacientes con retraso mental y previa sospecha de síndrome de X-frágil, ya descartado en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS con RT-PCR y Southern blot además de cariotipo normal. En estos pacientes se recolectó muestra de sangre periférica y se recabaron datos clínicos con base a una hoja de recolección de datos, posteriormente se realizó la técnica de FISH con la muestra sanguínea para identificar si los pacientes presentaban el síndrome de Phelan-McDermid por microdeleción

**Análisis estadístico:** Para el análisis de los datos se emplearon medidas de dispersión central, para las variables cuantitativas proporciones y frecuencias para las cualitativas

**Resultados:** En la muestra estudiada no se encontraron pacientes que presentaran la deleción del locus 22q13, la cual causa el síndrome de Phelan-McDermid. También se encontró que la mayoría de los pacientes no tenían las características físicas típicas de X-frágil, que es la entidad diagnóstica por la que ya se habían estudiado previamente. Así también los individuos de la muestra presentaron pocos datos clínicos compartidos entre ambos síndromes.

**Conclusiones:** Con estos resultados se puede considerar que no es conveniente realizar la búsqueda sistematizada de este síndrome mediante FISH en los niños que presentan retraso mental de causa desconocida en el hospital de pediatría a pesar de que ya se hayan descartado otras entidades sindrómicas causantes de retraso mental más prevalentes. Así mismo es conveniente aumentar el tamaño de la muestra a un mínimo de 42 y mejorar los criterios de selección para aumentar la probabilidad de encontrar pacientes con la microdeleción y de ser posible emplear secuenciación para poder identificar los casos causados por mutaciones.

### Introducción

#### **Epidemiología del retraso mental en México.**

El retraso mental en México es uno de los principales problemas de salud con frecuencia de 2 925 000 individuos (2008). Es un padecimiento de gran impacto social y económico porque con frecuencia modifica las relaciones interpersonales, el aspecto laboral y la atención para los hermanos a fin de dar prioridad a las necesidades del afectado. <sup>(2)</sup>

En el 2011 el INEGI informó que de 5 739 270 personas con discapacidad (5.1% de la población mexicana), el 20.9% es menor de 29 años y el 12.9% de esta población padece discapacidad mental. <sup>(1)</sup>

En muchas ocasiones la causa del retraso mental no se identifica, pero en alrededor del 50% de los casos éste se debe a una enfermedad genética <sup>(4)</sup>

El retraso mental puede acompañarse de dismorfias faciales y/o malformaciones congénitas; esto es, formar parte de un padecimiento genético o un síndrome. En algunos casos la etiología del retraso mental sindromático puede sospecharse desde la primera visita al médico genetista, pero en la mayoría de los casos puede ser un reto establecerla con certeza, ya sea por la falta de malformaciones asociadas, por la complejidad de la entidad o por la escasez de herramientas moleculares que ayuden a establecer el diagnóstico. <sup>(3)</sup>

En todos los servicios de genética del país, el retraso mental está entre los 10 principales problemas por los cuales acuden las familias a consulta. En el Departamento Clínico de Genética Médica (DCGM) de la UMAE (Unidad Médica De Alta Especialidad) Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS se encuentra entre los 3 principales motivos de consulta (datos no publicados). Al estudiar a los pacientes con éste problema, algunas veces se puede llegar a establecer el diagnóstico de certeza, pero en la mayoría de los casos todos los estudios dirigidos a conocer la etiología resultan normales, a pesar del elevado índice de sospecha de pérdidas o ganancias de material hereditario que no son observables en el cariotipo convencional. Cuando esto sucede, se deteriora la calidad de la atención porque la información otorgada en el asesoramiento genético queda inconclusa.

#### **Síndrome de Phelan-McDermid: semejanzas y diferencias con el síndrome de X frágil.**

#### **Epidemiología**

Este síndrome afecta a ambos sexos por igual y hasta 2008 la literatura internacional ha informado de 600 casos. La escasa información sobre su prevalencia deriva de la dificultad en el diagnóstico clínico. Su frecuencia en población abierta se desconoce, dado que los estudios existentes se han realizado en población autista, aunque se infiere que la prevalencia en población general es de 1/15000. Los pocos casos estudiados y confirmados en comparación con la incidencia calculada sugieren que este padecimiento está subdiagnosticado. Por el contrario, el síndrome de X frágil tiene una prevalencia hasta de 1:4000 y es común que se piense en él como primera opción en cualquier varón

con retraso mental y/o autismo, en mujeres con el antecedente de varones afectados en la familia por rama materna y en aquellas otras afectadas de falla ovárica prematura o retraso mental.<sup>(3,5)</sup>

## **Etiología**

El síndrome de Phelan-McDermid pertenece a los síndromes conocidos como desórdenes genómicos. Resulta de la pérdida de un segmento de material hereditario por la ruptura única distal del brazo largo del cromosoma 22 (deleción 22q13) de 92kb a 8.5Mb dentro de esta región se encuentran hasta 25 genes dentro de los cuales se encuentran *ARSA*, *MLC1*, *ATXN10*, *FBLN1*, Los cuales causan enfermedades autosómicas recesivas. Se considera que los datos clínicos se deben a una haploinsuficiencia del gen *SHANK3* que mide 57kb y tiene 24 exones. Este gen codifica para una proteína de la densidad post-sináptica. Conecta canales iónicos y receptores en la membrana post-sináptica (dendritas) al citoesqueleto y a las vías de transducción de señales. En los caso de deleción intersticial de este mismo segmento cromosómico, se ha observado que el retraso mental es leve. Sin embargo, no siempre existe correlación genotipo-fenotipo.<sup>(6-7-8)</sup> Se han informado casos mutaciones que producen cambios en el marco de lectura del gen *SHANK3* resultando en una proteína truncada.<sup>(29)</sup>

Por otra parte, el síndrome de X Frágil pertenece al grupo de trastornos originados por expansión de repeticiones de trinucleótidos que afecta a la proteína FMR1. Para presentar este padecimiento con el fenotipo característico, es necesario que el número de repetidos sea mayor de 200. Cuando existen entre 55 y menos de 200 repetidos se considera como una premutación.<sup>(10,11)</sup>

## **Patogénesis**

El origen de la deleción en el síndrome de Phelan Mc-Dermid puede ser:

- *De novo* o no hereditario, en donde ninguno de los progenitores presenta alteración cromosómica.
- Hereditario. En estos casos, alguno de los padres es portador de una anomalía cromosómica balanceada detectable en sangre periférica, o en forma no balanceada, presente en forma de mosaico gonadal.

El 80% de los individuos afectados con el síndrome de Phelan-McDermid son casos no hereditarios que tienen una microdeleción simple. En dos tercios de ellos la microdeleción se originó en meiosis paterna y en un tercio, el origen se dio en meiosis materna.<sup>(12)</sup>

En el 20% restante, los pacientes tienen un cromosoma con pérdida del segmento 22q13 ocasionado por una translocación no balanceada con otro cromosoma. De éstos, hasta el 80% son hereditarios (con un cromosoma derivativo) debido a que un progenitor es portador de un rearrreglo estructural balanceado. Con estos datos se puede inferir que alrededor del 16% de casos son hereditarios.<sup>(13-14)</sup>

Además de la microdeleción simple, hay casos de síndrome de Phelan Mc-Dermid con un cromosoma en anillo cuyo sitio de ruptura afecta q13. Los cromosomas en anillo son inestables durante la división celular y tienden a encontrarse en mosaico y con proporciones que varían de tejido a tejido. Por eso resulta indispensable que los individuos con fenotipo leve sugestivo del síndrome y cariotipo normal en sangre

periférica tengan oportunidad de realizarse el estudio citogenético en otros tejidos para confirmar o descartar la presencia de la microdelección en mosaico.<sup>(15-17)</sup>

La fisiopatología del síndrome de X frágil es aun más compleja. El gen afectado es *FMRI* (*fragile X mental retardation 1*) que codifica para una proteína de unión a RNA que regula la traducción de una variedad de mensajes que son importantes en la plasticidad sináptica, con función inhibidora. La ausencia de FMRP conduce a una sobre-expresión de múltiples proteínas en el cerebro, observándose un aumento de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5). En modelos animales se ha confirmado mejoría en el déficit cognitivo y del comportamiento con el empleo de antagonistas para mGluR5.<sup>(18-20)</sup>

Los genes afectados en estos dos padecimientos también participan en mecanismos de susceptibilidad para otras enfermedades. Existe un estudio en 3 hermanos con esquizofrenia-15 (613950 OMIM) donde se ha documentado que el cambio R1117X en el gen *SHANK3* otorga susceptibilidad para la enfermedad. Mientras tanto *FMRI* también se relaciona con falla ovárica prematura 1 y síndrome de X frágil-tremor/ataxia (311360 OMIM).

### **Cuadro clínico**

El cuadro clínico del síndrome de Phelan-McDermid se caracteriza por hipotonía neonatal severa, retraso en el desarrollo global, crecimiento normal o acelerado (95%) y ausencia o retraso grave del lenguaje hablado (>98%) entre otros datos clínicos. El retraso o ausencia del habla y el retraso global del desarrollo son las características neurológicas prevalentes. La facies se caracteriza por cara alargada y delgada, cejas anchas, ptosis, pestañas largas y gruesas, puente nasal ancho, hipoplasia mediofacial, mentón prominente y terminado en punta, paladar alto y orejas grandes displásicas, dedos largos en manos y pies.<sup>(21-22)</sup>

No existen criterios diagnóstico establecidos porque en muchos casos el fenotipo es variable y en otros es sutil.

Aunque no se ha confirmado una relación evidente entre el tamaño de la deleción y el fenotipo de los pacientes a pesar de la gran cantidad de genes reportados en este locus en algunos estudios se ha propuesto cierta relación sobre todo en el número de características<sup>(29)</sup>.

El cuadro clínico es muy similar al de personas afectadas con síndrome de X frágil, en donde ambos padecimientos tienen como característica principal el retraso mental.

Muchos de los datos clínicos pueden sobreponerse entre ambos padecimientos como se muestra en la tabla 1.<sup>(23)</sup>

## **Sensibilidad y especificidad de los estudios citogenéticos**

El parecido entre el síndrome de Phelan McDermid y el de X frágil obliga a confirmar la etiología en los casos afectados a través de estudios de citogenética molecular y biología molecular. El estudio citogenético es necesario para descartar otros tipos de anomalías cromosómicas. En más del 50% el resultado es normal por lo que el FISH y la CGH son necesarios para establecer un diagnóstico de certeza. Aunque estas técnicas tienen una proporción de 5% de falsos negativos, la posibilidad de lograr la identificación de la etiología es muy alta.<sup>(23)</sup>

La prueba de FISH permite visualizar microdeleciones y brinda un diagnóstico preciso, permitiendo localizar la microdelección de la región 22q13.3. Se han utilizado dos sondas comerciales: “TUPLE1” (22q11.2)/ ARSA(22q13.3) y MD Digeorge T-Box1(22q11)/ SHANK3 (22q13). Esta última hibrida por completo la región 22q13 incluyendo al gen de interés *SHANK3*.<sup>(14)</sup>

Es importante mencionar que la técnica de microarreglos es más sensible que la de FISH para el diagnóstico de desórdenes genómicos. Esta consiste en escanear el genoma completo en busca de pérdidas o ganancias de material genético y puede detectar deleciones y translocaciones no balanceadas en cualquier cromosoma. Sin embargo su costo es muy elevado y no detecta los rearrreglos balanceados. Por su gran sensibilidad y especificidad, la técnica de FISH continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de microdeleciones, con la ventaja de que su costo es menor.<sup>(15)</sup>

## **Riesgo de recurrencia**

Una vez detectada la microdelección 22q13 en un individuo, es necesario realizar un cariotipo a los padres. Cuando los padres tienen cariotipo normal el riesgo de recurrencia para un hermano del caso índice es muy parecido al de la población general. Cuando la microdelección se debe a un rearrreglo estructural parental el riesgo de recurrencia se incrementa y varía dependiendo del padre portador y del tipo de rearrreglo cromosómico. El rango va de un 10% hasta un 25%.<sup>(14)</sup> En cambio, en el síndrome de X frágil, el modelo de herencia es ligado al cromosoma X. Su riesgo de recurrencia es variable y puede ser hasta de 50% dependiendo del tipo de meiosis parental, la longitud de repetidos y el sexo del producto.<sup>(24)</sup>

## **Complicaciones, manejo y tratamiento**

Los pacientes con síndrome de Phelan-McDermid necesitan de un seguimiento médico para tratar las alteraciones de acuerdo al órgano o sistema implicado. Al nacimiento deben ser valorados por neurología en caso hipotonía, crisis convulsivas o en presencia de vómito frecuente, ya que en estos paciente hay una mayor incidencia de quiste aracnoideo y ventriculomegalia que pueden causar cráneo hipertensivo.

El reflujo gastroesofágico generalmente se controla con tratamiento médico y en casos persistentes con cirugía. Debido a una frecuencia del 25% de pacientes con malformaciones renales se debe practicar ultrasonido renal una vez que se sospecha el diagnóstico.

La valoración por audiología es importante dado que estos pacientes suelen presentar infecciones recurrentes de oído que pueden causar déficit auditivo empeorando el lenguaje expresivo.

El cuidado del desarrollo psicomotor, cardiológico, respiratorio, inmunológico y otros problemas médicos deben ser manejados de la misma manera que en otros niños.<sup>(23)</sup>

En ensayos clínicos llevados a cabo por Schmidt y col. en el 2009 , la administración intranasal de insulina mostró mejoría en las habilidades motoras y la función cognitiva en el grupo de pacientes tratados. Se ha propuesto que estos cambios se deben a la interacción entre SHANK3 y los receptores de insulina (IRSp53) que participan en la reorganización morfológica de las sinapsis y la densidad postsináptica.<sup>(25)</sup>

Por último, la vigilancia de la salud de los niños afectados con Phelan McDermid y X Frágil tiene similitudes y diferencias. El tratamiento médico específico en X frágil se lleva a cabo con antagonistas para el receptor metabotrópico de glutamato, mientras que en el síndrome de Phelan-McDermid se utiliza insulina inhalada para mejorar el desempeño cognitivo. Estas y otras necesidades específicas hacen que el diagnóstico etiológico sea imprescindible.<sup>(18,25)</sup>

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El síndrome de Phelan-McDermid es difícil de diagnosticar debido a que su fenotipo suele ser sutil y comparte características clínicas con el síndrome de X Frágil. La prevalencia de éste último padecimiento en estudios mexicanos es muy baja comparada con la reportada en estudios internacionales. Existen muchos casos de niños con sospecha de X Frágil cuyo estudio molecular es negativo.<sup>(26) (27)</sup> Por las características clínicas similares puede ser que los pacientes en realidad padezcan el síndrome de Phelan-McDermid, el cual está subdiagnosticado por ser una entidad de reciente descripción actualmente sin determinación de la prevalencia.<sup>(28)</sup>

La prevalencia del síndrome de Phelan-McDermid en población general se ha calculado a través de los casos identificados en la población de niños con autismo. Como ocurre con otros padecimientos, la frecuencia poblacional puede variar entre grupos humanos y la de nuestro país podría estar por encima de lo estimado para la población caucásica, pero no existen estudios latinoamericanos que se puedan tomar como base para realizar una inferencia.<sup>(3)</sup>

La identificación de la deleción también facilitará el reconocimiento de los casos hereditarios con un riesgo de recurrencia específico y otorgará a los padres información sobre la causa de la enfermedad de su hijo(a) disminuyendo la ansiedad que esto les causa y facilitando su adaptación al padecimiento.

Este estudio puede contribuir con casos nuevos para delinear mejor aquellas características útiles para elaborar criterios diagnósticos mayores y menores, que han sido de mucha utilidad en la detección clínica en otras entidades sindromáticas.

---

## JUSTIFICACIÓN

---

En México el retraso mental es uno de los principales problemas de salud y los casos que se estudian hasta llegar al diagnóstico de certeza son pocos. El motivo es la escasa disponibilidad de los insumos de laboratorio, que son costosos y de importación. Por lo regular, la única forma de conseguirlos es mediante el desarrollo de proyectos de investigación para obtener el financiamiento necesario y así mejorar la calidad del diagnóstico en genética médica.<sup>(4)</sup>

Hasta ahora no existe en nuestro país información sobre la prevalencia de la microdeleción 22q13. Por tal motivo es necesario buscarla en nuestros pacientes para tener al menos una idea de su frecuencia en una muestra específica.

Por último, conocer la frecuencia de esta deleción en un grupo de niños mexicanos cuya sospecha diagnóstica inicial es de síndrome de X Frágil, puede mostrar la relevancia del síndrome de Phelan-McDermid como diagnóstico diferencial durante la atención médica de primer contacto y cobrar mayor importancia en el trabajo diario de los médicos genetistas.

## **Preguntas de investigación**

- 1.- ¿Qué proporción de pacientes con retraso mental estudiados en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS con RT-PCR negativo para el transcrito del gen *FMRI* son positivos para microdelección 22q13?
- 2.- De los casos positivos para la delección, ¿cuántos de ellos son hereditarios?
- 3.- ¿Cuáles son las características que predominan en su fenotipo?

---

## **HIPÓTESIS**

---

- 1.- Debido a las características presentes en nuestra muestra habrá una mayor proporción de pacientes con delección 22q13 que en la población general
- 2.- Los casos hereditarios se estima serán alrededor de un 20% conforme lo reportado a la literatura
- 3.- Las características predominantes son: retraso en el desarrollo psicomotor, retraso mental, hipotonía neonatal, alteraciones psiquiátricas, dismorfismo craneofacial y poca sensibilidad al dolor.

---

## **OBJETIVOS**

---

- 1.-Determinar la frecuencia de la delección 22q13 en una muestra de pacientes con RT-PCR negativo para el gen *FMRI*.
- 2.-Determinar la frecuencia de los casos hereditarios mediante estadística descriptiva.
- 3.-Describir las principales características que componen el fenotipo de los casos estudiados.

### **Objetivos secundarios.-**

- 1.- Ofrecer un riesgo de recurrencia específico para los casos aislados y los familiares.
- 2.- Contribuir a delinear los criterios clínicos mayores.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizará en el departamento clínico de genética médica y la Unidad de Investigación Médica de Genética Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Hospital de Pediatría” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### DISEÑO

Observacional, prospectivo, transversal, descriptivo.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos y femeninos menores de 17 años.
- Que tengan características clínicas compartidas de X frágil/Phelan-McDermid.
- Resultado negativo de estudio molecular para X frágil.
- Cariotipo normal.
- Pacientes con retraso en el desarrollo diagnosticado por test de Denver o Retraso mental diagnosticado por test de WIPPSI o WISC- RM según sea el caso

#### Criterios de exclusión

- Pacientes que no acepten ingresar al estudio.

#### Criterios de eliminación

- Pacientes cuya muestra no sea recuperable y que produzca un cultivo insuficiente.

### MUESTRA

Pacientes pediátricos con retraso mental y estudio molecular negativo para X frágil estudiados en el Hospital de Pediatría del CMN S XXI, IMSS.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se decidió realizar el estudio en una muestra ya existente de pacientes estudiados en el Hospital de Pediatría del CMN S XXI, IMSS con retraso mental y con sospecha de síndrome de X-frágil el cual se descartó por estudio molecular (PCR con transcriptasa reversa).

**Tabla 1. Variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operativa</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Tipo de Variable</b>
<b>Del 22q13</b>	<b>Delección del locus 22q13.3</b>	<b>Ausencia de una de las dos señales fluorescentes.</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Caso familiar</b>	<b>Rearreglo cromosómico que incluya 22q13 en al menos uno de los progenitores.</b>	<b>Translocación o pérdida que implique la región 22q13 en al menos uno de los progenitores.</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Edad</b>	<b>Tiempo vivido de una persona desde su nacimiento</b>	<b>Diferencia entre la fecha actual y la fecha de nacimiento del individuo</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Continúa</b>
<b>Talla</b>	<b>Medición de una persona desde los pies hasta la cabeza</b>	<b>Valor resultante de la medición en un estadímetro</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Continúa</b>
<b>Peso</b>	<b>Fuerza resultante de la acción de la gravedad sobre un cuerpo</b>	<b>Valor de la medición sobre una báscula</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Continúa</b>
<b>Retraso mental</b>	<b>Adquisición lenta e incompleta de las habilidades cognitivas durante el desarrollo humano</b>	<b>C.I. de 70 o inferior en un test de C.I.</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Retraso psicomotor</b>	<b>Se define como el retraso en 2 o más de las áreas del desarrollo en niños menores de 5 años</b>	<b>Desarrollo psicomotor menor de lo esperado</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>

		para la edad con test de Denver		
<b>Autismo</b>	<b>Trastorno que afecta la socialización, la comunicación, la imaginación, la planificación y la reciprocidad emocional, y evidencia conductas repetitivas o inusuales</b>	<b>Diagnostico de espectro autista según criterios de DSM IV</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>TDAH</b>	<b>Trastorno del comportamiento 5 caracterizado por distracción moderada a grave, períodos de atención breve, inquietud motora, inestabilidad emocional y conductas impulsivas</b>	<b>Diagnostico de TDAH según criterios de DSM IV</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Hipotonía neonatal</b>	<b>Disminución patológica del tono postural en las cuatro extremidades, el tronco y el cuello durante el primer mes de vida extrauterina</b>	<b>Afirmación por parte del tutor</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Percepción al dolor disminuida</b>	<b>Umbral aumentado al dolor</b>	<b>Afirmación por parte del tutor</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Conducta oral</b>	<b>Llevarse objetos a la boca</b>	<b>Afirmación por parte del tutor</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Dolicocéfalo</b>	<b>Diámetro cefálico AP mayor al lateral</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Cara larga</b>	<b>Cara con incremento en la longitud</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Cejas anchas</b>	<b>Cejas con grosor aumentado</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Ptoxis</b>	<b>Descenso permanente del párpado superior</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Enoftalmos</b>	<b>Desplazamiento posterior de un globo ocular de tamaño normal dentro de la órbita</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Estrabismo</b>	<b>Desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>

<b>Pestañas largas</b>	<b>Pestañas con incremento en su longitud</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Epicanto</b>	<b>Pliegue del párpado superior que cubre la esquina interna del ojo</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Hipoplasia mediofacial</b>	<b>Menor desarrollo del tercio mediofacial de la cara en relación al superior e inferior</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Puente nasal ancho</b>	<b>Grosor aumentado del puente nasal</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Filtrum largo</b>	<b>Longitud del filtrum incrementada</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Mentón prominente</b>	<b>Mentón incrementado en su longitud</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Orejas grandes</b>	<b>Orejas incrementadas de tamaño</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Pabellones auriculares displásicas</b>	<b>Orejas con pérdida de la arquitectura normal</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Paladar alto</b>	<b>Paladar desplazado superiormente</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Talla alta</b>	<b>Talla por encima de la percentil 90</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Pubertad PRECOZ</b>	<b>Presencia de caracteres sexuales secundarios a la edad indicada</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Pubertad RETRASADA</b>	<b>Ausencia de caracteres sexuales secundarios a la edad indicada</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Reflujo gastroesofágico</b>	<b>Flujo anormal del contenido del estómago hacia el esófago.</b>	<b>Afirmación por parte del tutor</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Manos LARGAS</b>	<b>Manos incrementadas en su longitud</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Uñas displásicas</b>	<b>Desarrollo anormal de las uñas</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Sudoración disminuida</b>	<b>Disminución en la sudoración en relación a otras personas</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
<b>Linfedema</b>	<b>Edema producido por una obstrucción en los vasos linfáticos del organismo</b>	<b>Presencia del dato clínico</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>

<b>Antecedentes herdofamiliares de RM</b>	<b>Presencia de familiares con retraso mental</b>	<b>Afirmación por parte del tutor</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Dicotómica</b>
---	---	---------------------------------------	--------------------	-------------------

## **Descripción del estudio**

Una vez otorgado el consentimiento bajo información se tomó una muestra de sangre periférica no mayor a 5ml por venopunción se etiquetó, se realizó el cultivo y cosecha de linfocitos para preparar las laminillas para el estudio de FISH. Se recabaron los datos clínicos de los pacientes a través del interrogatorio directo y la exploración física en base a la hoja de recolección de datos.

## **Técnica de citogenética clásica para cultivo de linfocitos y obtención de cromosomas**

Se toman de 2 a 3 ml de sangre periférica de cada paciente por medio de una jeringa previamente heparinizada. La muestra se coloca en tubos cónicos de 15 ml que contengan 5 ml de medio de cultivo PB-MAX (Gibco). La muestra se deja incubar a 37°C por 72 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se le agrega a cada tubo 150 µl de colchicina (inhibidor mitótico) por un lapso de 45 minutos, para posteriormente centrifugar a 3500 rpm a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se retira el sobrenadante y se resuspende el botón en 8 ml de solución hipotónica (KCl 0.075 M) (para romper las membranas) dejando incubar la muestra a 37°C por 45 minutos. Transcurrido este tiempo, se le agrega a cada tubo 1 ml de solución fijadora Carnoy (metanol-ácido acético 3:1) y se centrifugan los tubos a 3,500 rpm a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se desecha el sobrenadante y se resuspende el botón en 8 ml de solución fijadora, centrifugando nuevamente la muestra durante 10 minutos. Este último paso se repite dos o tres veces más, hasta obtener el botón limpio. Una vez obtenido el botón, se desecha el sobrenadante y se resuspende en 1 ml de solución fijadora. Para hacer las laminillas de esta suspensión se utiliza una pipeta de transferencia dejando caer de 3-5 gotas sobre cada portaobjetos. Se revisan las laminillas al microscopio para ver el índice mitótico y la calidad de las metafases.

## **Técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)**

La laminilla que contiene las metafases de linfocitos se lava por dos minutos en solución salina 2XSSC y se deja secar al aire, se deshidrata en una serie de etanol (70%, 85% y 100%) durante 2 minutos en cada concentración. Se dejará secar al aire y posteriormente se le agrega 10µL de la mezcla de sondas que contiene: 7µl de buffer de hibridación, 2 µl de agua destilada y 1 µl de sonda MD DiGeorge “TUPLE”/22q13 (Kreatech). Posteriormente se coloca un cubreobjetos de 22x22mm y se le coloca en una placa de calentamiento a 75°C durante 5 minutos para llevar a cabo la desnaturalización simultánea de la muestra y la sonda. Se sella perfectamente la preparación con resina o pegamento Iris y se deja incubando en una cámara de humedad a 37°C durante 3 días para permitir la hibridación. Después de transcurrido este tiempo se realizan lavados post-hibridación con solución salina (2XSSC). Finalmente se agrega 10 µl de medio para

montar laminillas de la marca Vectashield con DAPI-*antifade* y se observa en un microscopio de fluorescencia AxioImager A1 de Carl Zeiss, que está equipado con un filtro de triple banda para permitir la detección simultánea de señales fluorescentes. Las imágenes observadas se capturarán y analizarán con el software específico ISIS Metasystems de Carl-zeiss.

### **Análisis estadístico**

Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y para las cualitativas proporciones y frecuencias.

---

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

---

De acuerdo al reglamento general de salud en materia de investigación en salud, en el título segundo sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y conforme a lo que se comenta en el artículo 17, el estudio corresponde a una investigación con riesgo mínimo debida a que la muestra sanguínea requerida es menor al 2% del volumen total de los pacientes, y no se realizó ninguna modificación fisiológica, psicológica o social en los individuos que participaron en este estudio. El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación en salud. (Anexo 6)

## RESULTADOS

De los 41 pacientes con estudio de X frágil negativo, 24 de ellos (58.5%) cumplieron los criterios de inclusión, 19 fueron varones 5 mujeres, con una relación hombre-mujer de 3.8:1. La mediana para la edad fue de 7.5 años con media de 7.8 (rango: 3-15).

En cuanto a las características clínicas observadas, en el 50% de pacientes la talla superó la percentila 90 para la edad y sexo. El cociente intelectual promedio fue de 58.16 puntos y el 88.8% padece retraso mental leve con dos afectados por retraso mental moderado.

La característica clínica más frecuente además del retraso mental fue el puente nasal ancho (n=16) seguido de algunas manifestaciones craneofaciales y resistencia al dolor (n=15). Lo menos frecuente en este grupo fue enoftalmos y ptosis. (Figura 1 y 2)

La proporción de pacientes que presentaron las características de mayor prevalencia en ambas entidades (talla alta, características craneofaciales y retraso mental) fue del 33% (n=8) y sólo 10 de ellos reunieron 6 o más características. (Figura 3)

Por último, los resultados de la hibridación *in situ* por fluorescencia fueron negativos para la delección en todos los pacientes, por lo que se descartó el diagnóstico con esta técnica. (Figura 4)

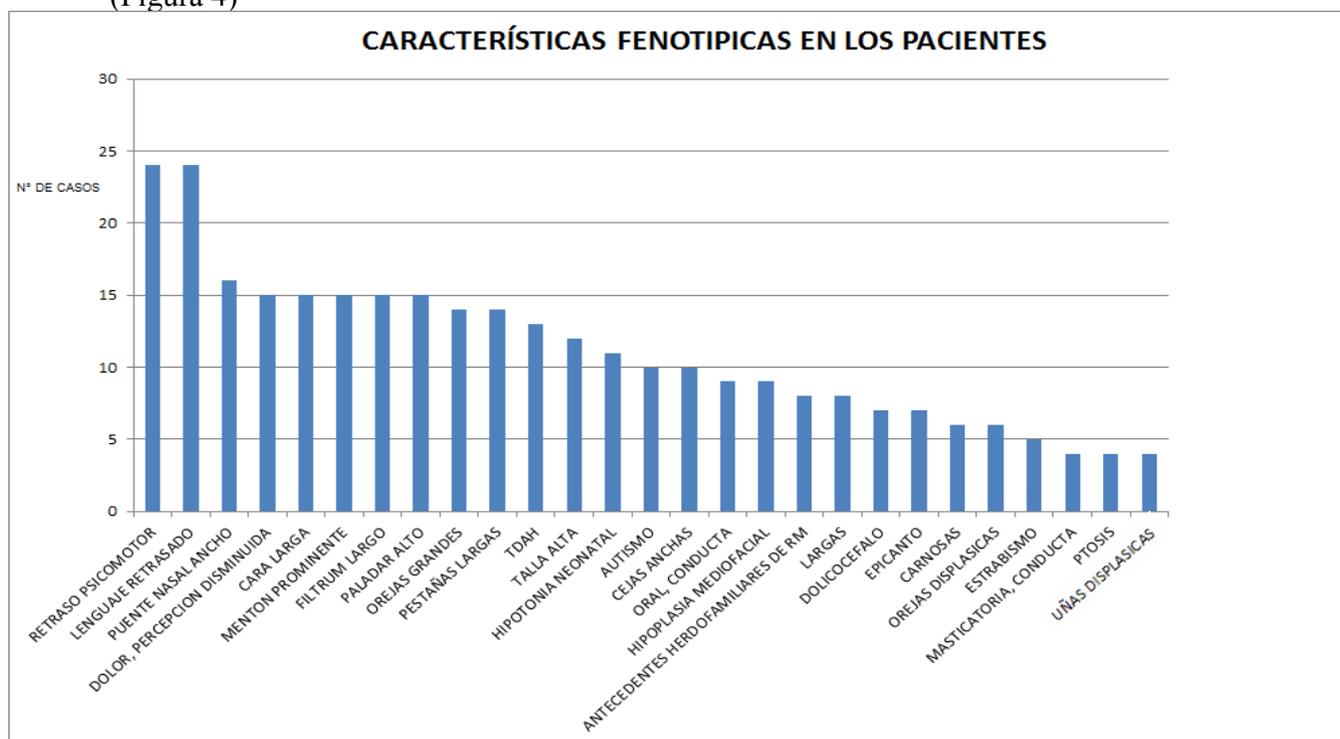


Figura 1. Además del retraso mental y de lenguaje otras características que estuvieron presentes en más del 50% de la muestra fueron puente nasal ancho, percepción al dolor disminuida, cara larga, mentón prominente, filtrum largo, paladar alto, orejas grandes y pestañas largas.

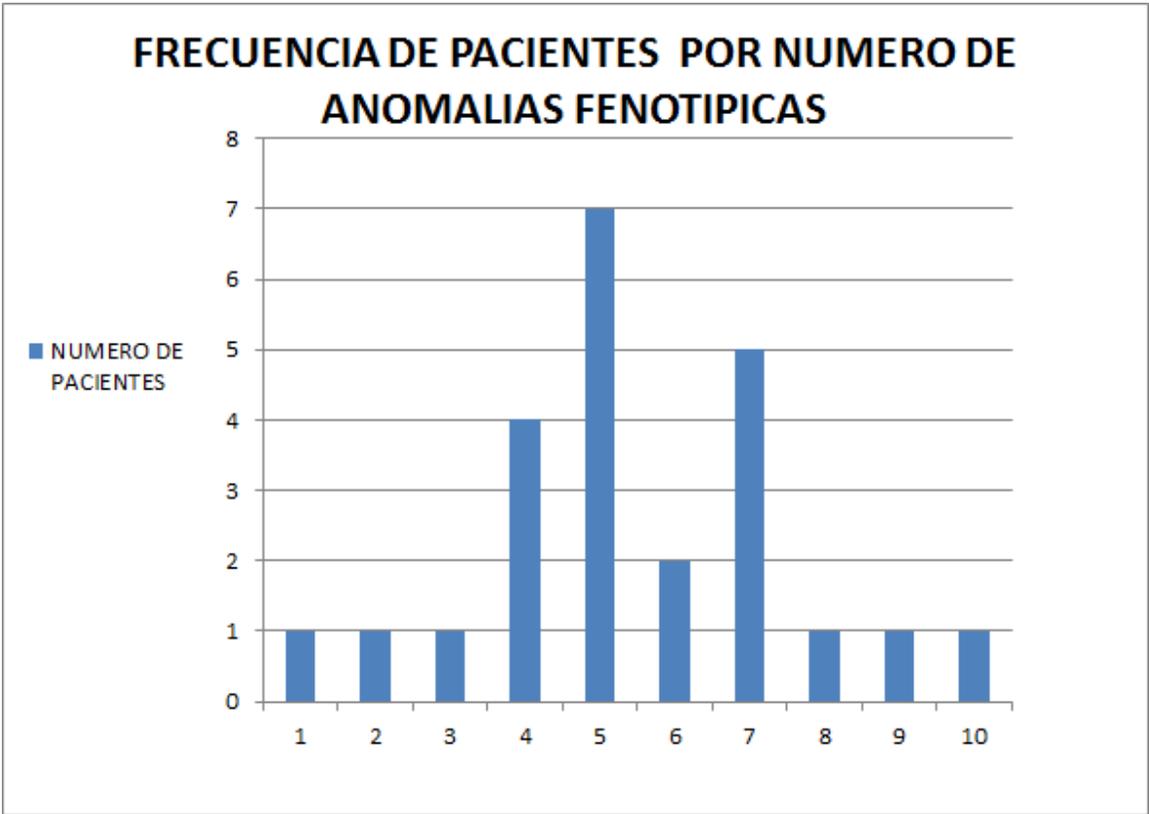


Figura 2. La mayor proporción de pacientes presentó entre 4 y 7 características clínicas.

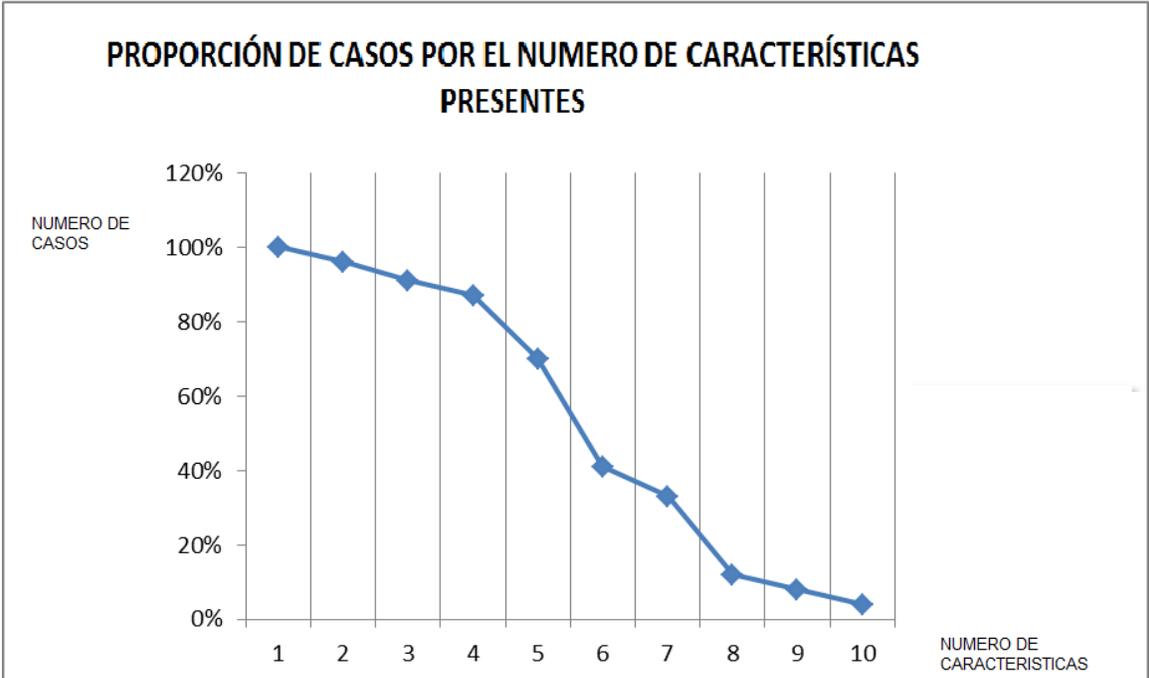


Figura 3. Porcentaje de pacientes en orden decreciente con cierto número de características clínicas. Se toman en cuenta solo las características clínicas compartidas entre el síndrome de X-frágil y el síndrome de Phelan-McDermid.

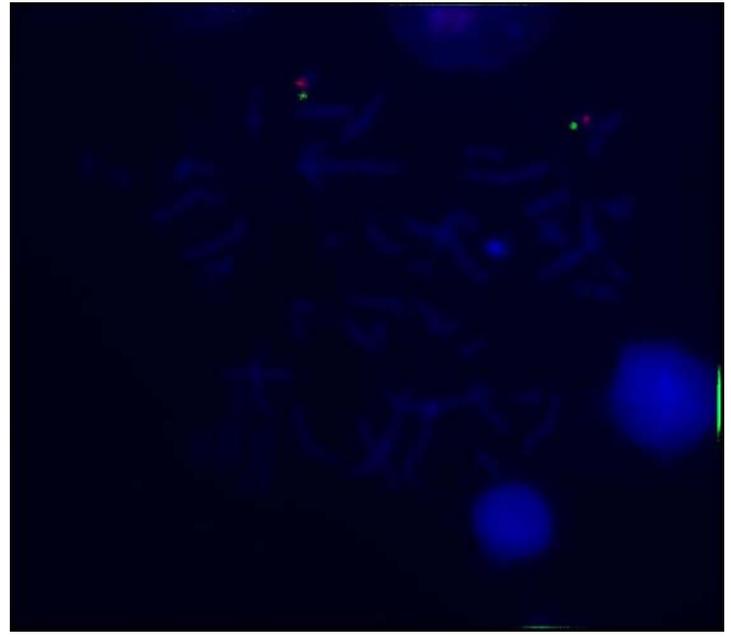
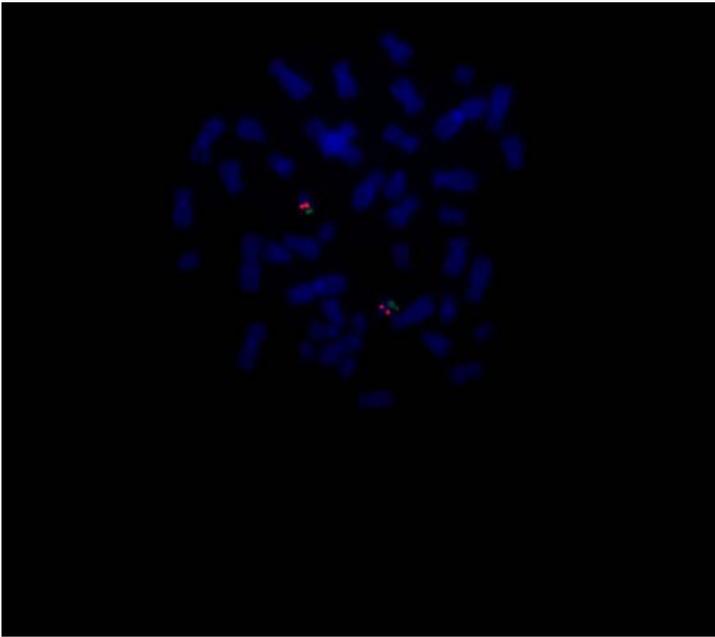


Figura 4. Imágenes del estudio de FISH de dos pacientes en las cuales se muestra presencia dos señales verdes que representan el locus 22q13 y dos señales rojas que marca la sonda control para el locus 22q11, lo que demuestra que no hay deleción causante del síndrome de Phelan-McDermid.

---

## DISCUSIÓN

---

Las manifestaciones presentes en el síndrome de Phelan-McDermid se describieron por primera vez en 1998 lo que hace de este cuadro clínico una entidad de estudio relativamente reciente. Su parecido con el cuadro clínico en los afectados por X frágil puede dificultar su diagnóstico.<sup>(23)</sup>

La literatura internacional propone que el síndrome de Phelan-McDermid está subdiagnosticado ya que el espectro fenotípico es amplio y también comparte características con varias entidades más como el síndrome de Angelman, Opitz-Caveggia y Rett, entre otros.<sup>(28)</sup> Esto podría estar ocurriendo también en nuestro país.

En México se ha observado que los casos con síndrome de X frágil son raros y no hay estudios que informen si se han realizado pruebas de FISH en estos pacientes para descartar la delección 22q13.<sup>(26)(27)</sup> Por tanto no hay un estimado de la prevalencia del síndrome de Phelan-McDermid a pesar de considerarse como diagnóstico diferencial de X frágil.

Al analizar las características clínicas y compararlas con la literatura, observamos que la hipotonía neonatal estuvo presente en menos del 50% de los niños estudiados y el 88% padece retraso mental leve y solo 2 moderado, mientras que en la literatura la mayor proporción de pacientes presenta retraso mental de grave a moderado. Ambas características han sido informadas con una frecuencia del 95%. Así también, otras manifestaciones clínicas con una frecuencia importante en la literatura (75%) están presentes en una frecuencia menor en nuestra muestra. Esta es una de las principales debilidades de nuestro estudio que se hizo evidente al recolectar los datos clínicos durante el interrogatorio y la observación directa del paciente.

Otra debilidad en nuestro estudio es el tamaño de la muestra ya que solo se pudieron incluir 24 pacientes, debido a que el tamaño de muestra ideal sería de 42 pacientes.

Por último, podría existir la posibilidad de que el fenotipo clínico de los pacientes fuese producto de una mutación en el gen *SHANK3*, pero la baja frecuencia de ésta (5%) comparada con la delección lo hace poco probable.<sup>(3)</sup>

Podría también ser de importancia en el grupo de pacientes debido a las características presentes, algunos diagnósticos diferenciales que pudieran actuar como un factor distractor, como lo son los síndromes de retraso mental ligado al X en los varones, sobre todo el MRX93. También los síndromes de sobrecrecimiento que cursan con retraso mental, para los pacientes con talla alta, aunque individualmente los pacientes no cuentan con otras características distintivas que hagan otros diagnósticos a considerar de manera importante.

Dada la variabilidad fenotípica ya informada, es importante para el médico contar con criterios clínicos de sospecha con alta probabilidad de detección de la delección. Tomando en cuenta tanto las anomalías más frecuentes reportadas en la literatura, como los hallazgos fenotípicos en los pacientes estudiados se sugiere que estén presentes las siguientes características en un mismo paciente para aumentar la probabilidad de la delección que nos ocupa como causa del fenotipo:

- 1)-Retraso mental moderado a grave
- 2)-Espectro autista y/o tolerancia al dolor
- 3)-Al menos dos anomalías físicas craneofaciales
- 4)-uñas de los pies displásicas

---

## CONCLUSIONES

---

En la muestra estudiada la frecuencia de pacientes con retraso mental fue de 0 por lo cual tampoco existen casos familiares ni casos en los cuales se pueda especificar un riesgo de recurrencia. Por último los datos clínicos presentes en la muestra no son posibles utilizarlos para ayudar establecer criterios clínicos debido a que no se encontraron casos positivos.

Se concluye con la siguiente recomendación:

Para conocer si la frecuencia de presentación del síndrome de Phelan McDermid en niños con retraso mental de nuestro país es diferente que lo reportado en la literatura con un margen de error de 5% ( $P=0.05$ ) y un intervalo de confianza de 95% es necesario estudiar una población de 42 pacientes. Para aumentar la probabilidad de observar deleciones se sugiere que los pacientes cumplan con las características de la lista mencionada en la discusión y de ser posible emplear secuenciación para poder identificar los casos causados por mutaciones.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

- 1.-Bertelli M, Bianco A, Rossi M, Scuticchio D, Brown I. Relationship between individual quality of life and family quality of life for people with intellectual disability living in Italy. *J Intellect Disabil Res.* 2011 Dec;55(12):1136-50.
- 2.-[www.dis-capacidad.com/nota.php?id=1381](http://www.dis-capacidad.com/nota.php?id=1381) consultado el 18/09/2012.
- 3.-Cassidy S., Allanson J. Management of genetic syndromes. Wiley-Blackwell. Third Edition 2010.
- 4.-Lazcano-Ponce E, Rangel-Eudave G, Katz G. Intellectual disability and its effects on society. *Salud Pública de México / vol. 50, suplemento 2 de 2008.*
- 5.-Cohen D, Pichard N, Tordjman S. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord.* 2005 Feb;35(1):103-16.
- 6.-Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet.* 2007 Dec;81(6):1289-97. Epub 2007 Oct 16.
- 7.-Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature.* 2011 Apr 28;472(7344):437-42. Epub 2011 Mar 20.
- 8.-Bozdagi O, Sakurai T, Papapetrou D, Wang X. Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication. *Mol Autism.* 2010 Dec 17;1(1):15.
- 9.-Babineau T, Wilson HL, Dawson AJ. Unusual dicentric chromosome 22 associated with a 22q13 deletion. *Am J Med Genet A.* 2006 Dec 15;140(24):2819-23.
- 10.-Penagarikano O, Mulle JG, Warren ST. The pathophysiology of fragile x syndrome *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007;8:109-29.
- 11.-Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord.* 2007 Oct 31;22(14):2018-30.
- 12.-Nesslinger NJ, Gorski JL, Kurczynski TW. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. *Am J Hum Genet.* 1994 Mar;54(3):464-72.
- 13.-Tagaya M, Mizuno S, Hayakawa M, Yokotsuka T, Shimizu S, Fujimaki H. Recombination of a maternal pericentric inversion results in 22q13 deletion syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2008 Jan;17(1):19-21.

- 14.-Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet*. 2006 Nov;43(11):843-9. Epub 2006 Jul 13.
- 15.-Phelan K, Rogers C, Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2005 May 11 [updated 2011 Aug 25].
- 16.-Dhar SU, del Gaudio D, German JR. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet A*. 2010 Mar;152A(3):573-81.
- 17.-Delahaye A, Toutain A, Aboura A. Chromosome 22q13.3 deletion syndrome with a de novo interstitial 22q13.3 cryptic deletion disrupting SHANK3. *Eur J Med Genet*. 2009 Sep-Oct;52(5):328-32. Epub 2009 May 18.
- 18.-Mercaldo V, Descalzi G, Zhuo M. Fragile X mental retardation protein in learning-related synaptic plasticity. *Mol Cells*. 2009 Dec 31;28(6):501-7. Epub 2009 Dec 23
- 19.-McConkie-Rosell A, Abrams L, Finucane B. Recommendations from multi-disciplinary focus groups on cascade testing and genetic counseling for fragile X-associated disorders. *J Genet Couns*. 2007 Oct;16(5):593-606. Epub 2007 May 12.
- 20.-Nolin SL, Dobkin C, Brown WT. Molecular analysis of fragile X syndrome. *Curr Protoc Hum Genet*. 2003 Nov;Chapter 9:Unit 9.5.
- 21.-Bonaglia M C, Giorda R, Beri S. Molecular Mechanisms Generating and Stabilizing Terminal 22q13 Deletions in 44 Subjects with Phelan/McDermid Syndrome. *PLoS Genetics* July 2011 | Volume 7 | Issue 7 | e1002173.
- 22.-Wilson HL, Crolla JA, Walker D. Interstitial 22q13 deletions: genes other than SHANK3 have major effects on cognitive and language development. *Eur J Hum Genet*. 2008 Nov;16(11):1301-10. Epub 2008 Jun 4.
- 23.-Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:14 doi:10.1186/1750-1172-3-14.
- 24.-Chonchaiya, W, Schneider, A, Hagerman, RJ. Fragile X: A Family of Disorders *Adv Pediatr*. 2009; 56: 165–186.
- 25.-Schmidt H, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *J Med Genet*. 2009 Apr;46(4):217-22. Epub 2008 Oct 23.
- 26.- <http://omim.org/entry/300624>, OMIM #300624 consultado el 17/01/13
- 27.-A. Gonzalez-del Angel, S. Vidal, Y. Saldaña, V. del Castillo, M. A. Alcantara, M. Macias, J. P. Luna, L. Orozco. Molecular diagnosis of the fragile X and FRAXE

syndromes in patients with mental retardation of unknown cause in Mexico. *Annales de Genetique* 43 (2000) 29–34.

28.-K. Phelan H.E. McDermid. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome) *Mol Syndromol* 2011;2:186–201.

29.-L. Soorya, A. Kolevzon, J. Zweifach. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Molecular Autism* 2013, 4:18

**ANEXO 1**



b) Paciente con síndrome de X frágil



a) Paciente con síndrome de Phelan-Mcdermid

## ANEXO 2

**Tabla 2.-** Características clínicas comparadas entre síndrome de Phelan McDermid y X Frágil.

<b>Características asociadas a síndrome de microdelección 22q13</b>	<b>Características asociadas a síndrome de X frágil</b>
<i>Alteraciones neurológicas</i>	
Retraso en el desarrollo global 95% Retraso mental 95%* Retraso en el lenguaje* 95% Hipotonía neonatal 95% Autismo* 50% TDAH*	Retraso mental* Retraso en el lenguaje* Autismo* TDAH*
<i>Características faciales</i>	
Pestañas largas 75% Cara alargada* 50% Mentón prominente* 50% Orejas grandes displásicas* 50% Hipoplasia mediofacial * 50% Puente nasal ancho 50% Dolicocefalia 50% Ptosis 50% Cejas anchas 50% Enoftalmos 50% Estrabismo *25% Paladar alto* 25% Epicanto 25% Philtrum largo 25% Mejillas plenas 50% Nariz bulbosa 50%	Cara alargada* 80% Orejas grandes displásicas* 66-78% Paladar alto* 63% Mentón prominente* Prominencia frontal Hipoplasia mediofacial* Estrabismo*
<i>Otras características</i>	
Crecimiento normal o acelerado* 95% Manos largas* y carnosas 75% Uñas de los pies displásicas 75% Conducta de masticamiento/llevarse a la boca objetos no comestibles 75% Foseta sacra 50% Sudoración disminuida 50% Pubertad precoz o retrasada* 25% Alteraciones renales 25% Reflujo gastroesofágico 25% Maloclusión 25% Hipotiroidismo 25% Linfedema 25%	Crecimiento normal o acelerado* Manos Largas* Dedos hiperextensibles 81% Pliegue palmar único 26% Pie plano 82% Pectus excavatum Macroorquidia 54-92% (adultos) Pubertad precoz* Murmullo o click a la auscultación cardiaca
Cassidy S., Allanson J. Management of genetic syndrome	Fragile X: A Family of Disorders Weerasak Chonchaiya, MD Adv Pediatr. 2009 ; 56: 165-186

\*Características compartidas entre los síndromes de Phelan McDermid y X frágil.

# ANEXO 3

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_  
CI: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_  
Email: \_\_\_\_\_

### Datos clínicos:

<b><i>Alteraciones neurológicas</i></b>
1) Retraso en el desarrollo global
2) Retraso mental
3) Retraso en el lenguaje
4) Hipotonía neonatal
5) Autismo
6) TDAH
7) Percepción del dolor disminuido
8) Conducta de masticamiento/conducta oral
<b><i>Características faciales</i></b>
9) Pestañas largas
10) Cara alargada
11) Mentón prominente
12) Orejas grandes displásicas
13) Hipoplasia mediofacial
14) Puente nasal ancho
15) Dolicocefalia
16) Ptosis
17) Cejas anchas
18) Enoftalmos
19) Estrabismo
20) Paladar alto
21) Epicanto
22) Filtrum largo

<b><i>Crecimiento</i></b>
23) Crecimiento normal o acelerado
<b><i>Endocrinológico</i></b>
24) Pubertad precoz o retrasada
25) Hipotiroidismo
<b><i>Gastrointestinal</i></b>
26) Reflujo gastroesofágico
27) Maloclusión
<b><i>Genitourinarias</i></b>
28) Alteraciones renales
<b><i>Extremidades</i></b>
29) Manos largas y carnosas
30) Uñas de los pies displásicas
<b><i>Otras</i></b>
31) Foseta sacra
32) Sudoración disminuida
33) Linfedema

## ANEXO 4

### ÁRBOL GENEALÓGICO

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_

# ANEXO 5

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F., \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_  
Por \_\_\_\_\_ medio de la presente autorizo que mi  
hijo(a): \_\_\_\_\_

participe en el protocolo de investigación titulado: "Síndrome de Phelan-McDermid: frecuencia en pacientes con retraso mental".

**El objetivo de este estudio es:** Buscar la pérdida de material hereditario en la banda 13 del brazo largo del cromosoma 22 en una muestra de sangre de donde se obtendrán cromosomas de mi hijo(a) y en caso necesario de algunos miembros de mi familia, incluyéndome.

**Se nos ha explicado que la participación consistirá en:** Permitir que se tome una muestra de sangre a través de la punción de una vena y proporcionar información acerca del problema de mi paciente, incluyendo los antecedentes de enfermedades en la familia. La información será utilizada para conocer las manifestaciones clínicas de los pacientes asociadas a la pérdida de material hereditario y la muestra se utilizará para extraer el material hereditario de los glóbulos blancos y estudiarlo mediante procedimientos de laboratorio especiales. La muestra obtenida podrá ser almacenada y utilizarla en otros estudios de investigación.

**Posibles riesgos:** Debido a que la toma de muestra requiere la obtención de sangre, se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias derivados de la participación de mi(s) familiar(es) en el estudio. Las molestias que se pueden presentar son; dolor a la punción de la vena y después de ésta, moretón posterior a la venopunción. Es posible que si no se obtienen las células de la primera muestra, sea necesario que se tome nuevamente.

**Posibles beneficios:** El conocimiento del resultado ayudará a informar a la familia de la presencia o ausencia de riesgo de que el padecimiento se presente en otro hijo(a). Sabemos también que podemos rechazar esta información si así lo consideramos conveniente.

**Información:** La M en C Ana Claudia Velázquez Wong y la Dra. Ma. Antonieta Aráujo Solís como investigadoras corresponsables se han comprometido a darme información oportuna sobre cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

Ambas corresponsables me han dado seguridades de que no se incluirá el nombre de mi hijo(a) o de mis familiares en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se han comprometido a solicitar mi consentimiento y asentimiento por escrito en caso de que se necesiten fotografías de mi familiar. También me proporcionarán la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia de mi(s) representado(s) en el mismo.

Estamos enterados de la opción de retirarnos del estudio en cualquier momento sin que esto repercuta en la atención de mi paciente.

Hemos comprendido por completo la información otorgada y damos nuestro asentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante (en su caso)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma padre o tutor o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma madre o tutor o representante legal

\_\_\_\_\_  
**M. en C. Ana Claudia Velázquez Wong    Dra. Ma. Antonieta Aráujo Solís    Dr. Christian León León**  
Nombre y firma de los Investigadores Corresponsables.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo 1:  
teléfono a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio:  
56276900 ext 21941 y 22281.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo  
Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio:  
56276900 ext 21941 y 22281.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 27/02/2013

**DRA. MARÍA ANTONIETA DE JESÚS ARÁUJO SOLÍS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"Síndrome de Phelan McDermid: frecuencia en pacientes con retraso mental"**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2013-3603-14</b>

ATENTAMENTE

  
**DR. HERMILO DE LA CRUZ YAÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603