



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”

**“CARACTERIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS CONGÉNITAS  
EN UNA SERIE DE CASOS CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y  
VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNVs) DE LA UMAE HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS”**

Alumno del programa (Genética Médica);

**Marcy Viviana Acosta Acero**

Residente de Tercer Año, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Tutor;

**Dr. Alan Cárdenas Conejo**

**Especialista en Genética Médica**

**Adscrito al Departamento Clínico de Genética**



Julio 2018

CD.MX.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**1. Título: “Caracterización de las anomalías morfológicas congénitas en una serie de casos con retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias (CNVs) de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS”.**

**2. Identificación de los investigadores:**

**Alumno: Dra. Marcy Viviana Acosta Acero**

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México D.F. Teléfono: 56 27 69 00 Extensión: 22281. Correo electrónico: marcyacost22@hotmail.com

**Tutor: Dr. Alan Cárdenas Conejo,**

Especialista en Genética Médica. Departamento de Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc., CP 06720. México D.F. Teléfono: 56 27 69 00 Extensión. 22281. Correo electrónico: alan.cardenasc@imss.gob.mx

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
Resumen	5
Introducción	6
1. Marco teórico	7
1.1 Anomalías Morfológicas Congénitas	7
1.1.1. Definición	7
1.1.2. Clasificación	7
1.2. Retraso Global del desarrollo y Discapacidad Intelectual	8
1.2.1. Definición	9
1.2.2. Epidemiología	9
1.2.3. Etiología	9
1.2.4. Clasificación	9
1.3. Asesoramiento Genético	10
1.4. Herramientas diagnósticas citogenéticas y moleculares para las anomalías congénitas múltiples y el retraso global del desarrollo.	11
1.4.1 Cariotipo	12
1.4.2. FISH	14
1.4.3. aCGH	15
1.4.3.1. Resultados de aCGH	15
1.5. Anomalías morfológicas congénitas y Retraso global del desarrollo con Variantes en el número de copias	16
1.6. Antecedentes	18
2. Justificación	17
3. Planteamiento del problema	18
4. Objetivos	18

5. Material y Métodos	19
5.1. Diseño del Estudio	19
5.2. Lugar del estudio	19
5.3. Población o universo de estudio	19
5.4. Criterios de Selección	19
5.4.1. Criterios de inclusión	19
5.4.2. Criterios de eliminación	19
5.5. Tipo de Muestreo	19
5.6. Tamaño de Muestra	19
5.7. Definición Operativa de variables	19
5.8. Descripción General del estudio	31
5.9. Aspectos éticos	32
5.10. Recursos, financiamiento, factibilidad	33
5.11. Análisis estadístico	33
6. Cronograma	33
7. Resultados	34
7.1 Captación de pacientes	34
7.2 Descripción de los casos	34
7.3 Identificación de CNVs	39
7.4 Descripción de casos y CNVs patogénicas	40
8. Discusión	58
9. Conclusiones	65
10. Referencias Bibliográficas	65
11. Anexos	72

## RESUMEN

**Introducción.** La dismorfología es el campo de estudio de los defectos congénitos del desarrollo humano que tiene como objeto organizar y estandarizar la descripción de las anomalías morfológicas congénitas (Smith et al, 1966). Cuando el fenotipo anatómico (microscópico y macroscópico) representa una desviación de la población de referencia, se le denomina en general anomalías morfológicas y pueden catalogarse como mayores o menores dependiendo de la repercusión clínica que conlleven (Hennekam et al, 2013). Están descritas en la literatura con una prevalencia del 2-3 % en la población general (Firth et al, 2017). Pueden tener un origen genético, ambiental o una combinación de estos factores. Dentro de las causas genéticas, las alteraciones cromosómicas representan del 6-10% del total, se dividen en numéricas y estructurales, de éstas últimas, se han descrito variantes en el número de copias (CNVs), las cuales corresponden a fragmentos de DNA mayores a 1 Kilobase (Kb) (Del Castillo et al, 2012). Se encuentran en una copia en cada cromosoma, pero algunos individuos pueden presentar eliminación o duplicación de una de estas copias de *novo* y generar un fenotipo clínico. Las variantes en el número de copias patogénicas han podido establecer, la mayoría de veces, el origen de las anomalías morfológicas múltiples y el retraso global del desarrollo en pacientes con estudio citogenético normal. El presente trabajo realiza una descripción de las anomalías morfológicas congénitas en una serie de casos que tienen retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias (CNVs), con el fin de establecer un diagnóstico clínico en particular y con base en ello, ofrecer un asesoramiento genético integral.

**Objetivo:** Identificar y relacionar las anomalías morfológicas congénitas de pacientes con retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias de acuerdo a su patogenicidad.

**Materiales y Métodos:** Se tomarán ocho de los expedientes clínicos de los pacientes del protocolo “Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples” aprobado por el Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, con número de registro: R-2016-785-04, los cuales están formados por tríos (paciente, mamá, papá) que tienen carta de consentimiento informado firmada y aceptación del uso de los resultados para análisis en estudios futuros (se anexan las cartas de consentimiento informado respectivas). Se revisarán los expedientes clínicos de los 8 casos (son los que actualmente cuentan con un resultado final) y se tomarán datos de la exploración física dismorfológica y de las Variantes en el Número de Copias (CNVs) de los tríos reportados por el Médico Genetista en el documento electrónico. Se caracterizarán las anomalías morfológicas congénitas de cada uno de los casos y se interpretarán las variantes en el número de copias para establecer su significación clínica (benigna/patogénica) con la finalidad de determinar un diagnóstico definitivo y ofrecer asesoramiento genético de forma integral.

**Recursos e Infraestructura;** Es un estudio descriptivo que no requiere financiamiento o recursos materiales especiales para llevarse a cabo. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación vigente, según el artículo 17 fracción I del Capítulo I título segundo este estudio se considera sin riesgo.

**Tiempo a desarrollarse;** Se tiene proyectado desde Mayo 2018 a Junio 2018

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías morfológicas son un fenotipo anatómico (microscópico y macroscópico) que representan una desviación apropiada de la población de referencia, se han descrito con una prevalencia del 2-3 por ciento en la población general (Hennekam et al, 2013) Es importante recalcar que la etapa inicial de la sospecha e integración diagnóstica de una entidad genética debe ser a través de una buena historia clínica con interrogatorio y exploración física completa. El interés clínico del médico genetista en la evaluación diaria, está encaminado a establecer las causas que pudieran explicar un fenotipo clínico dado. En este sentido la exploración física es uno de los rubros más importantes de la historia clínica genética, la cual, debe ser completa, minuciosa e intencionada, con el fin de esclarecer los datos anormales y hacer una correlación con el desarrollo embrionario, así como parámetros funcionales por ejemplo, neurológicos, audiológicos o visuales. Se puede encontrar una gran variabilidad y complejidad en el paciente dismorfológico, que en muchas ocasiones, requieren de un estudio integral, con el fin de establecer el diagnóstico, etiología, pronóstico y tratamiento (Del Castillo et al, 2012). Dentro de la evaluación dismorfológica es importante establecer la presencia de anomalías congénitas mayores o menores, considerar si es congénito o postnatal o si es un defecto único o múltiple. Así mismo, de acuerdo a nuestra aproximación diagnóstica clínica, solicitamos estudios de citogenética convencional según sea el caso, con el fin de establecer si existen alteraciones cromosómicas en número y estructura que expliquen el fenotipo del paciente, sin embargo, pudiera existir cierta limitación en el porcentaje de detección de alteraciones cromosómicas relacionadas con anomalías múltiples congénitas con base en la resolución del estudio utilizado. En nuestro estudio, mediante la descripción de las características clínicas encontradas en un grupo de pacientes con retraso global del desarrollo y el análisis de las variantes en el número de copias, realizamos un primer abordaje clínico-molecular que nos ayude a establecer un diagnóstico en particular. Es preciso señalar, que en nuestro medio se han reportado pocos estudios que realizan esta descripción clínica en un grupo de pacientes con retraso global del desarrollo y CNVs, por ello consideramos importante caracterizar una serie de casos, teniendo como objetivo a futuro, la identificación de las características clínicas más frecuentes que pudieran incrementar la sospecha de que un fenotipo clínico en particular, esté causado o no por variantes en el número de copias y así detectarlas con mayor oportunidad en un estudio potencialmente más grande en la población mexicana.

## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS CONGÉNITAS: Definición, clasificación.

1.1.1. **DEFINICIÓN:** A nivel internacional un grupo de médicos que trabajan en el campo de la dismorfología establecieron la estandarización de los términos utilizados para describir la morfología humana. En principio se define fenotipo a todos los atributos morfológicos y funcionales de un individuo, o de los órganos, tejidos o células de ese individuo. En este sentido las anomalías morfológicas son un fenotipo anatómico (microscópico y macroscópico) que representa una desviación apropiada de la población de referencia y se pueden clasificar en anomalías morfológicas mayores y menores. Una anomalía morfológica mayor tiene una consecuencia para la salud o apariencia en el momento de la evaluación, en tanto que, una anomalía menor tiene consecuencias mínimas en la salud, pero pueden tener un impacto en la apariencia. Desde el punto de vista clínico, es útil considerar que a través de una adecuada historia clínica se debe establecer si el defecto es congénito o de aparición posnatal y si es único o múltiple (Hennekam et al, 2013)

### 1.1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS CONGÉNITAS: ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS ÚNICAS Y MÚLTIPLES.

#### ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS ÚNICAS:

1.1.2. **Malformación:** Anomalía morfológica congénita, no progresiva, de un solo órgano o parte del cuerpo debido a una alteración en el programa de desarrollo primario. La patogénesis exacta de las malformaciones no está clara, puede ser causada por un teratógeno si influye en el proceso de desarrollo temprano. (Hennekam et al, 2013)

1.1.3. **Deformación:** Forma o posición alterada de una parte del cuerpo debido a fuerza(s) mecánica(s) que distorsionan lo que de otro modo sería una estructura normal. En algunos casos, una deformación, puede ser secundaria a un proceso displásico, malformación. Pueden ocurrir en cualquier momento de la gestación o después del nacimiento, generalmente después de la organogénesis (Hennekam et al, 2013)

1.1.4. **Disrupción:** Anomalía morfológica congénita, no progresiva, debido a un agente externo que altera la estructura corporal que tenía un potencial de desarrollo normal. El tiempo y naturaleza del evento perturbador determinará la posterior consecuencia y puede dar lugar a la perturbación del crecimiento normal y desarrollo y destrucción del tejido existente. Una disrupción puede ocurrir como un fenómeno aislado o como una manifestación de amplios patrones incluidos síndromes, así mismo, puede resultar en una malformación secundaria. (Hennekam et al, 2013)



- 1.1.5. **Displasia:** Es una anomalía morfológica que surge prenatal o postnatalmente de la alteración dinámica de la constitución celular, organización de tejidos o función dentro de un órgano específico o un tipo de tejido específico. (Hennekam et al, 2013)

## **ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS MÚLTIPLES.**

- 1.1.6. **Síndrome:** Es un patrón de anomalías, en el que al menos una de ellas es morfológica, y están causalmente relacionadas, pero no necesariamente su patogenia está relacionada entre sí. (Hennekam et al, 2013)
- 1.1.7. **Secuencia:** Una o más anomalías morfológicas que son consecuencia de una serie de eventos causados por una malformación, disrupción, displasia o deformación. Se diferencia del síndrome porque en este último las múltiples anomalías son causadas por una etiología subyacente común. Un ejemplo es la secuencia de Pierre Robin, la cual es de causa heterogénea, y se caracteriza por glosoptosis, que interfiere con el cierre adecuado de los procesos palatinos así como la presencia de micrognatia. Uno de los desafíos al definir la secuencia es establecer y distinguir el orden de los efectos primarios, secundarios y terciarios. (Hennekam et al, 2013)
- 1.1.8. **Asociación:** Un patrón de anomalías, en el que al menos dos de ellas son morfológicas que ocurren juntas más frecuente que lo esperado por el azar; y sin relación causal identificada. Un ejemplo de ésta es la asociación VACTERL (Malformaciones vertebrales, anales y rectales, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y en extremidades). (Hennekam et al, 2013)

## **1.2. DISCAPACIDAD INTELECTUAL (DI) O RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO (RGD): Definición, Epidemiología, Etiología, Clasificación.**

**1.2.1. Definición:** Según la definición aportada por la Asociación Americana de Discapacidad Intelectual (AAIDD) en 2010, la discapacidad intelectual está caracterizada por limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y en la conducta adaptativa, manifestándose en habilidades prácticas, sociales y cognitivas, que debe debutar antes de los 18 años<sup>1</sup>. Aunque las principales clasificaciones de enfermedades (CIE-10, DSM IV) utilizan todavía el término retraso mental (RM), desde todos los ámbitos y siguiendo la corriente norteamericana, se ha optado por utilizar la nueva denominación de discapacidad intelectual cuyo significado es totalmente equivalente al de retraso mental. El término retraso global del desarrollo normalmente se utiliza en la primera infancia y los primeros cinco años de vida, se ha definido como una condición que coincida con una desviación de al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad cronológica en al menos 2 de las siguientes áreas: Control motor global y fino, lenguaje, cognoscitivo, personal, social, actividades de la vida diaria<sup>2</sup>

A edades tempranas los retrasos del desarrollo catalogados como leves o moderados pueden ser transitorios y carecer de capacidad de predicción respecto al desarrollo de una posterior discapacidad intelectual.

**1.2.2. Epidemiología:** La discapacidad intelectual afecta aproximadamente al 2-3% de la población general<sup>2,3</sup> (Leonard H et al 2002, D'Arrigo et al 2016) y el retraso global del desarrollo se estima con una frecuencia en niños del 5-10%.

**1.2.3. Etiología:** En general se asume que la discapacidad intelectual puede estar causada por factores endógenos, adquiridos perinatal o postnatal y enfermedades de origen genético (por ej. síndromes metabólicos y trastornos degenerativos), trastornos genómicos, fundamentalmente anomalías cromosómicas como deleciones, duplicaciones, inversiones y otros reordenamientos; y también por causas ambientales incluyendo infecciones, exposición a teratógenos en la gestación, intoxicaciones infantiles, malnutrición materna durante la gestación o en la infancia problemas obstétricos, daño cerebral. El 30-40% de las causas están asociadas a anomalías cromosómicas o genéticas.

**1.2.4. Clasificación:** Tanto la OMS como la Asociación Americana de Psiquiatría proponen una clasificación, bastante similar, de la discapacidad intelectual en leve, moderado, grave y profundo en función principalmente del cociente intelectual (CI) (tabla 1).<sup>4</sup>

DSM-IV		CIE-10	
1. RM ligero	CI de 50-55 a 70	1. RM ligero (Código F70)	CI entre 50-69
85% de la población con retraso mental			
2. RM moderado	CI entre 35-40 y 50-55	2. RM moderado (F71)	CI entre 35-49
10% de la población con retraso mental			
3. RM grave	CI de 20-25 a 35-40	3. RM grave (F72)	CI entre 20-34
3-4% de la población con retraso mental			
4. RM profundo	CI por debajo de 20-25	4. RM profundo (F73)	CI inferior a 20
1-2% de la población con retraso mental			

**Tabla 1.-** Clasificación del retraso mental. Fuente: Asociación Americana de Psiquiatría (APA), 1994, y Organización Mundial de la Salud (OMS).

De acuerdo a la Asociación Americana de Psiquiatría, el tipo de DI más común es la DI leve, la cual representa el 85% de todos los casos,<sup>2,4</sup> se caracteriza por pocos meses de retraso en los hitos del desarrollo en la infancia, con gran limitación para la lectura, escritura y habilidades matemáticas, pero buena comprensión, incluyendo oraciones largas en adultos (Zhang et al 2005). Se ha encontrado en la DI leve interacción de diversos genes con factores ambientales. Este es sin duda el grupo más complejo desde el punto de vista etiológico.<sup>4</sup>

Las formas graves de retraso se cree que son debidas a accidentes perinatales, como anoxia, o infecciones prenatales, y más frecuentemente debidas a causas genéticas específicas incluidos defectos monogénicos o anomalías cromosómicas. Cuando el paciente presenta además malformaciones o rasgos dismórficos, es más probable que el origen sea cromosómico. A pesar de conocer estas causas, en aproximadamente el 50% de los casos con discapacidad intelectual aún se desconoce su etiología (Curry et al, 1997), y dada la

mayor incidencia en varones que en mujeres, es probable que tengan un componente genético aunque con gran aportación ambiental.<sup>4</sup>

Así mismo, para los casos de DI moderada-grave el diagnóstico etiológico podría establecerse hasta el 65% de los casos, sin embargo en otros estudios la etiología de la DI puede llegar a ser desconocida hasta en el 80% independiente del grado de severidad (Hunter et al 2000, Duriendt et al 2003, Flint y Knight et al 2003)<sup>4</sup>

### **1.3. ASESORAMIENTO GENÉTICO:**

El tener conocimiento de la etiología de DI o RGD sirve para mejorar el manejo clínico, brindar un asesoramiento genético y en algunos casos ofrecer un alivio emocional a los padres (Lenhar et al 2005). Además del impacto sobre la persona y la sociedad, la DI suele plantear retos importantes para una familia sana que a menudo tienen que proporcionar cuidados extensivos y algunas veces experimentar una restricción de la libertad personal. Por lo tanto en nuestra experiencia después del nacimiento de un niño con DI, muchas familias evitan una mayor descendencia a menos que se asegure un riesgo de recurrencia bajo. Dependiendo de la etiología subyacente de la DI el riesgo de recurrencia usualmente varía entre 50%, rara vez podría ser incluido en el 75% o 100%.<sup>5</sup> Pese a la etiología subyacente de la DI aislada, se ha estimado que el riesgo para la descendencia es del 8.4% (Van Naarden Braun et al 2005) comparada con una microdelección/duplicación de *novo* detectada por aCGH en el cual, el riesgo de recurrencia es en general bajo<sup>6</sup>. Es por ello mencionar la importancia de realizar diagnóstico molecular y/o citogenético. Algunos autores, por esto, recomiendan un cariotipo convencional a los padres de niños a quienes se les ha realizado microarreglos y se ha detectado una alteración en las regiones teloméricas o en una región conocida de microdeleciones/microduplicaciones, siempre que el tamaño se pueda ver con cariotipo o FISH. El objeto de realizar estos cariotipos a los padres es descartar una translocación equilibrada, inversión o inserción que pueda alterar el asesoramiento genético. Además, el conocimiento de la etiología de la DI podría permitir un acceso oportuno a diversas estrategias e intervenciones terapéuticas para cada caso en particular, entre ellas las relacionadas a mejorar las dificultades de aprendizaje, así como también en la aceptación de la familia, la conexión con otros padres y grupos de apoyo (Rauch et al 2006), facilita la búsqueda/detección de otras anomalías, minimiza el número de procedimientos diagnósticos y ayuda a disminuir la ansiedad en las familias. Durante el asesoramiento genético se debe vincular a los familiares con diferentes conceptos como la posibilidad de heterogeneidad genética, en la cual diferentes variantes patogénicas localizadas en un mismo gen pueden dar fenotipos totalmente diferentes o que un fenotipo en particular esté relacionado con diferentes loci en los cromosomas; la penetrancia en la que el individuo con una variante patogénica tiene o no la probabilidad de desarrollar la enfermedad; expresividad variable, en la cual la misma alteración en dos individuos pueden manifestar la enfermedad de diferente manera; y la anticipación donde la enfermedad puede ser más grave a medida que pasan generaciones.

#### **1.4. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES PARA LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES Y EL RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO:**

Sin duda, la evaluación conjunta del genetista clínico y el personal calificado de laboratorio molecular y/o citogenético, juega un papel fundamental en la identificación de las causas de la DI y/o RGD, anomalías morfológicas congénitas múltiples. El rendimiento de la detección etiológica en estos niños es altamente variable (del 10% al 81%) debido a las características poblacionales del muestreo, a la gravedad de la discapacidad en los niños estudiados, a la ampliación de las pruebas diagnósticas y la inclusión de los avances tecnológicos recientes. El principal reto en las pruebas genéticas, es proporcionar un método que genere un análisis completo de los cambios genómicos cuantitativos asociados a los trastornos clínicos, es por ello que algunas han demostrado un bajo rendimiento diagnóstico. En algunos casos un fenotipo obvio y/o antecedentes familiares sugieren un síndrome específico. Los avances en la citogenética molecular han mejorado el porcentaje de detección de pequeñas aberraciones cromosómicas que son indetectables en el 5-20% por cariotipo de rutina y específicamente para los casos de DI en el 3-5%, debido a que no puede detectar desequilibrios cromosómicos menores a 5Mb.<sup>7</sup> Se han desarrollado técnicas de citogenética molecular como FISH (Hibridación In Situ Fluorescente), MLPA (Amplificación múltiple de Sondas Ligadas), aCGH (Hibridación Genómica Comparativa basada en microarreglos), principalmente para mejorar el rendimiento diagnóstico de la DI, anomalías congénitas mayores, dismorfias faciales, entre otros.

En la práctica clínica se plantean escenarios donde existe la sospecha de un síndrome genético y aquellas en las que no es posible integrar algún diagnóstico clínico en particular, para ambas situaciones se recomienda seguir un orden en la solicitud de técnicas de diagnóstico genético, siendo la primera opción el cariotipo, seguido de FISH, microarreglos y posteriormente secuenciación de genes. Teniendo en cuenta la revisión que hacen Stankiewicz et al en 2007, la tasa de detección de alteraciones genómicas en niños con DI o RGD, anomalías morfológicas congénitas es del 12 al 18%, y puede variar según la técnica de diagnóstico empleada, de esta manera se han establecido los siguientes porcentajes de detección:

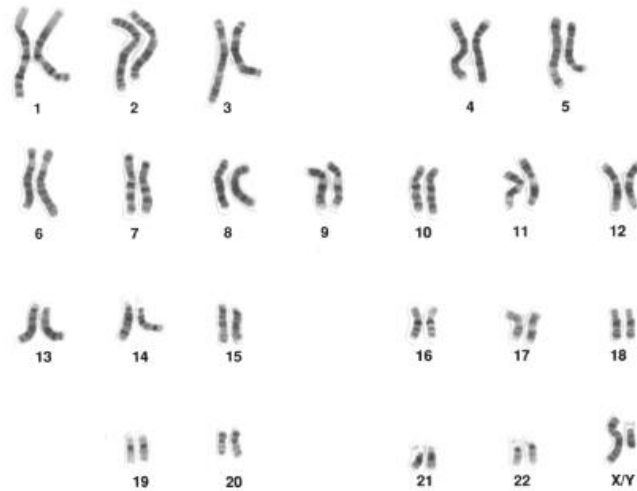
- Cariotipo: 3-5%
- FISH: 5-6%
- aCGH: 4-7%

Sin embargo, estos datos de efectividad pueden ser conservadores ya que, en uno de los primeros estudios de microarreglos de Stoeva et al 2008, encuentran que de 76 pacientes menores de 18 años con discapacidad intelectual, malformaciones y rasgos dismórficos, con cariotipo normal, el FISH detecta un 15,8%, el MLPA un 10,6% y aCGH un 30,4%.

En el contexto de la discapacidad intelectual las pruebas mencionadas serían idóneas para tratar de diagnosticar la DI. No obstante, también hay pruebas adicionales como metabólicas, y otros análisis genéticos que revelen un síndrome con herencia mendeliana sospechado.

### 1.4.1. Cariotipo:

Desde el punto de vista genético, el cariotipo es la técnica que de manera global más casos ha resuelto en este campo, y por eso ha sido considerado el *gold standard*, durante más de 30 años. Las anomalías cromosómicas son responsables de otros tipos de discapacidad intelectual, dificultades de aprendizaje, malformaciones congénitas, anomalías de crecimiento y abortos. Es por esta razón que en algunas instituciones que tienen el servicio de Genética Médica, cuentan con personal asistencial capacitado para realizar estudios cromosómicos con bandas G, cariotipos, a pacientes con las alteraciones clínicas mencionadas. Es importante resaltar que el cariotipo con o son FISH subtelomérico, es el procedimiento más común en la evaluación de DI o RGD a menos que el fenotipo sugiera una aberración específica.<sup>8</sup>



**Fig. 1. Cariotipo**

Con estas técnicas se han logrado diagnosticar multitud de pacientes en las unidades de citogenética, pudiendo detectar además, duplicaciones, deleciones, inversiones, translocaciones, etc., con una resolución de bandas por juego haploide de 450 a 850. Las bandas obtenidas con el bandeo G nos muestran el cromosoma con un patrón específico blanco-negro. El análisis de esos patrones de bandas nos permite ver pequeñas alteraciones, pero sólo hasta 3-5Mb. Teniendo en cuenta que los cromosomas varían en tamaño, desde 245 Mb del cromosoma 1, que contiene 2.610 genes, hasta 46 Mb del cromosoma 21 que contiene 337 genes, una deleción de 3Mb puede suponer tanto como el 6.5% de un cromosoma o tan poco como el 1.2% (Mao et al 2005). Es por esta razón que la técnica presenta limitaciones en el estudio citogenético convencional, a parte de la resolución, es la incapacidad de diagnosticar cromosomas pequeños marcadores, así como para definir reordenamientos cromosómicos complejos. En translocaciones aparentemente equilibradas que aparecen en pacientes con fenotipo patológico, tampoco se puede establecer con seguridad que la alteración no esté influyendo en el fenotipo. De hecho todavía hoy se utilizan las cifras de Warburton del año 1991 con una estimación de riesgo de fenotipo patológico, en portadores aparentemente equilibrados, del 6.1%. Es más, en algunas ocasiones se detectan pacientes con fenotipo patológico portadores de una translocación, aparentemente equilibrada, detectada también en un padre sano, sin poder dar más que unas

explicaciones teóricas de mecanismos como una disrupción de un gen en el punto de rotura, efectos de posición, disomía uniparental, que el reordenamiento no sea realmente equilibrado, que en los casos familiares ocurra una segunda alteración en la meiosis o que en el reordenamiento exista una alteración críptica compleja.<sup>11</sup> Tampoco es fácil con citogenética convencional detectar mosaicismos, puesto que el número de metafases estudiadas puede ser insuficiente. Para el cariotipo hay unas indicaciones precisas que quedan resumidas en la figura 2 (Hastings et al 2012):

## INDICACIONES CARIOTIPO

<b>Paciente con:</b>	<b>Historia familiar de:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amenorrea primaria o falla ovárica prematura</li> <li>- Anomalías esperáticas: Azoospermia u oligoepermia grave</li> <li>- Patrón de crecimiento anormal: Talla baja, sobrecrecimiento, microcefalia, macrocefalia</li> <li>- Genitales ambiguos o alteraciones de desarrollo sexual</li> <li>- Fenotipo clínicamente anormal o múltiples dismorfias*</li> <li>- Anormalidades morfológicas congénitas múltiples*</li> <li>- Déficit intelectual o retardo en el desarrollo*</li> <li>- Sospecha clínica de síndrome de deleción, microdeleción o microduplicación con o sin historia familiar**</li> <li>- Enfermedad monogénica con modelo de herencia recesiva ligada al cromosoma X en una mujer</li> <li>- Feto malformado o nacido muerto de etiología desconocida</li> <li>- Tres o más pérdidas gestacionales (pérdida gestacional recurrente)*<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración cromosómica estructural</li> <li>- Discapacidad intelectual de probable origen cromosómico en cuyo caso el individuo afectado no hubiera podido estudiarse.</li> </ul> <p><b>Pareja con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infertilidad o esterilidad de etiología no determinada</li> <li>- Producto de la concepción con una alteración cromosómica no balanceada</li> </ul>

\*Se recomienda una resolución de 550 bandas GTG

\*\*En ausencia de FISH con una resolución recomendada de 700 bandas GTG

<sup>a</sup> Actualmente se define pérdida gestacional recurrente como dos o más pérdidas no necesariamente consecutivas.

**Fig.2.-** Indicaciones para realizar un cariotipo.

#### 1.4.2. **Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH):**

Los avances en la citogenética molecular tales como FISH específico de locus han mejorado significativamente la sensibilidad y resolución de análisis citogenético en regiones diana.<sup>12</sup> Esta técnica, en la que se hibridan oligonucleótidos fluorescentes con la muestra problema, permite determinar el número y localización de secuencias específicas de ADN tanto en cromosomas metafásicos como en núcleos interfásicos. Se pueden diagnosticar deleciones de síndromes conocidos, translocaciones crípticas conocidas en procesos hematológicos, etc., consiguiendo una resolución de 0,5Mb.

Se consiguen con esta técnica tasas de detección del 10%. Sin embargo vuelve a aparecer una limitación, y es que el FISH no permite visualizar el genoma entero sino sólo aquellas partes para las que se disponga de sondas predeterminadas. Es, por tanto, un análisis dirigido. Es sobre todo en la aplicación de esta técnica donde la genética clínica y la citogenética deben ir de la mano, sospechando primero el clínico para confirmarlo en el laboratorio.

#### 1.4.3. **Hibridación Genómica Comparativa basada en *arrays* (aCGH):**

La hibridación genómica comparativa basada en una matriz, es una técnica introducida para la detección de desequilibrios submicroscópicos genómicos (deleciones o duplicaciones) en todo el genoma<sup>13</sup> o descrito de otra manera permite buscar alteraciones en el número de copias de DNA a través de cientos o miles de localizaciones genómicas puntuales, denominadas variantes en el número de copias (CNVs). En los últimos años varios estudios han establecido la validez de esta técnica para uso en pruebas genéticas de DI o RGD, asociados a anomalías morfológicas congénitas,<sup>14, 15, 16,17</sup> proporcionando aproximadamente un diagnóstico etiológico en un 15-20% de los casos mediante la identificación de variantes en el número de copias (CNVs) patógenas. La variación en el rendimiento diagnóstico reportados en varios estudios (8.9-24%) es presumiblemente debido a las diferencias en la determinación del fenotipo y la técnica de aCGH (Toruner et al 2007).

##### 1.4.3.1. **Resultados de la Hibridación Genómica Comparativa basada en *arrays* (aCGH):**

Los principales resultados que se pueden encontrar mediante esta técnica molecular son: Variantes en el número de copias (CNVs), disomía uniparental, regiones con pérdida de heterocigocidad, bajo mosaicismo.

Es importante rescatar que las CNVs son las de mayor interés clínico, y son clasificadas según su significación clínica siguiendo los criterios ISCA consensuados y publicados recientemente<sup>18</sup>:

**CNV Patogénica:** Si se observa que segrega con la enfermedad en la familia; el reordenamiento está asociado ya a algún fenotipo reconocido; porque el tamaño de la variante es tan grande que no parece que no tenga significación clínica; porque sea rica en genes o porque contenga genes OMIM.

**CNV benignas:** Si un padre fenotípicamente normal lleva la misma variante (en estos casos nos aseguramos que los puntos de ruptura sean los mismos) o si está descrita en bases de datos de variantes.

**CNV de significado incierto:** Desequilibrios mayores de 300kb que implican múltiples genes, pero cuyo significado se desconoce basado en el conocimiento actual.

Las Variantes en el número de copias se encuentran reportadas en bases de datos como: DECIPHER, ISCA, UCSC.

### **1.5. ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS CONGÉNITAS Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL CON VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS.**

El análisis de una alteración nos indica no sólo qué región del genoma está alterada sino también los genes que están implicados en dicha aberración. En 2004 Shaw-Smith et al publican una serie de 50 pacientes con problemas de aprendizaje y rasgos dismórficos con cariotipo normal, y los analizan con un array genómico de BACs (Cromosoma Artificial Bacteriano) de 1Mb de resolución, encontrando en 24% de ellos anomalías en el número de copias, pero sólo les parece causal la anomalía en el 14%, siendo el resto anomalías heredadas de padres sanos o anomalías no descritas hasta el momento. Discuten que dado el carácter tan novedoso de estas variaciones tan pequeñas en el número de copias, son necesarios estudios sistemáticos en grandes poblaciones para determinar cuales tiene carácter polimórfico. Los análisis de alta resolución que se estaban consiguiendo con los arrays permitían detectar anomalías patogénicas, pero también anomalías de significado incierto, con relevancia desconocida<sup>18</sup>. En este sentido, en 2006 Rosenberg et al definen como anormal un cambio de número de copias no detectado previamente en 100 controles. En su estudio con 81 pacientes encuentran un 25% de alteraciones con un array genómico de BACs de 1Mb. Les parece que encuentran más patología que en otros estudios porque su población además de DI presenta malformaciones. Un 7,4% de sus pacientes presentan anomalías subteloméricas mientras que encuentran anomalías intersticiales en el 17%, datos similares a otros previamente descritas<sup>19</sup>. Menten et al en 2006 muestran resultados de arrays de BACs de 1MB en pacientes seleccionados por DI y sospecha de anomalía cromosómica, por tener una o más malformaciones congénitas mayores (cardiopatía congénita, paladar hendido, malformaciones cerebrales, entre otras) o rasgos dismórficos (tres o más anomalías menores), o ambos. Detectaron desequilibrio cromosómico en el 20% de los pacientes. Descartando aquellos heredados de padres normales, y los detectados por cariotipo, FISH y MLPA, el porcentaje de anomalías causales lo estiman en el 8%<sup>21</sup>. Un estudio de Krepischi-Santos en 2006, seleccionando y clasificando pacientes por sus características clínicas detectó alteraciones causales, con un BAC de 1MB, en el 17%. Destacan la importancia del aCGH para establecer la causa del diagnóstico y poder ofrecer consejo genético a las familias<sup>22</sup>. Entre los diferentes grupos de pacientes encuentran más patología en aquellos con cardiopatías congénitas. Thienpont et al en 2007 encuentran hasta un 30% de anomalías genómicas en pacientes con cardiopatías congénitas asociadas a discapacidad intelectual y malformaciones<sup>24</sup>. Tal como vemos, en estos últimos años, esta técnica de aCGH, a la que también se está refiriendo como cariotipo molecular, se ha convertido rápidamente en un método de referencia para el diagnóstico de pacientes con defectos de desarrollo y ha sido un buen instrumento para el descubrimiento de una nueva fuente de polimorfismos en el genoma, llamados CNVs. La resolución de la técnica viene determinada por el tamaño de los clones y la distancia entre ellos. A mayor resolución mayor probabilidad de encontrar alteraciones de significado incierto. También viene



determinada por el punto de corte establecido para la identificación de CNVs, es decir, el número de sondas consecutivas necesarias para definir una región de CNV. Por ejemplo, la mayoría de las plataformas de CGH requieren al menos tres sondas consecutivas para definir una CNV. Se espera que con esta tecnología se vayan describiendo nuevos síndromes y se establezcan relaciones fenotipo-genotipo con información de todo el genoma. Esta tecnología está resultando muy útil en la caracterización de síndromes conocidos con discapacidad intelectual. En algunos síndromes conocidos se están detectando anomalías adicionales probablemente modificadoras del fenotipo (Prescott et al 2005).<sup>24</sup> Mientras que para la investigación se requiere la máxima resolución con alta densidad de sondas, para las aplicaciones clínicas la alta resolución, por debajo de 1MB, implica encontrar variaciones de significado incierto, CNVs, no muy útiles en la clínica, confundiendo en la interpretación de los hallazgos. Además es necesario confirmar los resultados de los arrays, cosa no siempre posible en un laboratorio clínico, pues requeriría PCR o FISH de cada alteración encontrada. En general los tipos de arrays varían desde aquellos de baja resolución, genómicos, construidos con BACs de distintas resoluciones, hasta aquellos construidos con oligos. El inconveniente, a parte de la baja resolución, estaba en el hecho de que los clones de BACs en librerías estándar pueden estar mal situados en el mapa y esto puede llevar a errores de diagnóstico, por lo que es necesario validar los resultados. Fan YS et al 2007 proponen que un array de 44k es suficiente para no encontrar excesivas CNVs de significado incierto.<sup>25</sup> Koolen et al en 2009 concluyen que los arrays basados en oligonucleótidos tienen una capacidad diagnóstica mayor que los arrays basados en BACs (14,83% frente a 9,76%).<sup>26</sup>

También existen diferencias en las tasas de detección publicadas porque algunos autores incluyen en los porcentajes todas las CNVs incluyendo las de significado incierto: Manolakos et al 2010 en su cohorte de 82 pacientes con retraso del desarrollo describen un 15,8% de anomalías genómicas, pero cuando se refieren a las patogénicas sólo, la tasa disminuye al 3,6%, siendo el 12,2% restante de significado incierto. A pesar de las ventajas evidentes, algo que no es capaz de detectar el array son los reordenamientos equilibrados o mutaciones de un sólo gen, o incluso reordenamientos desequilibrados en el límite de la resolución del array<sup>27</sup>. Por esto hay que ser cuidadoso a la hora de decidir si los arrays van a sustituir a los métodos tradicionales de cariotipado. A este respecto Shao et al en 2008 proponen que cuando un microarray resulta normal y aún así existe sospecha clínica de cromosomopatía debe hacerse con un cariotipo.<sup>28</sup> Es más, en el análisis de aCGH, cuando se detectan duplicaciones no tenemos la información de su posición, de si la duplicación es en tándem o de si está en una nueva posición. Para confirmar esto habría que hacer FISH de la región duplicada. Lo que sí puede demostrar el array, tal como lo han hecho Sismani et al 2008, es que algunas alteraciones estructurales aparentemente equilibradas en el cariotipo, en pacientes con discapacidad intelectual, muestran reordenamientos crípticos. Ellos, utilizando un array genómico de 1MB, detectan un 25% de desequilibrios en una muestra de doce casos. Esto resulta interesante además porque va a permitir, realizando sistemáticamente el mapa de los puntos de rotura, la identificación de genes candidatos de retraso mental.<sup>29</sup>

Otro estudio realizado en 23 centros médicos de Japón, el cual se realizó en dos etapas, recolectaron 536 pacientes con discapacidad intelectual y múltiples anomalías congénitas con cariotipo normal, y encontraron en la primera etapa del proyecto 54 casos (10.1%) con CNVs patogénicas, y en la segunda etapa del proyecto se tomaron los 349 casos negativos y

se empleó aCGH de alta densidad a intervalos aproximadamente de 0.7 Mb y detectaron 48 casos con CNVs patógenos (13.8%).<sup>30</sup> Otro trabajo de Ming et al. permitió la detección de CNVs patogénicas en aproximadamente el 20% de las personas con múltiples enfermedades congénitas de diferentes edades. Este estudio denota un 10-20% de diagnóstico aCGH sobre el cariotipo relacionado a reordenamientos comparado con otras cohortes realizadas hasta el momento.<sup>31</sup>

Goldmuntz et al. (2011), aumentó aún más al 20% en el grupo de 58 individuos con defectos cardíacos congénitos y múltiples anomalías congénitas. Un fuerte indicador de CNVs patogénicas en esta cohorte fue la identificación de genes relevantes para el desarrollo cardíaco en las regiones afectadas por reordenamientos.<sup>32</sup>

## 1.6. ANTECEDENTES

Se han realizado cohortes internacionales que relacionan la DI o RGD, anomalías congénitas con CNVs patogénicas pudiendo explicar la causa subyacente en la mayoría de los casos (Toruner et al 2007, Shaw-Smith et al 2004, Rosenberg et al 2006, Menten et al 2006, Krepischi-Santos et al 2006, Thienpont et al 2007, Prescott et al 2005, Manolakos et al 2010, Sismani et al 2008, Szczaluba et al 2017, Goldmuntz et al 2011, Qiao et al 2014):

<b>Estudios de pacientes con DI o RGD y anomalías morfológicas congénitas con CNVs</b>						
<b>Bibliografía</b>	<b>Ciudad/País</b>	<b>No de Pacientes</b>	<b>CNV</b>			<b>VOUS</b>
			<b>Total</b>	<b>Patogénica</b>	<b>Benigna</b>	
De Vries et al 2005	Nijmegen/Holanda	100	274	11	258	5
Xiang et al 2008	Boston/EEUU	50	9	3	6	
Baris et al 2007	Boston/EEUU	373	36	20	16	
Shaw-Smith et al 2004	Crambidge/Inglaterra	50	12	7	5	
Rosenberg et al 2006	Leiden/Holanda	81	26	20	6	
Menten et al 2006	Lovaina/Bélgica	140	28	25		
Hayashi et al 2011	Tokio/Japón	536	117	102	9	6

- En nuestro medio, se cuentan con pocos estudios que realicen una caracterización clínica de pacientes con DI o RGD y anomalías congénitas de etiología desconocida con CNVs. (Jacobo et al 2013)

## 2. JUSTIFICACIÓN

En nuestra experiencia, el retraso global del desarrollo y las anomalías morfológicas son frecuentes en la consulta y se ha establecido que después del nacimiento de niños(as) con estas patologías, los progenitores evitarían incrementar su descendencia a menos que se asegure un riesgo de recurrencia bajo (Rauch et al, 2006). Aunque el conocimiento de la etiología de estas entidades clínicas generalmente no permite un tratamiento curativo, sí es útil para el manejo de la enfermedad como para la aceptación del diagnóstico, la conexión con otros padres y

grupos de apoyo. Igualmente, posibilita intervenciones terapéuticas para ciertas dificultades de aprendizaje; facilita la detección de otras anomalías, minimiza el número de procedimientos diagnósticos y disminuye la ansiedad en las familias (Rauch et al, 2006). El presente trabajo realiza una descripción de las anomalías morfológicas congénitas en una serie de casos que tienen retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias (CNVs), con el fin de establecer un diagnóstico clínico en particular y con base en ello, ofrecer un asesoramiento genético integral.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen pocos trabajos de investigación en nuestro medio en los cuales se realice una descripción fenotípica amplia de las anomalías morfológicas congénitas en pacientes con retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias, por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación:

En 8 pacientes que cuentan con evaluación dismorfológica y reporte de variantes en el número de copias en el expediente clínico de Genética Médica de UMAE Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI y formaron parte del del protocolo “Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples” con número de registro R-2016-785-044 (previo consentimiento informado aceptaron que se usaran los resultados para análisis en estudios futuros);

**¿Cuáles son las anomalías morfológicas congénitas encontradas en esta serie de casos que tienen retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias?**

### **4. OBJETIVOS:**

#### **5.1. PRIMARIO:**

- Identificar y relacionar las anomalías morfológicas congénitas de pacientes con retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias de acuerdo a su patogenicidad.

#### **4.1. SECUNDARIO:**

- Establecer un diagnóstico clínico según las anomalías morfológicas congénitas y las variantes en el número de copias para ofrecer un asesoramiento genético integral.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Por la maniobra del Investigador.-	Descriptivo
Por el número de mediciones.-	Transversal.
Por la recolección de los datos.-	Retrospectivo

### 5.2. LUGAR DEL ESTUDIO:

Departamento de Genética de UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS.

### 5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

La población de estudio está constituida por una serie de ocho pacientes con retraso global del desarrollo que cuentan con reporte de Variantes en el número de copias en el expediente clínico, estos pacientes forman parte del protocolo “Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples” con número de registro: R-2016-785-044, en el cual con previo consentimiento informado aceptaron que se usaran los resultados para análisis en estudios futuros. (se anexan cartas de consentimiento informado respectivas).

### 5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### 5.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes que cuenten con evaluación dismorfológica, retraso global del desarrollo y reporte de CNVs en el expediente clínico del departamento de Genética de UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

### 5.5. TIPO DE MUESTREO

No Probabilístico de casos consecutivos (criterios de inclusión).

### 5.6. TAMAÑO DE LA MUESTRA

8 pacientes constituyen la serie de casos.

### 5.7. DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

#### VARIABLES INDEPENDIENTES:

##### 5.7.1.1. VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNVs)

**Definición Conceptual:** Se define como una variante en el número de copia (CNV) a un segmento de DNA igual o mayor de 1 kb cuyo número de copias es variable si se compara con un genoma de referencia.

**Definición Operacional:** Para nuestro estudio se definirá si es o no patogénica de acuerdo a el consorcio de Normas Internacionales para Matrices Citogenómicas (ISCA) (Miller et al, 2010), mediante el cual se establece:

Tipo de CNV	CRITERIOS PRIMARIOS	CARACTERÍSTICAS GENERALES:
CNV Benigna:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CNV idéntica o similar a la de un progenitor sano.</li> <li>- CNV completamente contenida dentro del desequilibrio genómico definido por una tecnología de alta resolución en una base de datos CNV de individuos sanos</li> <li>- CNV con bajo contenido de genes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CNV -duplicación- (no se reconozcan genes sensibles a dosis).</li> <li>-CNV carece de elementos reguladores conocidos.</li> </ul>
CNV patogénica:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CNV anormal heredada de un progenitor.</li> <li>- CNV es idéntica o similar a la de un progenitor afectado.</li> <li>- CNV se traslapa con un desequilibrio genómico definido por una tecnología de alta resolución en una base de datos de CNV para pacientes con discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista o anomalías congénitas múltiples.</li> <li>- CNV se traslapa con coordenadas genómicas para un síndrome conocido de desequilibrio genómico (es decir, previamente publicado o bien reconocido síndrome de eliminación o duplicación)</li> <li>- CNV contiene genes mórbidos en OMIM</li> <li>- CNV con alto contenido en genes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CNV es una delección</li> <li>- CNV es homocigota para una delección</li> <li>- CNV es una amplificación (ganancia de más de una copia)</li> </ul>

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente

### 5.7.1.2. DISCAPACIDAD INTELECTUAL.

**Definición conceptual.** Según la definición aportada por la Asociación Americana de Discapacidad Intelectual (AAIDD) en 2010, es una discapacidad caracterizada por limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y en la conducta adaptativa, manifestándose en habilidades prácticas, sociales y cognitivas, que debe debutar antes de los 18 años.( Schalock et al, 2010)

**Definición operacional.** Se establecerá el grado de DI en pacientes mayores a 5 años de acuerdo a las pruebas clínicas empleadas para esta edad y el análisis de los resultados por el servicio de psicogenética.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

### 5.7.1.3. RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.

**Definición conceptual.** El término retraso de desarrollo normalmente se utiliza en la primera infancia y los primeros cinco años de vida se define como una condición que coincida con una desviación de al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la

media para la edad cronológica en al menos 2 de las siguientes áreas: Control motor global y fino, lenguaje, cognoscitivo, personal, social, actividades de la vida diaria. (D'Arrigo et al, 2016)

**Definición operacional.** Se evaluará el desarrollo motor global y fino, lenguaje, cognoscitivo, personal, social en pacientes menores de 5 años, quienes no aplican para el uso pruebas clínicas en este grupo de edad.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

## 5.7.2. VARIABLES DEPENDIENTES:

### 5.7.2.1. EDAD.

**Definición conceptual.** Tiempo que ha vivido una persona, animal o vegetal (<http://rae.es.drael/>).

**Definición operacional.** Se registrará la edad expresada en años al momento de la firma del consentimiento informado.

**Tipo de variable.** Cuantitativa

**Unidad de medición.** Discontinua (años cumplidos al momento de la inclusión).

### 5.7.2.2. RETRASO DEL CRECIMIENTO PRENATAL.

**Definición conceptual.** En la actualidad se define el RCIU como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial genético de crecimiento, estadísticamente se estima cuando el peso y/o circunferencia abdominal es inferior al percentil 10 de los rangos de referencia en percentiles correspondientes para su edad gestacional, o aquellos quienes crecieron en un percentil normal y caen dos desviaciones estándar respecto a su tendencia de crecimiento previa. En cambio, el feto pequeño para su edad gestacional es aquel que presenta un peso insuficiente para la edad gestacional que le corresponde de acuerdo a normas estadísticas definidas para cada población. (Fournié A et al, 2006)

**Definición operacional.** Se registrará el antecedente de acuerdo a lo informado en los ultrasonidos obstétricos.

**Tipo De Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

### 5.7.2.3. MICROCEFALIA.

**Definición conceptual.** Circunferencia occipito-frontal (cabeza) menor al percentil 3 en comparación con estándares normales según edad y sexo. (Allanson et al, 2008)

**Definición operacional.** Se registrará la medición del perímetro cefálico que se realiza con una cinta métrica tomando como puntos de referencia anatómicos el opistocráneo y el nasion, posteriormente se percentila el resultado obtenido en las tablas para perímetro cefálico de la OMS (Organización Mundial de La Salud) según edad y sexo.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.4. MACROCEFALIA.**

**Definición conceptual.** Circunferencia occipitofrontal (cabeza) mayor al percentil 97 comparado con estándares normales según edad y sexo. (Allanson et al, 2008)

**Definición operacional.** Se registrará medición del perímetro cefálico que se realiza con una cinta métrica, tomando como puntos de referencia el opistocráneo y el nasion y se percentila el resultado obtenido en las tablas para perímetro cefálico de la OMS (Organización Mundial de La Salud) según edad y sexo

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.5. BRAQUICEFALIA.**

**Definición conceptual.** Índice cefálico mayor a 81 %. (Allanson et al, 2008)

**Definición operacional.** Se registrará el valor del índice cuyo vaor se obtiene de medir con un calibrador antropométrico la dimensión máxima del eje sagital tomando como puntos de referencia la glabela y el opistocráneo y luego se toma el diámetro máximo biparietal, teniendo como punto de referencia el eurion, de esta forma se obtienen los valores numéricos para calcular el índice cefálico, posteriormente, se realiza una división del resultado del ancho sobre la longitud y se multiplica por 100, si el valor está entre 76-80.9% se considera normal, si se encuentra mayor al 80.9 % se define braquicefalia.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.6. DOLICOCEFALIA**

**Definición conceptual.** Índice cefálico menor al 76 %. (Allanson et al, 2008)

**Definición operacional.** Se registrará el valor del índice vertido en el expediente que se obtiene de tomar la dimensión máxima del eje sagital tomando como puntos de referencia la glabela y el opistocráneo y se determina el diámetro máximo biparietal, teniendo como punto de referencia el eurion, de esta forma se obtienen los valores numéricos para calcular el índice cefálico, posteriormente, se realiza una división del resultado del ancho sobre la longitud y se multiplica por 100, si el valor está entre 76-80.9% se considera normal, si se encuentra menor al 76% se definie dolicocefalia.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.7. FRENTE AMPLIA**

**Definición conceptual.** Distancia entre la glabela y la línea de implantación capilar anterior mayor a 2DE por arriba de la media. (Allanson et al, 2008)

**Definición operacional.** Se registrará el valor vertido en el expediente que se obtiene de medir la distancia entre el nasion y la línea de implantación capilar anterior, se percentila en tablas según el sexo y edad, y si encuentra mayor a 2SD se define frente amplia.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

#### 5.7.2.8. FRENTE ESTRECHA

**Definición conceptual.** Medidas bicigomáticas mayores a 2DE por debajo de la media (Allanson et al, 2008)

**Definición operacional.** Se registrará el valor vertido en el expediente que se obtiene de medir la distancia entre ambos arcos zigomáticos, tomando como punto de referencia el zygion y se percentila en tablas según edad y sexo, si se encuentra mayor a 2SD se define frente estrecha.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición.** Presente o Ausente

#### 5.7.2.9. FISURAS PALPEBRALES DIRIGIDAS HACIA ABAJO

**Definición Conceptual.** Es la inclinación de la fisura palpebral con respecto al plano horizontal de la cara, a más de 2 SD por debajo del promedio para la edad. (Hall et al, 2007)

**Definición operacional.** Se registrará el valor vertido en el expediente que se obtiene de medir con un goniómetro la inclinación de la fisura palpebral con respecto al plano horizontal de la cara (trazando una línea recta entre canto externo e interno de los ojos y observar si la línea se desplaza en sentido inferior).

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente

#### 5.7.2.10. FISURAS PALPEBRALES DIRIGIDAS HACIA ARRIBA

**Definición Conceptual.** Es la inclinación de la fisura palpebral con respecto al plano horizontal de la cara, a más de 2 SD por debajo del promedio para la edad. (Hall et al, 2007)

**Definición operacional.** Se registrará el valor vertido en el expediente que se obtiene de medir con un goniómetro la inclinación de la fisura palpebral con respecto al plano horizontal de la cara (trazando una línea recta entre canto externo e interno de los ojos y observar si la línea se desplaza en sentido superior).

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente

#### 5.7.2.11. FISURAS PALPEBRALES LARGAS

**Definición Conceptual.** La distancia entre el canto medial y lateral es más de 2 SD por encima del promedio para la edad. (Hall et al, 2007)

**Definición operacional.** Se registrará el valor descrito en el expediente que se obtiene de realizar la medición con un goniómetro y se conecta el canto interno con el canto externo del ojo. El resultado se percentila en tablas según edad y sexo.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente

#### 5.7.2.12. HIPERTELORISMO.

**Definición Conceptual.** Distancia interpupilar por encima de 2 SD de la media (recién nacidos 27-41 semanas de edad gestacional) o distancia interpupilar por encima del percentil 97 (0-15 años de edad). (Hall et al, 2007)



**Definición operacional.** Se registrará el valor descrito en el expediente que se obtiene de realizar la medición de la distancia interpupilar con calibrador de Vernier y se percentila el resultado en las tablas para distancia interpupilar de Feingold y Bossert 1974.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente

#### **5.7.2.13. EPICANTO**

**Definición Conceptual.** Un pliegue de la piel comenzando por encima del aspecto medial del párpado superior y arqueándose hacia abajo para cubrir y pasar por delante y lateral al canto interno. (Hall et al, 2007)

**Definición operacional.** Se registrará el valor descrito en el expediente que se obtiene de apreciar de forma subjetiva la presencia de un pliegue que cubra el canto interno.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente

#### **5.7.2.14. PESTAÑAS LARGAS**

**Definición Conceptual.** Longitud media de la pestaña superior > 10 mm. (Hall et al, 2007).

**Definición Operacional.** Se registrará el valor descrito en el expediente que se obtiene de tomar un calibrador y se toma la longitud de las pestañas, tomando como base el punto de inserción.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.15. NARIZ CORTA.**

**Definición Conceptual.** Distancia entre nasión y subnasion por debajo de 2 SD de la media. (Hennekam et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará el valor descrito en el expediente que se obtiene de realizar la medición de la distancia entre el nasion y subnasion con el calibrador Vernier y se percentila resultado en las tablas para longitud de la nariz de Goodman y Gorlin 1977, Farkas 1981, and Saksena 1987.

**Tipo de Variable:** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.16. PUENTE NASAL PROMINENTE.**

**Definición Conceptual.** Posición anterior de la raíz de la nariz. (Hennekam et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará la característica descrita en el expediente que se obtiene de evaluar de perfil al paciente y se determina la posición de la raíz de la nariz.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición:** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.17. BASE DE LA NARIZ ANCHA.**

**Definición Conceptual.** Distancia interalar por encima de 2 SD de la media para la edad (Hennekam et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará el valor descrito en el expediente que se obtiene de realizar la medición de la distancia interalar con el calibrador Vernier y se percentila resultado en las tablas para ancho de la nariz de Goodman y Gorlin 1977, Farkas 1981.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.18. NARINAS ANTEVERTIDAS.**

**Definición Conceptual.** Se define cuando la punta de la nariz está dirigida hacia arriba y está posicionada superior a la base nasal, permitiendo que las fosas nasales se visualicen fácilmente desde el frente. (Hennekam et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará la característica descrita en el expediente que se obtiene de evaluar de forma subjetiva si las fosas nasales se visualizan fácilmente desde el frente y se registra si está presente.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.19. PUNTA DE LA NARIZ ANCHA**

**Definición Conceptual.** Incremento en el ancho de la nariz. (Hennekam et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará la característica descrita en el expediente que se obtiene de evaluar de manera subjetiva el ancho de la punta de la nariz.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.20. PUNTA DE LA NARIZ DIRIGIDA EN SENTIDO INFERIOR.**

**Definición Conceptual.** Disminución de la distancia desde la punta de la nariz a la base de la nariz. (Hennekam et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará la característica descrita en el expediente que se obtiene de evaluar de forma subjetiva la dirección de la punta de la nariz hacia abajo.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.21. PUNTA DE LA NARIZ ESTRECHA.**

**Definición Conceptual.** Disminución en el ancho de la punta de nariz. (Hennekam et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará la característica descrita en el expediente que se obtiene de medir de manera subjetiva la depresión de la punta de la nariz.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.22. MICROFTALMIA.**

**Definición Conceptual.** Es un ojo pequeño generalmente definido en términos de diámetro corneal o longitud axial. (D Morrison et al, 2002)

**Definición Operacional.** Se tomará en cuenta la presencia o ausencia en el expediente clínico de esta característica con base en la descripción del servicio de oftalmología quien obtiene el diámetro corneal o longitud axial y cuando no exista evaluación formal se registrará de acuerdo a la forma subjetiva de medición, en la que se toma en cuenta el volumen del globo ocular aparentemente disminuido o un espacio ocular aparentemente más pequeño.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.23. PALADAR ALTO.**

**Definición Conceptual:** Altura del paladar en el nivel del primer molar permanente más de dos veces la altura de los dientes. (Carey et al, 2009)

**Definición Operacional:** Se registrará dicha característica descrita en el expediente que se obtiene de evaluar de forma subjetiva la altura del paladar.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.24. PALADAR OJIVAL.**

**Definición Conceptual:** Paladar alto y estrecho

**Definición Operacional:** Se registrará esta variable de acuerdo a lo vertido en el expediente y que su presencia se obtiene de evaluar de forma subjetiva la forma del paladar.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.25. HIPODONCIA**

**Definición Conceptual:** Se utiliza para la agenesia selectiva de seis o menos dientes perdidos. (Carey et al, 2009)

**Definición Operacional:** Se tomará en cuenta el registro en el expediente clínico de la determinación del número de piezas dentales de acuerdo a la edad, en caso de que falten seis o menos se toma como hipodoncia.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.26. RETRUSIÓN MEDIO FACIAL**

**Definición Conceptual:** Posicionamiento posterior y/o acortamiento vertical de las regiones infraorbital y perialar. (Allanson et al, 2008)

**Definición Operacional:** Se registrará esta característica de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico y que se obtiene de evaluar de forma subjetiva el posicionamiento posterior de las regiones infraorbital y perialar.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.27. MICROGNATIA**

**Definición Conceptual:** Reducción en longitud y ancho, apreciada solamente en forma anterior. (Allanson et al, 2008)

**Definición Operacional:** Se tomará en cuenta lo establecido en el expediente de acuerdo a la evaluación del paciente en perfil anterior y según la longitud y el ancho se define micrognatia.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.28. RETROGNATIA**

**Definición Conceptual:** Desplazamiento posterior de la mandíbula apreciada solo en forma lateral. (Allanson et al, 2008)

**Definición Operacional:** Registrar la característica de acuerdo al expediente clínico producto de haber evaluado al paciente en perfil lateral y si el desplazamiento de la mandíbula es posterior se define retrognatia.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.29. PROGNATISMO**

**Definición Conceptual:** Desplazamiento anterior de la mandíbula

**Definición Operacional:** Se registrará ausencia o presencia en expediente clínico de acuerdo a evaluación realizada de perfil lateral y si el desplazamiento de la mandíbula es anterior se define prognatismo. (Allanson et al, 2008)

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente

#### **5.7.2.30. ROTACIÓN POSTERIOR DE PABELLONES AURICULARES.**

**Definición Conceptual.** Ángulo formado por la línea perpendicular al plano Frankfurt y el eje longitudinal medial de la oreja por encima de 2 SD de la media para la edad. (Hunter et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se documentará su presencia con base a lo descrito en el expediente y se establece dicha característica al trazar el plano de Frankfurt y una línea perpendicular, este será el eje longitudinal medial del pabellón auricular y con un goniómetro se calcula el ángulo formado entre estas dos líneas. El resultado se percentila en las tablas de Farkas 1981 para rotación de pabellón auricular.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.31. PABELLONES AURICULARES PEQUEÑOS.**

**Definición Conceptual.** Longitud del pabellón auricular por debajo de 2 SD de la media para la edad. (Hunter et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se tomará en cuenta la información obtenida del expediente clínico y se establece al medir la longitud del pabellón auricular tomando como puntos de referencia anatómicos el borde más prominente del hélix y el lóbulo, el resultado se percentila en las tablas de Merlob 1984.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.32. PABELLONES AURICULARES DE BAJA IMPLANTACIÓN.**

**Definición Conceptual.** Inserción de la raíz del hélix en el cuero cabelludo por debajo de un plano imaginario horizontal que pasa a través del canto interno y se extiende esa línea posterior a la oreja. (Hunter et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará esta característica de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico con base en la inspección de perfil al paciente y se traza plano de Frankfurt, si se encuentra por debajo la inserción de la raíz del hélix se registra como presente.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.33. SOBREPLEGAMIENTO DEL HÉLIX**

**Definición Conceptual.** Excesivo plegamiento del borde del hélix, por el cual el borde libre es paralelo al plano del pabellón auricular. (Hunter et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se realizará inspección de pabellones auriculares y de acuerdo a definición se establecerá si está presente.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición:** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.35. FOSETAS AURICULARES**

**Definición Conceptual.** Indentación permanente en el aspecto posteromedial. (Hunter et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se realizará inspección de pabellones auriculares y de acuerdo a definición se establecerá si está presente.

**Tipo de Variable.** Dicotómica.

**Unidad de Medición:** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.36. BRAQUIDACTILIA.**

**Definición Conceptual.** El dedo medio está por debajo de 2 SD de la media para recién nacidos 27-41 semanas o por debajo del percentil 3 para niños desde el nacimiento hasta los 16 años de edad y los cinco dígitos conservan su normalidad proporciones de longitud relativas a cada uno (es decir, no es el caso que el dedo medio es el único dígito acortado) (Biesecker et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se obtendrá el valor registrado en el expediente clínico de acuerdo a la medición realizada con calibrador de Vernier de la longitud del tercer dedo de cada mano y de haber percentilado el resultado en las tablas de longitud del dedo medio de Feingold y Bossert 1974.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.37. HIPERLAXITUD ARTICULAR**

**Definición Conceptual.** Se refiere al aumento exagerado de la flexibilidad de las articulaciones (Beighton et al, 1973)

**Definición Operacional.** Se registrará su presencia/ausencia de acuerdo a lo vertido en el expediente y que dicha característica se evalúa según los criterios de Beighton, que se describen a continuación:

- Hiperextensión pasiva del 5º dedo de la mano mayor de 90 grados

- Hiperextensión pasiva de los dedos de la mano de modo que queden paralelos a la cara extensora del antebrazo
  - Hiperextensión del codo mayor a 10 grados
  - Hiperextensión de las rodillas mayor a 10 grados
  - Flexión de la columna (tocar el suelo con las palmas manteniendo las rodillas en extensión)
- \* Los 4 primeros criterios se valoran de forma bilateral otorgando un 1 si está presente y un 0 (cero) si no lo está para una puntuación máxima posible de 9 puntos. Se consideran con hiperextensión articular a aquellos sujetos que tengan 4 puntos o más. (Beighton et al, 1973)

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.38. SINDACTILIA**

**Definición Conceptual.** Continuidad de tejido blando en el eje AP entre dedos adyacentes que se extiende distalmente hasta al menos el nivel de las falanges proximales. (Biesecker et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se tomará en cuenta la información establecida en el expediente clínico producto de haber evaluado de forma subjetiva la presencia de pliegue cutáneo entre los dedos, en caso de extenderse hasta al menos el nivel de las falanges proximales se considera sindactilia.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.39. CLINODACTILIA**

**Definición Conceptual.** Dígito desplazado lateralmente en plano AP restringido a falanges. (Biesecker et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará su presencia de acuerdo a lo establecido en el expediente clínico que se obtiene de evaluar de forma subjetiva la desviación lateral de la falange distal del quinto dedo. (Biesecker et al, 2008)

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.40. DEDOS AHUSADOS**

**Definición Conceptual.** Reducción gradual de la circunferencia de un dedo de proximal a distal. (Biesecker et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se registrará su presencia/ausencia en el expediente clínico resultado de haberse evaluado de forma subjetiva si existe reducción en la circunferencia de los dedos desde las articulaciones metacarpofalángicas hasta la punta.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.41. METACARPO CORTO**

**Definición Conceptual.** Disminución de la longitud de uno o más huesos metacarpianos en relación con los otros de la misma mano o con el metacarpiano contralateral (Biesecker et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se tomará en cuenta lo descrito en el expediente clínico producto de una evaluación de forma subjetiva, pidiendo al paciente empuñar su mano, se observa la prominencia de las articulaciones metacarpofalángicas, si se aprecia falta de prominencia de alguna de estas articulaciones, se toma como acortamiento del metacarpo.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.42. SOBREPOSICIÓN DE DEDOS**

**Definición Conceptual.** Un dedo que descansa sobre la superficie dorsal de un dedo adyacente cuando la mano o el pie están en reposo. (Biesecker et al, 2008)

**Definición Operacional.** Se obtendrá su presencia de acuerdo a lo establecido en el expediente clínico y se establece al evaluar de forma subjetiva si los dedos de manos o pies se encuentran sobre otros dedos en posición de reposo.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

#### **5.7.2.43. TALLA BAJA.**

**Definición conceptual.** talla situada por debajo de 2 desviaciones estándar de la media, o bien por debajo de la percentila 3 en las tablas correspondientes para la edad y sexo del niño. El concepto de hipocrecimiento engloba también a aquellos niños con una velocidad del crecimiento baja de forma mantenida, es decir una velocidad de crecimiento inferior al percentil 25. El concepto de talla baja incluye tanto a aquellos niños con talla baja patológica como a aquellos que presentan una talla baja considerada como variante de la normalidad. ( Aguirrezabalaga et al, 2006)

**Definición operacional.** Se registrará dicha característica de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico producto de haberse realizado una medición de la estatura con cinta métrica y en caso de ser necesario también se realizará a los padres. El resultado obtenido se percentila en las tablas para talla de la OMS (Organización Mundial de la Salud) según sexo y edad.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente

#### **5.7.2.44. TALLA ALTA.**

**Definición Conceptual.** Se define como la altura por encima del percentil 97 para la edad y el sexo o más de 2 DS por encima de la media para una población definida. (Kumar et al, 2013)

**Definición Operacional:** Se tomará en cuenta su presencia de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico resultado de haber medido la estatura con cinta métrica y el resultado obtenido haberse percentilado en las tablas para talla de la OMS (Organización Mundial de La salud) según sexo y edad.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de medición:** Presente o Ausente.

#### 5.7.2.45. HIPOSPADIAS.

**Definición Conceptual.** Se define como una anomalía que involucra la cara ventral del pene. Esta malformación comprende principalmente una abertura ventral anormal del meato uretral, una curvatura ventral anormal del pene (corda) y / o una distribución anormal del prepucio. Dichas aberturas ectópicas uretrales (meato) pueden localizarse en la punta del glande, coronal, subcoronal, a lo largo del eje del pene, penoescrotal, escrotal o perineal. (Baskin et al, 2000)

**Definición Operacional.** Se registrará esta característica según lo informado en el expediente clínico cuyo establecimiento esté de acuerdo a una inspección de la posición del meato uretral.

**Tipo de Variable.** Dicotómica

**Unidad de Medición.** Presente o Ausente.

### 5.8. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se tomarán ocho de los expedientes clínicos de los pacientes del protocolo “Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples” aprobado por el Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS, con número de registro: R-2016-785-04, los cuales están formados por tríos (paciente, mamá, papá) que tienen carta de consentimiento informado firmada y aceptación del uso de los resultados para análisis en estudios futuros (se anexan las cartas de consentimiento informado respectivas). Se revisarán los expedientes clínicos de los 8 casos (son los que actualmente cuentan con un resultado final) y se tomarán datos de la exploración física dismorfológica y de las Variantes en el Número de Copias (CNVs) de los tríos reportados por el Médico Genetista en el documento electrónico. Se caracterizarán las anomalías morfológicas congénitas de cada uno de los casos y se interpretarán las variantes en el número de copias para establecer su significación clínica (benigna/patogénica) con la finalidad de determinar un diagnóstico definitivo y ofrecer asesoramiento genético de forma integral.

#### **Actividades Específicas del Alumno de Postgrado**

- Revisar los ocho expedientes clínicos de los pacientes que cuentan con evaluación dismorfológica y reporte de CNVs por médico genetista.
- Recabar datos personales como nombre, afiliación, edad, fecha y lugar de nacimiento, dirección y teléfono actuales (solo para base de datos, la identidad será respetada según lo establecido en carta de consentimiento informado, ver “Anexos”).
- Llenar la hoja de recolección de datos que incluye información de la condición clínica (de acuerdo a hoja de recolección de datos, ver “Anexos”) y exploración física. Nos apoyaremos en el expediente clínico integrado en el Hospital de Pediatría.



- Clasificar las CNVs según los criterios ISCA y establecer para el presente estudio CNVs patogénicas.
- Buscar en base de datos internacionales las CNVs patogénicas de los pacientes (ej. DECIPHER) o en publicaciones especializadas en el tema (PubMed).
- Realizar una descripción de las anomalías morfológicas congénitas de los pacientes con retraso global del desarrollo y CNVs que ayude a establecer en la medida de lo posible un diagnóstico definitivo en cada caso para facilitar la tarea del médico genetista en brindar un asesoramiento genético integral.

## 5.9. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El presente protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos.

**Riesgo de la investigación:** De acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio se considera sin riesgo ya que solo se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes.

**Posibles beneficios:** Ningún sujeto recibirá un beneficio directo derivado de la realización del estudio. Sin embargo, se espera que los resultados obtenidos tengan un beneficio global para la sociedad, principalmente la comunidad científica.

**Balance riesgo-beneficio:** Dado que se espera un beneficio global para la sociedad y los riesgos derivados de este estudio son menores (nulos), puede decirse que el balance riesgo-beneficio se inclina hacia el beneficio.

**Confidencialidad:** Toda la información obtenida de cada sujeto a partir del expediente clínico y de los estudios realizados para este protocolo de tesis será anónimos al asignarse un número de folio. Todos los datos que identifiquen a los sujetos serán codificados. La base de datos generada para este estudio permanecerá almacenada en un ordenador ubicado físicamente en la Jefatura del Servicio de Genética Médica y solo la alumna de especialidad y el tutor tendrán acceso a la información confidencial de cada sujeto de investigación.

**Consentimiento informado:** No se solicitará consentimiento y/o asentimiento informado ya que los datos clínicos y los resultados de las variantes en el número de copias se encuentran reportados en los expedientes clínicos por el médico genetista.

Dado que los pacientes forman parte del protocolo “Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples” con número de registro: R-2016-785-044, se anexarán las cartas de consentimiento informado donde se aceptó participar y realizar estudios a futuro en dicho protocolo.

**Selección de los participantes:** Al tratarse de un muestreo de casos consecutivos, cada niño(a) tiene la misma probabilidad de ser sujeto de investigación, por lo que se respeta el principio ético de justicia.

**Conflicto de intereses:** No existe ningún conflicto de interés económico o personal dentro del equipo de colaboradores.

## 5.10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD

### 5.10.1. Recursos.

- **Humanos:** Investigador
- **Materiales:** - Expedientes clínicos del servicio de Genética Médica
  - Computadora portátil

### 5.10.2. Financiamiento.

No se requiere financiamiento dado que la información se obtendrá de los expedientes clínicos.

### 5.10.3 Factibilidad.

Este estudio es factible dado que se cuenta con los recursos humanos y los expedientes clínicos en el servicio de Genética Médica.

### 5.10.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos cualitativos se presentarán en forma de proporciones mientras que los datos cuantitativos se presentarán en forma de mediana mínimo y máximo.

## 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2017							2018					
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
<b>Elección del tema</b>													
<b>Revisión bibliográfica</b>													
<b>Elaboración de protocolo</b>													
<b>Solicitud para la evaluación y registro de protocolo de investigación en salud y autorización</b>													
<b>Recolección de la información a partir de los expedientes</b>													
<b>Análisis de resultados</b>													
<b>Redacción de la tesis</b>													

## **7. RESULTADOS**

### **7.1 Captación de Pacientes.**

Se realiza la descripción de las anomalías morfológicas congénitas en 8 casos con retraso global del desarrollo y variantes en el número de copias. Este resultado molecular se reportó en los expedientes clínicos por el médico genetista. Los pacientes estaban constituidos por tríos y se contaron con los resultados de los padres en todos los casos. Todos los pacientes contaban con cariotipo normal.

De los 8 casos, en 2 se encontró que la CNV era de tipo causal y de *novo* (25%), en 4 (50%) la CNV clasificada como patogénica podía explicar algunas anomalías morfológicas en los pacientes, sin embargo, no se pudo atribuir causa directa de los genes, puntos de interrupción, o en general de la región genómica involucrada con las anomalías morfológicas. En estos casos no se encontró una etiología clara, por lo tanto, se dio una explicación al fenotipo individual mediante la descripción clínica de reportes de casos en la literatura con los pacientes del estudio. Dos (25%) fue el número de casos en los que no se pudo explicar el fenotipo clínico. No se detectaron variantes en el número de copias patogénicas heredadas.

### **7.2 Descripción de los casos**

#### **Caso 001**

Femenino de 3 años y 5 meses, producto de padres sanos, no consanguíneos. Madre con antecedente de diabetes pregestacional requirió tratamiento con metformina durante la gestación. Se detectó polihidramnios, por lo cual se obtuvo por vía abdominal a las 37 semanas de gestación. El peso al nacer fue de 3100 g (P22), la talla fue de 55 cm (P83) y puntuación de Apgar 8-9. Se envía a nuestra consulta por presentar retraso global del desarrollo, principalmente, en el área motora desde los 6 meses, talla, peso y perímetro cefálico dentro de rangos esperados para la edad y sexo. A la exploración física presenta talla baja, cráneo normocéfalo, implantación capilar anterior y posterior baja, frontal estrecho, sinofridia, fisuras palpebrales en sentido horizontal, puente nasal deprimido y ancho, punta de la nariz bulbosa, alas nasales hipoplásicas, base de la nariz ancha, narinas antevertidas, comisuras labiales dirigidas hacia abajo, labio superior en arco de cupido, paladar estrecho, úvula bífida, retrusión medio facial, micrognatía, retrognatía, foseta en mentón, pabellones auriculares de implantación baja, pezones invertidos, hiperlaxitud articular, braquidactilia, manos con uñas hiperconvexas, dedos ahusados, pies con sobreposición de segundo sobre tercer dedo, uñas hiperconvexas, escoliosis. Dentro del abordaje clínico se solicitó radiografía de cráneo en el cual se evidenció engrosamiento de la diploe, radiografía de columna con muescas a nivel de T6, defecto de fusión en los procesos espinosos de L1-L2. Radiografía de húmero, fémur y tibias con superficie

irregular en epífisis y metáfisis. A nivel cardiológico se documentó comunicación interatrial tipo ostium de 10mm y ultrasonido renal dentro de límites normales. Presentó cariotipo normal.

### **Caso 002**

Femenino de 8 años, producto de padres sanos, no consanguíneos. Se refiere dificultad para memorizar en la madre y antecedente de dificultad del aprendizaje en el padre. Se refiere embarazo normoevolutivo, nació por cesárea debido a detención en el trabajo de parto. El peso al nacer fue de 3460 g, Apgar 8-9. Fue enviada a nuestra consulta por presentar retraso global del desarrollo. A la exploración física presenta cráneo dolicocefalo, implantación capilar anterior alta, posterior baja, de adecuada implantación, forma de la cara alargada, frontal prominente y amplio, cejas delgadas en el tercio medio y anchas en el tercio distal, con abundante densidad capilar, ojos de implantación profunda, fisuras palpebrales en sentido horizontal, epicanto bilateral, pestañas largas, puente nasal largo, delgado, punta de la nariz dirigida hacia abajo, alas nasales hipoplásicas, narinas antevertidas, columnela prominente, comisuras labiales horizontales, filtrum normal entre percentil 25 y 50, ausencia de incisivos superiores, alteraciones en el esmalte de los dientes, hipertrofia gingival, micrognatia, retrognatia, pabellones auriculares de implantación adecuada, falta de plegamiento discreto en el hélix bilateral, pectum excavatum, criterios Beighton 8/9, cubitus valgus, dedos aparentemente largos dentro de percentiles normales para la edad y sexo, hiperlinealidad palmar, discreta hipoplasia hipotenar y tenar, sin otras anomalías morfológicas en manos. Pies con sindactilia 2-5 dedo, camptodactilia 3 dedo del pie. Se realizó ecocardiograma y cariotipo reportados como normales.

### **Caso 003**

Femenino de 16 años quien acude a nuestra consulta por retraso global del desarrollo y anomalías morfológicas. Se refiere embarazo normoevolutivo, no se cuenta con registro de peso y talla al nacer. Respecto a los antecedentes heredofamiliares de importancia, es producto de padres no consanguíneos y se refiere tío materno y paterno con esquizofrenia. A la exploración física presenta cráneo normocéfalo, implantación capilar anterior y posterior baja, forma de la cara triangular discretamente, frontal estrecho, cejas arqueadas, con adecuada densidad capilar, fisuras palpebrales cortas (menor a 2SD por debajo de la media), epicanto bilateral, puente nasal sin alteraciones, base de la nariz ancha, punta de la nariz ancha, alas nasales hiperplásicas, columnela corta (menor a 2SD por debajo de la media), comisuras labiales dirigidas hacia abajo, diastema, paladar ojival, falta de desarrollo de incisivos laterales, alteración con la mordida, pabellones auriculares pequeños (menor a 2SD por debajo de la media), cuello cilíndrico, piel redundante, manos largas (mayor al percentil 97), palma y tercer dedo sin alteraciones en longitud y ancho, pliegues palmares sin alteraciones, hiperlaxitud articular, pie derecho sobreposición de 2-3 en pie derecho, implantación profunda de las uñas, quinta uña del pie displásica, pie plano bilateral. Paciente con menarca a los 12 años. Dado que presentó hipoacusia, se realizó TAC de oídos que reportó hipoacusia superficial derecha con martillo, yunque, fusionado y ventana oval hipoplásica, estribo normal. Fue evaluada por oftalmología por presentar estrabismo divergente. Se realizó electroencefalograma debido a crisis convulsivas el cual

reportó paroxismos en la región central frontal izquierda. A nivel renal presentó ectasia piélica. Fue evaluada por psiquiatría quien realizó diagnóstico de tics vocales, trastorno de ansiedad generalizado, déficit de atención, conducta hiperactiva moderada y alteración psicomotriz. Cuenta con un coeficiente intelectual de 45. Se realizó cariotipo el cual se reportó normal.

#### **Caso 004**

Masculino de 6 años y 6 meses, embarazo normoevolutivo, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Es enviado a nuestra consulta por retraso global del desarrollo, principalmente en el área motora y de lenguaje. Presenta talla baja, microcefalia (-5.6 SD por debajo de la media para la edad y sexo), prominencia de la sutura metópica, implantación capilar anterior irregular, frontal estrecho, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, largas (+2SD por encima de la media), telecanto (distancia intercantal interna mayor a 2SD por encima de la media), epicanto bilateral, puente nasal amplio, nariz corta (menor a 2SD por debajo de la media), base de la nariz normal, punta de la nariz aplanada, narinas antevertidas, columnela larga, labios delgados, paladar alto, micrognatia, pabellones auriculares rotados anteriormente, longitud del pene menor a la percentil 10, braquidactilia, sin otras anomalías en extremidades. Se realizó resonancia nuclear magnética del encéfalo que se reportó normal. En tratamiento con valproato de magnesio por trastorno por déficit de atención. Se realizó electroencefalograma que reportó actividad irritativa cortical de predominio en región frontal. Cariotipo normal.

#### **Caso 005**

Femenino de 7 años y 2 meses producto de la segunda gestación, con embarazo normoevolutivo, peso al nacer 2350 g (Percentil 2, z-score -2.12), talla 42 cm (Percentil 1, z-score -3.84), al nacimiento presentó dificultad respiratoria por lo cual requirió manejo con casco cefálico durante 7 días. Durante estancia hospitalaria se diagnosticó ictericia multifactorial tratada con fototerapia, evolucionó sin complicaciones. Es enviado a nuestra consulta por retraso global del desarrollo, obesidad, infartos cerebrales, hiperamonemia con el fin de descartar enfermedad mitocondrial. Se refiere desde el año de edad sostén cefálico, sedestación a los 14 meses, bipedestación a los 28 meses, caminó a los 32 meses, control de esfínteres a los 36 meses. Presentó retraso en el lenguaje. Se realizó prueba psicométrica para discapacidad intelectual la cual arrojó discapacidad intelectual moderada. A la exploración física con peso en percentil 90, talla en percentil 6, microcefalia, adecuada implantación de cabello, línea de implantación capilar anterior y posterior normal, forma facial

Cejas con densidad capilar incrementada, (menor a 2SD por debajo de la media), distancias intercantaes dentro de percentiles normales para la edad y sexo, epicanto bilateral, puente nasal amplio, base de la nariz ancha (mayor a 2SD por encima de la media), filtrum corto, comisuras labiales dirigidas hacia abajo, labios delgados, cavidad oral sin alteraciones, prognatismo, implantación adecuada de pabellones auriculares, sin anomalías en longitud, no foseas, ni apéndices, cuello corto, tórax simétrico, sin teletelia, abdomen sin visceromegalias o hernias, genitales femeninos acordes con la edad, palmas de las manos cortas y anchas, braquidactilia (relación tercer dedo/longitud total de la mano menor a la percentil 3 para la edad y sexo), clinodactilia del quinto dedo bilateral, uñas displásicas, dedos ahusados, acortamiento de 4to y 5to metacarpiano, pies pequeños (menor a la

percentil 3), falanges distales cortas, uñas displásicas, cóncavas. En piel se aprecia acné pápulo-pustular. Paciente con antecedentes patológicos de luxación congénita de cadera, hipotonía central, crisis convulsivas atónicas. En 2009 se diagnosticó trastorno hipercinético y movimientos estereotipados, déficit de atención. En 2014 fue evaluada por endocrinología quien considera obesidad, sin compromiso metabólico. Requiere evaluación por nefrología por insuficiencia renal aguda probablemente secundaria a una necrosis tubular, sin evidencia de glomerulonefritis. Fue intervenida en julio de 2014 por presentar abdomen agudo secundario a apendicitis y quiste de ovario roto, durante estancia hospitalaria se realizó TAC cerebral que documentó múltiples lesiones hiperdensas con halos hipodensos y RNM de cerebro con múltiples imágenes puntiformes algunas de ellas confluentes a nivel subcortical frontoparietotemporal en la secuencia de eco de gradiente y T2. Los ventrículos laterales con aumento de dimensiones el sistema ventricular infratentorial con morfología y dimensiones conservadas, disminución del volumen supratentorial compatibles con restos de hemosiderina, leucoaraisis en regiones corticales correspondientes a sustancia blanca, atrofia subcortical generalizada, se consideró descartar patología autoinmune con afección en sistema nervioso central, reumatología descarta vasculitis primaria a este nivel. Se realizó angioTAC en el cual se reporta que no se observan imágenes arosariadas, se aprecian vasos corticales, así como el llenado adecuado de los senos venosos. Por hallazgos a la exploración física se sospechó pseudohipoparatiroidismo, se solicitaron niveles de calcio, fósforo, PTH dentro de límites normales. Cariotipo 46,XX.

#### **Caso 006**

Masculino de 4 años y 4 meses, presentó sufrimiento fetal agudo por lo cual se obtuvo por cesárea a las 36 semanas, con un peso al nacer de 1410 g (z-score -5.11) y talla de 38 cm (z-score -6.28). Se cuenta con antecedente en padre de crisis convulsivas que remitieron a la edad de 10 años, prima-hermana paterna con microtia, finada a los 11 años por supuesta cardiopatía congénita. Llama la atención madre con frente estrecha, pabellones auriculares prominentes, borde superior del hélix engrosado bilateral, el izquierdo de longitud aparentemente mayor que el derecho, implantación baja, epicanto bilateral. A la exploración física peso z-score -5.50, talla z-score -3.23, cráneo dolicocefalo, forma facial cuadrada, cejas arqueadas con escasa densidad capilar en tercio distal, longitud de fisuras palpebrales normales, telecanto (DII mayor a 2SD por encima de la media), sin hipertelorismo, epicanto bilateral, pestañas de adecuada longitud y densidad, puente nasal amplio, alto, base de la nariz ancha, punta aplanada, narinas hipoplásicas, boca de longitud normal, labios delgados, filtrum grado largo y liso, borde bermellón invertido, prominente, cavidad oral con incisivos de color azul-grisáceo, micrognatia, pabellones auriculares de baja implantación, pequeños (izquierdo: 4.4 mm, derecho:4.3 mm, menor a 2SD por debajo de la media), hélix engrosado, acopado, teletelia, pectum excavatum, pezones hipoplásicos, de baja implantación, abdomen sin visceromegalias, genitales masculinos, hipospadias subcoronal, con piel dorsal redundante, criptorquidia bilateral, falanges distales de ambas manos con limitación a la extensión, manos cortas, región tenar e hipotenar hipoplásicas, clinodactilia del quinto dedo bilateral, primer dedo con aparente falange distal pequeña, uñas hiperconvexas, dedos ahusados, sobreposición de 4to dedo de implantación proximal. Se realizó TAC cerebral el cual se

reportó sin alteraciones, presentó CIA tipo ostium, hipertensión pulmonar. Cariotipo sin alteraciones numéricas y/o estructurales leídas a una resolución de 450 bandas GTG.

#### **Caso 007**

Femenino de 6 años y 4 meses sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Durante gestación se documentó preeclampsia, oligohidramnios, nació por vía abdominal a las 40 semanas, peso al nacer 2200 g (z-score -2.53), talla 36 cm (z-score -7-06). Presenta retraso global del desarrollo, fundamentalmente en el área motora. Actualmente cursa con talla baja, microcefalia, implantación capilar anterior alta, forma de la cara triangular, cejas arqueadas, con poca densidad capilar en tercio externo, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, fisuras palpebrales de adecuada longitud, no hipertelorismo, ni telecanto, epicanto bilateral, pestañas largas, puente nasal amplio, con raíz de implantación nasal alta, base ancha, punta aplanada, dirigida hacia abajo, discretamente hipoplásicas, narinas antevertidas, columela corta, labios delgados, filtrum grado III, pabellones auriculares de baja implantación, prominentes, hélix hipoplásico, sobresaliente, genitales femeninos con labios menores hipoplásicos, manos con adecuada longitud, región hipotenar hipoplásica, clinodactilia bilateral, en pies se aprecia sobreposición de 3ro y 5to dedo sobre el 4to, primer dedo bilateral anchos, uñas hiperconvexas. Cariotipo normal.

#### **Caso 008**

Femenino de 2 años y 7 meses enviada por presentar anomalías morfológicas. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia, producto de la segunda gesta, embarazo normoevolutivo, peso al nacer 3900 g (percentil 91), talla 49 cm (percentil 47). Al nacimiento se le comentó paladar hendido y micrognatia grave. Paciente con retraso global del desarrollo, antecedente de crisis convulsivas. A la exploración física presenta sutura metópica prominente, estrechamiento bifrontal, cabello de características normales, cejas sin anomalía, fisuras palpebrales con discreta inclinación en sentido inferior, entropión bilateral, iris aparentemente normal, esclerótica derecha de tinte grisáceo, glabella prominente que se continua con puente nasal, base nasal ancha, filtrum corto, micrognatia grave, paladar hendido, lo observamos aparentemente en forma de u, discreta fisura en labio superior desplazada hacia la izquierda de la línea media, discreta microglosia, pabellones auriculares de implantación limítrofe, prominente, cuello cilíndrico, tórax simétrico, una mancha café con leche, abdomen con hernia umbilical, genitales externos femeninos, extremidades superiores e inferiores íntegras y simétricas, manos con dedos aparentemente largos, alteración de pliegues plantares, en pies con sindactilia cutánea y parcial de 2 y 3 dedo. Cariotipo normal.

### **7.3 Identificación de CNVs**

Se identificaron las CNVs de los pacientes (Tabla 1) así como de sus padres y se clasificaron en tres categorías de acuerdo a las recomendaciones del ISCA en benignos, patogénicos y de significancia incierta.

**Tabla 1. Resultados de identificación de CNVs en los pacientes**

CASO	CNV BENIGNA		CNV PATOGENICA		VOUS		TOTAL CNVs PATOGENICAS	LOCUS Y POSICIÓN GENÓMICA CNVs PATOGENICAS	TOTAL CNVs
	Dup.	Del.	Dup.	Del.	Dup.	Del.			
1	0	3	1	0	0	0	1	arr[hg19] 14q32.33(106,257, 268- 106,694,287)x4	4
2	2	3	1	3	0	0	4	arr[hg19] 1q21.1q21.2(146,488,130-147,391,923)x1 arr[hg19] 1q21.1(144,603,950-145,377,277)x1 arr[hg19] 1q21.2(147,723,03 4-148,016,122)x1 arr[hg19] 1q21.1(145,624,37 9-145,775,966)x3	9
3	3	0	0	0	0	0	0		3
4	1	0	0	1	0	1	1	arr[hg19] 16p11.2(32,538,29 2-33,742,056)x1	3
5	1	0	0	2	0	0	2	arr[hg19] 2q37.1q37.3(234,701,821-242,782,258)x1-2 arr[hg19] 2q37.3(237,594,510-242,782,258)x1	3
6	3	1	0	3	0	0	3	arr[hg19] 14q32.12q32.33(92 ,318,171- 107,284,437)x1-2 arr[hg19] 14q32.31q32.33(102,738,570-106,251,148)x1 arr[hg19] 14q32.33(106,667,114-107,284,437)x1	9
7	2	0	2	2	0	0	4	arr[hg19] 4p16.3p15.32(68,345-16,876,596)x1-2 arr[hg19] 4p16.3(68,345-4,031,456)x1 arr[hg19] 8p23.3p23.1(158,048-9,793,601)x2-3 arr[hg19] 8p23.3p23.1(158,048-6,933,745)x3	6
8	14	0	1	0	0	0	1	arr[hg19] 14q32.33(106,253,009-106,328,974)x4	15
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>16</b>		<b>52</b>
	<b>33</b>		<b>16</b>		<b>1</b>				

Dup. Duplicación, Del. Delección, CNV(s): Variante (s) en el número de copia (s), VOUS: Variantes en el número de copias de significado incierto

#### 7.4. Descripción de casos y CNVs patogénicas

Algunas CNVs aparecen en base de datos asociadas a un fenotipo, sin formar parte de un síndrome de microdelección o microduplicación, por esta razón, hemos tratado de asignarles un valor "probablemente causal" cuyos argumentos se exponen en el detalle de cada caso.

##### Caso 001

En el array de 750K se detectaron 4 variantes en el número de copias, se clasificó como CNV patogénica aquella que presentaba una ganancia de 4 copias en 14q32.33 de 0.437 Mb (Figura 1) que comprendía: 4 micro RNAs (MIR4507, MIR4538, MIR4537, MIR4539), *KIAA0125*, *ADAM6*. El array realizado a los padres resulta con una ganancia de 3 copias, siendo la duplicación paterna aquella localizada en las mismas coordenadas de la paciente (Tabla 2). A pesar de que el papá cuenta con el mismo hallazgo submicroscópico en cuanto a las coordenadas en el genoma, el número de copias es mayor en la paciente y según los criterios ISCA cuando la variante en el número de copias es ampliada heredada de un padre, se considerará patogénica. Es por ello que revisamos en la literatura y aunque no se ha podido detectar un único gen en la región mencionada, si se ha descrito esta microduplicación 14q32.33 con algunas anomalías morfológicas descritas en nuestra paciente. En la tabla 2 y 3 quedan resumidas las anomalías morfológicas encontradas en la paciente y lo reportado previamente en la literatura y base de datos (DECIPHER).



**Tabla 2. Resultados aCGH del Caso 001 y sus padres**

FOLIO 001						
	MUESTRAS			CNV		
	PAPÁ	PACIENTE	MAMÁ	BENIGNA	VOUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,253,008-106,694,287)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,257, 268-106,694,287)x4	arr[hg19] 14q32.33(106,251,147-107,184,555)x3			
CROMOSOMA	14	14	14			
BANDA	q32.33	q32.33	q32.33			
TAMAÑO (Kb)	441	437	933			
GENES	6	6	9			
NOMENCLATURA		arr[hg19] 6p21.31(34,594,342-34,700,956)x1				
CROMOSOMA		6				
BANDA		p21.31				
TAMAÑO (Kb)		107				
GENES		2				
NOMENCLATURA		arr[hg19] 11q11(55,373,995-55,452,964)x1	arr[hg19] 11q11(55,373,995-55,403,570)x1			
CROMOSOMA		11	11			
BANDA		q11	q11			
TAMAÑO (Kb)		79				
GENES		3				
NOMENCLATURA		arr[hg19] Xp21.3(25,563,410-25,712,684)x1				
CROMOSOMA		X				
BANDA		p21.3				
TAMAÑO (Kb)		149				
GENES		0				

Se han reportado 13 casos (de los cuales 8 están en artículos publicados (Ver Tabla 3 y 4), y 5 están en la base de datos DECIPHER (Ver Tabla 5) como CNV patogénica (4/5) y CNV desconocida (1/5). En resumen, 12/13 presentan retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual, 4/13 puente nasal ancho y deprimido, 5/13 punta de la nariz bulbosa, 4/13 narinas antevertidas, 9/13 labio superior delgado en arco de cupido exagerado, 5/13 anomalías en las manos, defecto cardíaco 4/13 (2/13 ASD y 1/13 CAP), 7/13 micrognatia. En ninguno se reportó agenesia de cuerpo calloso, sinofridia, fisuras palpebrales horizontales, retrognatia, úvula bífida, dedos ahusados, sobreposición de dedos. Se tomaron en cuenta las 2 CNV desconocidas puesto que abarcaban la región duplicada de interés y describían anomalías morfológicas descritas en el presente caso.

**Tabla 3. Resumen de las anomalías morfológicas de la revisión en la literatura de 8 casos de duplicación 14q distal (in situ) y el presente caso**

<b>Región duplicada</b>	<b>Presente caso q32.33</b>	<b>Villa et al, 2016 q32.3qter</b>	<b>Trunca et al, 1977 q31qter inv mat</b>	<b>Orye et al. 1983 q24q32</b>	<b>Carr et al, 1987 q31qter</b>
Microcefalia	-	+			+
Frontal prominente/alto	-	+	+	+	
Hipertelorismo	-	+		+	+
Fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo	-	-	-	+	-
<b>Puente nasal ancho y deprimido</b>	+				
<b>Punta de la nariz bulbosa</b>	+			+	
<b>Narinas antevertidas</b>	+			+	
Hélix displásicos/hipoplásicos	-	+	+	-	+
<b>Labio superior delgado en arco de cupido exagerado</b>	+	+	+	+	+
<b>Micrognatia</b>	+	+	+	+	
<b>Braquidactilia/clinodactilia</b>	+				Anomalías digitales
Paladar alto	-	+	+	-	-
<b>Agenesia parcial/hipoplasia cuerpo calloso</b>	+			-	Atrofia cerebral central
<b>Defecto cardíaco</b>	+ ASD			-	-

+: Presente; -: Ausente; ASD defecto septal atrial, CAP conducto arterioso persistente

**Tabla 4. Resumen de las anomalías morfológicas de la revisión en la literatura de 8 casos de duplicación 14q distal (in situ) y el presente caso**

<b>Región duplicada</b>	<b>Presente caso q32.33</b>	<b>Masada et al, 1989 32.11 qter dup de novo</b>	<b>Chen et al, 2005 q31.3q32.3 dup de novo</b>	<b>Thiel et al, 2008 q32.2qter dup de novo</b>	<b>Sgardioli et al, 2013 q31.3qter inv mat</b>
Microcefalia	-		+	-	+
Frontal prominente/Alto	-	+	+	+	+
Hipertelorismo	-	-	+	+	+
Fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo	-	-	+	-	+
<b>Puente nasal ancho y deprimido</b>	+	+	-	+	+
<b>Punta de la nariz bulbosa</b>	+	+		+	
<b>Narinas antevertidas</b>	+	+		-	+
Hélix displásicos/hipoplásicos	-	+	+	+	
Filtrum corto	-	-		+	+
<b>Labio superior delgado en arco de cupido exagerado</b>	+	+	+	+	+
Boca grande	-	+	+	+	+
<b>Micrognatia</b>	+	+	-	+	
<b>Braquidactilia/clinodactilia</b>	+		+	+	Dedos hipoplásicos
Paladar alto	-	+	-		
Agenesia parcial/hipoplasia cuerpo calloso	+		-	-	
<b>Defecto cardíaco</b>	+ ASD	+ ASD	+ CAP	-	+ ASD

+: Presente; -: Ausente; ASD defecto septal atrial, CAP conducto arterioso persistente

<b>Tabla 5. Resumen de las anomalías morfológicas de 4 casos de duplicación 14q distal de la base de datos DECIPHER (<a href="https://decipher.sanger.ac.uk/">https://decipher.sanger.ac.uk/</a>) y el presente caso.</b>						
<b>Región duplicada 14q</b>	<b>Presente caso q32.33</b>	<b>2587 q32.2q32.33 de novo</b>	<b>286004 q31.3q32.31</b>	<b>286145 q32.12q32.33</b>	<b>254706 32.11 qter dup de novo</b>	<b>338953 q32.2q32.33</b>
<b>Patogenicidad</b>	<b>Patogénica</b>	<b>Patogénica</b>	<b>Patogénica</b>	<b>Patogénica</b>	<b>Desconocida</b>	<b>Patogénica</b>
Forma facial anormal						+
Microcefalia	-					+
Frontal prominente/frontal alto	-	+	+	+	+	
Hipertelorismo	-	+		+	-	
<b>Puente nasal ancho y deprimido</b>	+				+	
<b>Punta de la nariz bulbosa</b>	+				+	
<b>Narinas antevertidas</b>	+				+	
Hélix displásicos/hipoplásicos	-				+	
<b>Labio superior delgado en arco de cupido exagerado</b>	+				+	
Boca grande	-	+			+	
Micrognatia	+	+			+	
<b>Braquidactilia/clinodactilia</b>	+	+				
Paladar alto	-			+	+	
Pectum excavatum			+			
<b>Defecto cardíaco</b>	+ ASD				+ ASD	
Hernia diafragmática	-				+	
Hernia umbilical	-				+	

+: Presente; -: Ausente; ASD defecto septal atrial, CAP conducto arterioso persistente

## Caso 002

En el paciente # 2 se encontraron anomalías morfológicas sugestivas de un desorden genómico. El array detectó una delección de 0,904, 0.773 y 0.293 Mb en la región 1q21.1q21.2 que comprende los siguientes genes: *LOC728989*, *RNVU1-8*, *NBPF13P*, *PRKAB2*, *PDIA3P1*, *FMO5*, *CHD1L*, *LINC00624*, *BCL9*, *ACP6*, *GJA5*, *GJA8*, *NBPF20*, *PFNIP2*, *NBPF8*, *NBPF9*, *PDE4DIP*, *SEC22B*, *NOTCH2NL*, *NBPF25P*, *NBPF10*, *LOC101928979*, *NBPF8*, *MIR5087*, *MIR6077*, *LOC100132057*, *PPIAL4C*, *PPIAL4A*, *RNVU1-19* y una duplicación en 1q21.1 que involucra los genes *NBPF20*, *NBPF10*, *RNF115*, *CD160*, *PDZK1*, *GPR89A* (Ver Tabla 5). Este hallazgo submicroscópico se clasificó como CNV patogénica puesto que se traslapa con coordenadas genómicas para un conocido síndrome de desequilibrio genómico conocido como síndrome de microdelección 1q21.1 En la tabla 7 quedan resumidas las anomalías morfológicas encontradas en la paciente y lo reportado previamente en la literatura y base de datos (DECIPHER). El array realizado a los padres resulta sin alteraciones submicroscópicas (tabla 6).

**Tabla 2. Resultados aCGH del Caso 002 y sus padres**

FOLIO 002							
	PAPÁ	MUESTRAS			CNV		
		PACIENTE		MAMÁ	BENIGNA	VOUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA		arr[hg19] 1q21.1q21.2(146,488,130-147,391,923)x1					
CROMOSOMA		1					
BANDA		q21.1					
TAMAÑO (Kb)		904					
GENES		12					
NOMENCLATURA		arr[hg19] 1q21.1(144,603,950-145,377,277)x1					
CROMOSOMA		1					
BANDA		q21.1					
TAMAÑO (Kb)		773					
GENES		10					
NOMENCLATURA		arr[hg19] 1q21.2(147,723,03 4-148,016,122)x1					
CROMOSOMA		1					
BANDA		q21.2					
TAMAÑO (Kb)		293					
GENES		7					
NOMENCLATURA		arr[hg19] 1q21.1(145,624,37 9-145,775,966)x3					
CROMOSOMA		1					
BANDA		q21.1					
TAMAÑO (Kb)		152					
GENES		6					

**CNVs Benignas: 5**

- arr[hg19] 1p12p11.2(120,527 ,494- 120,624,035)x1
- arr[hg19] 7p14.1(38,292,547- 38,405,421)x1
- arr[hg19] 8q21.3(92,102,565- 92,186,072)x1
- arr[hg19] 16p13.3(6,749,791- 7,130,962)x3
- arr[hg19] 22q11.22(22,952,9 87-23,278,835)x3

Respecto a la tabla 7 Y 8, se describen 27 pacientes los cuales comparten anomalías morfológicas con nuestra paciente.

**Tabla 7. Resumen de las anomalías morfológicas de la revisión en la literatura de casos de delección 1q21.1 y el presente caso**

Región de la delección	Presente caso 1q21.1q21.2	Busé et al (a) [48] 1q21.1				Vanagaite et al [49] 1q21.1	Brunetti Pierri et al [50] 1q21.1	Mefford et al (b) [51] 1q21.1
		# 2	# 4	# 5	# 7			
Microcefalia		x	x	x				
Dolicocefalia	x							
Occipucio Prominente					x		x	
Prominencia sutura metópica			x					
Frontal prominente	x				x	x		
Poca implantación de cejas tercio medial	x					x		
Hipotelorismo			x				x	
Implantación profunda de ojos	x						x	
Epicanto	x						x	
Pestañas largas	x						x	
Estrabismo				x				
Puente nasal prominente o grande				x			x	
Puente nasal deprimido					x			
Punta de la nariz bulbosa o dirigida hacia abajo	x					x		

X: Presente. (a) Se describe el número de caso (#2, #4, #5, #7) asignado en el respectivo artículo. (b) Resumen de las características descritas en 21 pacientes en el respectivo artículo

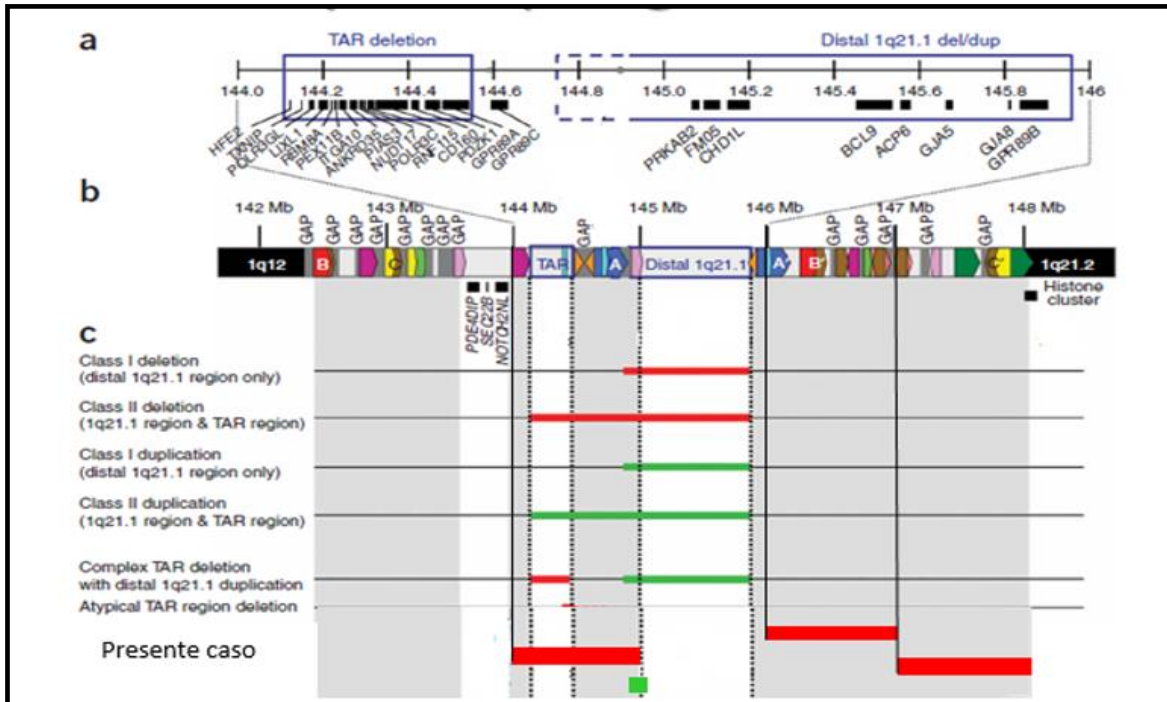
Tabla 8. Resumen de las anomalías morfológicas de la revisión en la literatura de casos de delección 1q21.1 y el presente caso								
Región de la delección	Presente caso 1q21.1q21.2	Busé et al (a) [48] 1q21.1				Vanagaite et al [49] 1q21.1	Brunetti Pierri et al [50] 1q21.1	Mefford et al (b) [51] 1q21.1
		# 2	# 4	# 5	# 7			
Filtrum corto				x				
Filtrum largo					x			x
Labio superior delgado					x	x		
Boca grande					x			
Diastema				x				x
Paladar alto y estrecho	x					x		x
Pabellones auriculares prominentes				x				
Retrognatia	x							
Micrognatia	x			x				x
Pectus excavatum	x							x
Escoliosis	x							
Hiperlaxitud articular	x							x
Clinodactilia		x	x					x
Sindactilia de los dedos del pie	x							

X: Presente. (a) Se describe el número de caso (#2, #4, #5, #7) asignado en el respectivo artículo. (b) Resumen de las características descritas en 21 pacientes en el respectivo artículo

Con el fin de comprar la región mínima de traslape clínico (SRO), se realizó una representación esquemática de la región genómica involucrada del paciente comparada con otras publicaciones. (Figura 2)

En resumen, respecto a los reportes de la literatura mencionados y el caso 002 se encontraron como principales anomalías morfológicas: Frontal prominente 2/27, escasa implantación de cejas en tercio medial 1/27, implantación profunda de los ojos 2/27, pestañas largas 1/27, punta de la nariz bulbosa o dirigida hacia abajo 1/27, paladar alto y estrecho 2/27, micrognatia 2/27, pectus excavatum 1/27, hiperlaxitud articular 1/27.

**Figura 2.** Imagen modificada de Brunneti et al 2008 (Ref 52). Representación esquemática del cromosoma 1q21.1 basado en un genoma humano de referencia 36.1 y hallazgos moleculares



a) Ampliación de la región entre 144 y 146 Mb. Los genes conocidos son indicados por barras negras. b) La región de 142 a 148 Mb. La región mínima para síndrome deleción TAR y dup/del 1q21.1 se muestran en las cajas azules. Las regiones de duplicación segmentaria se muestra en cuadros de colores, un par grande orientados directamente intracromosoma con repeticiones, flanquean la región distal 1q21.1 (bloque en azul A Y A'). C) Descripción general de las eliminaciones y duplicaciones descritas en algunos individuos con estas entidades clínicas. Las líneas horizontales rojas gruesas indican regiones mínimamente eliminadas. El desorden genómico complejo deleción/duplicación se representa con barras rojas y verdes y se indica el caso único con deleción atípica de la región TAR con una línea roja sólida y discontinua.

### Caso 003

En el presente caso no se encontraron alteraciones en el número de copias clínicamente significativas, puesto que las tres alteraciones descritas estaban presentes en los padres. (Ver Tabla 9).

**Tabla 9.** Resultados aCGH del Caso 003 y sus padres

FOLIO 003						
	MUESTRAS			CNV		
	PAPÁ	PACIENTE	MAMÁ	BENIGNA	VOUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,257,268-106,927,569)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,253,008-106,863,507)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,257,268-106,694,287)x4			
CROMOSOMA	14	14	14			
BANDA	q32.33	q32.33	q32.33			
TAMAÑO (Kb)	670	610	437			
GENES	7	7	7			
NOMENCLATURA	arr[hg19] 15q22.2(59,634,09 2-59,746,267)x4	arr[hg19] 15q22.2(59,634,09 2-59,746,267)x4				
CROMOSOMA	15	15				
BANDA	q22.2	q22.2				
TAMAÑO (Kb)	122	112				
GENES	2	2				
NOMENCLATURA	arr[hg19] 22q11.22(22,929,364-23,258,939)x3	arr[hg19] 22q11.22(22,962,9 61-23,314,735)x3	arr[hg19] 22q11.22(22,929,364-23,258,939)x3			
CROMOSOMA	22	22	22			
BANDA	q11.22	q11.22	q11.22			
TAMAÑO (Kb)	330	352	330			
GENES	5	5	5			

**Caso 004**

El paciente presentó una delección en 16p11.2 (Ver tabla 10) que involucró los genes *TP53TG3B*, *TP53TG3*, *TP53TG3C* y los pseudogenes *SLC6A10P*, *LOC390705*, *ENPP7P13*. Esta delección traslapa con las variantes patogénicas descritas en los pacientes 291768 y 328130 en DECIPHER, en las cuales se comparten algunas anomalías morfológicas descritas en el paciente (Figura 3). También se ha reportado un síndrome de microdelección (Tabla 11). El resultado molecular de los padres mostraba una ganancia en el número de copias en 16p11.2.

**Tabla 10.** Resultados aCGH del Caso 004 y sus padres

FOLIO 004						
	MUESTRAS			CNV		
	PACIENTE	PAPÁ	MAMÁ	BENIGNA	VOUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,253,008-106,740,452)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,258,115-106,736,227)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,257,268-106,736,227)x3			
CROMOSOMA	14	14	14			
BANDA	q32.33	q32.33	q32.33			
TAMAÑO (Kb)	487					
GENES	6					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 8p11.22(39,226,336-39,388,919)x0					
CROMOSOMA	8					
BANDA	p11.22					
TAMAÑO (Kb)	163					
GENES	2					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 16p11.2(32,538,29 2-33,742,056)x1	arr[hg19] 16p11.2(34,471,808-34,736,197)x3	arr[hg19] 16p11.2(34,471,808-34,755,801)x3			
CROMOSOMA	16	16	16			
BANDA	p11.2	p11.2	p11.2			
TAMAÑO (Kb)	1204					
GENES	6					

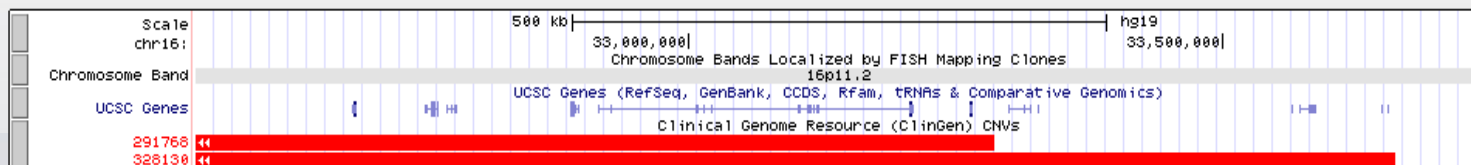
**Figura 3.** Casos reportados en la posición genómica de la deleción identificada en el paciente # 4. Las líneas rojas gruesas indican deleciones reportadas en la base de datos DECIPHER, las cuales fueron consideradas como patogénicas, estas traslapan con la región de la deleción identificada en el paciente.

### UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly

move <<< << < > >> >>> zoom in 1.5x 3x 10x base zoom out 1.5x 3x 10x 100x

chr16:32,538,292-33,742,056 1,203,765 bp. chr16:32,538,292-33,742,056 go

chr16 (p11.2) 16p13.3 p12.3 12.1 16p11.2 16q11.2 q12.1 q12.2 16q21 q22.1 q23.1



**Presente caso**

**Paciente 291768**  
**Coordenadas genómicas:**  
**29,159,416-33,286,258**  
 - Aplasia/hipoplasia de cuerpo calloso  
 - Paladar alto  
 - Hipertelorismo  
 - Discapacidad intelectual  
 - Implantación baja de pabellones auriculares

**Paciente 328130**  
**Coordenadas genómicas:**  
**30,361,048-33,660,219**  
 -Erupción retardada de los dientes -DI moderada  
 -Retraso en el lenguaje y desarrollo -Arrugas en la piel prematuras  
 -Trastorno de la marcha -Convulsiones  
 -Atrofia cerebral global -Talla Baja  
 -Temblor céfalico -Cabello escaso  
 -Paladar alto -Temblor

	Presente caso	Dell'Edera et al 2018	Gerundino et al 2014
<b>Posición</b>	32,538,292-33,742,056	29,592,751-30,190,593	30,565,078-30,751,472
<b>Región de la deleción</b>	16p11.2		
Microcefalia	+		
Prominencia de la sutura metópica	+		
Estrechamiento bifrontal	+		+
Cejas Arqueadas	+		+
Fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo	+	+	+
Fisuras palpebrales largas	+		
Telecanto	+		
Epicanto bilateral	+		
Puente nasal amplio	+	+	+
Nariz pequeña	+	+	
Punta de la nariz aplanada	+		
Narinas antevertidas	+	+	
Columnela larga	+		
Filtrum Largo y liso	+		+
Boca abierta	+		+
Labios delgados	+	+	
Paladar alto	+		
Micrognatia	+		
Anomalías Pabellones Auriculares	+		+
Braquidactilia	+		
Micropene	+		



En resumen, las anomalías morfológicas en la nariz 4/2 y oculares 2/2 fueron las más representativas en los casos descritos en la literatura y el caso 004.

### Caso 005

En el paciente del caso 005, se delineó una alteración relacionada con un síndrome de microdelección (Figura 4 y 5). Mediante aCGH se delimitó la posición genómica de la delección 2q37.3 (chr2:237,594,510-242,782,258, NCBI37/hg19), así como se determinó su tamaño, el cual fue de 8,1 Mb e incluyó 75 genes . El resultado de los padres reportó una ganancia en 14q32.33 la cual es compartida con la paciente. (Ver tabla 12)

**Tabla 12.** Resultados aCGH del Caso 005 y sus padres

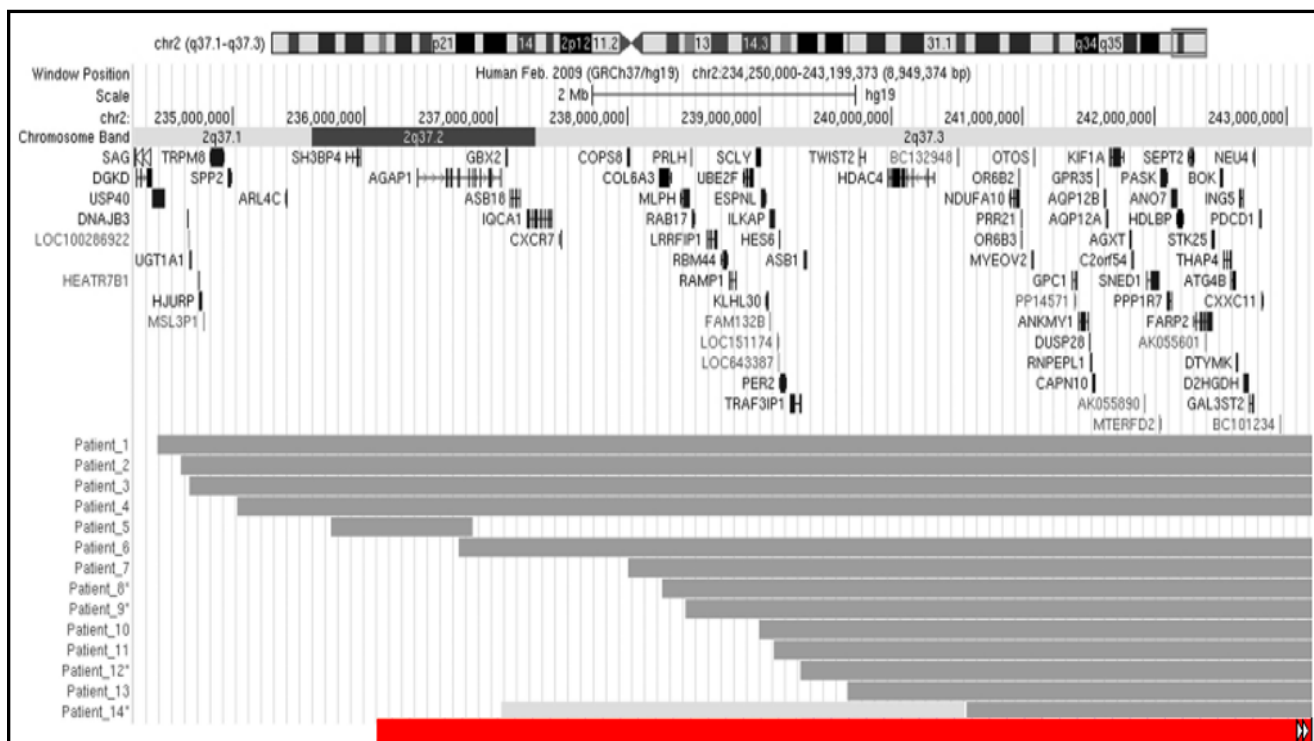
FOLIO 005						
	MUESTRAS			CNV		
	PACIENTE	PAPÁ	MAMÁ	BENIGNA	VOUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA	arr[hg19] 2q37.1q37.3(234,701,821-242,782,258)x1-2					
CROMOSOMA	2					
BANDA	q37.3					
TAMAÑO (Kb)	8080					
GENES	89					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 2q37.3(237,594,510-242,782,258)x1					
CROMOSOMA	2					
BANDA	q37.3					
TAMAÑO (Kb)	5188					
GENES	75					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,246,288-106,694,287)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,251,147-106,863,507)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,251,147-106,868,379)x3			
CROMOSOMA	14	14	14			
BANDA	q32.33	q32.33	q32.33			
TAMAÑO (Kb)	448					
GENES	6					

Se han reportado más de 115 casos en la literatura (Leroy et al, 2013). Se tomaron 40 casos (Leroy et al 2013, Tassano et al 2013, Villavicencio et al 2013) con el fin de comparar las anomalías morfológicas del caso 005 y lo reportado previamente en la literatura. De los 40 casos ejemplificados y las anomalías morfológicas más representativas, encontramos en: 4/40 microcefalia, 11/40 cejas arqueadas y gruesas, 27/40 fisuras palpebrales cortas, 2/40 epicanto bilateral, 1/40 filtrum corto, 1/40 forma de la boca en “V” invertida, 27/40 labios delgados, 29/40 braquidactilia.

Además de las anomalías morfológicas mencionadas por Leroy et al 2013 en el artículo se mencionaron otras características que incluyeron: 6/13 primer dedo del pie ancho, 3/13 hiperlaxitud, 2/13 extremidades asimétricas, 6/13 implantación capilar anterior baja, 5/13 frontal prominente, 5/13 alas nasales hipoplásicas, 11/13 filtrum liso, 7/13 mentón

cuadrado y ancho, incremento del volumen en las mejillas 5/13, implantación baja de los pabellones auriculares 8/13. Tassano et al 2013, también incluye otras anomalías morfológicas en dos pacientes como frontal prominente 1/2, sindactilia cutánea 2-3 dedo de los bialterales 1/2, asimetría en extremidades 1/2, habitus marfanoide 1/2, aracnodactilia 1/2, sindactilia 3-4-5 dedos de los pies 1/2, escoliosis grave 1/2, las cuales no fueron encontradas en el caso 005. En otra publicación por Villavicencio et al 2013 se realizó la descripción clínica de 26 pacientes y además de las mencionadas en los 40 casos, las que no se encontraron descritas con el caso 005 fueron: Braquicefalia 4/26, forma facial redondeada 20/26, frontal prominente 7/26, implantación profunda de los ojos 20/26, retrusión medio-facial 15/26, alas nasales hipoplásicas 9/26, baja implantación de pabellones auriculares 7/26. En la tabla 13 quedan resumidas las anomalías morfológicas encontradas en la paciente y lo reportado en la literatura.

**Figura 4.** Imagen modificada de Leroy et al 2013. Representación esquemática del cromosoma 2q37 basado en un genoma humano de referencia 37. Se muestran reportes de casos y el presente caso. La barra en rojo indica la delección del caso 005.





**Tabla 13. Resumen de las anomalías morfológicas de la revisión en la literatura de casos de delección 2q37.3 y el presente caso**

Región de la delección	Presente caso	Leroy et al (a) [54]	Tassano et al (b) [55]	Villavicencio et al [56]
	2q37.3	2q37 Total: 13 pacientes	2q37 Paciente # 1	2q37 Total: 26 pacientes
Microcefalia	x			4/26
Cejas gruesas y arqueadas	x	10/13	x	
Fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba	x			
Fisuras palpebrales cortas	x	8/13		19/26
Epicanto bilateral	x		x	1/26
Puente nasal amplio	x			
Base de la nariz ancha	x			
Filtrum corto	x		x	
Boca en forma de "V" invertida	X		x	
Comisuras labiales dirigidas hacia abajo	x			
Labios delgados	x	12/13	x	14/26
Prognatismo	x			
Braquidactilia tipo E (braquimetacarpo/Braquimetatarso)	X (Braquimetacarpofalanga del 4to y 5to)	10/13	x	19/26
Clinodactilia	x			
Uñas displásicas	x			
Dedos ahusados	x			
Pies pequeños	x			

x: Presente. (a) Se tomaron 13 casos del artículo con las anomalías morfológicas descritas (b) Se describen 2 pacientes, se tomó el paciente #1 dado que el #2 no presentaba anomalías morfológicas descritas en la tabla.

### Caso 006

En el caso 006 se reportó una delección en 14q32.12q32.33 (coordenadas genómicas 237,594,510-242,782,258, NCBI37/hg19) de 14.966kbp que involucró 278 genes (Ver tabla 14). Las coordenadas genómicas han sido delineadas en un síndrome de microdelección 14q distal (Figura 6). Por estas razones, las CNVs documentadas en 14q32 en el paciente se clasificaron como patogénicas según los criterios ISCA. En la tabla 15 quedan resumidas las anomalías morfológicas encontradas en el paciente y lo reportado en la literatura. Se presenta en la figura 7 los genes involucrados en la región eliminada para explicar su posible relación con el fenotipo.

**Tabla 14.** Resultados aCGH del Caso 006 y sus padres

FOLIO 006						
	MUESTRAS			CNV		
	PACIENTE	PAPÁ	MAMÁ	BENIGNA	VUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.12q32.33(92,318,171-107,284,437)x1-2	arr[hg19] 14q32.33(106,246,785-106,849,677)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,251,069-106,849,677)x3			
CROMOSOMA	14	14				
BANDA	q32.12	q32.33	q32.33			
TAMAÑO (Kb)	14966	603	599			
GENES	278	7	7			
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.31q32.33(102,738,570-106,251,148)x1					
CROMOSOMA	14					
BANDA	q32.31					
TAMAÑO (Kb)	3513					
GENES	67					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,667,114-107,284,437)x1					
CROMOSOMA	14					
BANDA	q32.33					
TAMAÑO (Kb)	617					
GENES	4					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q11.2(22,678,50 2-22,929,410)x1					
CROMOSOMA	14					
BANDA	q11.2					
TAMAÑO (Kb)	251					
GENES	0					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 19p12(23,809,409- 24,032,178)x3	arr[hg19] 19p12(23,809,409- 24,032,178)x3				
CROMOSOMA	19	19				
BANDA	p12	p12				
TAMAÑO (Kb)	223					
GENES	3					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 22q13.1q13.33(37,906,706-51,197,766)x2-3					
CROMOSOMA	22					
BANDA	q13.1					
TAMAÑO (Kb)						
GENES						
NOMENCLATURA	arr[hg19] 22q13.31q13.33(45,872,907-51,197,766)x3					
CROMOSOMA	22					
BANDA	q13.31					
TAMAÑO (Kb)	5325					
GENES	75					

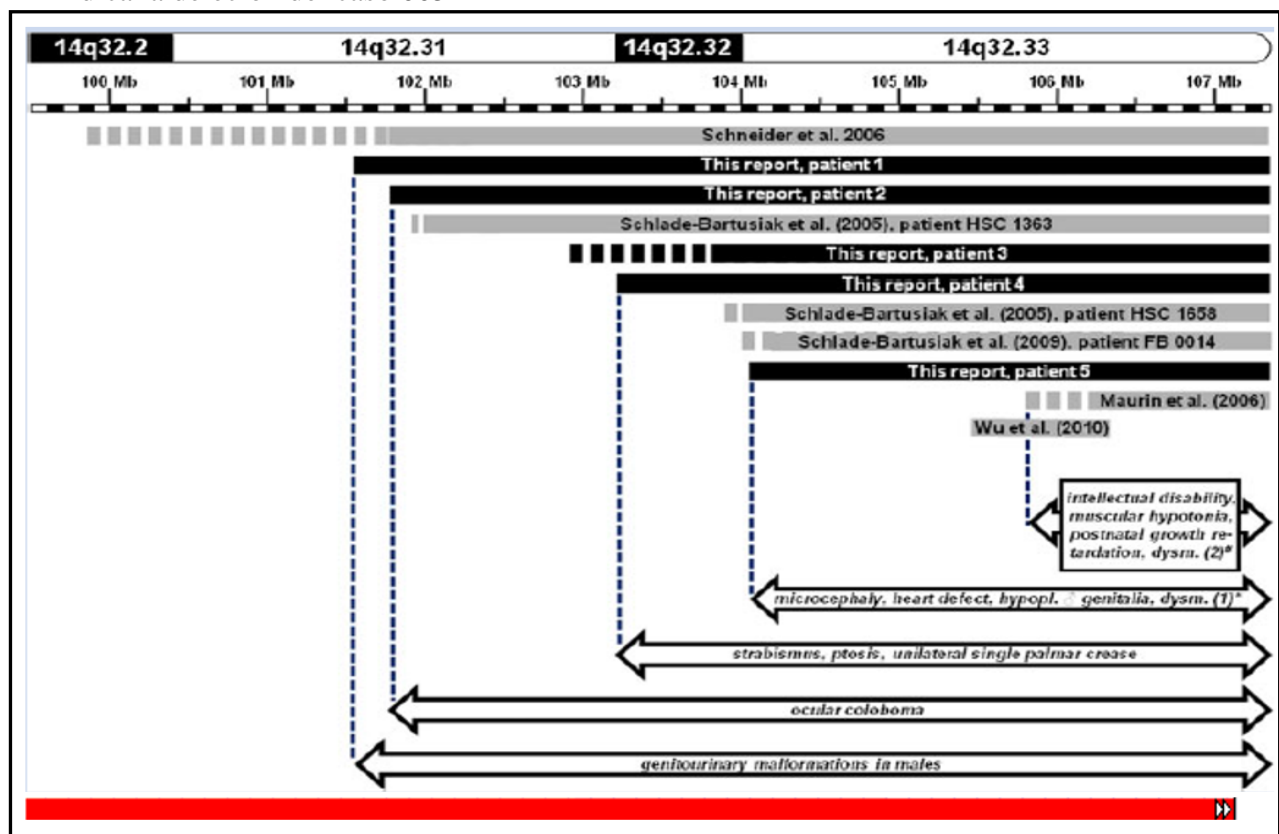
**Tabla 15.** Resumen de las anomalías morfológicas de la revisión en la literatura de casos de delección 14q distal (in situ) y el presente caso

Región duplicada	Presente caso	Kock et al, 2018	Ting et al, 2016	Engels et al, 2012
	q32.33	q32	q32	q32
<b>Total de pacientes</b>		4	3	20
Dolicocéfalo	+	1/4		7/20
Forma facial cuadrada	+			
Cejas arqueadas con escasa densidad capilar en tercio distal	+			
Cejas arqueadas con escasa densidad capilar en tercio distal	+			
Telecanto	+			17/20
Epicanto bilateral	+			
Puente nasal amplio	+		3/3	14/20
Base de la nariz amplia	+			
Raíz de implantación nasal alta	+			
Punta nasal aplanada	+			
Narinas hipoplásicas	+			
Labios delgados	+	1/4		12/20
Filtrum largo y liso	+	2/4	1/3	10/20

+: Presente

Tabla 15. Resumen de las anomalías morfológicas de la revisión en la literatura de casos de delección 14q distal (in situ) y el presente caso				
Región duplicada	Presente caso q32.33	Kock et al, 2018 q32	Ting et al, 2016 q32	Engels et al, 2012 q32
<b>Total de pacientes</b>		4	3	20
Borde bermellón invertido, prominente	+			
Micrognatia	+			8/20
Baja implantación de pabellones auriculares	+	2/4	2/3	6/20
Pabellones auriculares pequeños	+			
Pabellones auriculares acopados	+	1/4		11/20 (antihélix hipoplásico)
Teletelia	+			6/20
Pectus Excavatum	+			
Pezones hipoplásicos, baja implantación	+			
Hipospadias	+			1/20
Criptorquidia	+			

**Figura 6.** Imagen modificada de Engeles et al 2018. Representación esquemática del cromosoma 14q32.33. Se muestran reportes de casos y el presente caso. La barra en rojo indica la delección del caso 005





**Tabla 16.** Resultados aCGH del Caso 007 y sus padres

FOLIO 007						
	MUESTRAS			CNV		
	PACIENTE	PAPÁ	MAMÁ	BENIGNA	VOUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA	arr[hg19] 4p16.3p15.32(68,345-16,876,596)x1-2					
CROMOSOMA	4					
BANDA	p16.3					
TAMAÑO (Kb)	16808					
GENES	182					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 4p16.3(68,345-4,031,456)x1					
CROMOSOMA	4					
BANDA	p16.3					
TAMAÑO (Kb)	3963					
GENES	72					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 8p23.3p23.1(158,048-9,793,601)x2-3					
CROMOSOMA	8					
BANDA	p23.3					
TAMAÑO (Kb)	9636					
GENES	88					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 8p23.3p23.1(158,048-6,933,745)x3					
CROMOSOMA	8					
BANDA	p23.3					
TAMAÑO (Kb)	6776					
GENES	46					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,251,147-106,863,507)x3					
CROMOSOMA	14					
BANDA	q32.33					
TAMAÑO (Kb)	612					
GENES	7					
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,251,147-106,863,507)x3	arr[hg19] 14q32.33(106,258,115-106,727,417)x4		arr[hg19] 14q32.33(106,251,069-106,712,665)x3		
CROMOSOMA	14	14		14		
BANDA	q32.33	q32.33		q32.33		
TAMAÑO (Kb)	612	469		462		
GENES	7	6		6		

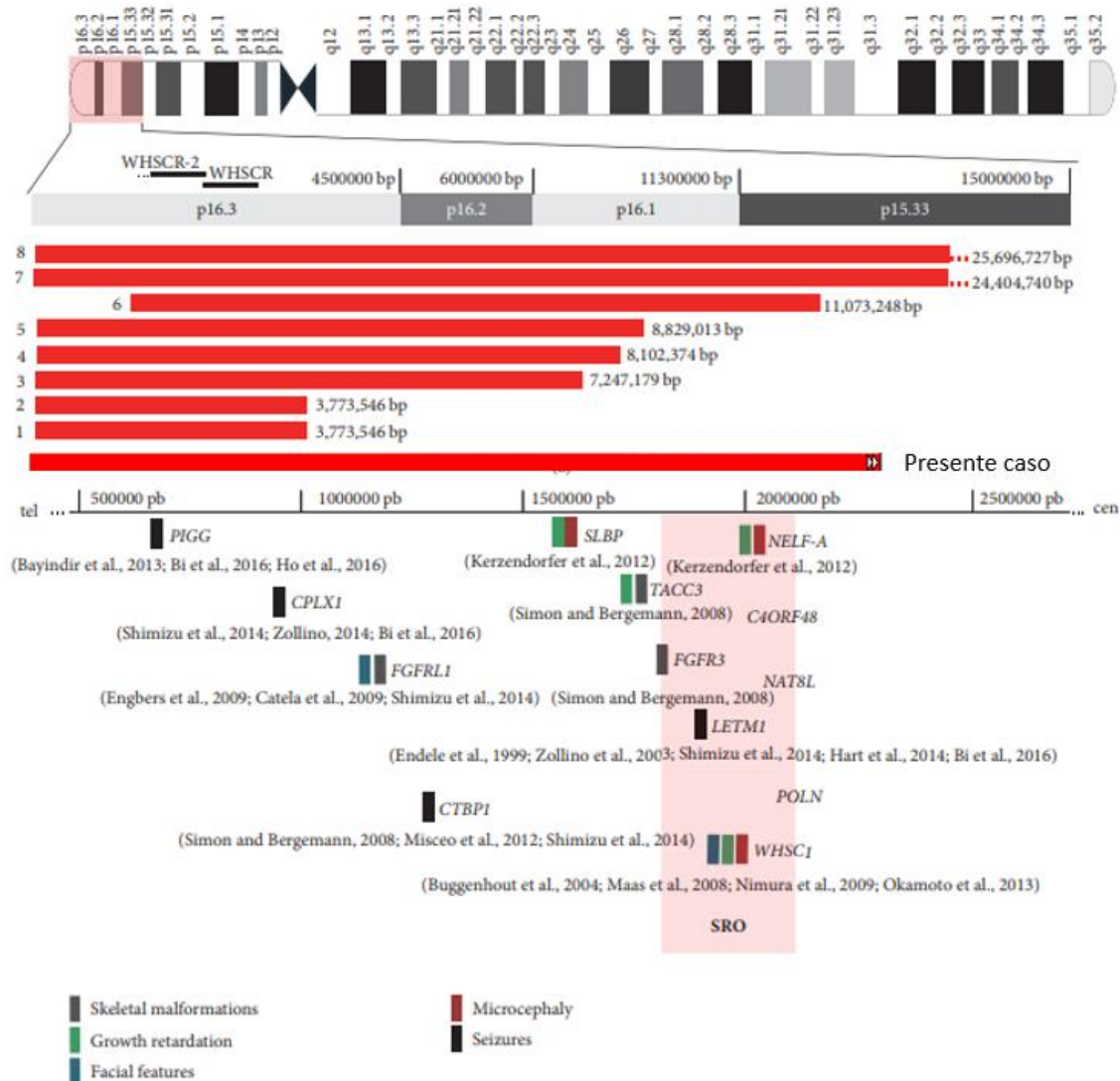
**Tabla 17. Resumen de las anomalías morfológicas de la deleción 4p16.3 en publicaciones de la literatura y el presente caso.**

	Presente caso	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Región de la deleción	4p16.3	4p16.3	4p16.3	4p16.3	4p16.3	4p16.3	4p16.3	4p16.3	4p16.3
Posición genómica	68345-16876596	71552-3845097	71552-3845097	71552-7247179	71552-8173925	71552-8900564	1729442-12802689	68,345-24,473,084	68345-25765071
Microcefalia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Implantación capilar anterior alta	+								
Labio superior delgado	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Desviación comisuras labiales hacia abajo	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Columnela corta	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Hipertelorismo	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Ptosis palpebral	-	+	-	+	-	+	+	-	-
Línea de implantación capilar alta	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Punta de la nariz dirigida hacia abajo	+	+	-	+	+	-	+	+	+
Manos y pies pequeñas	-	+	-	+	+	+	+	+	-
Región tenar hipoplásica	+	+	-	+	-	-	-	+	-

+: Presente; -: Ausente



**Figura 8.** Imagen modificada de Correa et al 2018. Representación esquemática del cromosoma 4p16.3 basado en un genoma humano de referencia 36. Se muestran reportes de casos, genes involucrados y el presente caso.



Las principales anomalías morfológicas compartidas en el caso 007 con la literatura fueron en el aspecto facial.

## Caso 008

En el paciente # 8 no se encontraron anomalías morfológicas sugestivas de un desorden genómico (Ver tabla 17)

**Tabla 17.** Resultados aCGH del Caso 008 y sus padres

FOLIO 008						
	MUESTRAS			CNV		
	PAPÁ	PACIENTE	MAMÁ	BENIGNA	VOUS	PATOGÉNICA
NOMENCLATURA		arr[hg19] 14q32.33(106,253,009-106,328,974)x4	arr[hg19] 14q32.33(106,253,009-106,328,974)x3			
CROMOSOMA		14	14			
BANDA		q32.33	q32.33			
TAMAÑO (Kb)		474				
GENES		6				
NOMENCLATURA	arr[hg19] 14q32.33(106,329,074-106,530,460)x4	arr[hg19] 14q32.33(106,329,074-106,530,460)x4	arr[hg19] 14q32.33(106,329,074-106,530,460)x4			
CROMOSOMA		14				
BANDA		q32.33				
TAMAÑO (Kb)						
GENES						
NOMENCLATURA		arr[hg19] 14q32.33(106,530,534-106,555,816)x4	arr[hg19] 14q32.33(106,530,534-106,555,816)x4			
CROMOSOMA		14				
BANDA		q32.33				
TAMAÑO (Kb)						
GENES						
NOMENCLATURA		arr[hg19] 14q32.33(106,560,963-106,727,417)x4	arr[hg19] 14q32.33(106,560,963-106,727,417)x4			
CROMOSOMA		14				
BANDA		q32.33				
TAMAÑO (Kb)						
GENES						
NOMENCLATURA		arr[hg19] 14q11.2(22,504,739-22,851,242)x1				
CROMOSOMA		14				
BANDA		q11.2				
TAMAÑO (Kb)						
GENES						
NOMENCLATURA		arr[hg19] 14q11.2(22,852,709-22,938,641)x1	arr[hg19] 14q11.2(22,852,709-22,938,641)x1			
CROMOSOMA		14	14			
BANDA		q11.2	q11.2			
TAMAÑO (Kb)						
GENES						

## 8. DISCUSIÓN

### CASO 001

El paciente del caso #1 quien presentó un cariotipo normal y fue referido por presentar retraso global del desarrollo. Una vez que se le realizó el escaneo genómico con la plataforma de Affymetrix se identificaron 3 CNV benignas las cuales correspondieron a deleciones. También se logró identificar una duplicación de 437 Kb aparentemente patogénica, ubicada en 14q32.33 (posición genómica 106,257,268- 106,694,287; NCBI37/hg19) que incluyó el gen *KIAA0125*, el pseudogen *ADAM6*, y un cluster de miRNAs. Se revisaron en OMIM y PUBMED y no se describen alteraciones sensibles a dosis. No se han descrito mutaciones puntuales en los genes descritos asociados con anomalías morfológicas congénitas. Singh *et al* 2018, en un estudio piloto de talla baja idiopática, menciona que el gen que codifica para RNAs largos no codificantes como *KIAA0125* y el pseudogen *ADAM6* pudieran tener un papel en el control de la expresión de genes relacionados con la talla, sin embargo sugiere realizar estudios experimentales. En DECIPHER esta duplicación traslapa con CNVs patogénicas (2587, 286004, 286145, 254706, 338953) y comparten 7 anomalías morfológicas, principalmente en el aspecto facial y DI o RGD, por ejemplo se encontraron en 13/13 anomalías morfológicas en la nariz, 9/13 en labios, 5/13 en manos (Ver tabla 2). Con esta información es muy poco probable atribuir el fenotipo clínico completo de la paciente a la duplicación encontrada en 14q32.33. Además se ha informado en población mexicana esta región como polimórfica.

### CASO 002

El paciente del caso 002 presenta un síndrome de microdelección 1q21.1, el cual ha sido descrito con una región crítica de eliminación de 1.35Mb en las coordenadas genómicas 145-146.36 Mb. En el presente caso se reportan tres deleciones que involucran las coordenadas 144 hasta 148 Mb y una duplicación de 145 Mb en la región 1q21.1. En resumen, la literatura menciona que más del 75% presentan anomalías morfológicas faciales, 50-75% retraso global del desarrollo leve a moderado, 25-50% anormalidades oculares, discapacidad intelectual, microcefalia, talla baja, 10-25% trastorno por déficit de atención, anormalidades cardíacas, hipotonía, convulsiones y <10% autismo, malformaciones cerebrales, anormalidades genitourinarias, hipoacusia neurosensorial. Además, existe una expresividad clínica muy variable. El presente caso comparte la eliminación de los 9 genes descritos en el síndrome de microdelección 1q21.1 como se muestra en la figura 1. Algunos de estos genes involucrados en la correlación genotipo-fenotipo son: *PRKAB2* el cual juega un papel importante en la función cerebral, *CHD1L* en la remodelación de la cromatina durante la reparación de roturas monocatenarias de DNA y *NBPF9*, *NBPF10*, *NBPF20* con variaciones patológicas en el volumen del cerebro y neocorteza, el cual es asociado con microcefalia (Ref 48). Además se describen en el caso

002 las principales anomalías morfológicas en el aspecto facial del síndrome de microdelección 1q21.1 como frontal prominente, escasa implantación de cejas en tercio medial, implantación profunda de los ojos, pestañas largas, punta de la nariz bulbosa o dirigida hacia abajo, paladar alto y estrecho, micrognatia. Respecto al asesoramiento genético, el riesgo para la descendencia será del 50 por ciento por cada evento gestacional independiente del sexo. Es importante mencionar, que el origen de la microdelección 1q21.1 ha sido reportada entre 18-50 por ciento de *novo*. Los padres de nuestro caso no presentan desórdenes genómicos en la región 1q21.1 por lo cual el riesgo de recurrencia podría estar entre 1-5 por ciento, dado que no se puede dejar de lado la probabilidad de mosaicismo germinal

### **CASO 003**

La paciente no presentó alteraciones submicroscópicas que pudieran explicar el fenotipo, dado que las reportadas en aCGH fueron compartidas con sus padres. Consideramos que la posible causa del fenotipo sea de origen monogénico

### **CASO 004**

El paciente del caso 004 quien presentó un cariotipo normal, fue referido por presentar retraso global del desarrollo, talla baja y anomalías morfológicas. Mediante el escaneo genómico con Affimetrix se encontró una microdelección en 16p11.2 (Coordenadas genómicas 32,538,29 2-33,742,056 Mb) de 163 kb, aparentemente patogénica dado el traslape con coordenadas genómicas en la base de datos DECIPHER y reporte de casos con síndrome de microdelección 16p11.2. Los genes involucrados en la delección fueron *TP53TG3B*, *TP53TG3*, *TP53TG3C* y los pseudogenes *SLC6A10P*, *LOC390705*, *ENPP7P13*. En la literatura no se han informado variantes patogénicas en estos genes y pseudogenes en relación a un fenotipo clínico en particular. Las CNVs patogénicas que se traslapan con DECIPHER solo podrían dar explicación de la discapacidad intelectual, paladar alto, retraso motor y del lenguaje que comparten con nuestro caso. Gerundino et al 2014, describe un caso con microdelección 16p11.2. El registro iconográfico y algunas anomalías morfológicas descritas por el autor son compartidas con el caso 004 como estrechamiento bifrontal, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, puente nasal amplio, filtrum largo y liso, boca abierta, anomalías de los pabellones auriculares y a su vez, Dell'Edera et al 2018 comparte con Gerundino et al 2014 las fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo y el puente nasal amplio en otro caso con síndrome de microdelección 16p11.2 y de forma independiente reporta nariz pequeña, narinas antevertidas, labios delgados, los cuales también están presentes en nuestro caso. En este sentido, el paciente comparte algunas características clínicas con el síndrome de microdelección 16p11.2. En la literatura se mencionan 3 grupos según las coordenadas genómicas: Grupo 1 (29.562 Kb-30.192Kb) que involucra aproximadamente 29 genes y presentan 4.3 veces más riesgo de obesidad. El

grupo 2a (21.474Kb - 29.652Kb) y el grupo 2b (21.900Kb - 22500Kb), descritos como deleción distal. Mientras que el grupo 3 comprende deleciones más grandes que abarcan las del grupo 1 y 2, con las coordenadas genómicas 19,359Kb-39.950Kb (Ref 53). Bochukova et al 2010 menciona que las deleciones en este grupo engloban la típica microdeleción de 550Kb en 16p11.2 (29.5-30.1Mb), y que además pueden ser mayores, incluyendo más genes. Los 8 casos descritos, varían en tamaño desde las 900 kb a las 12.5 Mb. Con tan pocos casos, cualquier conclusión puede ser temporal. El presente caso no abarca el tamaño de estas deleciones, podría incluirse en una pequeña región del grupo 3, sin embargo, faltan datos en las publicaciones de estos casos para evaluar los genes eliminados e intentar establecer una correlación genotipo-fenotipo. Las coordenadas genómicas en nuestro caso nos permiten inferir que no se encuentra incluida la región mínima de traslape clínico de la microdeleción 16p11.2. En el caso reportado por Gerundino et al 2014, se menciona que el paciente no presenta las características clínicas típicas del síndrome de microdeleción 16p11.2. Mediante aCGH reporta como principal gen causal del fenotipo a *SRCAP*, junto con *ZNF764*, *ZNF688*, *ZNF785*, *ZNF689*, *PRR14*, *FBRS*, *LOC730183*, *SNORA30*, *SH2B1*, que no han sido reportados previamente en esta entidad clínica. La haploinsuficiencia de *ZNF764* se ha asociado con resistencia múltiple parcial a las hormonas de glucocorticoides, andrógenos y tiroides, y se ha sido descrito en un paciente con microdeleción de 1.1 Mb en 16p11.2 (Ref 75). Llama la atención la haploinsuficiencia de *ZNF764* en la resistencia a las hormonas como los andrógenos. En este sentido, pudiera plantearse hipotéticamente en nuestro caso, que la disrupción en los puntos de corte conlleve a la pérdida de este gen, y por ende, a la presencia de haploinsuficiencia. De esta manera podría relacionarse con la longitud del pene menor a la percentil 10 en el caso 004. Teniendo en cuenta este hallazgo clínico y la similitud con algunas anomalías morfológicas a nivel facial (principalmente en el registro iconográfico) descritas por Gerundino et al 2014, se podría involucrar hipotéticamente *ZNF764* y *SRCAP* en el fenotipo del caso 004. Para confirmar esta hipótesis se tendría que realizar un perfil de expresión de los transcritos respectivos de los genes mencionados mediante técnicas de biología molecular como por ejemplo RT-PCR. Es importante mencionar que el mecanismo más probable para la microdeleción es través de una recombinación homóloga no alélica, debido a duplicaciones segmentarias de 147Kb que flanquean los puntos de ruptura. La región cromosómica materna y paterna en nuestro caso se encontraba duplicada, lo cual aumentaba la posibilidad de encontrar la deleción en el caso 004.

## **CASO 005**

El caso 005 presentó cariotipo normal y tuvo inicialmente una impresión diagnóstica de pseudohipoparatiroidismo, fundamentalmente, por acortamiento del cuarto y quinto metacarpiano, se realizó posterior perfil hormonal para esta entidad clínica y se reportó normal. Una vez se realizó el escaneo genómico con la plataforma de Affymetrix se

identificaron 2 CNVs patogénicas que incluían una microdelección en mosaico de 89 genes en 2q37.1q37.3 (Coordenadas genómicas 234,701,821-242,782,258 Mb) y otra microdelección de 75 genes en 2q37.3 (Coordenadas genómicas 237,594,510-242,782,258 Mb). Los genes mencionados se encuentran traslapados en ambas deleciones. En la literatura al menos 197 genes han sido localizados en esta región (230.7-243.2 Mb), de los cuales 11 se describen en la correlación genotipo-fenotipo. Principalmente, la haploinsuficiencia de *HDAC4* (Williams et al, 2010) ha sido responsable de la braquimetacarpofalanga y la discapacidad intelectual documentada en pacientes con síndrome braquidactilia-retraso mental (BDMR, MIM 600430) y deleción 2q37. Este gen codificada para una deacetilasa de histona clase II que funciona como correpresor transcripcional, alterando la estructura de la cromatina e influyendo en una amplia red transcripcional esencial para el cerebro, músculos, y el desarrollo esquelético (Ref 57).

El paciente muestra una microdelección heterocigota en 2q37.1q37.3 que involucra los genes *HDAC4*, *TWIST2*, *FLJ43879*, asociados con retraso global del desarrollo, en combinación con anomalías morfológicas descritas en el síndrome braquidactilia-retraso mental (BDMR, MIM 600430), sinónimo de osteodistrofia like hereditaria de Albright. En la actualidad se han informado aproximadamente 100 pacientes con deleciones en 2q37 y 10 pacientes con microdeleciones 2q37 de diferentes tamaños reportados en la base de datos DECIPHER (Villavicencia et al, 2013), la mayoría de *novo*.

Una vez más, aquí reportamos una microdelección heterocigota 2q37.3 que implica *HDAC4* asociado con alteraciones del desarrollo psicomotor en combinación con anomalías en el aspecto facial y braquimetacarpofalanga, la cual ha sido específica de BDMR.

En la comprensión de pacientes que no presentan braquimetacarpofalanga podría esperarse que la deleción reportada no incluya la eliminación de *HDAC4*. Por otra parte, se ha documentado que *HDAC4* ejerce una actividad inhibitoria sobre los genes *RUNX2* y *MEF2C* ligándolos en su parte N-terminal, estos últimos están relacionados con el desarrollo esquelético. Una pérdida de función en la región N-terminal de *HDAC4* conduce a una fusión prematura de los huesos en ratones, mientras que la pérdida de C-terminal conlleva al desarrollo óseo normal (Ref 58,59). Por lo cual, es posible que existan otros factores vinculantes a *RUNX2* o *MEF2C* que compensan el efecto N-terminal y que den origen al desarrollo normal del metacarpiano en pacientes que no presentan braquimetacarpofalanga como se mencionan en 29/40 casos (Ver tabla 13). En el caso 005, se reporta este dato clínico, sin embargo consideramos importante mencionar algunas funciones biológicas descritas con este gen, para su mayor comprensión.

La microdelección heterocigota de 2q37 también incluyó a *TWIST2*, el cual se ha descrito en la osteogénesis, su principal funcional es mantener un fenotipo celular de preosteoblastos, es por ello que el efecto esperado a nivel clínico sería una disminución en el número de

células óseas que podría estar relacionada con la disminución de la longitud ósea. Se ha asociado con malformaciones esqueléticas tales como acortamiento de extremidades, con morfología alterada de vértebras y a nivel cráneo-facial (MIM 607556).

Otro gen eliminado en nuestro paciente y que forma parte de la correlación genotipo-fenotipo es *PER2*, el cual está involucrado en la fisiología del ciclo circadiano, interacción social, aumento del peso corporal y el desarrollo esquelético en ratones (MIM 603426). Una probable relación clínica con nuestra paciente podría existir entre la obesidad y una probable ingesta anormal de alimentos secundaria a alteraciones con *PER2*. Sin embargo, existe la eliminación de otros genes que pueden explicar la ganancia de peso en nuestra paciente como los que se describen de forma aislada y en asociación al fenotipo esquelético y comportamental, mencionados a continuación: En el fenotipo esquelético y ganancia de peso: *GPC1*, *GPR35*, *STK25*. Respecto al fenotipo esquelético y comportamental *GBX2*, *TWIST2*, *FARP2*. Asociado solo con fenotipo comportamental *TRPM8*, *AGAP1*, *KIF1A*, *PASK*, *ATG4B*. Ganancia de peso y alteraciones en el comportamiento *PRLH* y *HDLBP* y asociado de forma aislada con ganancia de peso *CAPN10*. Los genes *HDAC4* y *PER2* han sido asociados con las tres características clínicas esqueléticas, incremento de peso, y comportamentales. (Ref 57 – 65)

Realizamos la evaluación de las anomalías morfológicas más frecuentes en microdelección 2q37 comparadas con 40 casos en la literatura (Tabla 13), además representamos gráficamente la región mínima de traslape clínico de nuestra paciente con los casos de la literatura (figura 4 y 5). De esta manera la paciente presenta las anomalías clínicas más frecuentes descritas en el síndrome de microdelección 2q37.3 asociadas a la pérdida de 17 genes, principalmente involucrados con el fenotipo esquelético, incremento de peso, y alteraciones comportamentales. Llama la atención lesiones hemorrágicas en parénquima cerebral descritas en la resonancia nuclear magnética que no se han descrito en el síndrome de microdelección 2q37.3, las cuales pudieran explicarse por desregulación en otros genes del genoma o de genes incluidos en la delección sin función biológica conocida y una hipotética relación con alteraciones vasculares, sin dejar de lado la posibilidad de que sea una entidad clínica independiente. Sin embargo son hipótesis que necesitan ser confirmadas mediante estudios experimentales o en el caso de tratarse de una entidad clínica monogénica, se deberá contar con estudios moleculares confirmatorios. En el presente caso describimos esta alteración en el sistema nervioso central como un hallazgo no descrito en la microdelección 2q37. Respecto al asesoramiento genético, el riesgo para la descendencia será del 50 por ciento por cada evento gestacional independiente del sexo. Con respecto a los riesgos para nuestra paciente, no se sabe de individuos con microdelección 2q37 que hayan tenido descendencia, es razonable esperar fertilidad normal en individuos levemente afectados con la entidad clínica. La mayoría de los casos ocurren de *novo* y en el 5 por ciento por translocaciones, por lo cual el riesgo de recurrencia en los padres estaría

relacionado con el estado citogenético, de ser normal sería menor al 1 por ciento y en caso de presentar translocación se emplearán los riesgos teóricos de acuerdo a la segregación cromosómica respectiva.

## **CASO 006**

El paciente del caso 006 presentó una microdelección en 14q32.12q32.33 la cual presenta traslape clínico con un desorden genómico descrito en 12 casos de deleciones terminales y en 10 de deleciones intersticiales (Ting et al 2016). Dado que la mayoría han sido reportados mediante cariotipo ha sido difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo. Los objetivos del presente caso fueron comparar las anomalías morfológicas en nuestro paciente con el síndrome de deleción 14q. Con respecto a la delineación de las características clínicas en el síndrome de deleción 14q, algunas anomalías morfológicas como dolicocefalia, telecanto, puente nasal amplio, labios delgados, filtrum largo y liso, micrognatia, baja implantación de pabellones auriculares, teletelia, hipospadias están presentes en nuestro paciente. Respecto al hallazgo de hipospadias informado en un paciente se ha descrito la eliminación de 5.85 Mb distales de 14q32.3 con malformaciones genitourinarias (Figura 6). Engels et al 2012, identifica una región de 3.3 Mb de 14q como la región crítica tentativa para microcefalia/dolicocefalia, hipogonadismo, dismorfias tales como blefarofimosis, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, frontal alto y prominente, puente de la nariz ancho y deprimido, narinas antevertidas, antihélix hipoplásico, filtrum ancho, paladar alto, mentón en punta, teletelia. Maurin et al 2006 reportó un caso con una deleción terminal de 1.15-1.55 Mb de 14q32.33 la cual contenía 11 genes *PACS2*, *LOC647310*, *MTA1*, *CRIP2*, *CRIP1*, *C14orf80*, *TMEM121*, *KIAA0125*, *ADAM6* y los RNA no codificantes *NCRNA00226* y *NCRNA00221*. De los cuales los resaltados en negrita se encuentran eliminados en el caso 006. De acuerdo a la función biológica descrita para los 7 genes, han resultado ser importantes en la discapacidad intelectual *CRIP2*, *MTA1*, *TMEM121* y aún no se describen los relacionados a las anomalías morfológicas. En primer lugar *CRIP2* está relacionado con la actina del citoesqueleto jugando un papel importante en la morfología dendrítica, tales modificaciones podrían alterar la sinapsis. *MTA1* es un modificador covalente de proteínas histonas que puede tener un papel en la regulación de genes que pueden estar involucrados en la función y desarrollo neuronal. *TMEM121* puede estar asociado con alteraciones en la plasticidad sináptica dada la regulación que tiene con otros genes involucrados en la vía ERK/MAPK (Ref 69).

Ting et al 2016, sugiere el papel del gen *DICER* como supresor tumoral, encontrado en el locus 14q32. El gen codifica para una RNasa involucrada en el procesamiento de miRNAs que juegan un papel importante en la expresión de proteínas durante organogénesis, oncogénesis, morfogénesis, proliferación celular y apoptosis. En resumen se ha relacionado con un amplio fenotipo tumoral especialmente en la edad pediátrica. En nuestro caso, el gen *DICER1*, se encuentra eliminado, por lo cual el principal objetivo será informar y vigilar el



riesgo de desarrollar tumores, fundamentalmente, blastoma pleuropulmonar, tumores ováricos de Sertoli-Leydig e hiperplasia glándula tiroidea durante el seguimiento clínico.

### **CASO 007**

Se presenta el caso 007 con un síndrome de microdelección 4p16.3. La región comprende la eliminación de 16,808 kbp que abarcan la región crítica de 330 Kb reportada en la literatura (Correa et al 2018), en la cual se han identificado genes de susceptibilidad a convulsiones (*LETMI*) y microcefalia (*WHSC1*). Además, se han descrito otros 5 genes en la correlación genotipo-fenotipo, que incluyen *FGFR3*, *NELFA*, *C4orf48*, *NAT8L*, *POLN*, principalmente en las convulsiones y microcefalia. *LETMI* codifica para una proteína cuya función es regular las concentraciones mitocondriales de calcio e hidrógeno, y se ha relacionado principalmente con convulsiones. Es importante mencionar que nuestra paciente no presenta convulsiones, por lo cual forma parte de reportes de casos de deleciones 4p que incluyen deleción de *LETMI* sin convulsiones. Este hallazgo sugiere que las deleciones hemicigotas de *LETMI* no son suficientes para causar convulsiones, lo cual pudiera implicar loci adicionales o distintos de 4p16.3 en el fenotipo convulsivo. *NELFA* se asocia con progresión retardada en el ciclo celular. En el fenotipo esquelético y plasticidad neuronal se mencionan los genes *FGFR3*, *NAT8L*, *POLN*, *C4orf48I*. Principalmente en las características faciales se han atribuido a la deleción hemicigota de *FGFR3*.

La paciente presenta las principales anomalías morfológicas en el aspecto facial reportadas en los casos de microdelección 4p16.3, con expresividad clínica leve. Además, se establece correlación genotipo-fenotipo dado que presenta la deleción hemicigota de los 7 genes principalmente involucrados en la fisiopatología.

### **CASO 008**

La paciente no presentó alteraciones submicroscópicas que pudieran explicar el fenotipo, dado que las reportadas en aCGH fueron compartidas con sus padres y en base de datos como DECIPHER se describen como benignas. Consideramos que la posible causa del fenotipo sea de origen monogénico

## 9. CONCLUSIONES

- Los resultados en los expedientes clínicos de aCGH permitieron identificar 2 CNVs comunes en la población estudiada, así como reclasificar una CNV como benigna en el paciente del caso # 1.
- La CNVs que incluyen duplicación en 14q32.33 han sido reportadas como polimórficas
- Se logró identificar alteraciones genómicas patogénicas relacionadas con síndromes de microdelección en 2 de los 8 casos analizados.
- Se logró dar explicación a algunas anomalías morfológicas en 6 de los 8 casos analizados.
- Con los resultados obtenidos en el caso 006, se apoya la hipótesis de DI relacionada con los genes *CRIP2*, *MTA1*, *TMEM121* y se propone vigilar desarrollo de tumores en edad pediátrica por delección hemicigota de *DICER1*
- Las CNVs patogénicas fueron frecuentemente deleciones y las CNVs benignas duplicaciones.
- El mecanismo de los síndromes de microdelección estaban relacionadas con la presencia de duplicones que flanqueaban los puntos de ruptura.
- Las anomalías morfológicas mayormente descritas en los 8 casos fueron las anomalías de la nariz y pabellones auriculares.
- Para los casos 003 y 008 se deben considerar causas de origen monogénico.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup>Schalock, R.L., Borthwick-Duffy S.A., Bradley, V.J., Buntinx, W.H.E., Coulter, D.L., Craig, E.M., Gomez, S.C. Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports. Eleventh edition. Washington, D.C.: AAIDD. 2010; ISBN: 978-1-935304-04-3.

<sup>2</sup>D'Arrigo S., Gavazzi., Alfei E., Zuffardi O., Montomoli C., Corso B., Buzzi E., Sciacca FL 7., Bulgheroni S. The Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization Is High Regardless of Severity of Intellectual Disability/Developmental Delay in Children. Journal of Child Neurology. 2016; Vol. 31(6) 691-699

<sup>3</sup>Leonard H., Wen X. The Epidemiology of mental retardation: Challenges and opportunities in the new millennium mental retardation and developmental disabilities. Research Reviews. 2002; 8: 117–134

<sup>4</sup>Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales. 4ª ed., Texto rev. Washington, DC: Autor. 2002

<sup>5</sup>Rauch A., Hoyer J., Guth S., Zweier C., Kraus C., Becker C., Zenker M. Trautmann U. Diagnostic Yield of Various Genetic Approaches in Patients With Unexplained Developmental Delay or Mental Retardation. American Journal of Medical Genetics Part A. 2006; 140A:2063–2074.

<sup>6</sup>Van Naarden Brauna K., Autrya A., Boylea C. A population-based study of the recurrence of developmental disabilities – Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991–94. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2005; 19, 69–79.

<sup>7</sup>B. Nowakowska. Application of Metaphase HR-CGH and Targeted Chromosomal Microarray Analyses to Genomic Characterization of 116 Patients With Mental Retardation and Dysmorphic Features. American Journal of Medical Genetics. 2008; 146A:2361–2369

<sup>8</sup>Gokce A. Toruner. An Oligonucleotide Based Array-CGH System for Detection of Genome Wide Copy Number Changes Including Subtelomeric Regions for Genetic Evaluation of Mental Retardation. American Journal of Medical Genetics. 2007; 143A:824–829

<sup>9</sup>Mao R, Pevsner J. The use of genomic microarrays to study chromosomal abnormalities in mental retardation. Mental retardation and Developmental Disabilities. Research Reviews. 2005; 11:279-285.

<sup>10</sup>Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. ECA Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. 2012; 29: 1-25

<sup>11</sup>Patsalis PC, Evangelidou P, Charalambous S, Sismani C. Fluorescence in situ hybridization characterization of apparently balanced translocations reveals cryptic complex chromosomal rearrangements with unexpected level of complexity. Eur J Hum Genet. 2004; 12.8:647-653.

<sup>12</sup>Vermeesch JR, Fiegler H, Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, Speleman F, Rauch A. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. Eur J Hum Genetics. 2007; 15:1105-1114.

<sup>13</sup>Toruner G., Deanna L., Marvin S., Schwalb and Dermody J. An Oligonucleotide Based Array-CGH System for Detection of Genome Wide Copy Number Changes Including Subtelomeric Regions for Genetic Evaluation of Mental Retardation. American Journal of Medical Genetics. 2007; 143A:824–829.

- <sup>14</sup>Boone PM, Bacino CA, Shaw CA, Eng PA, Hixson PM, Pursley AN, Kang AL, Yang Y, Wiszniewska, Nowakowska BA, Gaudio D, Xia Z, Simpson-Patel G. Detection of clinically relevant exonic copy-number changes by array CGH. *Hum Muta.* 2010; 31(12): 1326-1342.
- <sup>15</sup>Brenner A, Giacobini M, Eriksson M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E, Gillberg C, Nordgren A, Uppstromer A, Anderlid BM, Nordenskjold M, Schoumans J. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med genet.* 2011;156(2):115-124.
- <sup>16</sup>De Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnostic at the end of the chromosome. *J Med Genet.* 2003; 40:385-398.
- <sup>17</sup>Miyake, N., Shimokawa, O., Harada, N. 'BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation', *Am. J. Med. Genet.* 2006; Vol. 140, pp. 205–211
- <sup>18</sup>Miller T. D., Adma P. M., Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics.* 2010
- <sup>19</sup>Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, Rio M, Willat L, Fiegler H. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet.* 2004; 4:241-248.
- <sup>20</sup>Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E, Vianna-Morgante AM, Sloos W, Otto PA, Kriek M, Hansson K, Krepischi-Santos ACV. Array CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: Clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *J Med Genet.* 2006; 43:180-186.
- <sup>21</sup>Menten B, Maas N, Thienpont B, Buysse K, Vandesompele J, Melotte C, de Ravel T, Van Vooren S, Balikova I, Backx L, Janssens S. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports. *J Med Genet.* 2006; 43: 625-633.
- <sup>22</sup>Krepischi-Santos ACV, Vianna-Morgante AM, Jehu FS, Passos-Bueno MR, Knijnenburg J, Szuhai K, Sloos W, Mazzeu JF. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. *Cytogenet genome Res.* 2006; 115:254-261
- <sup>23</sup>Thienpont B. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by aCGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2778-2784.

- <sup>24</sup>Prescott K, Woodfine K, Stubbs P. A novel 5q11.2 deletion detected by microarray comparative genomic hybridization in a child referred a a case of suspected 22q11 deletion syndrome. *Human Genet.* 2006; 116:83-90.
- <sup>25</sup>Fan YS, JayakarP, Zhu H, Barbouth D, Sacharow S, Morales A, Carver V, Benke P, Mundy P, Elsas LJ. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mut.* 2007; 29,11:1124-1132.
- <sup>26</sup>Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MH, Merkx GF, Knoers NV, Kets M. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplains mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Gent.* 2004; 41: 249-255.
- <sup>27</sup>Manolakos E, Vetro A, Kefals K, Rapti SM, Louizou E, Garas A, Kitsos G, Vasileiadis L, Tsoplou P, Eleftheriades M, Peitsidis P, Orru S, Liehr T, Petersen MB, Thomaidis L. The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. *Molecular Genetics.* 2010; 3:22.
- <sup>28</sup>Shao L, Shaw CA, Lu XY, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR, Stankiewicz P, Yatsenko SA. Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5.389 cases. *Am J Med Genet.* 2008; 17:2242-2251.
- <sup>29</sup>Sismani C, Kitsiou-Tzeli S, Ioannides M, Christodoulou C, Anastasiadou V. Cryptic genomic imbalances in patients with de novo or familial apparently balanced translocations and abnormal phenotype. *Molecular Cytogenetics.* 2008; 1:15.
- <sup>30</sup>Szczałuba, K. Demkow, U. Array comparative genomic hybridization and genomic sequencing in the diagnostics of the causes of congenital anomalies. *J Appl Genetics.* 2017; 58: 185.
- <sup>31</sup>Ming JE, Geiger E, James AC. Rapid detection of submicroscopic chromosomal rearrangements in children with multiple congenital anomalies using high density oligonucleotide arrays. *Hum Mutat.* 2006; 27:467–473
- <sup>32</sup>Goldmuntz E, Paluru P, Glessner J. Microdeletions and microduplications in patients with congenital heart disease and multiple congenital anomalies. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6(6):592–602
- <sup>33</sup>Feenstra I, Hanemaaijer N, Sikkema-Raddatz B, Yntema. Balanced into array: genome-wide array analysis in 54 patients with an apparently balanced de novo chromosome rearrangement and a meta-analysis. *European Journal of Human Genetics.* 2011; 9, 1152–1160
- <sup>34</sup>Hagit N. Baris. Diagnostic Utility of Array-Based Comparative Genomic Hybridization in a Clinical Setting. *American Journal of Medical Genetics.* 2007; 143A:2523–2533

- <sup>35</sup>Edelmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann NY Acad Sci.* 2009; 1151:157-166.
- <sup>36</sup>Zhang Y., Kuhl P., Imada T., Kotani M., and Tohkura Y. Effects of language experience: Neural commitment to language-specific auditory patterns. *NeuroImage.* Elsevier. 2005; 703 – 720
- <sup>37</sup>Curry C., Stevenson R., Aughton D., Byrne J., Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *American journal of medical genetics.* 1997; 72. 468-77.
- <sup>38</sup>Hennekam RC., Biesecker LG , Allanson JE , Hall JG , Opitz JM , Temple IK , Carey JC. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2013. 161A(11):2726-33
- <sup>39</sup>Villa N., Scatigno A., Redaelli S. 14q32.3-qter trisomic segment: a case report and literature review. *Molecular cytogenetics.* 2016; 9:60
- <sup>40</sup>Trunca C, Opitz JM. Pericentric inversion of chromosome 14 and the risk of partial duplication of 14q(14q31 → 14q3ter). *Am J Med Genet.* 1977;1:217–28.
- <sup>41</sup>Orye E, Van Bever H, Desimpel H. Distal trisomy 14q due to tandem duplication (q24→q32). *Ann Genet.* 1983;26:238–9.
- <sup>42</sup>Carr DM, Jones-Quartey K, Vartanian MV, Moore-Kaplan H. Duplication 14(q31-qter). *J Med Genet.* 1987;24:372–4.
- <sup>43</sup>Masada TC, Olney AH, Fordyce R, Sanger WG. Partial deletion of 14q and partial duplication of 14q in sibs: testicular mosaicism for t(14q;14q) as a common mechanism. *Am J Med Genet.* 1989;4:528–34.
- <sup>44</sup>Chen CP, Chern SR, Lin SP, Lin CC, Li YC, et al. A paternally derived inverted duplication of distal 14q with a terminal 14q deletion. *Am J Med Genet.* 2005;139:146–50.
- <sup>45</sup>Thiel CT, Dörr HG, Trautmann U, Hoyer J, Hofmann K, et al. A de novo 7.6 Mb tandem duplication of 14q32.2-qter associated with primordial short stature with neurosecretory growth hormone dysfunction, distinct facial anomalies and mild developmental delay. *Eur J Med Genet.* 2008; 51:362–7.
- <sup>46</sup>Sgardioli IC, Simioni M, Viguetti-Campos NL, Prota JR, Gil-da-Silva-Lopes VL. A new case of partial 14q31.3-qter trisomy due to maternal pericentric inversion. *Gene.* 2013;523:192–4.

- <sup>47</sup>Singh H. Application of Chromosomal Microarray for Evaluation of Idiopathic Short Stature in Asian Indian Children: A Pilot Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 100-106
- <sup>48</sup>Busé M., Cuttaia H., Palazzo D., Expanding the phenotype of reciprocal 1q21.1 deletions and duplications: a case series. *Italian Journal of Pediatrics.* 2017; 43:61
- <sup>49</sup>Vanagaite L., Goldberg H. An Emerging 1q21.1 Deletion-Associated Neurodevelopmental Phenotype. *Journal of Child Neurology.* 2011; 113-116
- <sup>50</sup>Brunetti-Pierri N., Berg J., Scaglia F. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nature genetics.* 2008; 1466-1471
- <sup>51</sup>Mefford H., Sharp A., Baker C. Recurrent Rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N England J Medicine.* 2008; 1685-1699
- <sup>52</sup>Brunetti Pierri N., Berg J., Scaglia F. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nature genetics.* 2008; 1466-1471
- <sup>53</sup>Dell'Edera D., Dilucca C., Allegretti A. 16p11.2 microdeletion syndrome: A case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2018; 12:90
- <sup>54</sup>Leroy C., Landais E., Briault S. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients. *European Journal of Human Genetics.* 2013; 602-612
- <sup>55</sup>Tassano E., Buttgerit J., Bader M. Genotype-Phenotype Correlation of 2q37 Deletions Including NPPC Gene Associated with Skeletal Malformations. *Plos One.* Volume 8. 2013; 1:7.
- <sup>56</sup>Villavicencio Lorini P., Klopocki E., Trimborn M. Phenotypic variant of Brachydactyly-mental retardation syndrome in a family with an inherited interstitial 2q37.3 microdeletion including HDAC4. *European Journal of Human Genetic.* 2013;743-748
- <sup>57</sup>Williams SR, Aldred MA, Der Kaloustian VM et al: Haploinsufficiency of *HDAC4* causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly type E, developmental delays, and behavioral problems. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 219–228.
- <sup>58</sup>Vega RB, Matsuda K, Oh J et al: Histone deacetylase 4 controls chondrocyte hypertrophy during skeletogenesis. *Cell* 2004; 119: 555–566.

- <sup>59</sup>Rajan I, Savelieva KV, Ye GL et al: Loss of the putative catalytic domain of *HDAC4* leads to reduced thermal nociception and seizures while allowing normal bone development. *PLoS One* 2009; 4: e6612.
- <sup>60</sup>Dauids MS, Crawford E, Weremowicz S et al: *STK25* is a candidate gene for pseudopseudohypoparathyroidism. *Genomics* 2001; 77: 2–4.
- <sup>61</sup>Lukusa T, Vermeesch JR, Holvoet M, Fryns JP, Devriendt K: Deletion 2q37.3 and autism: molecular cytogenetic mapping of the candidate region for autistic disorder. *Genet Couns* 2004; 15: 293–301.
- <sup>62</sup>Shrimpton AE, Braddock BR, Thomson LL, Stein CK, Hoo JJ: Molecular delineation of deletions on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Clin Genet* 2004; 66: 537–544.
- <sup>63</sup>Smith M, Escamilla JR, Filipek P et al: Molecular genetic delineation of 2q37.3 deletion in autism and osteodystrophy: report of a case and of new markers for deletion screening by PCR. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 94: 15–22.
- <sup>64</sup>Syrrou M, Keymolen K, Devriendt K et al: Glypican 1 gene: good candidate for brachydactyly type E. *Am J Med Genet* 2002; 108: 310–314.
- <sup>65</sup>Wassink TH, Piven J, Vieland VJ et al: Evaluation of the chromosome 2q37.3 gene *CENTG2* as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 136B: 36–44.
- <sup>66</sup>Buchukova E., Huang N., Keogh J. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature*. 2010; 666-670
- <sup>67</sup>Kock L., Geoffrion D., Rivera B. Multiple *DICER1*-related tumors in a child with a large interstitial 14q32 deletion. *Genes, chromosomes & cancer*. 2018. 1-36
- <sup>68</sup>Ting W., Brett M., Cham B. *DICER1* deletion and 14q32 microdeletion syndrome: an additional case and a review of the literature. *Clinical dysmorphology*. 2016. 25:37-40.
- <sup>69</sup>Engels H., Schuler H., Zink A. A Phenotype Map for 14q32.3 Terminal Deletions. *American Journal of medical Genetics*. 2012. 695-706
- <sup>70</sup>Maurin ML, Brisset S, Le Lorc'h M, Poncet V, Trioche P, Aboura A, Labrune P, Tachdjian G. 2006. Terminal 14q32.33 deletion: Genotype–phenotype correlation. *Am J Med Genet A* 140:2324–2329.
- <sup>71</sup>Correa T., Mergener R., Loguercio J. Cytogenomic Integrative Network Analysis of the Critical Region Associated with Wolf-Hirschhorn Syndrome. *BioMed Research International*. 2018; 1-10



<sup>72</sup>Smith D. Dysmorphology (teratology). Medical Progress. 1966; 1150-1169

<sup>73</sup>Del Castillo V. Dulijh R., Zafra G. Genética Clínica. Primera Edición. Manual Moderno.2012.

<sup>74</sup>Firth H., Hurst J., Oxford Desk Reference Clinical Genetics & Genomics. Second Edition. 2017

<sup>75</sup>Gerundino F., Marseglia G., Pescucci C.16p11.2 de novo microdeletion encompassing SRCAP gene in a patient with speech impairment, global developmental delay and behavioural problems. European Journal of Medical Genetics. 2014; 649-653

## **11. ANEXOS**

### **11.1**

#### **ANEXO 1. CARTAS DE CONSENTIMIENTO DEL PROTOCOLO: “Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples” con número de registro: R-2016-785-04**

001



UMAE Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(Adulto, madre/padre del menor)

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2016-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a 3 de Abril de 2012

Por medio de la presente carta les invitamos a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle un consejo genético adecuado para que puedan planear futuros embarazos de manera informada.

**Procedimientos:** Si ustedes aceptan participar, se les realizará la evaluación clínica por el genetista y se les preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A ustedes, papá y mamá del paciente se les tomará una muestra de sangre del brazo de aproximadamente 5 ml (dos cucharadas) para obtener el material hereditario con el que se realizarán las pruebas de laboratorio.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias por su participación en el estudio podrían ser un leve dolor en el momento de tomar la sangre de la vena, y la aparición de un moretón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si ustedes están de acuerdo y lo autorizan.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarles de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a) y al riesgo de que el padecimiento se presente en otro hijo(a) en un nuevo embarazo.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genetista les informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a) y si el médico genetista lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Ustedes conservan el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello afecte la atención que su hijo(a) o ustedes mismos reciben en el IMSS.

**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se les identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial o secreta. El investigador también se compromete a guardar las muestras del material hereditario de manera segura y bajo un código de manera que únicamente los investigadores participantes puedan identificarlas.

Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, declaramos que:

- Si autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Si autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos para que se tome la muestra.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse al número telefónico 56 27 69 41 con la Dra. Haydeé Rosas Vargas o con la Dra. Ma. Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAF Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv@gmail.com

Tania Cruz Solís  
Nombre y firma del participante  
Madre

[Firma]  
Nombre y firma del participante  
Padre

Juan Pablo Amicococha Mantel  
Nombre y firma de quien obtiene  
el consentimiento

Vianey Ordoñez Lebastida ninguna relación  
Testigo 1 Calle B Col. Priv. B del UMD  
Nombre, dirección, relación y firma CDMX

Rosalba Tapia Contreras  
Testigo 2 Ninguna relación.  
Nombre, dirección, relación y firma  
av. Loreto Tabla 721 Ed H002

002



UMAE Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(Adulto, madre/padre del menor)

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2016-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a 03 de Abril de 2017

Por medio de la presente carta les invitamos a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle un consejo genético adecuado para que puedan planear futuros embarazos de manera informada.

**Procedimientos:** Si ustedes aceptan participar, se les realizará la evaluación clínica por el genetista y se les preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A ustedes, papá y mamá del paciente se les tomará una muestra de sangre del brazo de aproximadamente 5 ml (dos cucharadas) para obtener el material hereditario con el que se realizarán las pruebas de laboratorio.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias por su participación en el estudio podrían ser un leve dolor en el momento de tomar la sangre de la vena, y la aparición de un moretón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si ustedes están de acuerdo y lo autorizan.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarles de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a) y al riesgo de que el papecimientu se presente en otro hijo(a) en un nuevo embarazo.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genetista les informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a), y si el médico genetista lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Ustedes conservan el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello afecte la atención que su hijo(a) o ustedes mismos reciben en el IMSS.

**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se les identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial o secreta. El investigador también se compromete a guardar las muestras del material hereditario de manera segura y bajo un código de manera que únicamente los investigadores participantes puedan identificarlas.

Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, declaramos que:

- Si autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Si autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos para que se tome la muestra.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse al número telefónico 56 27 69 41 con la Dra. Haydeé Rosas Vargas o con la Dra. Ma. Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 55 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv@gmail.com

Nancy Alvarez Velazquez



Nombre y firma del participante  
Madre

Victor Hugo Zaramas Quintero



Nombre y firma del participante  
Padre

Juan Carlos Muro de Inoid

Nombre, y firma de quien obtiene  
el consentimiento

Rosalia Tzuc González. Ninguna relación

Av. Orto Forestal 721 Ed. H-02

Nombre, dirección, relación y firma

Alfredo Ortiz Ramirez Sin relación

Testigo 2  
Nombre, dirección, relación y firma  
Chaparral no. 11 col. Las Hadas  
Coapa

003



UMAE Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(Adulto, madre/padre del menor)

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2015-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a 03 de Abril de 2017

Por medio de la presente carta les invitamos a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle un consejo genético adecuado para que puedan planear futuros embarazos de manera informada.

**Procedimientos:** Si ustedes aceptan participar, se les realizará la evaluación clínica por el genetista y se les preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A ustedes, papá y mamá del paciente se les tomará una muestra de sangre del brazo de aproximadamente 5 ml (dos cucharadas) para obtener el material hereditario con el que se realizarán las pruebas de laboratorio.



**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias por su participación en el estudio podrían ser un leve dolor en el momento de tomar la sangre de la vena, y la aparición de un moretón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si ustedes están de acuerdo y lo autorizan.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarles de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a) y al riesgo de que el padecimiento se presente en otro hijo(a) en un nuevo embarazo.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genetista les informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a), y si el médico genetista lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Ustedes conservan el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello afecte la atención que su hijo(a) o ustedes mismos reciben en el IMSS.

**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se les identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial o secreta. El investigador también se compromete a guardar las muestras del material hereditario de manera segura y bajo un código de manera que únicamente los investigadores participantes puedan identificarlas.

Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, declaramos que:

- Si autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Si autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos para que se tome la muestra.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse al número telefónico 55 27 69 41 con la Dra. Haydeé Rosas Vargas o con la Dra. Ma. Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv@gmail.com

Sara Gaitan Bentz  
Nombre y firma del participante  
Madre

José Álvarez  
Nombre y firma del participante  
Padre

Juan Carlos Huigochi  
Nombre y firma de quien obtiene  
el consentimiento

Manuel  
Nombre, dirección, relación y firma  
Testigo 1 calle B col. Polanco del Lero  
CDM X

Rosalba Tapia Carráez  
Testigo 2  
Nombre dirección, relación y firma  
Loreto Febela 721 Col H002

004



UMA Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(Adulto, madre/padre del menor)

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2016-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a 3 de Abril de 2017

Por medio de la presente carta les invitamos a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle un consejo genético adecuado para que puedan planear futuros embarazos de manera informada.

**Procedimientos:** Si ustedes aceptan participar, se les realizará la evaluación clínica por el genetista y se les preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A ustedes, papá y mamá del paciente se les tomará una muestra de sangre del brazo de aproximadamente 5 ml (dos cucharadas) para obtener el material hereditario con el que se realizarán las pruebas de laboratorio.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias por su participación en el estudio podrían ser un leve dolor en el momento de tomar la sangre de la vena, y la aparición de un moretón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si ustedes están de acuerdo y lo autorizan.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarnos de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a) y al riesgo de que el padecimiento se presente en otro hijo(a) en un nuevo embarazo.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genetista les informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a), y si el médico genetista lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Ustedes conservan el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello afecte la atención que su hijo(a) o ustedes mismos reciben en el IMSS.

**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se les identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial o secreta. El investigador también se compromete a guardar las muestras del material hereditario de manera segura y bajo un código de manera que únicamente los investigadores participantes puedan identificarlas.

Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, declaramos que:

- Sí autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Sí autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos para que se tome la muestra.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse al número telefónico 55 27 69 41 con la Dra. Haydeé Rosas Vargas o con la Dra. Ma Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv@gmail.com

Daniela Rivas Josa  
Nombre y firma del participante  
Madre

Luis Alberto Romero García  
Nombre y firma del participante  
Padre

Juan Carlos Huichochea  
Nombre, y firma de quien obtiene el consentimiento

X MARY ULIBARRI ACOSTA RIVERA  
Testigo 1

Maribel Ordóñez Lobos  
Testigo 2 *ninguna relación*  
Nombre, dirección, relación y firma  
Calle 15 Col. Petisco del Horno CDMX

W3 Avenida 1106  
*Ninguna relación*



UMAE Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS

005

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(Menores de edad)**

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2016-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a 27 de Julio de 2017

Por medio de la presente carta invitamos a su hijo(a) a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle opciones para un tratamiento más adecuado para su hijo(a).

**Procedimientos:** En caso de que usted acepte que a su niño(a) se le incluya en este estudio se le realizará una evaluación clínica por el genetista y a usted se le preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A su niño(a) le tomaremos una muestra de sangre de su brazo de aproximadamente 3 ml (una cucharada) para obtener el material hereditario con el que se harán las pruebas de laboratorio.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias para su hijo(a) por su participación en este estudio podrían ser un ligero dolor al momento de tomar la sangre de la vena y la aparición de un morelón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si usted está de acuerdo y la autoriza.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarles de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a).

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genetista les informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a), y si el médico genetista lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Usted conserva el derecho de cancelar la participación de su hijo(a) del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el IMSS.


**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se identificará a su hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que resulten de este estudio, y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se compromete a resguardar el material hereditario de manera segura y bajo un código, de tal forma que únicamente los investigadores participantes puedan identificarla.

Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, declaramos que:

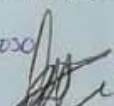
- Si autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Si autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos para que se tome la muestra.

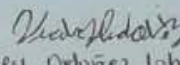
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse al número telefónico 56 27 69 41 con la Dra. Haydée Rosas Vargas o con la Dra. Ma. Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

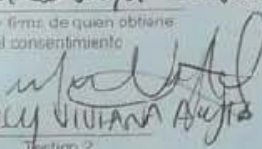
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS, Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv@gmail.com

  
María Angeles Badillo Barroso  
Nombre y firma del participante  
Madre

  
Ana Reyes Peralta Lopez  
Nombre y firma del participante  
Padre

  
Juan Carlos Acuña  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

  
Wioley Ochoa ninguno relación  
Testigo 1 Calle B Col Potrero del Llano  
Nombre, dirección, relación y firma CDMX

  
MARLY VIVIANA ACUÑA  
Testigo 2  
Nombre, dirección, relación y firma  
Cuz Jaurón 1106  
Ninguna relación





006

UMAE Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
(Menores de edad)

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2016-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a 11 de Julio de 2017

Por medio de la presente carta invitamos a su hijo(a) a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle opciones para un tratamiento más adecuado para su hijo(a).

**Procedimientos:** En caso de que usted acepte que a su niño(a) se le incluya en este estudio se le realizará una evaluación clínica por el genetista y a usted se le preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A su niño(a) le tomaremos una muestra de sangre de su brazo de aproximadamente 3 ml (una cucharada) para obtener el material hereditario con el que se harán las pruebas de laboratorio.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias para su hijo(a) por su participación en este estudio podrían ser un ligero dolor al momento de tomar la sangre de la vena y la aparición de un moretón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si usted está de acuerdo y lo autoriza.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarnos de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a).

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genético los informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a), y si el médico genético lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Usted conserva el derecho de cancelar la participación de su hijo(a) del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el IMSS.

**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se identificará a su hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que resulten de este estudio, y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se compromete a resguardar el material hereditario de manera segura y bajo un código, de tal forma que únicamente los investigadores participantes puedan identificarlo.

Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, declaramos que:

- Si autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Si autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos para que se tome la muestra.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse al número telefónico 56 27 69 41 con la Dra. Haydeé Rosas Vargas o con la Dra. Ma. Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv@gmail.com

Gabriela López  
Nombre y firma del participante  
Madre

Domingo Hernández Sánchez  
Nombre y firma del participante  
Padre

Juan Carlos Aguilar Montiel  
Nombre, y firma de quien obtiene  
el consentimiento

Testigo 1  
Nombre, dirección, relación y firma

Rosalba Tapia González  
Testigo 2, sin relación  
Nombre, dirección, relación y firma  
Av. beta Fabeta 101 EH 2002

Calle Luz Sánchez 1106  
Sin Relación



*C/12 Bot salud  
v/ignee  
2/ingoa*

*007  
por H. Rend Del.*

UMAE Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
(Menores de edad)

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2016-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, e 14 de Julio de 2017

Por medio de la presente carta invitamos a su hijo(a) a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle opciones para un tratamiento más adecuado para su hijo(a).

**Procedimientos:** En caso de que usted acepte que a su niño(a) se le incluya en este estudio se le realizará una evaluación clínica por el genetista y a usted se le preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A su niño(a) le tomaremos una muestra de sangre de su brazo de aproximadamente 3 ml (una cucharada) para obtener el material hereditario con el que se harán las pruebas de laboratorio.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias para su hijo(a) por su participación en este estudio podrían ser un ligero dolor al momento de tomar la sangre de la vena y la aparición de un moretón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si usted está de acuerdo y lo autoriza.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarles de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a).

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genetista les informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a), y si el médico genetista lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Usted conserva el derecho de cancelar la participación de su hijo(a) del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el IMSS.

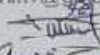

**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se identificará a su hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que resulten de este estudio, y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. También se compromete a resguardar el material hereditario de manera segura y bajo un código, de tal forma que únicamente los investigadores participantes puedan identificarla.

Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, y habiendo resuelto todas nuestras dudas declaramos que:

- Si autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Si autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos que se tome la muestra.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse a: el número telefónico 56 27 69 41 con la Dra. Haydeé Rosas Vargas o con la Dra. Ma. Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAE Hospital de Perinatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

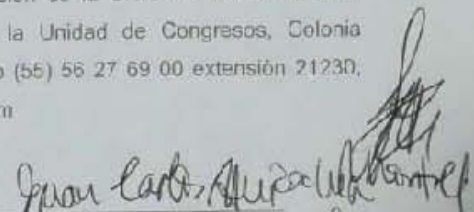
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv@imss.com

- Daniel Vazquez Flores   
- María Hérica Sotelo Al. 

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

x Roxiba Tapia González  
Nombre, dirección, relación y firma  
Testigo  
Sin relación  
Jose Loreto Fabella 721  
Ed + Depto 002

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

  
Juan Carlos Alvarado  
Nombre, dirección, relación y firma  
Testigo 2  
Cuz Jaramila 1106  
Ninguna relación



UMAE Hospital de Pediatría  
"Dr. Silvestre Frenk Freund"  
CMN Siglo XXI, IMSS  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(Menores de edad)

008  
Valeo Mansuet  
720182 2102 -  
d7437, 401605, 22x11.2

**Nombre del estudio:** Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples.

**Número de registro CNIC:** R-2016-785-044

**Lugar y fecha:** Ciudad de México, a 18 de Agosto de 2017

\* Faltó  
Hizela  
Raulin  
Dato

Por medio de la presente carta invitamos a su hijo(a) a participar en el protocolo de investigación titulado "Estudio genómico en niños mexicanos con malformaciones congénitas múltiples", a través del cual buscaremos las causas hereditarias de las malformaciones al nacimiento que presentan pacientes como su niño(a).

**Justificación y objetivo del estudio:** Las malformaciones que se presentan al nacimiento también conocidas como congénitas afectan la calidad de vida del paciente y sus familias. Muchos de estos casos, se deben a cambios en la información hereditaria que proviene del papá y la mamá. No podemos saber a simple vista cuáles son estos cambios, por lo que hay que estudiar el material hereditario de una muestra de sangre tanto del paciente como de sus padres. Cuando se logran identificar esos cambios, los médicos especialistas que son los genetistas pueden ofrecerle opciones para un tratamiento más adecuado para su hijo(a).

**Procedimientos:** En caso de que usted acepte que a su niño(a) se lo incluya en este estudio se le realizará una evaluación clínica por el genetista y a usted se le preguntarán algunos otros datos que complementen la información necesaria. A su niño(a) le tomaremos una muestra de sangre de su brazo de aproximadamente 3 ml (una cucharada) para obtener el material hereditario con el que se harán las pruebas de laboratorio.

**Posibles riesgos y molestias:** Los riesgos y molestias por su participación en el estudio podrían ser un leve dolor en el momento de tomar la sangre de la vena, y la aparición de un moretón después de la toma. En caso de no obtener material de calidad para la realización de los análisis propuestos se tomará nuevamente la muestra, si ustedes están de acuerdo y lo autorizan.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** El conocimiento del resultado ayudará a informarles de manera más completa acerca de la presencia o ausencia de cambios hereditarios asociados a la enfermedad de su hijo(a) y al riesgo de que el padecimiento se presente en otro hijo(a) en un nuevo embarazo.

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Una vez que se tenga el resultado de los estudios, el médico genetista les informará de la interpretación clínica y se les proporcionará consejo genético en el que se les explique con el mayor detalle posible cuál es la causa de la enfermedad y las posibilidades de que se presente en un nuevo embarazo. Es importante tomar en cuenta que también que las decisiones que tomen a partir de esta información son completamente libres y personales. En todo caso se seguirá dando la atención más adecuada para su hijo(a), y si el médico genetista lo considera necesario, solicitará consulta adicional con algún otro especialista.

**Participación o retiro:** Ustedes conservan el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello afecte la atención que su hijo(a) o ustedes mismos reciben en el IMSS.

**Privacidad y confidencialidad:** El investigador principal asegura que no se les identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial o secreta. El investigador también se compromete a guardar las muestras del material hereditario de manera segura y bajo un código de manera que únicamente los investigadores participantes puedan identificarlas.



Habiendo recibido una explicación completa y satisfactoria de toda la información y procedimientos aquí mencionados, declaramos que:

- Si autorizamos que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
- Si autorizamos que se tome la muestra sólo para este estudio.
- No autorizamos para que se tome la muestra.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrán dirigirse al número telefónico 56 27 69 41 con la Dra. Haydee Rosas Vargas o con la Dra. Ma. Antonieta Araujo Solís de 8:00 a 16:00 hrs. en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, ubicada en el 2o. piso de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Ciudad de México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes podrán dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv@gmail.com

*Olivia Mariana González*  
Nombre y firma del participante  
Madre

*David Vazquez Flores*  
Nombre y firma del participante  
Padre

*Juan Carlos Quirocha*  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  
*Martel*

*Rosalba Tapia Guzmán*  
Nombre, dirección, relación y firma  
Testigo 1  
Sin relación  
Av. Lactu Febela 721 EdH 002

*Julio Alfredo Ocho Ramirez*  
Nombre, dirección, relación y firma  
Testigo 2  
Sin relación  
Chaparral no. 11 colonia  
La Hacienda Capa

## ANEXO 2. ABREVIATURAS

**aCGH** Hibridación Genómica Comparativa basada en microarreglos

**AAIDD** Asociación Americana de Discapacidad Intelectual

**CI** Cociente Intelectual

**CNV** Variante en el Número de Copias.

**DI** Discapacidad Intelectual

**DECIPHER** Base de Datos de desequilibrios cromosómicos y fenotipo en humanos usando recursos de Ensembl.

**FISH** Hibridación *in situ* fluorescente

**ICCG** Colaboración Internacional para la Genómica Clínica

**ISCA** Normas Internacionales para Matrices Citogenómicas

**MLPA** Amplificación de Sondas Dependiente de Ligandos Múltiples

**OMS** Organización Mundial de La Salud

**RM** Retraso Mental

**RGD** Retraso Global del Desarrollo

**SD** Desviación Estándar

**SNPs** Polimorfismos de Solo un Nucleótido

**USCS** Universidad de California Santa Cruz

**RT-PCR** Reacción en la cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

**OMIM** Herencia Mendeliana en hombres en línea

**PUBMED** Publicaciones Médicas

**ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**  
**INTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA SILVESTRE FRENK**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
 Jefatura del Departamento Clínico de Genética Médica

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROTOCOLO**

**“CARACTERIZACIÓN DE LAS ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS  
 CONGÉNITAS EN UNA SERIE DE CASOS CON RETRASO GLOBAL DEL  
 DESARROLLO Y VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNVs) DE  
 LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI, IMSS”**

**1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN**

Folio:	NSS:
Nombre del paciente:	
Edad:	Sexo:
Nombre de la madre:	Edad:
Nombre del padre:	Edad:
<b>DIRECCIÓN:</b>	
Calle:	
Colonia:	Municipio:
Entidad federativa:	CP:
Teléfono:	
Teléfono celular:	

**2. HISTORIA FAMILIAR**

<b>ESTADO DE SALUD DE LOS PROGENITORES.</b>	
Estado de salud de la madre:	Estado de salud del padre:

Antecedentes familiares de alteraciones Morfológicas (M) y/o Discapacidad intelectual (D).		
Sí	No	Especifique parentesco

### 3. ANTECEDENTES PERINATALES.

<b>DATOS AL NACIMIENTO.</b>			
Modo de nacimiento	Parto vaginal		Cesárea (motivo):  Duración de la gestación:
	Sí	No	
Peso al nacer (score z):	Talla al nacer (score z):		
Perímetro cefálico (score z):	Apgar/dificultad respiratoria  / (sí) (no)		
Talla materna (cm):			
Peso materno.	Previo al embarazo:	Al término :	
<b>EXPOSICIÓN GESTACIONAL.</b>		Edad gestacional a	

			la exposición.	
Radiación ionizante	Si	No		Tipo y N° de estudios
Diabetes pregestacional.	Si	No		Resultados de laboratorio:
Diabetes Gestacional	Si	No		Resultados de laboratorio:
Trombosis materna	Si	No		
Uso de drogas	Si	No		Cuáles
Uso de medicamentos	Si	No		Cuáles
Oligohidramnios	Si	No		
Bandas amnióticas	Si	No		
Exposición a agentes biológicos	Si	No		Cuáles:
Otras complicaciones maternas:				
Si se realizaron ultrasonidos obstétricos ¿en alguno se detectó alguna anomalía morfológica?				
Cuáles			Edad gestacional:	

<b>4. VALORACIÓN DEL NEURODESARROLLO.</b>	
---	--

Retraso global del desarrollo	Discapacidad intelectual:
-------------------------------	---------------------------

<b>5. EXPLORACION FISICA</b>				
Peso:	score z:	Talla:	score z:	
Perímetro cefálico:	score z			
<b>Cráneo.</b>				
Microcefalia: Sí	No	Macrocefalia: Sí	No	
Forma del cráneo.	Aspecto de suturas.	Longitud de fontanelas		
<b>Cabello:</b> Implantación general	Implantación Anterior y Posterior	Consistencia anormal Descripción		
<b>Cara:</b> Forma de la cara.		perfil facial		
Frente: Amplia	Estrecha	Otra		
Cejas: Posición	Densidad capilar	Sinofridia		
<b>Ojos.</b>				
Fisuras palpebrales Horizontales	Hacia arriba	Hacia abajo		
Longitud fisura palpebral derecha:		Longitud de fisura palpebral izquierda:		
Distancia intercantal interna: Desviaciones estándar	Distancia interpupilar: Desviaciones estándar:	Distancia intercantal externa: Desviaciones estándar:		
Epicanto	Aspecto del iris			
Pestañas: Longitud	Densidad capilar	Distiquiasis	Sí	No

Puente nasal: amplio	deprimido	prominente	alto
<b>Nariz. Forma</b>			
Base:	Punta	Alas nasales:	Narinas: Columnela:
<b>Boca</b>			
Longitud:	Labios: posición	grosor	
Filtrum:	Borde Bermellón:	Hendido:	
<b>Cavidad oral</b>			
Paladar: Alto	Angosto	Hendido:	
Dientes: Número de piezas	forma	posición	esmalte
Lengua: Tamaño y posición	Aspecto	Lobulación	
Oclusión dental:			
mucosa oral, frenillos, borde alveolar			
<b>Maxilar</b> Hipoplasia mediofacial			
<b>Mandíbula</b> Micrognatia	Retrognatia	Prognatismo	Mentón
<b>Orejas:</b>			
Implantación	Rotación	Longitud desviación estándar	
Fosetas Surcos	Apéndices auriculares	Fístulas:	
Microtias tipo:			

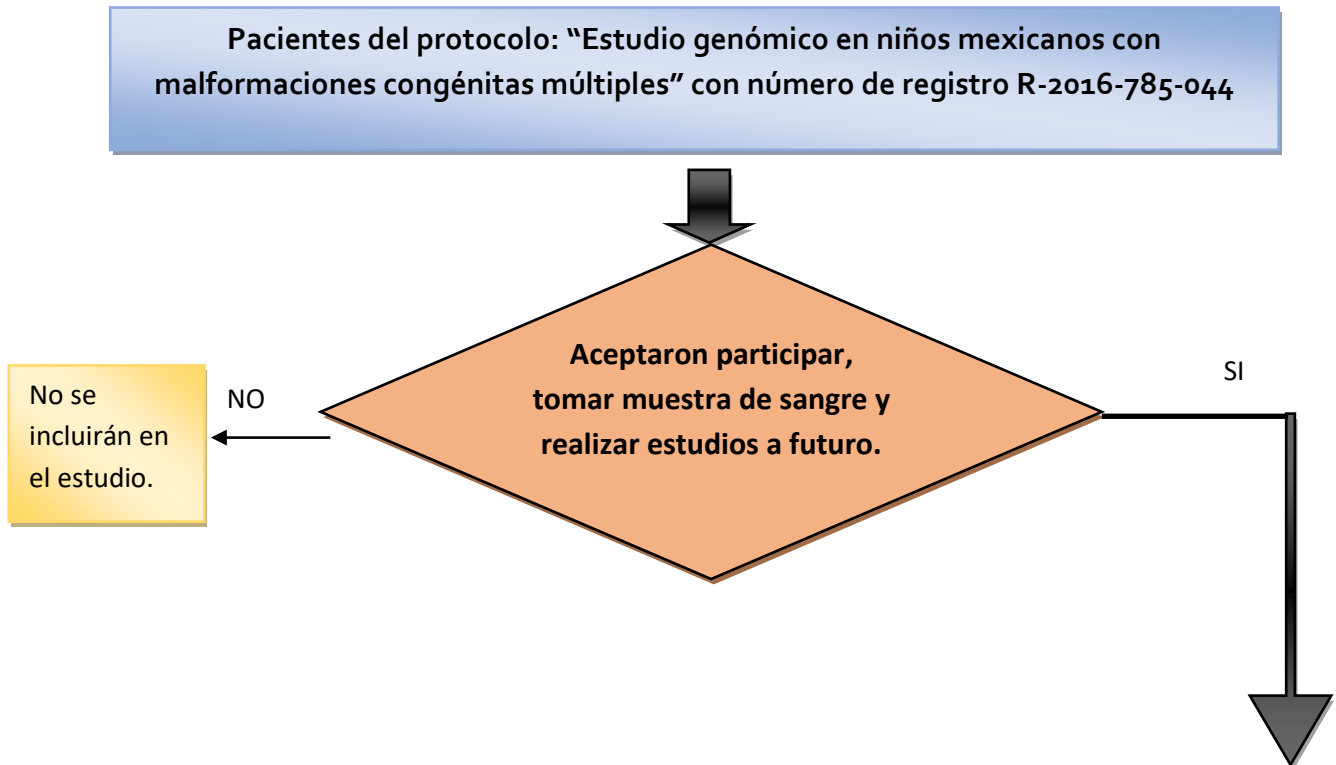
Hélix	Antihélix	Trago y antitrigo	
Concha		Conducto auditivo externo	
<b>Cuello:</b> Longitud	Piel redundante	Otra alteración:	
<b>Tórax:</b> Forma y simetría		Pezones posición y número	
<b>Abdomen:</b> forma		Pared anterior y cicatriz umbilical	
Visceromegalias			
<b>Genitales externos:</b> Apariencia	mediciones	conducto inguinal.	
<b>Extremidades superiores:</b> Acortamiento: segmento			
Hiperlaxitud articular articulación		Limitación articular articulación	
Cubitus valgus		Otro	
<b>Manos:</b> longitud total	Palma	3º dedo	3ºdedo/total mano
Pliegues palmares		Región tenar	Región hipotenar
Pliegues palmares		Sindactilia (sí) (no) descripción:	Clinodactilia (sí) (no)
Oligodactilia (sí) (no)	Polidactilia (sí)		Mano hendida



	(no)	
	Tipo:	
Primer dedo		
Uñas:		
Defectos de reducción:		
Braquidactilia (si) (no)	Dedos ahusados:	
<b>Extremidades inferiores:</b> Acortamiento: segmento		
Cadera:	Rótulas	
Hiperlaxitud articular (si) (no) Articulación: Puntaje de Beighton:	Limitación articular (si) (no) Articulación:	
Pie derecho. Longitud:	score z:	Pie izquierdo. Longitud: score z:
Pliegues plantares	Sindactilia	Clinodactilia
Oligodactilia	Polidactilia	Pie hendido
Defectos de reducción		
Sobre posición de dedos:	Separación primer y segundo dedos	
Uñas:		
Otros		
<b>Dorso:</b> Escoliosis	Cifosis	Fosetas
<b>Piel:</b>		
Situación del ano.		
Otro:		
Características de las uñas.		

RX Normal Hallazgos
TAC Normal Hallazgos
USG Normal Hallazgos
Estudios neurofisiológicos.
OTRO

## ANEXO 4. FLUJOGRAMA DE METODOLOGÍA



### HC:

- Se revisarán los expedientes clínicos de cada caso específico
- Se tomarán datos personales, evaluación dismorfológica y las CNVs de los tríos reportadas por el médico genetista.
- Se interpretarán las CNVs según su significación clínica (Criterios ISCA): Benigna, Patogénica, de significado incierto.
- Se realizará una descripción de las características clínicas encontradas en los pacientes con las CNVs patogénicas.