



Trabajo Fin de Grado

Bases genéticas y evolución clínica de un paciente
con delección 16p11.2, fenotipo Cornelia y
Síndrome de Klinefelter

*Genetic bases and clinic evolution of a patient with
16p11.2 deletion, Cornelia-like phenotype and
Klinefelter's Syndrome*

Autor

Daniel Nieto Ibáñez

Director/es

Dr. Juan Pié Juste

Dra. Beatriz Puisac Uriol

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Curso 2017/2018

Resumen

Se describe, por primera vez, la evolución clínica durante nueve años de un paciente con síndrome de microdelección 16p11.2 (delección de alrededor de 600kb que afecta a 26 genes) y síndrome de Klinefelter, que debuta perinatalmente cumpliendo los criterios clínicos del Síndrome Cornelia de Lange (SCdL), para, poco a poco, ir dejando atrás este fenotipo, e ir adquiriendo algunas de las manifestaciones típicas de la microdelección 16p11.2. Aunque la genética de la microdelección 16p11.2 es bien conocida, la clínica es extremadamente variable, siendo difícil llegar al diagnóstico por el fenotipo. El paciente presentado sirve para describir un nuevo grupo de manifestaciones del síndrome que semejan a las halladas en el SCdL. El conocimiento de la estructura, función y patología de las proteínas codificadas por los genes delecionados, se ha visto ampliado enormemente en los últimos años, gracias a la disponibilidad de información de bases de datos como NCBI, OMIM, Genecards, Uniprot, Bgee, Hive Biochemistry y DisGeNET. Todo ello, permite empezar a establecer relaciones de causalidad entre genotipo y fenotipo cada vez más ajustadas. En este trabajo se sugiere la posible implicación de los genes *TBX6* y *PPP4C* en la génesis del fenotipo, sobre todo facial, del síndrome de la microdelección 16p11.2. Sus funciones probadas en el desarrollo de la forma corporal y sus conexiones funcionales con los genes causales más importantes del SCdL (*NIPBL* y *HDAC8*) refuerzan esta hipótesis.

Palabras clave: Microdelección 16p11.2, Síndrome Cornelia de Lange, Síndrome de Klinefelter, genotipo, fenotipo

Abstract

This report describes, for the first time, the nine-year long clinical evolution of a patient with Microdeletion Syndrome 16p11.2 (deletion of around 600kb, affecting 26 genes), and Klinefelter Syndrome, which appears during the perinatal period fulfilling the clinical criteria for Cornelia de Lange Syndrome (CdLS), slowly outpacing this phenotype and acquiring the typical manifestations of Microdeletion 16p11.2. Although the genetics of Microdeletion are well-known, symptoms are extremely variable, making it very difficult to get a diagnosis based on the phenotype. The patient in question allows us to describe a new group of manifestations, which are similar to those found in CdLS. Knowledge about their structure, function and pathology of proteins codified by deleted genes has been widely enhanced in recent years, due to the availability of information in databases such as NCBI, OMIM, GeneCards, Uniprot, Bgee, Hive Biochemistry and DisGeNET, all of which permit us to start establishing causal links between genotype-phenotype more and more accurately. In this paper, it is suggested that *TBX6* and *PPP4C* might be involved in the phenotype origin, above all the facial features, in the 16p11.2 Microdeletion syndrome. Their tested functions in the development of the body shape and their functional connections to the two most important genes (*NIPBL* and *HDAC8*) causing CdLS strengthen this hypothesis.

Key words: 16p11.2 microdeletion, Cornelia de Lange Syndrome, Klinefelter Syndrome, genotype, phenotype.

Índice

1. – Introducción	3
1.1.- Síndrome de microdelección-microduplicación 16p11.2	3
a) <i>Bases Genéticas</i>	3
b) <i>Fenotipo</i>	4
1.2.- Síndrome de Cornelia de Lange	5
a) <i>Manifestaciones Clínicas</i>	5
b) <i>Etiología Molecular</i>	5
1.3.- Síndrome de Klinefelter	6
2.- Objetivos	7
3.- Material y Métodos	8
3.1.-Material. Historia Clínica	8
3.2.- Métodos	8
a) <i>Entrevista clínica y exploración</i>	8
b) <i>Criterios de Kline</i>	8
c) <i>Criterios de Gillis</i>	10
d) <i>Bases de Datos Utilizadas (NCBI, OMIM, Genecards, Uniprot, Bgee, Hive Biochemistry, DisGeNET)</i>	10
e) <i>Pruebas Complementarias</i>	11
4.- Resultados	12
4.1.- Historia Clínica	12
4.2.- Entrevista clínica y Exploración	12
4.3.- Bases de Datos Utilizadas (NCBI, OMIM, Genecards, Uniprot, Bgee, Hive Biochemistry, DisGeNET)	17
4.4.- Pruebas Complementarias	23
5.- Discusión	24
5.1.- Evolución Clínica	24
5.2.- Comparación con otros pacientes con la delección 16p11.2	25
5.3.- Relaciones Genotipo-Fenotipo	27
6.- Conclusiones	31
7.- Bibliografía	32

1.- Introducción

El objeto de este estudio es un paciente que, por su fenotipo característico y alteraciones típicas, fue diagnosticado en su primera infancia del Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL). Sin embargo, el estudio genético posterior resultó negativo para los genes reconocidos como causantes de dicho síndrome, además de mostrar otra alteración, una microdelección en la región 16p11.2, la cual no parecía tener relación con la clínica del SCdL. Además, el cariotipo del paciente fue 47(XXY), compatible con el Síndrome de Klinefelter. La interesante evolución clínica y la excepcional genética del sujeto han motivado, por tanto, este trabajo.

En general, hay síndromes cuya clínica fue descrita en primer lugar, tras lo cual fueron caracterizados genéticamente (como es el caso del SCdL), mientras que, en otros casos, lo primero en ser descubierto fue el cambio genético, y a partir de él, se intentó delimitar la clínica producida (por ejemplo, el síndrome de la microdelección 16p11.2). Este hecho justifica el orden de la exposición en los siguientes apartados.

1-1.- Síndrome de microdelección-microduplicación 16p11.2

Esta anomalía genética produce una alteración en el número de genes de toda una región cromosómica, causando con ello una serie de modificaciones fenotípicas en el sujeto portador. Como se verá, esos cambios son altamente variables y abarcan un amplio espectro de sistemas afectados, por lo que, en estos pacientes, lo más representativo es la genética, que se suele encontrar como consecuencia de un amplio estudio molecular.

a) Bases genéticas⁽¹⁻⁴⁾

En determinadas regiones del material genético humano (ADN) hay unas secuencias de nucleótidos con una cierta debilidad estructural. Son los llamados *Break Point* o puntos de ruptura (BP). En estos puntos está facilitada la aparición de lo que se conoce como *Copy Number Variants* (CNV), las variantes en el número de copias, hecho que puede ocurrir tanto en sentido sumatorio (microduplicaciones) como deletéreo (microdelecciones).

En concreto, en la región 16p11.2 hay descritos hasta 5 BP, siendo lo más característico la aparición de CNVs entre BP4 y BP5. Tanto es así, que la prevalencia del Síndrome de Microdelección 16p11.2 (OMIM #611913) alcanza una prevalencia poblacional del 0,05% (dicho de otro modo, 1 de cada 2.000 individuos son portadores de esta alteración), y alcanzando entre los afectados una penetrancia del 47%. Característicamente, la prevalencia alcanza el 0,7% en pacientes obesos (4). La prevalencia del Síndrome de Microduplicación (OMIM #614671) está descrita como algo menor (en torno al 0,03%). Coincidiendo con la localización de estos BP, hay autores que distinguen distintos grupos en función de la cantidad de material genético afectado:

- **Grupo 1** (con mucho, el más frecuente, y en el que se encuentra nuestro paciente): engloba aproximadamente 600kb, en *chr16* (29,562,000-30,162,000), y afecta a un total de 26 genes.

Por ser la más frecuente, y la que presenta nuestro sujeto, será de la que se hablará posteriormente.

- **Grupos 2a y 2b.** Alteraciones más distales (que corresponderían con CNVs entre BP2-BP3).
- **Grupo 3.** Se trata de una alteración mucho más amplia que incluye (y rebasa) los grupos anteriores.

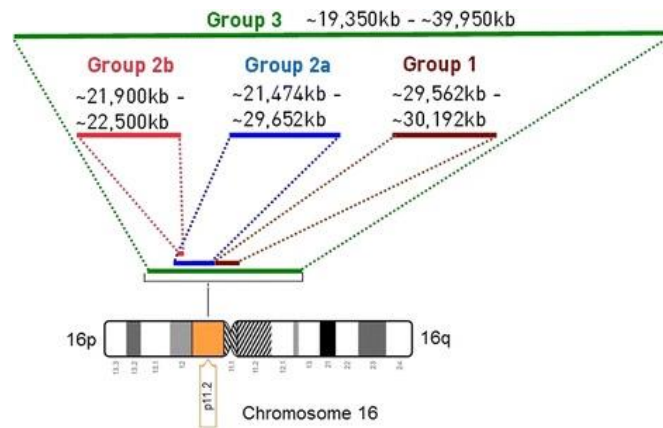


Fig1. Localización exacta de las distintas CNV. (2)

La herencia de la microdelección del grupo 1 (de la que hablaremos durante el resto del estudio) es fundamentalmente *de novo* (en torno al 90%) Además, Duyzend et al(5) que, en los casos heredados, el componente materno es significativamente más importante, dado que en el 89,4% de los pacientes de su estudio, la CNV se encontraba en el haplotipo materno, lo que sugiere que, en el mecanismo de reordenamiento genético, los BP sean más susceptibles de alterar el número de copias procedentes del DNA materno. También es curiosa la asociación de las CNVs en 16p11.2 con otras CNVs, de forma que el 69,5% de los sujetos afectados de la microdelección y el 69% de los afectados de la microduplicación tienen una segunda CNV⁽¹⁾. Este hecho es concordante con el sujeto de este trabajo, que asocia una duplicación en 6p25.2, y una delección 14q11.2, ambas descritas como polimorfismos en la población normal, sin asociar patología. Esta anomalía genética conlleva la pérdida de unas 600kb⁽¹⁾, implicando a 26 genes. La similitud de la delección exacta entre unos pacientes y otros es de alrededor del 90%(3,6) (por ejemplo, en nuestro paciente está exactamente en chr16(29,564,185-30,098,069), por lo que su similitud con la descrita, por ejemplo, por Shinawi et al(6) es del 93%).

b) Fenotipo⁽⁴⁻⁷⁾

La clínica derivada de las CNVs a nivel 16p11.2 es tan variada que resulta extremadamente difícil definir un cuadro que permitiría sospechar su presencia a partir de los signos y síntomas del paciente.

Dentro de la heterogeneidad ante la que nos encontramos, lo más característico son las alteraciones neuropsiquiátricas, en tanto que la del(16p11.2) es causa demostrada de, al menos, el 1% de los casos de autismo. Por su parte, la dup(16p11.2) se relaciona de forma mucho más estrecha con la aparición de esquizofrenia en fases más avanzadas de la vida. Ambas variantes se relacionan tanto con autismo como con esquizofrenia, pero las asociaciones reseñadas son las más potentes.

Curiosamente, la acción de estos genes parece tener una regulación de tipo dosis-dependiente, ya que hay determinados rasgos que aparecen de forma especular en la delección y duplicación. Por ejemplo, esto se cumple respecto al perímetro cefálico (PC), habiéndose demostrado que en la microdelección está aumentado, de forma estadísticamente significativa, respecto a la población general (macrocefalia), mientras que en la duplicación se encuentran valores por debajo de la media poblacional (microcefalia). También se da este fenómeno, de forma muy llamativa en relación al Índice de Masa Corporal (IMC), que puede llegar a estar muy aumentado (adquiriendo relevancia estadística y clínica) en la delección, mientras en la duplicación aparece un morfotipo significativamente más delgado.

También podemos encontrar, en estos pacientes, patologías como disostosis, epilepsia, migrañas o enfermedades por depósito del colágeno (en relación directa con la alteración de un gen concreto). Además, aparecen alteraciones fenotípicas faciales (como narinas antevertidas, alteraciones en el *philtrum*, sinofridia...) **que son tan variables y heterogéneas que, como decimos, no permiten establecer un patrón típico.**

1.2.- Síndrome de Cornelia de Lange

Al contrario que el Síndrome anterior, el SCdL (OMIM #122470 y #30590) presenta una clínica característica (descrita desde 1933) que permite hacer un diagnóstico clínico (a través de las escalas de Gillis y Kline) que posteriormente deberá ser confirmado por medio de técnicas genéticas.

a) Manifestaciones Clínicas⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Aparecen gran variedad de síntomas, entre los que destaca un fenotipo facial muy típico, conformado por la presencia de sinofridia (presente hasta en el 98% de los pacientes), ptosis, pestañas gruesas y largas, orejas gruesas y rotadas posteriormente, puente nasal deprimido, *philtrum* largo, comisura bucal descendida, narinas antevertidas... También aparece retraso mental (siendo el lenguaje el área más afectada, con hasta un 25-30% de pacientes incapaces de hablar), retraso del crecimiento (con una talla media de 156cm para varones y 131 para mujeres)⁽¹⁵⁾, alteraciones en las extremidades (desde clinodactilia o sindactilia hasta focomelia), reflujo gastroesofágico (presente hasta en el 90%), y otras.

b) Etiología Molecular^(12,13,16-18)

La prevalencia estimada del SCdL oscila entre 1/10.000 y 1/30.000 nacimientos, siendo la mayoría de los casos esporádicos, si bien se han reportado algunos casos familiares. La causa es una mutación en ciertos genes (*NIPBL* –el más frecuente-, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* y *HDAC8*), que forman el complejo de las cohesinas. Dicho sistema proteico forma una estructura en forma de anillo que se encarga de establecer y mantener la unión entre las cromátidas hermanas durante la división celular, garantizando, mediante un complejo proceso molecular, el correcto reparto de material genético entre las células hijas. Además, se ha demostrado una correlación genotipo-fenotipo en este síndrome, encontrándose diferencias clínicas en función del gen afectado (siendo *NIPBL* el más grave, *SMC3* el más leve) y del tipo de mutación (siendo más severas las translocaciones y más moderadas las mutaciones de tipo *missense*).

1.3.- Síndrome de Klinefelter⁽¹⁹⁾

Este síndrome fue descrito en pacientes varones con talla alta, ginecomastia, testículos pequeños y azoospermia, encontrándose la causa genética (un cromosoma X extra en un genotipo masculino, quedando el cariotipo como 47XXY, siendo posible la presencia de aún más cromosomas X supernumerarios) en 1959. Presenta una prevalencia de entre 1:500 a 1:1000 varones. Además de los síntomas descritos, estos pacientes presentan un periodo puberal anómalo, con un correcto desarrollo del vello púbico y otros caracteres secundarios, pero sin crecimiento testicular (y aparición de la ginecomastia). La inteligencia suele ser límite, con problemas sobre todo en lenguaje expresivo.

2.- Objetivos

El estudio parte de un paciente diagnosticado perinatalmente de SCdL y molecularmente de síndrome de la deleción 16p11.2 y de síndrome de Klinefelter (47XXY).

Se persiguen los siguientes objetivos:

1. Realizar un estudio longitudinal de las características clínicas del paciente entre el nacimiento y los nueve años de vida, comprobando si los parámetros controlados siguen el desarrollo esperado. Se utilizarán los datos de la historia clínica recogida durante nueve años por la Unidad de Referencia Española del SCdL. Además, se hará una nueva exploración al paciente y se solicitarán las pruebas complementarias pertinentes.

2. Comparar el fenotipo del paciente con el fenotipo de otros pacientes con una microdeleción en la región 11.2 del brazo corto del cromosoma 16 (16p11.2). Se llevará a cabo mediante el estudio sistemático de todos los artículos que describan pacientes con la deleción.

3. Intentar establecer relaciones de causalidad entre los genes delecionados y las manifestaciones clínicas del paciente. Para ello, se consultarán las bases de datos: NCBI, OMIM, Genecards, Uniprot, Bgee, Hive Biochemistry, DisGeNET, a fin de conocer la estructura, función y patología que se asocia a los genes y proteínas afectados por la deleción.

3.- Material y Métodos

3.1.- Material. Historia Clínica

El material de partida fue la Historia Clínica del paciente así como toda la información recogida previamente en sus pruebas genéticas. En la Historia Clínica del paciente están recogidos pormenorizadamente todos los problemas de salud que tiene y ha tenido el sujeto, además de una descripción de tipo HPO (*Human Phenotype Ontology*), también llamado *Deep Phenotyping*, que sirve para describir de forma detallada y estandarizada las anomalías encontradas. También de especial interés para el caso son los test de desarrollo e inteligencia (Brunet-Lézine, Reversal Test, PPVT-III) que se realizó a lo largo de su infancia.

Para la caracterización genética del paciente se habían llevado a cabo una serie de pruebas de laboratorio, además del cariotipo que ya ha sido mencionado y donde se encontró su aneuploidía tipo 47XXY. La Secuenciación de Sanger, que resultó normal para los genes *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* y *HDAC8*. La técnica MLPA demostró que tampoco había CNV del gen *NIPBL* (rasgo que ha sido encontrado en el 2,5% de los pacientes con SCdL). La secuenciación masiva fue también normal. Ya en la realización del CGH-array se encontró una anomalía (además del ya conocido cromosoma X supernumerario), la falta de un fragmento de material genético en la región 16p11.2 y en concreto 16p11.2 (29,564,185-30,098,069). Además, en esa misma prueba se objetivaron dos CNVs más, ambas descritas en población general sana por la *Database of Genomic Variants* como polimorfismos variantes de la normalidad (en concreto, delección 14q11.2 y duplicación 6p25.3).

3.2.- Métodos.

a) Entrevista Clínica y Exploración

Para la comparación de los datos obtenidos en estudios previos, y la obtención de datos nuevos que resultaran de interés a la luz de la nueva información que se conoce acerca de la CNV de la que el sujeto es portador, tuvimos una nueva entrevista con él. A través de una anamnesis detallada, dirigida fundamentalmente hacia los datos que esperábamos obtener y que consideramos útiles, además de una exploración física completa (que incluyó medición de altura, peso y perímetro cefálico, entre otros), recopilamos toda la información necesaria para desarrollar el estudio longitudinal de su desarrollo, así como para confirmar los datos ya recogidos acerca del fenotipo.

Además de eso, y dado que el diagnóstico de SCdL había sido hecho teniendo en cuenta los criterios de Kline y los de Gillis, nos apoyamos en ellos a la hora de estructurar la búsqueda de información:

b) Criterios de Kline

Este autor publicó una tabla en la que se recogían unos criterios clínicos necesarios para establecer el diagnóstico de SCdL, intentando así facilitar la tarea ante la gran diversidad fenotípica que pueden presentar estos pacientes. Para cumplir con los criterios se dan dos posibilidades. En ambas es necesario el criterio craneofacial (sinofridia más al menos tres de los criterios secundarios), más:

- **Primera opción:** cumplir criterios de al menos dos de las categorías siguientes: crecimiento, desarrollo y/o comportamiento.
- **Segunda opción:** cumplir criterios de al menos 3 del resto de categorías, siendo necesario que se cumplan los criterios de al menos una de las siguientes: crecimiento, desarrollo y/o comportamiento.

Categoría	Número	Criterio Principal	Con	Criterio secundario
Craneofacial		Sinofridia (cejas finas y arqueadas)	≥ 3 de	*Pestañas largas. *Nariz pequeña y narinas antevertidas. *Philtrum largo y prominente. *Puente nasal ancho y deprimido. *Mentón pequeño y cuadrado. *Labios finos y comisuras bucales hacia abajo. *Paladar elevado. Diastema dentario
Crecimiento	≥ 2 de	*Peso <P5 según edad. *Longitud o talla <P5 según edad. *PC <P5 según edad		
Desarrollo	≥ 1 de	*Retraso del desarrollo o discapacidad intelectual. *Dificultades de aprendizaje		
Comportamiento	≥ 2 de	*Déficit de atención (con o sin TDAH). *Comportamiento obsesivo-compulsivo. *Ansiedad. *Agresividad. *Autolesiones. *Timidez extrema. *TEA		
Extremidades (una de las tres opciones)		*Defectos de reducción con ausencia de antebrazos.	*Solo	
		*Manos y pies pequeños (<P3) u oligodactilia.	+ ≥ 2 de	*Clinodactilia del 5º dedo. *Línea palmar única. *Extensión limitada de codos.
		*Ninguna de las anteriores.	+ ≥ 3 de	*Primer metacarpiano corto o localización proximal de los pulgares. *Deformidades de los dedos de los pies. *Sindactilia 2-3 en los pies *Escoliosis. * <i>Pectum excavatum</i> . *Displasia o dislocación de caderas.
Neurosensorial/ Piel	≥ 3 de	*Ptosis palpebral. *Malformación del conducto lacrimal o blefaritis. *Miopía ≥ -6D. *Malformaciones oculares mayores o pigmentación peripapilar. *Sordera o hipoacusia.		

		*Epilepsia. *Cutis marmorata. *Hirsutismo *Mamas y/u ombligo pequeño. *Malortación/malformación intestinal		
Otros sistemas	≥ 3 de	*Hernia diafragmática. *RGE *Fisura palatina. *Cardiopatía congénita. *Micropene. *Hipospadias. *Criptorquidia. *Malformaciones renales o del tracto urinario.		

Tabla 1.- Criterios diagnósticos para SCdL (Kline et al 2007)⁽¹²⁾ Tabla adaptada.

c) Criterios de Gillis

Debido a la gran heterogeneidad clínica ya mencionada, y para intentar establecer una diferenciación de los pacientes en función de la gravedad, Gillis et al, editaron una tabla para clasificar a los pacientes en leve, moderado o grave. Nótese que los percentiles de los que se hablan son siempre referidos a las curvas estándar para los pacientes de SCdL.

PARÁMETROS	LEVE	MODERADO	GRAVE
Reducción de las extremidades.	No reducción.	Alteraciones parciales (>2 dedos de cada mano).	Alteraciones graves (≤2 dedos en las manos).
Desarrollo y habilidades cognitivas.	Retraso motor <2 años. Capacidad de habla y comunicación.	Retraso >2 años. Habla y comunicación limitadas.	Retraso psicomotor profundo y/o pérdida significativa de la capacidad de comunicación.
Crecimiento.	>P 75	P25-P75	<P25

Tabla 2.- Criterios de gravedad de Gillis.⁽¹³⁾ Tabla adaptada

d) Bases de Datos

- **NCBI:** (National Centre for Biotechnological Information, sitio web <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>). Utilizado en un principio, para empezar, y localizar correctamente los genes delecionados, se usó esta base de datos del genoma humano, localizando al detalle la CNV y los loci que en ella se afectaban. En esta base de datos se recogen todos genes del genoma humano ordenados según su localización exacta, detallando los nucleótidos que ocupa cada uno.
- **OMIM:** (Online Mendelian Inheritance in the Man, sitio web <https://www.omim.org/>). Usada para el estudio de la función, estructura y codificación de cada gen, ya que contiene una vasta cantidad de información acerca de los genes, en la que se sintetiza, actualizándose regularmente, todo el conocimiento humano al respecto. Se trata de un compendio que recoge los fenotipos y genes humanos con gran cantidad de información y referencias.

- **Genecards:** (sitio web: <http://www.genecards.org/>). Para la obtención de información complementaria a la de la base previa. Se trata de una base que recoge información del genoma, transcriptoma y proteoma humano, también con gran detalle, en el aspecto estructural y funcional de los mismos.
- **Uniprot** (sitio web: <http://www.uniprot.org>). Recoge información acerca de las proteínas codificadas por cada gen y su función, permitiendo encontrar información funcional pero también de la secuencia de aminoácidos que conforma la proteína y la secuencia genética que la codifica.
- **Bgee** (sitio web: <https://bgee.org>). Informa de en qué tejidos se expresa diferencialmente cada gen. En ella, se almacenan datos de los patrones de expresión de los distintos genes en cada tejido y en diferentes animales.
- **Hive Biochemistry** (*High-performance Integrated Virtual Environment*, sitio web: <https://hive.biochemistry.gwu.edu/>). Relaciona cada gen con la patología o patologías con las que ha sido demostrada su asociación. Es una plataforma bioinformática que reproduce de forma virtual la función de cada proteína, permitiendo, con gran potencia, incluso predecir mediante modelos bioinformáticos los resultados de una mutación en un gen.
- **DisGeNET** (*Disease-Gene Association*, sitio web: <http://www.disgenet.org>). Presenta un contenido complementario de la anterior. Es una plataforma que recoge enormes cantidades de información acerca de la asociación entre enfermedades humanas y genes, además de tener una serie de herramientas que facilitan su búsqueda.

e) Pruebas complementarias

A fin de explorar las manifestaciones propias de la delección 16p11.2, se han realizado las siguientes pruebas complementarias.

Radiografía de Columna Vertebral

Con la finalidad de comprobar si presenta datos que aproximen sus características clínicas a las esperables por la delección, se solicitó al Servicio de Radiología del HCU Lozano Blesa la realización de una radiografía de columna vertebral dorsal y lumbar, en proyección antero-posterior y lateral, con el paciente en bipedestación.

Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

Con el fin de establecer una comparativa con los resultados obtenidos por el propio paciente en momentos previos, así como con los pacientes de otros autores que han estudiado y caracterizado, el Servicio de Psicología y Psiquiatría Infantil del HCU Lozano Blesa de Zaragoza aplicó al paciente este test (WASI).

Analítica sanguínea y de orina.

Según el estándar aplicado por el HCU Lozano Blesa en este tipo de pacientes, se llevó a cabo una analítica sanguínea completa, incluyendo hemograma completo, bioquímica, estudio de inmunidad, hormonal, marcadores proteicos, hemostasia y coagulación, proteinograma, y estudio básico de orina.

4.- Resultados

4.1.- Historia Clínica

De la revisión de la HC del paciente, además de la información antropométrica evolutiva del paciente (ver tabla 3), obtuvimos datos acerca de sus diferentes patologías. Entre ellas destaca la presencia de:

- **Insuficiencia tricuspídea** congénita, en control por el Servicio de Cardiología.
- **Infecciones de repetición**, sobre todo del Tracto Urinario. En una gammagrafía renal se puso de manifiesto la presencia de una cicatriz cortical derecha secundaria a una pielonefritis.
- **Reflujo Gastroesofágico patológico**, objetivado mediante pHmetría, que actualmente continúa con tratamiento farmacológico.
- **Alteraciones visuales**, tanto hipermetropía (de 5 dioptrías) como astigmatismo.
- **Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad**, diagnosticado en su primera infancia, pero que ya ha remitido.
- Además, al paciente se le han realizado ecografías abdominales, Potenciales Evocados Auditivos (PEAs) y estudio de la Hormona del Crecimiento (GH), con resultados en ambos casos, normales.

4.2.- Entrevista Clínica y Exploración

Toda la información recogida durante la entrevista con el paciente así como su exploración se expone ordenada y detalladamente en las tablas 3 a 6, y la figura dos (que recoge las fotografías tomadas al paciente en este estudio y en un momento previo) Así, en la tabla 3 recogemos las medidas antropométricas obtenidas a lo largo de todo el estudio del paciente, como en el curso de nuestra propia exploración. La figura dos muestra las fotografías tomadas al paciente durante la exploración.

Edad	Peso (kg)	Peso (P)	Talla (cm)	Talla (P)	PC (cm)	PC (P)
RN	2.380	P2	45	P<1	34	P51
2 años	9.240	P<3	78	P<3	48.2	P40
3 años	13.400	P15	91	P2	50	P35
4 años	14.700	P10	97.2	P3	50	P30
6 años	22.900	P50	114.5	P25	51.6	P80
7 años	27.500	P50	122.6	P50	52.4	P50
8 años	31.900	P75	129.6	P50	52.5	P50
9 años	33.100	P50	133.5	P50	51.8	P40
9 ^{8/12} años (Actual)	34.400	P50	139.3	P50	53.1	P50

Tabla 3.-Datos antropométricos recogidos a lo largo de la vida del paciente. RN: Recién nacido. P: percentil. PC: Perímetro Cefálico. El concepto "talla" engloba la longitud, en las primeras mediciones. Elaboración propia

Además de lo recogido en la tabla 3, en nuestra exploración física obtuvimos mucha más información, respecto a otras medidas antropométricas y también de su fenotipo facial, orientado a la clínica típica de SCdL y de la del16p11.2. Se presenta de forma resumida en las tablas 4 a 7, si bien cabe destacar que nos encontramos ante un paciente con un cierto hábito ginecoide, con fenotipo muy levemente dismórfico, en el que se aprecia una ligera sinofridia, vello en región supralabial, paladar alto

no ojival, retrognatia y narinas levemente antevertidas. De la tabla 4 se desprende que el paciente presenta un tamaño pequeño de manos y pies, de forma simétrica (tiene una braquidactilia compensada en el contexto de una mano pequeña). También es relevante que, en el test de Adams se apreció una cierta supradesnivelación de la escápula derecha, signo de incipiente escoliosis, con pliegues glúteos y poplíteos simétricos, y pies ligeramente en valgo. En la auscultación cardiopulmonar se percibe un soplo II/IV, diastólico, correspondiente a su insuficiencia mitral.

Región		Medida (cm)	Percentil
Manos (bilateral)	Longitud total	12.5	P<3
	Palma	7.2	P<3
	Tercer dedo	5.3	P<3
Pies		18.5	P<3
Orejas		5.2	P10
Perímetro torácico		64	P50-75
Distancia intermamilar		12.5	P5
Longitud de segmentos corporales	Inferior	71.5	
	Superior	67.8	
	Ratio	0.94	P50 (N=1)

Tabla 4 .Otros datos antropomórficos recogidos. Elaboración propia.

En la siguiente tabla se recoge la comparación de los criterios clínicos que cumplía el paciente al nacimiento, y los que cumple en la actualidad.

Criterios de Kline para el Diagnóstico Clínico de SCdL		
	Recién Nacido	Estudio actual
Alteraciones Craneofaciales		
Sinofridia	++	+
Pestañas largas	+++	++
Nariz pequeña con narinas antevertidas	+/-	+/-
Philtrum largo y prominente	++	+
Puente nasal ancho y deprimido	+	-
Mentón pequeño y cuadrado	-	+
Labios finos y comisuras bucales hacia abajo	+	-
Paladar elevado, diastema dentario	-	++
Alteraciones del Desarrollo		
Retraso psicomotor o discapacidad intelectual	+	-
Dificultad en el aprendizaje	+	+
Alteraciones del Crecimiento		
Peso <P5 según la edad	-	-
Longitud o talla <P5 según la edad	-	-
Perímetro cefálico <P5 según la edad	-	-
Alteraciones en el Comportamiento		
Déficit de atención y/o Hiperactividad	+	-
Comportamiento obsesivo-compulsivo	-	-
Ansiedad	++	+
Agresividad	-	-
Comportamiento autolesivo	-	-
Timidez extrema	-	-
Rasgos autistas (TEA)	-	-

Alteraciones en Extremidades		
Defectos de reducción con ausencia de antebrazos	-	-
Manos y/o pies pequeños (<P3) u oligodactilia	-	++
Clinodactilia del 5º dedo (bilateral)	+	-
Línea palmar única	-	-
Extensión limitada de codos	-	-
1º Metacarpiano corto / localización proximal de pulgares	-	-
Deformidades de los dedos de los pies	-	-
Sindactilia 2-3 en pies	-	-
Escoliosis	-	+/-
Pectum excavatum	-	-
Displasia o dislocación de caderas	-	-
Alteraciones Neurosensoriales o de la Piel		
Ptosis palpebral	++	+/-
Malformación del conducto lacrimal o blefaritis	-	-
Miopía mayor que -6D	-	-
Malformaciones oculares o pigmentación peripapilar	-	-
Sordera o hipoacusia	-	-
Epilepsia	+	+
Cutis marmorata	-	-
Hirsutismo generalizado	++	+
Mamas y/u ombligo pequeño	+	-
Malrotación/malformación intestinal	-	-
Alteraciones en Otros Sistemas		
Hernia diafragmática	-	-
Reflujo gastroesofágico	+++	+++
Fisura Palatina	-	-
Defectos Cardiacos Congénitos	+	+
Micropene	-	-
Hipospadias	-	-
Criptorquidia	-	-
Malformaciones renales o del tracto urinario	-	-

Tabla 5 .Rasgos fenotípicos recogidos según los criterios de Kline. Comparación de la clínica actual con la recogida al nacimiento. Elaboración propia.

Al igual que con los criterios de Kline, en la siguiente tabla se establece una comparación con los criterios de Gillis

PARÁMETROS	LEVE	MODERADO	GRAVE
Reducción de las extremidades.	<u>No reducción.</u>	Alteraciones parciales (>2 dedos de cada mano).	Alteraciones graves (≤ 2 dedos en las manos).
Desarrollo y habilidades cognitivas.	<u>Retraso motor <2 años.</u> <u>Capacidad de habla y comunicación.</u>	Retraso >2 años. Habla y comunicación limitadas.	Retraso psicomotor profundo y/o pérdida significativa de la capacidad de comunicación.
Crecimiento.	<u>>P 75</u>	<u>P25-P75</u>	<P25

Tabla 6.-.Criterios de gravedad de Gillis para el SCdL. Marcados en rojo la categoría en la que entraría el paciente en base a la exploración realizada. Subrayada la categoría en la que se incluyó al nacimiento.

En la siguiente, la comparación se basa en rasgos fenotípicos típicos de la delección.

Grupo	Alteración	Previo	Actual
Perinatal	Peso al nacimiento	2380	
	Dificultades en la alimentación	-	
	Comorbilidad	Ictericia/ hipotonía	
Neurosensorial	Alteraciones auditivas	-	-
	Alteraciones de la acomodación	++	+++
	Convulsiones	+	+
	Imágenes cerebrales anormales	-	-
Desarrollo	Crecimiento en talla	45cm	139,3cm
	Percentil talla	<P1	P50
	Desarrollo del peso	2380gr	34,4Kg
Neuropsiquiátricas	Percentil peso	P2	P50
	Perímetro cefálico	34cm	53,1cm
	Percentil PC	P51	P50
	Macrocefalia	-	-
	Retraso motor	+	-
	Retraso en el lenguaje y discapacidad intelectual	++	+
	Autismo	-	-
	Problemas de comportamiento (TDAH)	+	-
Dismorfismo facial	Micrognatia	-	-
	Hipertelorismo	-	-
	Frente ancha	-	-
	Cara aplanada	-	-
	Paladar arqueado y alto	-	++
	Puente nasal ancho y corto	+	-
	Philtrum plano	-	-
	Fisura palatina	-	-
	Mentón cuadrado	-	-
Otros sistemas	Hernia diafragmática	-	-
	Reflujo Gastroesofágico	+++	+++
	Cardiopatía congénita	+	+
	Hipospadias	-	-
	Fimosis	-	-
	Riñón displásico	-	-
	Estenosis pilórica	-	-
Patologías asociadas	Obesidad	-	-
	Disostosis	-	+
	TEA	+	-
	Migraña/epilepsia	+	+

Tabla 7-.Rasgos fenotípicos comparativos, típicos de la del16p11.2. Elaboración propia.



Fig 2.- Fotografías tomadas al paciente para la comparación del fenotipo. 1, 2 y 3 tomadas con 7 años (1: rostro de frente; 2: rostro de perfil; 3: manos). A, B y C tomadas en el estudio actual, con 9 años y 10 meses (A: rostro de frente; B: rostro de perfil; C: manos).

4.3.- Bases de datos

A fin de comprender mejor la evolución clínica del paciente, se ha realizado un exhaustivo estudio de todos y cada uno de los genes deleccionados (pertenecientes a la región 16p11.2). Esto es la base para poder establecer hipótesis de relaciones genotipo-fenotipo, es decir, para intentar explicar la patogénesis de las alteraciones observadas en el paciente.

Para esto se ha hecho una intensa consulta de todas las bases de datos mencionadas en el apartado 3.2.B, en las que se almacena una descomunal cantidad de información acerca del genoma humano, del proteoma, transcriptoma... Se hace necesario tener en cuenta que estas bases de datos se actualizan día a día con los más punteros avances que se realizan en el conocimiento científico en todo el mundo. Dicho de otro modo, la información que se va a presentar supone un compendio de datos de la más rigurosa actualidad en el momento del estudio. Esta constante actualización permite que se vayan desarrollando hipótesis y teorías en base a relaciones que se pueden establecer al ir descubriendo datos, conexiones entre genes, funciones, etc. Por esto mismo, en el futuro se podrá profundizar mucho más de lo que se hace en el presente trabajo, y de forma más sencilla que hoy en día.

La tabla 8 recoge toda la información recabada acerca de los 26 genes deleccionados en nuestro paciente. Para su realización, en primer lugar, comprobamos en la base del genoma humano NCBI cuáles eran los genes deleccionados según la información del CGH-array, estableciendo la lista definitiva de los genes a estudio. En esta base se encuentra desarrollado todo el genoma humano tal y como se conoce hoy en día. De la base Uniprot se extrajeron las proteínas codificadas por cada gen, y de Bgee los tejidos donde éstas se expresan. Esto resulta interesante a la hora de razonar en qué tejidos debería haber alteraciones de forma mayoritaria por la alteración o supresión de la función de la proteína en cuestión. OMIM y Genecards han aportado información útil en cuanto a la función de cada proteína, datos básicos para poder establecer cualquier relación, además de ser la información que más precisa de ser actualizada, ya que continuamente se descubren funciones para proteínas. Por su parte, de HIVE Biochemistry y DisGeNET hemos recabado la información referente a las patologías con las que se ha demostrado asociación, de forma más o menos directa, generando así otra buena base para formular hipótesis.

Por tanto, se presenta en la tabla 8 un compacto resumen de toda esta información, que permite de forma rápida entender todo lo antes descrito y establecer comparaciones entre genes de forma más visual y sencilla que si se presentara de forma redactada.

Nº	Gen	Proteína	Localización	Expresión mayoritaria	Función	OMIM	Patología
1	SPN	Sialoforina o leucosialina (CD43)	Membrana	Timo, linfocitos T, neutrófilos y células plasmáticas	Es una de las principales sialoproteínas de timocitos y linfocitos T. Interviene en las características físico-químicas de la membrana, incluyendo la unión a selectinas, accesibilidad a numerosas cadenas de proteoglicanos, y una regulación negativa de la respuesta inmune adaptativa.	182160	Wiskott-Aldrich (en este síndrome, CD43 aparece netamente disminuido, por una alteración en la función de los linfocitos T, que resulta en una defectuosa interacción con la proteína ICAM1), ciertos síndromes de inmunodeficiencia, leucemia monocítica aleucémica
2	QPRT	Quinolinato fosforribosil-transferasa	Citosol y región extracelular	Hígado, suprarrenales y riñón	Relacionada con el catabolismo del ácido quinólico. El quinolato es un intermediario del metabolismo del NAD, además de ser una potente endotoxina por estimulación de los receptores NMDA. Niveles elevados del mismo se relacionan con enfermedades neurodegenerativas.	606248	Trastornos neurodegenerativos como epilepsia, Alzheimer y Huntington
3	C16orf54 (protein transmembrana)	Proteína transmembrana C16orf54	Membrana	No encontrado.	Aumento de la fosforilación gamma-H2AX	No encontrado	No patología encontrada
4	MAZ	Proteína dedo de zinc asociada a myc	Núcleo (en el cerebro de pacientes de Alzheimer se presentan placas)	Cerebro, esófago, testículos	Es un factor de transcripción, tanto de iniciación como de terminación. También regula la expresión de proteínas amiloides estimuladas por inflamación.	600999	Es un protooncogen que se asocia fundamentalmente a cáncer de mama y progresión a metástasis de cánceres. También en relación con la amiloidosis.
5	PRRT2	Proteína transmembrana 2 rica en prolina	Membrana plasmática	Cerebro, esófago, testículos	Interacciona con el dominio SH3 de SNAP25, interviniendo en las sinapsis	614386	Causa de coreoatetosis paroxística cinetogénica, convulsiones infantiles familiares con coreoatetosis paroxística y crisis benignas infantiles familiares.
6	C16orf53	Proteína rica en glutamato asociada a PAXIP1	Núcleo (en el cerebro de pacientes de Alzheimer se presentan)	Ubicua	Participa en la activación epigenética de la transcripción, junto con la metiltransferasa de histonas MLL2/MLL3. También puede actuar independientemente de ese complejo, en asociación con PAXIP1:PTIP, en	612033	No patología encontrada

			placas)		la reparación de DNA. Además, participa en el estímulo a la transcripción de receptores de estrógenos, y también de progresión del ciclo celular (G1/S) estimulada por estos receptores.		
7	MVP	Major Vault Protein	Núcleo y región perinuclear	Mayoría de los tejidos, sobre todo epitelios secretores y excretores, así como expuestos a xenobióticos (bronquios, intestinos). Se sobreexpresa en cánceres multiresistentes .	Necesaria para la estructura de las "vault" (estructuras con varias subunidades que sirven como estructura para la transducción de señales). Participa en el transporte núcleo-citoplasmático, regula a la baja la activación de JAK (mediada por STAT-1) y la actividad de SRC a través de MAP-quinasas.	605088	Relacionado con la Enfermedad de Alzheimer y trastornos hematológicos (leucemia mielocítica aguda, mieloma...)
8	CDIPT	Diacilglicerol -inositol-3-fosfatidiltransferasa	Membranas del retículo endoplasmático, del aparato de Golgi, y plasmática	Ampliamente expresado, sobre todo en hígado y músculo esquelético.	Cataliza la síntesis de fosfatidil-inositol, y el intercambio de esta sustancia con inositol. A través de estos mecanismos, impide el acúmulo excesivo de fosfatidil-inositol (un segundo mensajero de las vías de receptores acoplados a proteínas G o a tirosín kinasas, implicados en mitogénesis, metabolismo del calcio y activación de la proteína-kinasa C).	605893	Se ha demostrado una muy ligera asociación con la carcinogénesis
9	LOC440356	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado	No encontrado.
10	SEZ6L2	Proteína SEZ6-like (seizure8-like protein)(Brain-specific receptor-like protein A)	Retículo endoplasmático y membrana plasmática	Se ha visto sobreexpresado en la mayoría de las líneas de neoplasias pulmonares	Interviene en la plasticidad y maduración neuronal, contribuyendo a la función del retículo endoplasmático.	616667	Puede servir de marcador pronóstico en el cáncer de pulmón. Se encuentra en una región que se cree candidata a estar relacionada con el TEA, pero no está demostrado.
11	ASPHD1	Aspartate	Citosol, núcleo	Sistema	Tiene acción dioxigenasa	No	No patología encontrada

		Beta-Hydroxylase Domain Containing 1		nervioso sobre todo		encontrado	
12	KCTD13	Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 13	Núcleo	Ampliamente expresado.	Es un adaptador sustrato-específico de BCR, un complejo ubiquitin-proteín ligasa relacionado con el citoesqueleto, que ubiquitina RHOA (será degradada en el proteasoma), con lo que regula la actina del citoesqueleto y la migración celular.	608947	Aparece en la vía de señalización del dolor neuropático en las neuronas del asta posterior de la médula
13	TMEM219	Insulin-like growth factor-binding protein 3 receptor	Membrana	Ampliamente expresado, salvo en cánceres de próstata y mama.	Receptor de muerte celular dependiente de IGFBP3, produce la apoptosis celular mediado por la caspasa 8	No encontrado	Débil relación con la aparición de asma y cáncer de próstata y mama.
14	TAOK-2	Serina/treonina proteín-kinasa	Núcleo	Grasa, testículos, bazo, pulmón, cerebro....	La isoforma 1 participa en cambios morfológicos de la apoptosis en relación con daño del DNA por la vía de las MAPK (contracción celular, formación de vesículas membranosas, etc.). La isoforma 2 participa en la endocitosis del PDCH8 (protocadherina 8). En general, participa en la señalización intracelular, organización de microtúbulos y apoptosis.	613199	Hay relaciones con autismo, ciertos tipos de cáncer, e incluso demencia
15	HIRIP3	HIRA interacting protein	Núcleo	Se expresa de forma ubicua, la isoforma 1 sobre todo en músculo esquelético, la 2 sobre todo en hígado y corazón.	Participa en la función de la cromatina y el metabolismo de las histonas. EL gen HIRA codifica una histona chaperona, asociada a la formación de heterocromatina en células senescentes.	603365	No HIRIP3 directamente, pero a través HIRA se relaciona con algunos síndromes de haploinsuficiencia como el DiGeorge o el Velocardiofacial.
16	INO80E	Subunidad E del complejo INO80	Núcleo	Testículos, estómago, esófago...	Regula el INO80, un remodelador de cromatina que se asocia con la regulación de la transcripción, la replicación del ADN y su	610169	Para el complejo INO80 (compuesto, entre otros, por INO80E) se han establecido relaciones con

17	DOC2A	Double C2-like domain-containing protein alpha	Lisosomas	Fundamentalmente cerebro (sobre todo córtex frontal, lóbulo frontal derecho, cingulus anterior). También testículos.	reparación. También se le relaciona con la desubiquitinización. Sensor de calcio que regula la unión de vesículas con membranas, uniendo calcio y fosfolípidos. Se le relaciona con la liberación de neurotransmisores en relación con UNC13A, o de forma espontánea sin potencial de acción, además de en exocitosis en células cebadas.	604567	discapacidad intelectual, crisis y microcefalia primaria. Del SNC y comportamiento: autismo, esquizofrenia, narcolepsia, neoplasia de ovario, carcinoma de células transicionales.
18	C16orf92	Proteína C16orf92 sin caracterizar	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado	No encontrado.
19	FAM57B	FAM57B	Aparato de Golgi (isoforma 1) y Retículo endoplasmático (2)	Testículos, cerebro, cerebelo	Biosíntesis de ceramidas y diferenciación negativa de adipocitos.	615175	Se ha encontrado mutado en algunos cánceres como colon, piel y pulmón
20	ALDOA	Fructosa-bifosfato aldolasa A	Alrededor de la línea M, entre las bandas I, a ambos lados de la línea Z	Músculo (la forma B en hígado y la C en cerebro)	Glucólisis y gluconeogénesis (también puede que participe en señalización intracelular). Transforma la D-fructosa 1,6-bifosfato en fosfato de glicerina más D-gliceraldehido-3-fosfato	103850	Enfermedad de depósito de glucógeno 12 (GSD12) , que causa aumento de glucógeno hepático, anemia hemolítica, intolerancia al ejercicio con rabdomiolisis, y anemia hemolítica aislada.
21	PPP4C	Serina/treonina proteína-fosfatasa 4 (subunidad catalítica)	Citoesqueleto, núcleo.	Sangre	Organización de los microtúbulos en los centrosomas, maduración de espliceosoma (complejo formado por 5 subunidades, encargado de eliminar intrones en la transcripción –splicing-), también snRNPs, apoptosis, reparación del ADN, señalización del TNF- α , migración celular. El complejo PPP4C-PPP4R1 desfosforila HDAC3.	602035	Se relaciona con el autismo, pero también con la aparición de metástasis y progresión en neoplasias, y con cáncer de páncreas, gliomas...
22	TBX6	Factor de transcripción T-box TBX6	Núcleo	En el feto (somitas, espina posterior, discos	Determinación de la diferenciación de las células madre axiales (neurales Vs mesodérmicas, por regulación a la baja del	602427	Disostosis espondilocostal 5 (SDCO5) ; enanismo, fusiones vertebrales, hemivértebras, fusión de costillas

				intervertebrales y testículos) y adulto (testículos, riñón, pulmón, músculo y timo)	potenciador N1 de SOX2), y en la determinación del eje izquierda-derecha.		posteriores...). Hemivértebra congénita
23	YPEL3	Proteína yippee-like 3	Núcleo	Muy ampliamente (sobre todo sangre, cerebelo y cerebro)	Proliferación y apoptosis en precursores mieloides	609724	Ligera asociación con una regulación baja en cáncer de pulmón, colon y ovario
24	GDPD3	Lisofosfolipasa D (glycerophosphodiester phosphodiesterase domain-containing protein3)	Retículo endoplasmático, membrana	Tubo digestivo.	Hidroliza lisoglicerofosfolípidos para producir ácido lisofosfatídico y aminoácidos.	616318	Lipoidosis
25	MAPK3	Mitogen-Activated Protein kinasa 3	Núcleo, citoplasma	Ubicuo, notable en ciertas zonas del encéfalo y mucosa digestiva	Serín/treonin kinasa que participa en la vía de las MAP kinasas. Puede producir crecimiento celular (progresión del ciclo celular), adhesión, supervivencia y diferenciación. Inicio y regulación de la mitosis y meiosis. Participa en numerosos procesos biológicos	601795	Relacionado con algunos cánceres (vejiga, piel, pulmón...), pero también con la esquizofrenia y la depresión.
26	LOC100271831	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado.	No encontrado	No encontrado.

Tabla 8.-Información recogida de las distintas bases de datos sobre todos los genes mutados en el probando. Nótese que hay genes muy poco conocidos aún de los que no se ha podido obtener información relevante. Respecto a la patología relacionada, aquellas enfermedades causadas directamente por el gen en cuestión se remarcen en rojo y subrayadas. Con el resto se han encontrado asociaciones más o menos fuertes, sin ser causa

4.4.- Pruebas complementarias

Radiografía de tórax.

En la radiografía simple de columna dorsal y lumbar realizada (ver anexo) nos encontramos con una buena alineación posterior de cuerpos vertebrales, con aparente conservación de cuerpos vertebrales y un déficit de fusión en el segmento posterior de L5. Este hecho es compatible con una forma leve de disostosis.

Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

Los resultados obtenidos son:

- Comprensión verbal: Percentil 24.
- Razonamiento Perceptivo: Percentil 27.
- Memoria de trabajo: Percentil 48.
- Velocidad de procesamiento: Percentil 75.
- CI TOTAL: 93 (Percentil 32).

Esto quiere decir que, si lo comparamos con el grupo control de niños de su edad, la capacidad intelectual total se sitúa en el rango medio, al igual que el razonamiento perceptivo y la memoria de trabajo; la capacidad de comprensión verbal se enmarca en el rango normal-bajo, y la velocidad de procesamiento, en cambio, en el normal-alto.

Análítica sanguínea y de orina.

En estudios previos nos había llamado la atención un ligero descenso de los niveles de IgA (18.6mg/dL, siendo el rango normal [15-252]) acompañado de un discreto descenso de las gammaglobulinas totales (8.9% del total de las proteínas, siendo el rango normal [10.5-19]) y una también moderada leucopenia ($5.200/\text{mm}^3$, yendo el rango de 6.000 a 17.000) con neutropenia (24.3% de los leucocitos, siendo lo normal [40-75%]). También resaltaba una ferritina sérica de 7ng/mL (normal [15-150]), sin repercusión llamativa sobre el hemograma (Hemoglobina de 11.7g/dL [10.7-13.1], hematocrito de 34.7% [35-42%]). Por último, y como es esperado dado su cariotipo Klinefelter, nos encontramos niveles bajos de androstenediona ($<0.3\text{ng/mL}$ [0.4-2.6]), testosterona total ($<0.2\text{ng/mL}$) y dihidroepiandrosterona ($<150\text{ng/mL}$, normal [800-5600ng/mL]).

5.- Discusión

Este estudio parte de un paciente diagnosticado en el período perinatal de Síndrome Cornelia de Lange (SCdL). La valoración se realizó siguiendo los criterios clínicos de Gillis y de Kline, pero el análisis molecular no encontró alteración en ninguno de los genes causales del síndrome. Mediante las pruebas realizadas, sí se detectó un cariotipo 47 XXY compatible con el Síndrome de Klinefelter. Además, se puso de manifiesto, mediante CGH-array, una microdelección en la región 11.2 del brazo corto del cromosoma 16 (16p11.2). Hasta el momento, no se ha descrito ningún caso de paciente de espectro Cornelia con este genotipo. Actualmente, el paciente tiene 9 años y 8 meses. En este trabajo se pretende describir las características clínicas del paciente a lo largo del tiempo. Además, mediante la información actualizada de diversas bases de datos, se quiere conocer la influencia de los genes delecionados sobre el fenotipo evolutivo del paciente. La actualización constante de estas bases de datos y las últimas exploraciones clínicas, permiten profundizar en la etiopatogenia del paciente realizando novedosas comparaciones genotipo- fenotipo.

5.1.- Evolución Clínica del Paciente

Se parte de un paciente con clínica perinatal típica del SCdL (Tabla 5) que evoluciona de forma peculiar y diferente a la esperada. A lo largo de sus 9 años de vida, va dejando atrás el fenotipo Cornelia, aunque a día de hoy todavía mantiene una cierta impronta, y va adquiriendo algunos de los rasgos típicos de la microdelección 16p11.2, e incluso del Síndrome de Klinefelter. A continuación describimos con más detalle estos cambios.

En la actualidad y aunque con menor intensidad, el paciente sigue presentando algunos de los rasgos típicos que tenía en su nacimiento, como la sinofridia, las pestañas notablemente largas, y la nariz ligeramente pequeña con narinas algo antevertidas. Además de estos rasgos, que se han ido suavizando, hay otros que han desaparecido al completo, como los labios finos con comisuras bucales hacia abajo, o la presencia de un puente nasal ancho y deprimido. En sentido contrario, se ha documentado en este estudio la presencia de un paladar elevado y cierto diastema dentario, rasgo que anteriormente no aparecía y que es típico del SCdL. En general, la evolución de su fenotipo facial ha tendido a alejarse del fenotipo Cornelia, hecho que se puede objetivar mediante la escala de Kline, en la que ha pasado de obtener 8 puntos en el apartado de alteraciones craneofaciales a obtener 6.

También en otros ámbitos ha divergido más de lo esperado, siendo quizás lo más llamativo y evidente el crecimiento, puesto que nació por debajo del percentil 3 en talla y peso, manteniéndose así hasta los dos años de edad, pero experimentando una subida importante en percentiles desde entonces hasta alcanzar, en nuestro estudio, el percentil 50 de cada parámetro. Por su lado, el perímetro cefálico se ha mantenido en torno al percentil 50 desde el nacimiento. La evolución de las extremidades también es extremadamente interesante. En anteriores exploraciones se objetivó una ligera clinodactilia bilateral del quinto dedo de la mano, que a día de hoy ha desaparecido completamente. Sin embargo, el

crecimiento relativo de manos y pies ha sido muy bajo, y su tamaño se encuentra por debajo del percentil tres (tanto pies como manos, y dentro de éstas, tanto palma como dedos). Se trata de unas extremidades armónicamente pequeñas, sin braquidactilia relativa. Por ello, en el apartado de las extremidades, sigue cumpliendo un criterio del SCdL, tanto antes como ahora, aunque no sea el mismo.

En cuanto al desarrollo, el paciente tuvo, anteriormente, un retraso psicomotor marcado (que, de hecho, fue el motivo de consulta inicial), además de dificultades en el aprendizaje. En el estudio presente, persisten ciertas dificultades para aprender, pese a que el retraso psicomotor ya ha sido superado, y el paciente lleva un nivel de escolarización que, con abundante apoyo, es el apropiado para su edad. Tampoco está ya presente el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) que sí aparecía en estudios previos, aunque persiste un cierto estado de ansiedad y miedo generalizado.

Finalmente, también persiste el reflujo gastroesofágico y, como es lógico, la insuficiencia tricuspídea congénita, en tanto que la ptosis palpebral es ahora mucho más leve (casi inexistente), y las mamas y el ombligo han recuperado su tamaño normal. Con todo lo descrito, se ve que el paciente ha pasado de cumplir 17 de los criterios de Kline a cumplir solo 13, y a perder con ello, las condiciones necesarias para ser diagnosticado de síndrome Cornelia de Lange.

Por otro lado, se trata de un niño de 9 años que se va acercando a la edad de la adolescencia, por lo que los rasgos del Síndrome de Klinefelter también empiezan a estar presentes. En este sentido, los testículos no han comenzado su desarrollo (como, por otra parte, corresponde a su edad, si bien es previsible que, debido a su cariotipo 47XXY, no lo hagan en el futuro), pero ya presenta un morfotipo con un cierto hábito ginecoide, típico de estos pacientes.

En definitiva, nuestro estudio muestra, que a lo largo de su evolución, el paciente ha ido alejándose de la clínica típica de Cornelia y acercándose a la esperada por la delección 16p11.2. Esto sugiere la importancia de la edad de diagnóstico, que puede ser determinante a la hora de clasificar estos pacientes. En nuestro caso, si el diagnóstico hubiera sido más tardío, probablemente el paciente no habría sido diagnosticado de Cornelia. Sin duda, es importante continuar el estudio para constatar la evolución clínica. De hecho, se está pendiente de observar la posible aparición de obesidad (descrita entre 10 y 15 años) que suele acompañar a los pacientes con esta microdelección ^(4,21).

5.2.- Comparación con otros pacientes con la delección 16p11.2

Aunque los pacientes con el Síndrome de microdelección 16p11.2 presentan una enorme variabilidad clínica que dificulta su diagnóstico etiológico. La primera pregunta, que cabe hacerse, es si esta delección ha sido asociada con anterioridad al SCdL. Una búsqueda detallada revela que, pese a no haberse publicado ningún caso, sí hay, en la literatura, pacientes con ciertos rasgos Cornelia. Por ejemplo, Bijlsma et al describen, en una serie de 22 pacientes, a uno que presenta un cociente intelectual límite, además de línea de implantación del pelo baja, hipertelorismo, epicanto, ptosis,

punte nasal ancho, philtrum largo, narinas antevertidas, labio superior fino, paladar alto y estrecho, orejas bajas, dedos cortos, y clinodactilia del 5º dedo bilateral. Como se puede ver, presenta varios rasgos comunes con nuestro sujeto. Aunque, en este mismo artículo, también se presentan dos pacientes sin dismorfia facial, y otro con cara plana, manos y pies pequeños y pliegue palmar único⁽²²⁾, que poco tienen que ver con Cornelia. Tomando estos casos de ejemplo, se ve que es muy difícil establecer un fenotipo común en los pacientes con delección 16p11.2. Sin embargo, sí que hay ciertos rasgos que son más prevalentes (Tabla 6). De ellos, el paladar alto es el único que tiene nuestro paciente, mientras que otros como: frente ancha, la cara plana, el hipertelorismo o la micrognatia, están ausentes. En resumen, aunque hay pacientes descritos con rasgos Cornelia, nuestro caso parece ser excepcional, por ser el único que padeciendo dicha delección ha sido diagnosticado de SCdL. En el Anexo 5 se incluye en la tabla comparativa de diversos autores de Tardivo et al., a nuestro paciente.⁽²²⁻²⁶⁾

En lo que se refiere a capacidades cognitivas, la presencia de autismo y retraso del lenguaje son las manifestaciones más frecuentes de la delección 16p11.2. Hay estudios que han hecho una comparación exhaustiva de las distintas áreas de la inteligencia entre pacientes con la delección y sujetos controles. En el estudio de Hippolyte et al⁽²⁷⁾, encuentran un CI medio, en 62 pacientes con la delección, de 72 puntos (y de 75 puntos en 44 pacientes con la duplicación), dato con una diferencia estadísticamente significativa respecto del de sus 71 controles familiares (con 98 puntos de media). Por su parte, Hanson et al⁽²⁸⁾ encontraron un CI medio en los sujetos con la CNV (85 personas) de 82,7, claramente por debajo de los 109.5 puntos de sus controles (153 controles intrafamiliares). Sin embargo, en nuestro estudio, el sujeto tiene 93 puntos, en un rango dentro de la normalidad, en clara discrepancia con lo que se comenta. En lo que sí coinciden ambas publicaciones y lo que nosotros encontramos es en el ámbito en el que se encuentran los peores resultados, que es en el lenguaje (pese a no verse afectado en el caso de la duplicación de esa misma región, según los hallazgos de los citados autores). En el área de comprensión verbal, nuestro paciente estaba en el percentil 24 lo cual, pese a entrar dentro del rango bajo de normalidad, supone su mayor debilidad. Sin embargo, en el razonamiento perceptivo, nuestro sujeto también obtuvo una puntuación relativamente baja (en el P27), hecho que no se refleja en los otros estudios. Respecto a la memoria (nuestro paciente alcanzó un percentil 48), fue descrita como normal en ambos trabajos, si bien es cierto que en el de Hippolyte et al se distinguió entre memoria espacial y verbal, y encontraron diferencias entre ellas (siendo, una vez más, la relativa al lenguaje la que apareció alterada). Además, en pacientes con la región 16p11.2 duplicada se encontró un mejor resultado en las pruebas de memoria (sobre todo espacial a largo plazo). Esto ha sido atribuido al gen *MAPK3*, que regula la síntesis de proteínas sinápticas, implicadas en fenómenos de memoria, lo que lo ha convertido en el gen candidato para explicar estos fenómenos.^(29,30)

Otro de los rasgos encontrados en sujetos con la micordelección es la alteración de los potenciales evocados auditivos (PEA) y visuales (PEV)^(31,32), pero los resultados obtenidos en nuestro paciente fueron absolutamente normales.

Todo lo expuesto, invita a la reflexión. Si clásicamente se diagnosticaban los síndromes genéticos en base a su clínica. En la actualidad, se están describiendo síndromes a partir de la alteración genética que los causa. Sin embargo, algunos de ellos, y el síndrome de la microdelección de 16p11.2 es un buen ejemplo, carecen de un patrón clínico característico; y presentan grandes dificultades para ser diagnosticados “de visu” por el médico genetista. Nuestro paciente, es una muestra de todo ello, pero si cabe, todavía más complejo, ya que su clínica remeda a la de otro síndrome, el SCdL, confundiendo todavía más a los clínicos e investigadores que intentan diagnosticarlo.

5.3.- Relaciones Genotipo-Fenotipo

En este sentido, se han explorado las relaciones genotipo-fenotipo de nuestro paciente, mediante la búsqueda de información de los genes delecionados en las bases de datos de genes y proteínas disponibles “on line”. Recordemos, que el cambio de fenotipo de nuestro paciente ha sido tan llamativo, que le ha llevado de ser considerado un paciente con SCdL, a no serlo. Este esfuerzo por explicar la evolución fenotípica, ha sido posible gracias a la utilización de nuevas bases de datos que están en constante crecimiento. Así, se ha pretendido buscar explicación para su fenotipo facial, el pequeño tamaño de sus manos y pies, su leve retraso en el aprendizaje, su cuadro de convulsiones en la infancia, el defecto de fusión que presenta en L5 (signo de leve disostosis), su insuficiencia tricuspídea, y el reflujo gastroesofágico. Las recientes investigaciones han dado ya explicación para algunos de estos rasgos, mientras que para otros solo se puede, por el momento, elaborar hipótesis.

Una de los elementos más llamativos del caso fue el fenotipo facial típico de Cornelia que tenía, sobre todo en las primeras etapas de su vida, así como el pequeño tamaño de manos y pies. Posteriormente, aunque se ha ido normalizando, mantiene cierta impronta que recuerda a este síndrome. En el SCdL, el desarrollo del organismo está alterado, debido a un mal funcionamiento del anillo de cohesinas, estructura que organiza la replicación del ADN. Esto se debe a mutaciones en genes que forman parte de dicho anillo o que regulan su función, y que causan las alteraciones morfológicas e intelectuales asociadas a dicho síndrome. Por esto, se han buscado genes que puedan tener relación con el desarrollo o una función similar de estos. Un gen recientemente nombrado como causante de SCdL es el *HDAC8*, una deacetilasa de histonas, cuya función es modificar la transcripción del ADN. Por su parte, el gen *PPP4C*, cuyo locus recae en la región 16p11.2 (y se afecta por la microdelección) tiene como función (además de muchas otras, incluyendo regular el *splicing* del material genético), desactivar a HDAC3 mediante desfosforilación, regulando así su actividad. HDAC3, al igual que HDAC8 es una deacetilasa de histonas por lo que esta asociación *PPP4C-HDAC3* sugiere que dicho gen pudiera estar implicado de forma relevante en las manifestaciones Cornelia-like del síndrome de microdelección 16p11.2. Por otro lado, para el gen *NIPBL*, principal causa del SCdL, además de su función como regulador del anillo de cohesinas, ha sido descrita su participación en la vía *NODAL*, relacionada con el papel del Factor de Crecimiento Transformante β , encargada de controlar la distribución diferencial

izquierda-derecha de tejidos y órganos durante el desarrollo embrionario. Esta la función la comparte tanto con *TBX6* (quien influye en esta distribución por la misma vía *NODAL* que *NIPBL*) como *PPP4C* (quien lo hace por otra vía). Esto pone de manifiesto un papel importante en el desarrollo morfogenético de los tres genes, que además han sido descritos como causantes (por separado) del síndrome de heterotaxia clásica, consistente en la posición anómala de los órganos en el eje derecha-izquierda asociado a malformaciones cardíacas. A esto hay que sumarle, que la acción principal de *TBX6* es el desarrollo de los somitas y la migración mesodérmica, esto es, que está también estrechamente ligado con la morfogénesis en etapas tempranas de la vida. Estos hechos permiten sugerir la posibilidad de que tanto *PPP4C* como *TBX6* estén fuertemente implicados en la aparición de las anomalías faciales descritas, similares a las de SCdL, así como el reducido tamaño de pies y manos, tanto por su implicación en funciones del desarrollo que están relacionadas con la formación corporal, como por las conexiones que se pueden establecer entre ellos y genes causales de SCdL^(33–36). De hecho, resulta interesante que las relaciones que se han podido establecer en este trabajo con genes causales de SCdL han sido precisamente con los dos más importantes actualmente (*NIPBL* y *HDAC8*), ya que son los que mayores alteraciones del fenotipo facial y mayores reducciones en las extremidades producen.

Además, es importante recordar aquí que la relación con el SCdL no es solo relevante en lo que atañe a nuestro paciente, sino que hay rasgos típicos de dicho Síndrome que aparecen en muchos otros pacientes, en mayor o menor medida, (sirva el ejemplo de la clinodactilia, uno de los datos recogidos en la tabla del anexo 5). Dicho de otra forma, estas relaciones permitirían que la microdelección 16p11.2 pueda producir cuadros similares, en mayor o menor medida, al SCdL.

Con respecto al ámbito intelectual, la evolución del CI ha sido muy interesante, dado que en anteriores valoraciones parecía por debajo de lo esperado, pero se ha ido normalizando con el tiempo. La reducción del CI por debajo de lo normal es lo habitual en pacientes con la microdelección, aunque no es así en el sujeto de nuestro estudio, hecho curioso ya que las alteraciones de la morfogénesis suelen causar, frecuentemente, alteraciones intelectuales. Sí que es cierto que, pese a haberse normalizado el CI, persisten ciertos problemas con el lenguaje, hecho típico en personas con microdelección. La comprensión verbal de nuestro sujeto, pese a no salir del rango de normalidad (está en percentil 24), muestra una diferencia notable con otras habilidades evaluadas. Pese a esto, la menor capacidad de razonamiento perceptivo es discordante con el resto de pacientes que tienen la delección. Si se compara con lo típico en pacientes con el Síndrome de Klinefelter, se ve que su curva de normalidad de CI está ligeramente desplazada a la izquierda con respecto a la de la población general, pero la mayoría no están en rangos de discapacidad ni fuera de lo normal. Además, las áreas que se ven más afectadas en estos pacientes son, precisamente, el lenguaje y el razonamiento perceptivo. Sorprendentemente, el patrón cognitivo que se pone de manifiesto en nuestro paciente es más cercano al propio de la cromosomopatía que al de la microdelección.

La causa de las convulsiones infantiles que tuvo nuestro paciente ha sido ya demostrada, y su relación con un gen concreto de la delección está ampliamente estudiada en la literatura. Se trata en concreto del gen *PPRT2*^(10,37-39). Este gen codifica una proteína transmembrana rica en prolina, que se encuentra tanto en la membrana pre como post-sináptica, por lo que, como demostraron Liu et al⁽³⁸⁾, una alteración en su función puede producir un retraso en la migración neuronal durante el desarrollo embrionario, y un descenso en la densidad de espinas dendríticas. Además, forma parte del complejo AMPAR (*AMPA-type glutamate receptor*)⁽³⁸⁾, es decir, forma parte de la vía de señalización sináptica para el neurotransmisor glutamato, pudiendo alterar dicha vía si se ve modificada su función. Por ello, alteraciones en *PPRT2* se han asociado con diversas anomalías neurológicas, sobre todo con la discinesia cinesogénica paroxística (DCP) epilepsia infantil familiar benigna (EIFB), discinesia infantil cinesogénica con convulsiones infantiles (DIC/CI) y migraña hemipléjica (MH), pero también con formas de convulsiones infantiles benignas y otras. Estos cuadros pueden aparecer tanto por mutaciones puntuales de *PPRT2* como asociados al cuadro de microdelección de toda la región 16p11.2. En ambos casos, el tipo de herencia es autosómica dominante.

Por otro lado, en nuestro paciente se encontró un defecto en la fusión de L5, lo que revela una disostosis espondilocostal en grado muy leve. Este hecho no ha tenido relevancia clínica para el paciente, ya que no le produce ningún síntoma (solo ha salido a la luz en el curso de este estudio), pero puede suponer un marcador de la delección 16p11.2. Esto es así porque la disostosis espondilocostal⁽⁴⁰⁻⁴³⁾, supone uno de los rasgos que han sido atribuidos claramente a esta delección, al haber sido demostrada su relación con el gen *TBX6*. En líneas generales, se trata de un cuadro clínico caracterizado por alteraciones óseas como hemivértebras, déficits de fusión vertebral (como el encontrado en nuestro paciente), alteraciones costales o escoliosis no progresiva⁽⁴⁴⁾. Está descrita en síndromes como el de Kipple-Feil, pero también en casos de mutaciones en los genes *LL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7* y *TBX6*. En concreto, se va visto en diversos estudios previos que la haploinsuficiencia de *TBX6* que se produce en la microdelección 16p11.2 es la causante de la asociación de esta anomalía ósea con la CNV (si bien es cierto que también aparece, con herencia autosómica recesiva, en mutaciones puntuales en dicho gen). Se calcula que el 7,5% de los pacientes con escoliosis congénita son portadores de alteraciones en *TBX6*, incluyendo mutaciones puntuales y delecciones⁽⁴³⁾. El diagnóstico se hace mediante radiografía simple de la columna vertebral y huesos largos (como la que se realizó a nuestro paciente). Por tanto, como decimos, el defecto de fusión vertebral hallado en la radiografía a nivel de L5, si bien no produce clínica en el paciente ni tiene relevancia para él (salvo una muy ligera escoliosis constatada en la exploración), nos permite ver que, efectivamente, la haploinsuficiencia de *TBX6*, causada por esta microdelección, tiene una expresión a nivel fenotípico.

Por otro lado, también podemos afirmar que el hábito ginecoide que se aprecia al explorar al paciente está en relación con el cromosoma X supernumerario que aparece en su cariotipo, ya que dicho morfotipo supone uno de los rasgos característicos del Síndrome Klinefelter, y nuestro paciente se adentra en una edad en la que este síndrome empieza a manifestarse.

Por todo ello, en este trabajo se han aportado algunas relaciones ya claramente establecidas y demostradas (*TBX6*, *PPRT2*), y se han establecido otras de las que solo se puede hablar hipotéticamente. Aunque, todavía persisten muchas dudas, vista la evolución del conocimiento y la gran cantidad de información que se va añadiendo, año tras año, a las bases de datos, es plausible pensar que en un futuro no muy lejano, seremos capaces de dar respuesta a los problemas que todavía tenemos.

6.- Conclusiones

- Se describe, por primera vez, la evolución clínica durante nueve años de un paciente con síndrome de la microdelección 16p11.2 y síndrome de Klinefelter, que debuta perinatalmente cumpliendo los criterios clínicos del SCdL, para poco a poco dejar atrás el fenotipo Cornelia, e ir adquiriendo algunas de las manifestaciones típicas de la microdelección 16p11.2, e incluso del síndrome de Klinefelter. Además, todo ello, sugiere la importancia que puede tener la edad del diagnóstico a la hora de tipificar el síndrome.
- Aunque la genética de la microdelección 16p11.2 es bien conocida, y se trata de una alteración de cierta prevalencia, la clínica es extremadamente variable, siendo difícil llegar al diagnóstico por el fenotipo. El paciente presentado sirve para describir un nuevo grupo de manifestaciones del síndrome que semejan a las halladas en el SCdL. El estudio detallado de estas características revela que algunas de ellas, a modo particular, ya habían sido descritas en algunos pacientes con la microdelección.
- El conocimiento de la estructura, función y patología de las proteínas codificadas por los genes deletados, se ha visto ampliado enormemente en los últimos años, gracias a la disponibilidad de información de bases de datos como NCBI, OMIM, Genecards, Uniprot, Bgee, Hive Biochemistry, DisGeNET. Todo ello, permite empezar a establecer relaciones de causalidad entre genotipo y fenotipo cada vez más ajustadas. En este trabajo se sugiere la posible implicación de los genes *TBX6* y *PPP4C* en la génesis del fenotipo, sobre todo facial, del síndrome de la microdelección 16p11.2. Sus funciones probadas en el desarrollo de la forma corporal y sus conexiones funcionales con los dos genes (*NIPBL* y *HDAC8*) más importantes del SCdL refuerzan esta hipótesis.

7.- Bibliografía

1. Demopoulos C, Kothare H, Mizuiri D, Henderson-Sabes J, Fregeau B, Tjernagel J, et al. Abnormal speech motor control in individuals with 16p11.2 deletions. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19751-x>
2. Dell'Edera D, Dilucca C, Allegretti A, Simone F, Lupo MG, Liccese C, et al. 16p11.2 microdeletion syndrome: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 3 de abril de 2018 [citado 13 de mayo de 2018];12(1):90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29609622>
3. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med* [Internet]. 20 de junio de 2013 [citado 13 de mayo de 2018];15(6):478-81. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/gim2012164>
4. Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, de Smith AJ, Martinet D, Andersson J, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* [Internet]. 4 de febrero de 2010 [citado 8 de marzo de 2018];463(7281):671-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130649>
5. Duyzend MH, Nutter X, Coe BP, Baker C, Nickerson DA, Bernier R, et al. Maternal Modifiers and Parent-of-Origin Bias of the Autism-Associated 16p11.2 CNV. *Am J Hum Genet* [Internet]. 7 de enero de 2016 [citado 9 de marzo de 2018];98(1):45-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929715004887>
6. Shinawi M, Liu P, Kang S-HL, Shen J, Belmont JW, Scott DA, et al. Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *J Med Genet* [Internet]. mayo de 2010 [citado 7 de marzo de 2018];47(5):332-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914906>
7. Steinman KJ, Spence SJ, Ramocki MB, Proud MB, Kessler SK, Marco EJ, et al. 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 8 de marzo de 2018];170(11):2943-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27410714>
8. Horev G, Ellegood J, Lerch JP, Son Y-EE, Muthuswamy L, Vogel H, et al. Dosage-dependent phenotypes in models of 16p11.2 lesions found in autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 11 de octubre de 2011 [citado 8 de marzo de 2018];108(41):17076-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969575>
9. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet* [Internet]. 7 de noviembre de 2007 [citado 8 de marzo de 2018];17(4):628-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156158>
10. Milone R, Valetto A, Bertini V, Sicca F. Benign infantile seizures followed by autistic regression in a boy with 16p11.2 deletion. *Epileptic Disord* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 12 de marzo de 2018];19(2):222-5. Disponible en: http://www.jle.com/fr/revues/epd/e-docs/benign_infantile_seizures_followed_by_autistic_regression_in_a_boy_with_16p11.2_deletion_309752/article.phtml?tab=texte
11. Gil M, Ribate M, Ramos F. SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE. [citado 13 de marzo de 2018]; Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/sindrome_de_cornelia_de_lange.pdf
12. Al. KAKISAKMJL et. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A*. 2007;
13. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariani A, et al. NIPBL Mutational Analysis in 120 Individuals with Cornelia de Lange Syndrome and Evaluation of Genotype-Phenotype Correlations. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004;75(4):610-23. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707627128>
14. Boyle MI, Jespersgaard C, Brondum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tumer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet* [Internet]. 2015;88(1):1-12. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.12499/abstract>
15. Kline A, Krantz I, Sommer A, Kilewer M, Jackson L, Fitzpatrick D. Cornelia de Lange Syndrome: Clinical Review, Diagnostic and Scoring Systems, and Anticipatory Guidance. *Am J Med Genet A*. 2007; 143(1):1287-1296
16. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V, Krantz ID, Musio A. Mutation Spectrum and Genotype-Phenotype Correlation in Cornelia de Lange Syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34(12):1-17.

17. Pié J, Gil-Rodríguez MC, Ciero M, López-Viñas E, Ribate MP, Arnedo M, et al. Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152(4):924-9.
18. Barbero JL. Cohesins: Chromatin architects in chromosome segregation, control of gene expression and much more. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(13):2025-35.
19. Los E, Ford GA. Klinefelter Syndrome [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [citado 13 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29493939>
20. Parenti I, Gervasini C, Pozojevic J, Wendt KS, Watrin E, Azzollini J, et al. Expanding the clinical spectrum of the 'HDAC8 -phenotype' - implications for molecular diagnostics, counseling and risk prediction. *Clin Genet* [Internet]. mayo de 2016 [citado 15 de mayo de 2018];89(5):564-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671848>
21. Gill R, Chen Q, D'Angelo D, Chung WK. Eating in the absence of hunger but not loss of control behaviors are associated with 16p11.2 deletions. *Obesity* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 8 de marzo de 2018];22(12):n/a-n/a. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20892>
22. Bijlsma EK, Gijsbers ACJ, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Van Haeringen A, Franssen Van De Putte DE, Anderlid B-M, et al. Extending the phenotype of recurrent rearrangements of 16p11.2: Deletions in mentally retarded patients without autism and in normal individuals. 2009 [citado 10 de mayo de 2018]; Disponible en: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/42496524/Extending_the_phenotype_of_recurrent_rearrangements_of_16p11.2_in_mentally_retarded_patients_without_autism_and_in_normal_individuals.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1525944710&Signature=EqDzZ905Es0MzuyW10jOxEJh8ql%3D&response-content-disposition=inline%3Bfilename%3DExtending_the_phenotype_of_recurrent_rearrangements_of_16p11.2_in_mentally_retarded_patients_without_autism_and_in_normal_individuals.pdf
23. Gerundino F, Marseglia G, Pescucci C, Pelo E, Benelli M, Giachini C, et al. 16p11.2 de novo microdeletion encompassing SRCAP gene in a patient with speech impairment, global developmental delay and behavioural problems. *Eur J Med Genet* [Internet]. 1 de noviembre de 2014 [citado 10 de mayo de 2018];57(11-12):649-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721214001888?via%3Dihub>
24. Hanson E, Bernier R, Porche K, Jackson FI, Goin-Kochel RP, Snyder LG, et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 10 de mayo de 2018];77(9):785-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064419>
25. Schaaf CP, Goin-Kochel RP, Nowell KP, Hunter J V, Aleck KA, Cox S, et al. Expanding the clinical spectrum of the 16p11.2 chromosomal rearrangements: three patients with syringomyelia. *Eur J Hum Genet* [Internet]. febrero de 2011 [citado 10 de mayo de 2018];19(2):152-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959866>
26. Fernandez A. Title Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *Cit J Med Genet* [Internet]. 2010 [citado 10 de mayo de 2018];47(3):195-203. Disponible en: <https://hub.hku.hk/bitstream/10722/123851/2/Content.pdf?accept=1>
27. Hippolyte L, Maillard AM, Rodriguez-Herreros B, Pain A, Martin-Brevet S, Ferrari C, et al. The Number of Genomic Copies at the 16p11.2 Locus Modulates Language, Verbal Memory, and Inhibition. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 de julio de 2016 [citado 21 de mayo de 2018];80(2):129-39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322315009178?via%3Dihub>
28. Hanson E, Bernier R, Porche K, Jackson FI, Goin-Kochel RP, Snyder LG, et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 21 de mayo de 2018];77(9):785-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064419>
29. Arbogast T, Ouagazzal A-M, Chevalier C, Kopanitsa M, Afinowi N, Migliavacca E, et al. Reciprocal Effects on Neurocognitive and Metabolic Phenotypes in Mouse Models of 16p11.2 Deletion and Duplication Syndromes. *PLoS Genet* [Internet]. febrero de 2016 [citado 21 de mayo de 2018];12(2):e1005709. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872257>
30. Migliavacca E, Golzio C, Männik K, Blumenthal I, Oh EC, Harewood L, et al. A Potential Contributory Role for Ciliary Dysfunction in the 16p11.2 600 kb BP4-BP5 Pathology. *Am J Hum*

- Genet [Internet]. 7 de mayo de 2015 [citado 21 de mayo de 2018];96(5):784-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929715001391>
31. Jenkins J, Chow V, Blaskey L, Kuschner E, Qasmieh S, Gaetz L, et al. Auditory Evoked M100 Response Latency is Delayed in Children with 16p11.2 Deletion but not 16p11.2 Duplication. *Cereb Cortex* [Internet]. mayo de 2016 [citado 8 de marzo de 2018];26(5):1957-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678630>
 32. Leblanc JJ, Nelson CA. Deletion and duplication of 16p11.2 are associated with opposing effects on visual evoked potential amplitude. [citado 8 de marzo de 2018]; Disponible en: <https://molecularautism.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13229-016-0095-7?site=molecularautism.biomedcentral.com>
 33. Jia S, Dai F, Wu D, Lin X, Xing C, Xue Y, et al. Protein Phosphatase 4 Cooperates with Smads to Promote BMP Signaling in Dorsoventral Patterning of Zebrafish Embryos. *Dev Cell* [Internet]. 15 de mayo de 2012 [citado 21 de mayo de 2018];22(5):1065-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595677>
 34. Smith KA, Noël E, Thurlings I, Rehmann H, Chocron S, Bakkers J. Bmp and Nodal Independently Regulate lefty1 Expression to Maintain Unilateral Nodal Activity during Left-Right Axis Specification in Zebrafish. Mullins MC, editor. *PLoS Genet* [Internet]. 29 de septiembre de 2011 [citado 21 de mayo de 2018];7(9):e1002289. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21980297>
 35. Cohen PTW, Philp A, Vázquez-Martin C. Protein phosphatase 4 - from obscurity to vital functions. *FEBS Lett* [Internet]. 13 de junio de 2005 [citado 21 de mayo de 2018];579(15):3278-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15913612>
 36. Hagen EM, Sicko RJ, Kay DM, Rigler SL, Dimopoulos A, Ahmad S, et al. Copy-number variant analysis of classic heterotaxy highlights the importance of body patterning pathways. *Hum Genet* [Internet]. 2016 [citado 21 de mayo de 2018];135(12):1355-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637763>
 37. Schwenk J, Harmel N, Brechet A, Zolles G, Berkefeld H, Müller CS, et al. High-Resolution Proteomics Unravel Architecture and Molecular Diversity of Native AMPA Receptor Complexes. *Neuron* [Internet]. 24 de mayo de 2012 [citado 12 de marzo de 2018];74(4):621-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632720>
 38. Liu Y-T, Nian F-S, Chou W-J, Tai C-Y, Kwan S-Y, Chen C, et al. PRRT2 mutations lead to neuronal dysfunction and neurodevelopmental defects. *Oncotarget* [Internet]. 28 de junio de 2016 [citado 12 de marzo de 2018];7(26):39184-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172900>
 39. Ebrahimi-Fakhari D, Moufawad El Achkar C, Klein C. PRRT2-Associated Paroxysmal Movement Disorders [Internet]. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993 [citado 12 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29334453>
 40. Lefebvre M, Dieux-Coeslier A, Baujat G, Schaefer E, Judith S-O, Bazin A, et al. Diagnostic strategy in segmentation defect of the vertebrae: a retrospective study of 73 patients. *J Med Genet* [Internet]. 19 de febrero de 2018 [citado 12 de marzo de 2018];jmedgenet-2017-104939. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29459493>
 41. Tewes A-C, Rall KK, Römer T, Hücke J, Kapczuk K, Brucker S, et al. Variations in RBM8A and TBX6 are associated with disorders of the müllerian ducts. *Fertil Steril* [Internet]. mayo de 2015 [citado 12 de marzo de 2018];103(5):1313-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813282>
 42. Chen W, Liu J, Yuan D, Zuo Y, Liu Z, Liu S, et al. Progress and perspective of TBX6 gene in congenital vertebral malformations. *Oncotarget* [Internet]. 30 de agosto de 2016 [citado 12 de marzo de 2018];7(35):57430-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437870>
 43. Lefebvre M, Duffourd Y, Jouan T, Poe C, Jean-Marçais N, Verloes A, et al. Autosomal recessive variations of TBX6 , from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis. *Clin Genet* [Internet]. junio de 2017 [citado 12 de marzo de 2018];91(6):908-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861764>
 44. Takeda K, Kou I, Kawakami N, Iida A, Nakajima M, Ogura Y, et al. Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in *TBX6* Causes Congenital Scoliosis. *Hum Mutat* [Internet]. marzo de 2017 [citado 21 de mayo de 2018];38(3):317-23. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.23168>