



**Universidad  
Zaragoza**

## **Trabajo Fin de Grado**

# Síndrome 4q

# 4q Syndrome

**Autora: María del Mar Soria Lozano**

**Director: Prof. Feliciano J. Ramos Fuente**

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.

Universidad de Zaragoza

Curso 2017-2018

<b>Resumen/ Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>Presentación de un caso clínico .....</b>	<b>5</b>
Motivo de consulta .....	5
Antecedentes Familiares .....	5
Antecedentes Personales .....	6
Diagnóstico .....	11
<b>Discusión respecto al síndrome 4q .....</b>	<b>12</b>
Definición y Etiología .....	12
Manifestaciones clínicas.....	13
Diagnóstico .....	18
Diagnóstico Diferencial.....	21
Genética: Base Molecular.....	24
Tratamiento .....	26
Pronóstico y Asesoramiento Genético .....	27
<b>Conclusiones .....</b>	<b>29</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>30</b>

## 1. RESUMEN/ ABSTRACT:

El “Síndrome 4q” engloba todas aquellas cromosomopatías que se deben a una deleción en el brazo largo del cromosoma 4. Se trata de una enfermedad de baja prevalencia ocasionada por mutaciones “de novo” de tamaño variable, que cursa con pérdida de material genético.

La deleción puede darse a nivel intersticial (desde el centrómero hasta la región 4q31), aunque es más frecuente que se encuentre a nivel terminal (4q31-4q35.2), y precisamente la localización de la misma es la que determina el tipo de genes implicados y por tanto, predice las manifestaciones clínicas de cada paciente en concreto.

La enfermedad forma parte de los llamados síndromes MCA/MR (*multiple congenital anomalies/mental retardation*), de modo que la discapacidad intelectual es constante y se asocia a diferentes hallazgos tales como fenotipo característico con dismorfia facial; retraso ponderoestatural; alteración en extremidades y/o hipotonía en el recién nacido. Precisamente, esta amplia variabilidad clínica y la gravedad de cada una de las manifestaciones es la que determina el pronóstico, que será más grave cuanto mayor sea la región delecionada.

Ante la sospecha clínica es imprescindible llevar a cabo un estudio genético completo que determine la región delecionada y los genes implicados en la misma. Típicamente el cariotipo de estos pacientes es normal, de modo que es el CGH-Array la técnica diagnóstica de elección, que además nos ayuda a establecer una correlación genotipo-fenotipo, especialmente útil para definir con mayor precisión esta enfermedad.

Como en la mayoría de las cromosomopatías, actualmente sólo existe tratamiento sintomático y no curativo, cuyo objetivo será centrarse en paliar las secuelas que vayan surgiendo y asegurar un apoyo psicológico adecuado a toda la familia, favoreciendo la integración social del paciente.

Palabras clave: *4q syndrome; 4q deletion; CGH-array; molecular genetic analysis; Comparative genomic hybridisation.*

## ABSTRACT

"4q Syndrome" includes all the chromosomopathies that are caused by a deletion in the long arm of chromosome 4. The prevalence of the disease is low and it is caused by mutations "de novo", which are variable in size and origin the loss of genetic material. The deletion might occur at the interstitial level (from the centromere to the 4q31 region), although it is more frequently found at the terminal level (4q31-4q35.2). The location of the mutation determines the type of genes involved and thus predicts the clinical manifestations in each patient.

The disease is one of the MCA / MR syndromes (multiple congenital anomalies / mental retardation), which means that mental disability is a common symptom, in addition to the characteristic phenotype with facial dysmorphism, ponderostatural delay, abnormal extremities and / or hypotonia in the newborn. This wide clinical variability and the severity of each of the manifestations determine the prognosis, which is more serious when the deleted region is larger.

If there is clinical suspicion of chromosomal alteration, it is necessary to carry out a complete genetic study to find the deleted region and the genes involved in it. Typically, the karyotype of these patients is normal, so the CGH-Array is the "gold standard", which also helps establish a genotype-phenotype correlation, especially useful to describe this disease more accurately.

As in most chromosomopathies, there is only symptomatic and non-curative treatment available, which mitigates the effects of the disease and ensures adequate psychological support to the family, thus favoring the social integration of the patient.

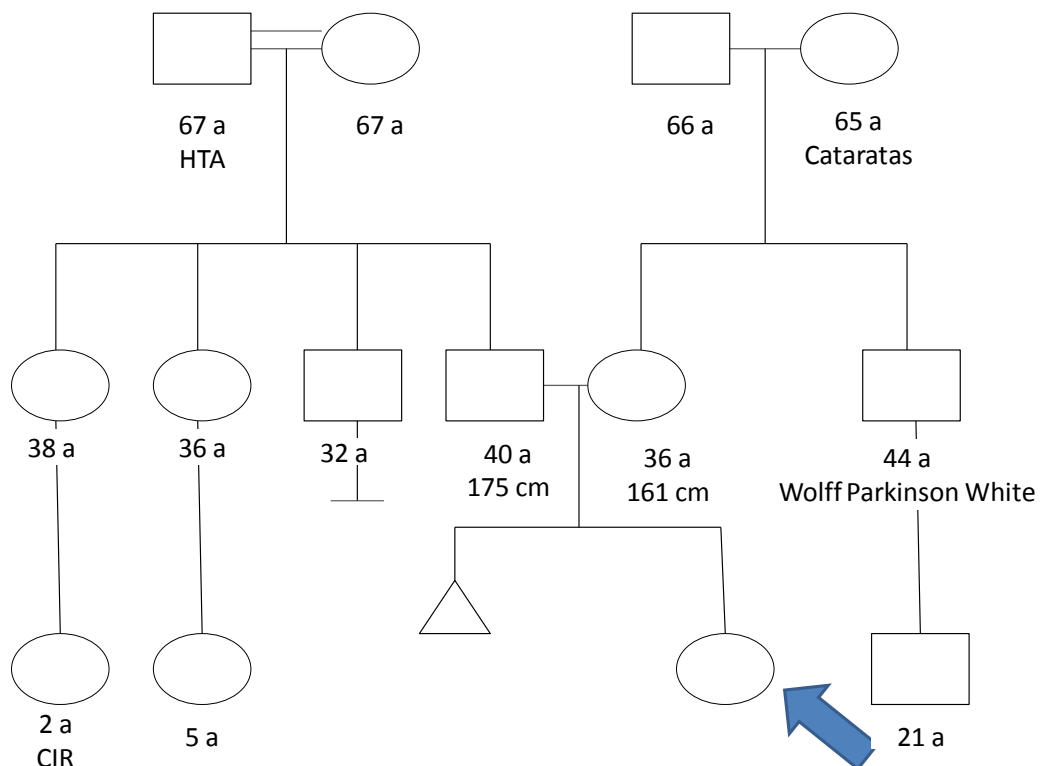
## 2. CASO CLINICO:

En el Hospital Clínico Universitario Lozano-Blesa se comunica un nuevo caso clínico de síndrome de genes contiguos debido a una deleción de 7.7 Mb en el segmento proximal del brazo largo del cromosoma 4 que afecta a las bandas q13.2-q13.3, alterando más de 50 genes.

### MOTIVO DE CONSULTA:

Niña que acude a la Consulta de Genética remitida desde consultas generales de Pediatría por presentar retraso madurativo y psicomotor, rasgos dismórficos e hipotonía leve.

### ANTECEDENTES FAMILIARES:



## ANTECEDENTES PERSONALES:

### **A) Antecedentes obstétricos y neonatales**

Segunda gestación de una pareja sana no consanguínea, con antecedente de un aborto espontáneo previo. El embarazo fue controlado siguiendo su curso natural con pruebas, serologías y ecografías rigurosamente normales. La madre tuvo gripe en el segundo trimestre, tratada sintomáticamente con paracetamol, resolviéndose sin incidencias.

El parto fue a las 41 semanas de gestación, eutócico sin intervención instrumental y la recién nacida presentó un Test de Apgar de 8/8 realizado en el primer y quinto minuto de vida, respectivamente, con un peso de 3.875 g (correspondiente al P90 para su edad gestacional y sexo), una longitud cráneo-caudal de 50,5 cm (P75) y un perímetro craneal de 35 cm (P75).

En la exploración física se observaron ciertos rasgos dismórficos que incluían braquicefalia, cara aplanada, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba y puente nasal ancho. Además tenía una hipotonía axial leve.

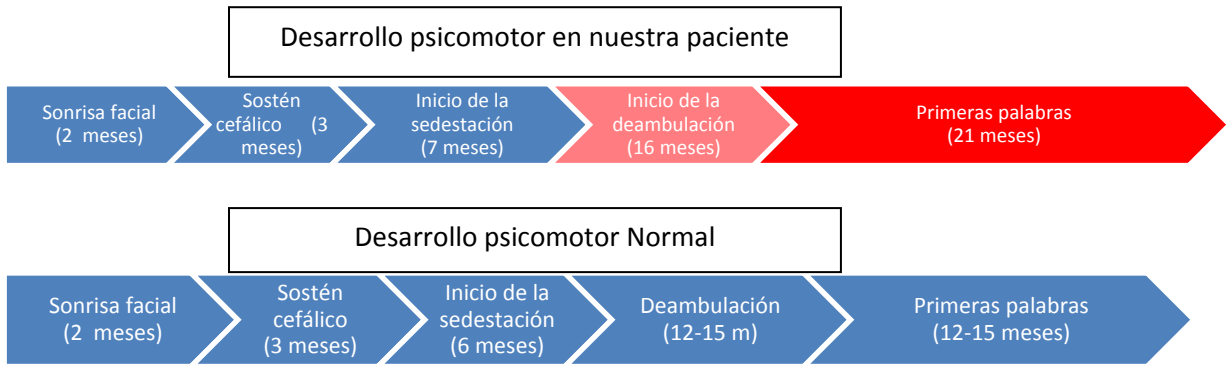
La recién nacida fue ingresada en la UCI Neonatal por cuadro de aspiración meconial en el momento del parto. Durante su estancia, debido a su fenotipo característico, se realizó cariotipo, cuyo resultado fue normal (46,XX).

Una vez resuelta la complicación postparto y dada la buena evolución clínica y analítica de la paciente se da de alta con seguimiento posterior por su Pediatra del Centro de Salud.

### **B) Antecedentes postnatales**

#### Desarrollo psicomotor:

- Sostén cefálico (3 meses) y sonrisa social (2 meses): normales.
- Inicio de la sedestación (7 meses): normal.
- Inicio de la deambulación (16 meses): ligeramente retrasado (N:12-15 meses).
- Inicio de las primeras palabras (21 meses): retrasado (N: 12-15 meses).



### Desarrollo social e intelectual:

Desde su escolarizaci3n, destaca un retraso en el aprendizaje con necesidad de integraci3n social, adaptaci3n curricular y logopeda a partir de los 6 a1os de edad.

En el a1o 2007 fue diagnosticada de **discapacidad intelectual moderada** con una puntuaci3n total de 46 en la escala WISC-R (Escala de Inteligencia Wechsler para ni1os) con Coeficiente de Inteligencia Verbal (CIV) y Coeficiente de Inteligencia Manipulativo (CIM) de 61 y 44, respectivamente.

### Exploraci3n f3sica por aparatos:

Hallazgos en fenotipo: Macrocefalia relativa con acrocefalia; frente amplia y despejada; ra3z nasal plana; enoftalmos; orejas despegadas; paladar ojival; malposici3n dentaria con retraso en la dentici3n y micrognatia.

Presenta t3rax excavado (*pectus excavatum*) y esc3pulas aladas con tendencia a la cifosis dorsal.

A nivel cardiopulmonar se ausculta un soplo en mesocardio, valorado como funcional en la consulta de Cardiolog3a ya que la paciente est3 asintomática y el ecocardiograma fue normal.

Respecto a las extremidades existe una hiperlaxitud articular; manos con dedos largos; genu valgo y pies cavos.

### **Seguimiento en consulta de Neurología:**

La paciente presentó dos crisis convulsivas tónico-clónicas aisladas sin periodo postcrítico con recuperación completa tras la administración de 10 mg de Diazepam vía rectal.

Durante el ingreso de la segunda crisis las pruebas complementarias realizadas (Hemograma; Coagulación; Actividad de la Colinesterasa; EEG; Fondo de ojo; ECG; RMN cerebral; TSH; Gammagrafía tiroidea y ORL) fueron normales.

En el EEG realizado con privación del sueño se observó un trazado sin anomalías valorables.

Se pautó tratamiento de mantenimiento con Levetiracetam y de rescate con Diazepam vía rectal y seguimiento en la consulta de Neuropediatría.

### **Seguimiento en consulta de Endocrinología:**

Desde los 7 años de edad destaca una disminución en la velocidad de crecimiento con una talla por debajo del percentil 3 para su edad y sexo.

En noviembre de 2010 ingresó para la realización del estudio de secreción de hormona de crecimiento (GH) con los siguientes resultados:

- Hemograma, bioquímica y metabolismo del hierro: Normales.
- Anticuerpos anti-reticulina; anti-gliadina y anti-endomiso: Negativos
- Test de clonidina:
  - o GH basal: 0,12 ng/mL
  - o Pico de GH a los 30 minutos: 4,97 ng/mL
  - o Pico de GH a los 120 minutos: 4,71 ng/mL
- Ritmo nocturno de GH:
  - o Media de secreción nocturna de GH: 3,22 ng/mL/h
  - o Pico de GH a los 60 minutos: 4,12 ng/mL
  - o Pico de GH a las 4 horas: 4,2 ng/mL
  - o Pico de GH a las 5 horas: 5,35 ng/mL
  - o Pico de GH a las 24 horas: 4,7 ng/mL



- Gonadotropinas:
  - LH <0,1 mU/mL
  - FSH: 1,05 mU/mL
  - 17B-estradiol: 27,4 mU/mL
  - IGF-1: 155 ng/ mL.
  - IGF1- BP3: 4,95 µg/mL..
- Hormonas tiroideas: Normales.
- Edad ósea: dos años y ocho meses retrasada respecto a la edad cronológica (12 a y 10 m).

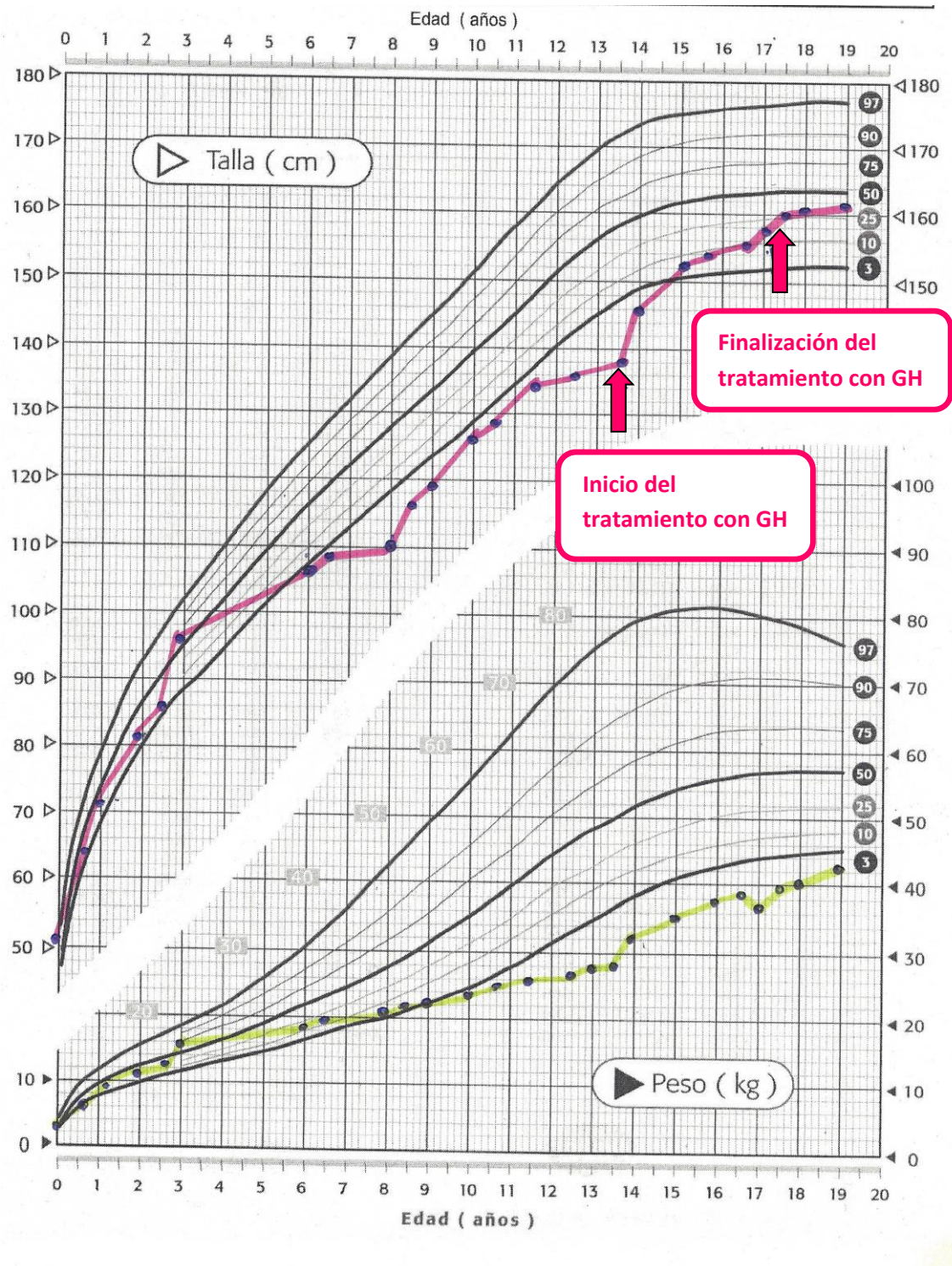
Estos resultados fueron compatibles con el diagnostico de:

- **Retraso de crecimiento por déficit de GH**
- **Retraso puberal**

En resumen, la paciente ha estado en seguimiento en las consultas de Endocrinología Pediátrica con una frecuencia cada 6-12 meses para controlar los siguientes parámetros: talla, peso, velocidad de crecimiento y desarrollo puberal.

A la edad de 12 años presentaba ausencia de caracteres sexuales secundarios y velocidad de crecimiento disminuida. Se realizó un estudio de secreción de hormona de crecimiento con resultado compatible con disfunción neurosecretora. Por tanto, se instauró tratamiento sustitutivo con GH desde los 13 y medio hasta los 17 años y 8 meses, cuando alcanzó su talla final (160→162,1, P30-40). A los 15 años inició el desarrollo mamario y pubarquia progresiva con menarquía a los 18 años. Desde entonces refiere un total de 5 ciclos menstruales de escasa cantidad. De momento se decide no iniciar tratamiento con anticonceptivos orales.

En la siguiente imagen podemos apreciar la gráfica de percentil de peso y talla de nuestra paciente ajustada por edad y sexo, en la que destaca la talla por debajo del percentil 3 hasta la instauración del tratamiento sustitutivo con GH, con el que finalmente alcanza un percentil 30-40 al cumplir la mayoría de edad.



## DIAGNÓSTICO:

La paciente fue remitida por su pediatra de Atención Primaria a la Consulta de Genética para descartar una causa genética que explicara sus manifestaciones clínicas.

Desde el momento de su nacimiento la paciente presentaba rasgos dismórficos que justificaron la realización de un cariotipo que fue normal (46,XX).

En la consulta de Genética se solicitó la realización de CGH-Array, cuyo resultado fue:

- **Delección intersticial de 7,7 Mb en el segmento proximal del brazo largo del cromosoma 4, que afecta a las bandas q13.2-13.3**, alterando la dosis de más de 50 genes, entre los que destacan:
  - *GNRHR*
  - *MUC7*
  - *ENAM*
  - *SLC4A*
  - *GC*
- Monosomía segmentaria de 263 Kb en la banda cromosómica Xq27.2 que no alteraría la estructura ni la dosis de ningún gen. Coincide parcialmente con regiones variables en número de copia (CNVs) conocidas y descritas en la población normal, de modo que es poco probable que tenga relación con el fenotipo de la paciente.

Para determinar si la delección del 4q era “*de novo*” o una variante heredada se realizó CGH-Array de muestras parenterales cuyo resultado confirmó que la delección 4q era “*de novo*” y muy probablemente la causa del fenotipo.

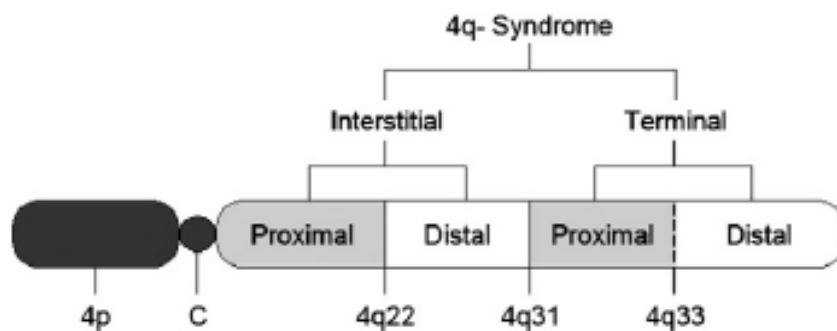
### 3. DISCUSIÓN:

#### a. Definición y etiología del Síndrome Del. 4q

El Síndrome Del. 4q es un trastorno cromosómico poco frecuente en la población general, con una incidencia estimada de 1/100.000 recién nacidos (1, 2). Cabe destacar que no se han encontrado diferencias significativas entre sexos.

Se produce por una deleción de tamaño variable en el brazo largo del cromosoma 4 y dependiendo de la localización de la misma podemos dividir dicho síndrome en dos grupos (3):

- ❖ Deleción intersticial: a su vez se divide en región proximal (desde el centrómero hasta 4q22) y distal (4q22-q31).
- ❖ Deleción terminal: asimismo se encuentra la región proximal (4q31-q33) y la región distal (4q33-q35.2).



**Fig. 1.** Classification of chromosome 4 long arm deletions in relation to breakpoints (4p: chromosome 4 short arm; C: centromere).

Figura 1. *Strehle et al., 2012.*

En los trabajos publicados relacionados con el síndrome del. 4q se constata que son más frecuentes las deleciones a nivel del extremo más distal del brazo largo del cromosoma y precisamente éstas se correlacionan con un fenotipo clínico bien descrito, que incluye deformidad en extremidades, dedos y uñas, afectación cardíaca, rasgos faciales característicos y discapacidad intelectual, entre otras. Tras las últimas investigaciones se ha propuesto que la región crítica se localiza en la región 4q33 puesto que la mayoría de los casos descritos con fenotipo típico presentan la deleción en la misma (3).

Aunque sean menos frecuentes, las deleciones también se pueden encontrar en el segmento proximal, dando lugar a cuadros clínicos mucho más variables, lo que dificulta mucho englobarlos como un síndrome. La prevalencia es mayor a nivel 4q12-q21.1 (de hecho nuestra paciente pertenece a este grupo), aunque no se ha determinado aún la región crítica. Las manifestaciones clínicas comunes en estos casos son discapacidad intelectual, retraso ponderoestatural y dismorfismo facial (4, 5).

Strehle et al. define todas estas alteraciones cromosómicas con sus fenotipos característicos como “Síndrome 4q” que forma parte de los llamados síndromes MCA/MR (*multiple congenital anomalies/mental retardation*), en los que la clínica se caracteriza por discapacidad intelectual asociada a diferentes malformaciones. A medida que se van describiendo nuevos casos se va profundizando en la región afectada para intentar definir el patrón genético de estos síndromes, con el objetivo de determinar la patogenia, el tipo de herencia, la repercusión clínica y el pronóstico de cada paciente afectado.

#### **b. Manifestaciones clínicas:**

Nuestro caso clínico presenta una deleción del brazo largo del cromosoma 4 en la región q13.2-q13.3, perteneciendo por tanto al grupo de las deleciones a nivel intersticial, pese a que la frecuencia sea inferior respecto a las terminales. A continuación vamos a analizar en profundidad las manifestaciones clínicas de 12 casos descritos en la literatura científica con deleciones que involucran las bandas 4q11→4q21, comparándolas con las que presenta nuestra paciente (6).

##### **a) Gestación y nacimiento**

La mayoría de los nacimientos fueron a término con un parto sin complicaciones tras un embarazo normal sin alteraciones destacables, muy similar a la gestación de nuestra paciente.

Sin embargo, se ha descrito algún caso de recién nacido con problema grave a nivel cardiopulmonar que ha requerido soporte vital, tanto por la propia patología como por la gravedad de las complicaciones que implica.

#### b) Fenotipo

La exploración inicial de nuestra paciente reveló parámetros antropométricos en los percentiles de normalidad con rasgos dismórficos: cara aplanada con braquicefalia, desviación superior de los párpados y puente nasal ancho.

El fenotipo observado en los diferentes casos clínicos incluye: cabeza cuadrada; frente alta, abovedada y prominente; fisuras palpebrales oblicuas; puente nasal ancho o plano; orejas bajas; occipucio plano; boca pequeña con labio superior corto; microretrognatia y paladar hendido, entre otros (1, 7). En ocasiones, estos rasgos se presentan de forma sutil de modo que, o bien pasan desapercibidos, o bien no se les otorga la suficiente importancia como para comenzar un estudio genético desde el nacimiento.

Un dato característico observado en dos de los casos descritos es el retraso en el cierre de la fontanela anterior: en un niño medía 4,5 cm x 6 cm a los cinco meses de edad; y en otro paciente persistía abierta con un diámetro de 2 cm x 2 cm a los 19 meses.

La hipotonía y la laxitud a nivel de las articulaciones han sido dos hallazgos comunes en todos los casos descritos, incluyendo el nuestro (7- 9).

#### c) Órganos internos

Nuestra paciente no presenta ninguna malformación a nivel de órganos principales, tan sólo un soplo insignificante, que también ha sido descrito en la literatura (6).

A nivel cardíaco hemos encontrados cuatro alteraciones en relación a la deleción del 4q: Comunicación Interauricular; Comunicación Interventricular; Tetralogía de Fallot y Ductus Arterial Persistente.

La deleción podría constituir un factor de riesgo para enfermedad epiléptica puesto que algunos pacientes presentan convulsiones en la infancia (7). Nuestra paciente tuvo dos crisis tónico-clónicas con buen control tras tratamiento antiepiléptico.

De forma rutinaria no se realiza un TAC craneal a los portadores de la deleción pero en los que dicha prueba se ha realizado por otro motivo se han encontrado alteraciones tales como agenesia del cuerpo calloso; dilatación ventricular y discreta atrofia de los lóbulos temporales.

#### d) Desarrollo

El retraso de desarrollo (más notorio a nivel del habla que a nivel motor) es constante en todos los casos publicados, así como la discapacidad intelectual, y precisamente estos dos constituyen los principales hallazgos clínicos que definen este síndrome (6) (7) (9) (10).

La mayoría de los pacientes (incluyendo a la nuestra) presentan dificultad en el aprendizaje moderada- grave, requiriendo educación especial y adaptación curricular. De hecho sólo se conoce una única niña portadora de la delección a nivel 4q12-13.1 con un aprendizaje totalmente normal (6).

El habla y el lenguaje están marcadamente retrasados, pero no hay suficiente evidencia para decir si la demora es desproporcionada a la discapacidad en el área de aprendizaje. En la literatura se recoge que un niño con delección 4q12-q21.1 comenzó a hablar a los tres años y medio; otro con delección 4q12-q13 pronunció sus primeras palabras a la edad de cinco años. Probablemente esta dificultad se encuentre en relación a un bajo tono muscular en la boca y en la cara.

Asimismo, la hipotonía es la responsable, junto con la laxitud de las articulaciones, de la torpeza y el retraso a la hora de comenzar a andar. A pesar de que en nuestro caso no sea muy marcado este hallazgo, puesto que el inicio de la sedestación fue a los 7 meses (normal a los 6) y el inicio de la deambulación a los 16 (normal a los 12-15), sí que se han descrito casos más graves en los que ésta última comenzaba a los dos años de edad.

Hay muy poca información sobre las habilidades motoras finas como el uso de la mano y la coordinación mano-ojo, y de hecho es difícil predecir con ellas la tasa de desarrollo de un individuo (11).

#### e) Valores Antropométricos

Tras revisar la literatura, observamos que los patrones de crecimiento varían mucho entre los portadores de la delección antes y después del nacimiento.

El peso del recién nacido oscila entre un 5% más bajo y un 75% superior respecto a la población sana, aunque la mayoría de los bebés tienen un peso de nacimiento

promedio o algo inferior a la media. Posteriormente, en la mayoría de los casos se aprecia que la ganancia de peso es lenta y muchas veces se estanca.

Respecto a la velocidad de crecimiento también encontramos diferencias. Dos de los casos descritos presentan una altura superior a la media; otros tienen una altura promedio; pero lo más habitual es que sea inferior e incluso pueda llegar a considerarse como talla baja. En tal caso habría que realizar un estudio completo solicitando la hormona de crecimiento y la edad ósea, como se hizo con nuestra paciente, cuyo resultado reveló que ambas estaban disminuidas.

Un hallazgo común es que el tamaño de la cabeza es grande en relación con el tamaño corporal y el peso, tanto en el nacimiento como en la infancia (12).

f) Tronco y extremidades:

En varios de los casos descritos se han observado pezones hipoplásicos y asimetrías óseas en todos los niveles corporales, con tendencia a la cifosis o escoliosis y a la hipoplasia cervical de las costillas. Nuestra paciente presenta escápulas aladas que conllevan a una postura cifótica y un tórax excavado.

Un solo paciente presentó hipospadias y criptorquidia; y otro, hernia umbilical y abdominal.

Se ha observado hipopigmentación de ciertas zonas corporales en los casos que portan la delección en la banda 4q12, ya que dicha región contiene el gen *KIT*, que codifica un receptor celular con actividad tirosina quinasa que afecta a la diferenciación y a la migración de los melanoblastos. De hecho, se han visto asociaciones con mechones de color blanco en el cabello (12). Como nuestra paciente tiene la delección a partir de 4q13.2 no presenta esta manifestación clínica.

En general, se aprecian manos y pies pequeños con dedos cortos y engrosados. Por el contrario, nuestra paciente presenta dedos largos, genu valgo y pies cavos, no descritos anteriormente en la literatura.

g) Sistema sensorial

En la mayoría de las alteraciones cromosómicas que conllevan a hiperlaxitud de tejidos se evidencia una disminución temporal de la audición en la edad infantil,



completamente banal, que puede corregirse espontáneamente o con tubos de drenaje a nivel de la trompa de Eustaquio.

En contraposición a esta patología leve, se han descrito dos casos de sordera neurosensorial.

Por otro lado las alteraciones a nivel ocular son más comunes, predominando la hipermetropía y el estrabismo divergente (presentes en nuestra paciente) con microftalmia y enoftalmos, entre otros (11).

Tan sólo se ha descrito un caso con coloboma de iris bilateral en un sujeto con deleción a nivel 4q12-21.1, ocasionando pérdida de la agudeza visual, visión doble y borrosa (12).

#### h) Alimentación

Tras realizar una exhaustiva anamnesis acerca de la alimentación y nutrición, en nuestro caso podemos concluir que no existieron dificultades a este nivel.

Sin embargo, en la mayoría de los casos sí que se encuentran descritas, lo cual no es sorprendente puesto que la hipotonía dificulta la succión de la leche.

Dos de los pacientes estudiados presentaron dificultades graves que requirieron una gastrostomía para asegurar la alimentación.

El reflujo parece constante, por disminución del tono del esfínter esofágico menor, aunque es una complicación leve que se soluciona con medidas higiénico-dietéticas y posturales principalmente.

Respecto a las alergias se constatan dos casos de alergia grave a la proteína de la leche de vaca y uno de ellos incluso reacción anafiláctica grave tanto a la leche de vaca como a la de soja.

Una vez descritos los principales hallazgos clínicos podemos constatar que la gran variabilidad de los mismos hace que sea muy difícil definir un fenotipo concreto en relación a la deleción 4q. Se ha observado que cuanto más parecido es el segmento delecionado y con ello las bandas portadoras de los diferentes genes, más similitud encontramos respecto a la clínica.

De este modo, hemos analizado la gran heterogeneidad y gravedad de manifestaciones que encontramos en este síndrome, que se deben principalmente al tamaño de la deleción y a los genes implicados en la misma (1, 12).

En la figura 2 se recoge un mapa cromosómico de la región delecionada de los casos de la literatura con los que se ha comparado nuestro caso clínico:

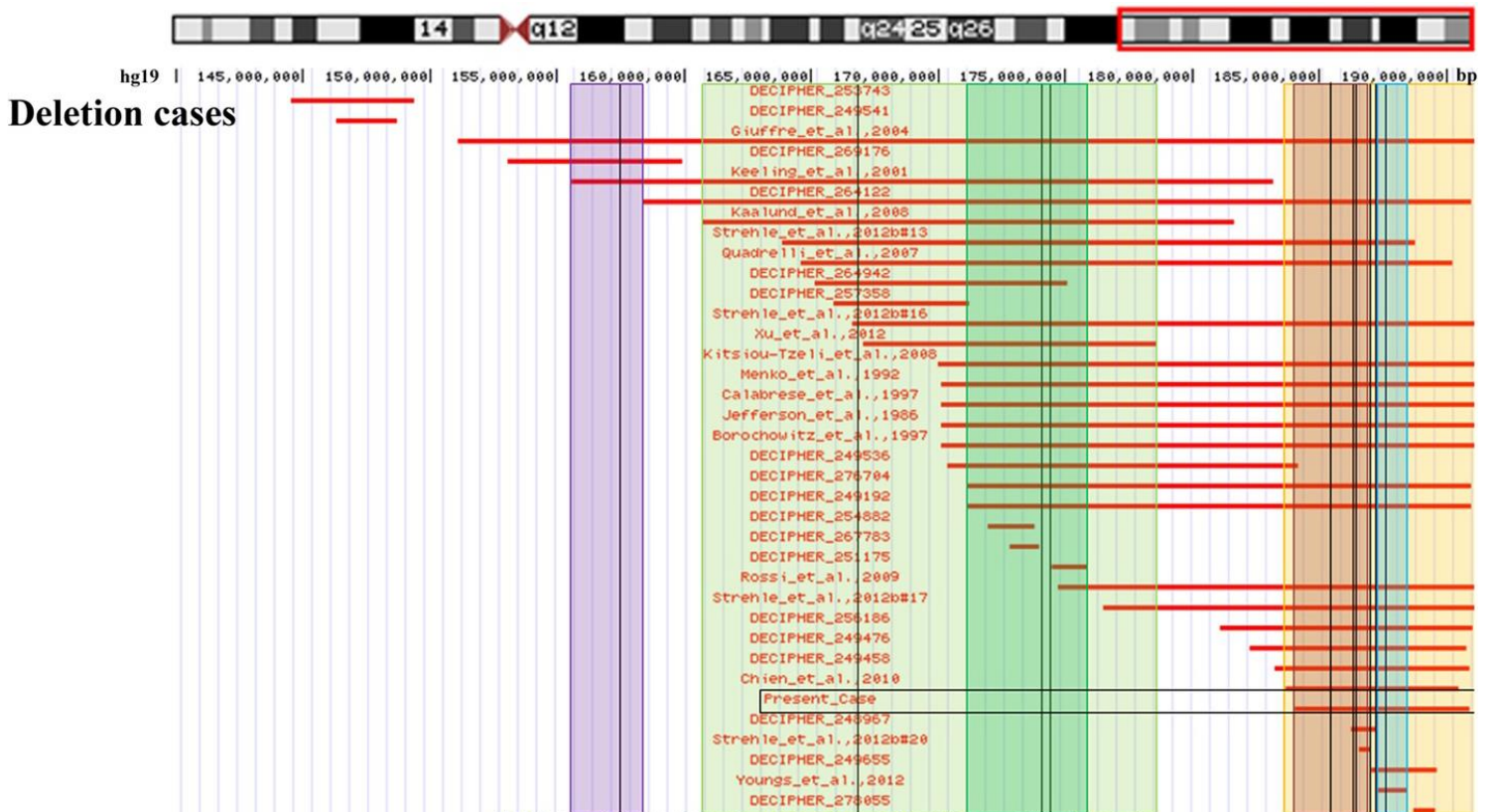


Figura 2. *Vonna B. et al., 2014.*

### c. Diagnóstico:

Para llevar a cabo el diagnóstico del Síndrome 4q debemos basarnos en la sospecha clínica y la confirmación por estudio genético.

- ❖ Manifestaciones clínicas: Es fundamental realizar una historia clínica completa y detallada, que recoja el motivo de consulta y los antecedentes familiares (árbol genealógico). Asimismo, se detallará la somatometría neonatal indicando las medidas de peso, longitud y perímetro cefálico, comparándolas con las tablas de percentiles estandarizadas. A continuación debemos realizar una adecuada anamnesis por aparatos para ver si el paciente presenta alguno de los rasgos propios de este síndrome (dismorfia facial, hipotonía, laxitud de extremidades...).

No debemos olvidar anotar el desarrollo psicomotor y del lenguaje, la adaptabilidad social y por supuesto, su capacidad intelectual ya que el discapacidad intelectual es prácticamente común en todos los casos descritos.

Sin embargo, ante la ausencia de criterios clínicos diagnósticos para el síndrome del 4q, el mismo se confirmaría con la realización del estudio genético con CGH-Array. Que ha superado a las técnicas de citogenética convencional (cariotipo, técnicas de bandeado, FISH, etc.) (13):

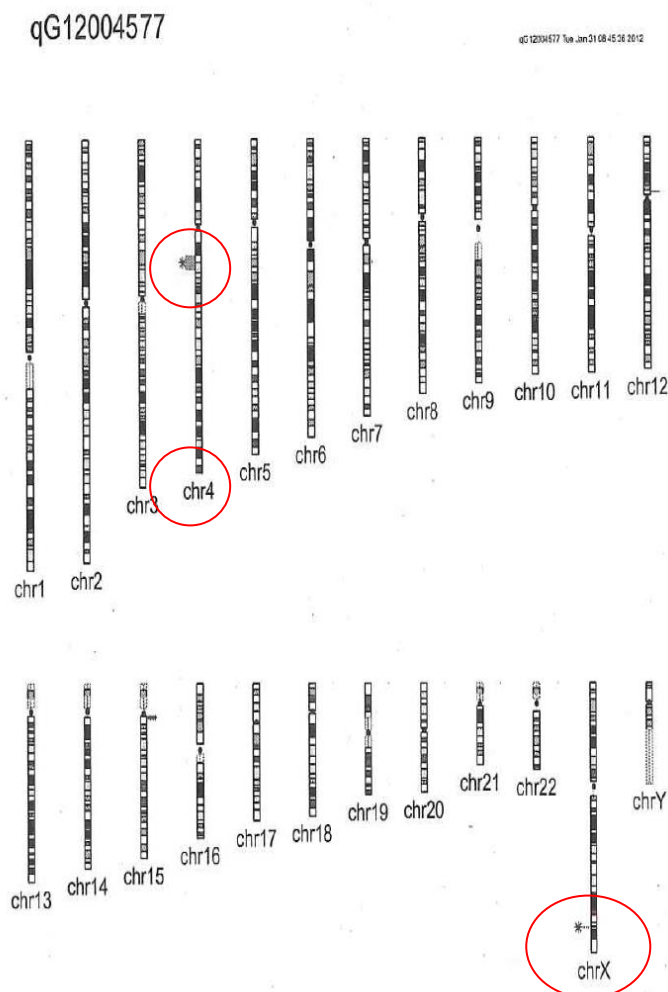
- ❖ Hibridación genómica comparada en micromatrices (CGH-Array): Es actualmente la técnica de elección para detectar la presencia de pérdidas/ganancias submicroscópicas en todo el genoma (14). Con esta combinación logramos identificar alteraciones de 45 Kb a 1 Mb sin requerir ningún conocimiento *a priori* de la región genómica involucrada, de modo que no hace falta que con la sospecha clínica tengamos que conocer el cromosoma afectado, a diferencia de lo que ocurre con FISH, que analiza únicamente un locus determinado (15).

Tras revisar la literatura constatamos que salvo algún caso en el que la delección 4q era de gran tamaño, el cariotipo de los pacientes es normal (46,XX ó 46,XY), de modo que hoy en día tenemos que recurrir al CGH-Array como técnica diagnóstica de elección. Los beneficios que aporta respecto a las demás es que puede definir exactamente el tamaño de la delección y los genes implicados en la misma, aportando una resolución superior al diagnóstico y facilitando asimismo la correlación genotipo-fenotipo, que es de especial interés para la descripción de futuros casos. Existen estudios recientes que demuestran que la adición de este tipo de prueba al diagnóstico pre y neonatal beneficiaría al menos al 2-10% de los sujetos con datos ecográficos y cariotipo normal (16).

En nuestro caso clínico el cariotipo fue normal, pero ante la elevada sospecha clínica de alteración cromosómica se mandó una muestra de ADN para estudio de todo el genoma por CGH-Array tanto de la paciente (muestra) como de sus progenitores, con los siguientes resultados:

- CGH-Array de la paciente:
  - ◆ Deleción intersticial de 7.7 Mb en el segmento proximal del brazo largo del cromosoma 4, que afecta a las bandas q13.2-13.3.
  - ◆ Monosomía segmentaria de 263 Kb en la banda cromosómica Xq27.2 que no altera a priori la estructura ni la dosis de ningún gen.
- CGH-Array de los progenitores:
  - ◆ La deleción a nivel del 4q no se encuentra en ninguno de los progenitores. Este resultado es compatible con el hecho de que esta alteración haya aparecido “*de novo*”, o bien que uno de los progenitores sea mosaico como mínimo a nivel de células germinales.
  - ◆ La monosomía del cromosoma X es heredada del padre, sin fenotipo reportado.

A continuación, en las figuras 3 y 4 se muestran las pruebas realizadas a la paciente :



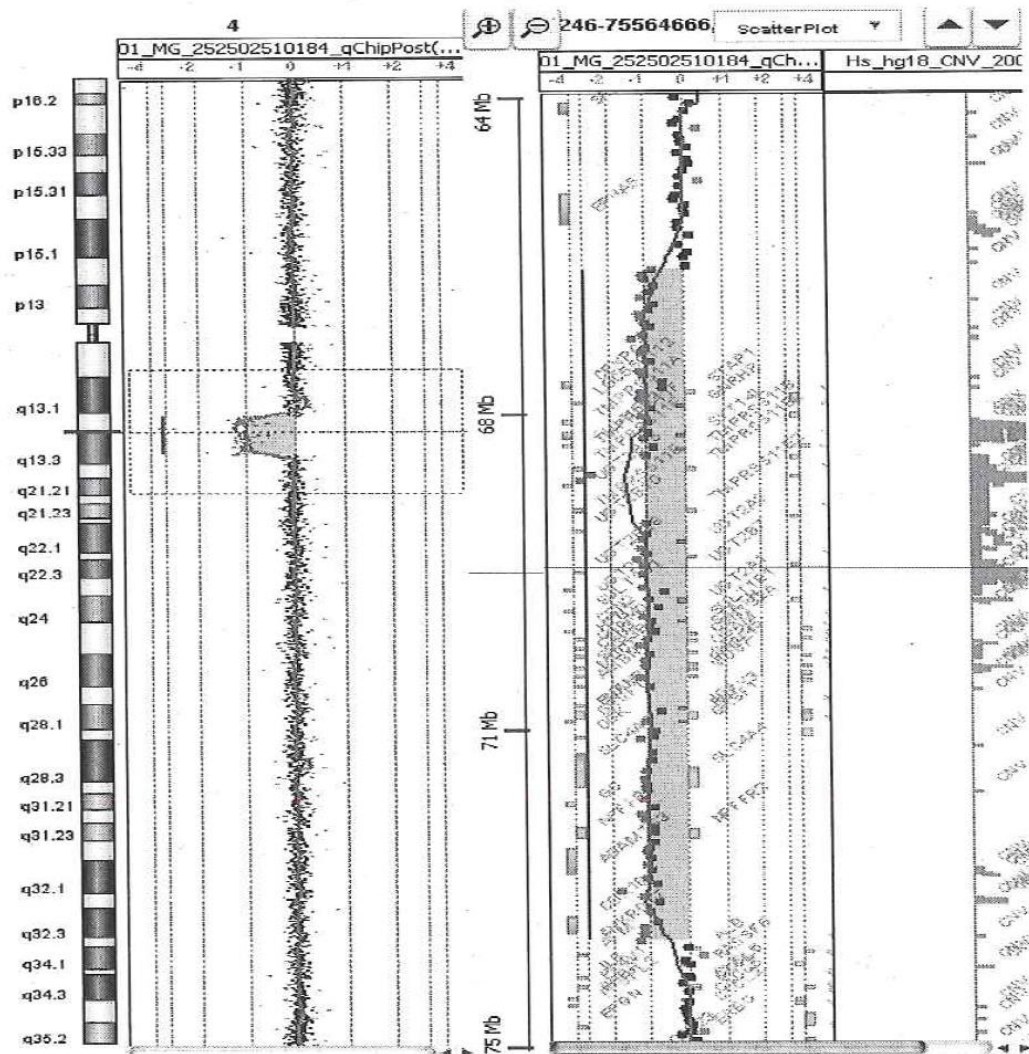


Figura 2: arr 4q13.2q13.3(66,737,385-74,420,271)x1. Detalle del cariotipo molecular donde se puede apreciar la deleción intersticial identificada en el caso índice en el brazo largo del cromosoma 4, de aproximadamente 7.7Mb .

#### d. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se ha explicado anteriormente el Síndrome Del. 4q engloba todas las características derivadas de la deleción de tamaño variable del brazo largo del cromosoma 4. Hasta ahora, hemos descrito el fenotipo clásico de la deleción intersticial proximal (de 4q12-q21) puesto que nuestra paciente es portadora de la misma; pero es fundamental conocer la clínica que se correlaciona con la falta de genes del resto del cromosoma.

Asumimos que existe un amplio espectro fenotípico muy variable, pero algunas de las características comunes en los casos portadores de deleción a nivel terminal son malformaciones esqueléticas y craneofaciales, retraso de crecimiento, hipotonía y discapacidad intelectual (17).

A diferencia de la deleción intersticial, la terminal se asocia más frecuentemente complicaciones durante la gestación y el nacimiento, con casos de *hydrops fetalis*, parto prematuro y bajo peso (18).

Dos de las características prácticamente comunes son la hipotonía y la alteración en los dedos en manos y pies (19).

La gravedad de la clínica depende de la cantidad y el tipo de genes delecionados, pero desde la deleción más pequeña detectada (160 kb con 3 genes) hasta la más grande (25.7 Mb con 45 genes afectados) se observa talla baja con acortamiento de extremidades, alteración del movimiento y del desarrollo y problemas de incontinencia urinaria (19).

En cuanto al fenotipo, enumeramos una serie de características clínicas que nos deben hacer sospechar de una alteración cromosómica y por tanto una búsqueda activa del síndrome (20):

- ❖ Malformación craneal
- ❖ Hipertelorismo ocular
- ❖ Estrabismo
- ❖ Epicanto bilateral
- ❖ Hemangioma capilar
- ❖ Nariz corta con puente anormal
- ❖ Orejas displásicas
- ❖ Fisura palatina
- ❖ Micrognatia
- ❖ Quinto dedo estrecho distalmente (se muestra en la figura 5): aunque no es patognomónico es muy sugestivo (17).

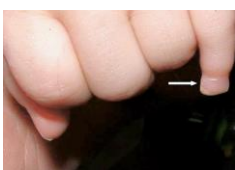


Figura 5. *Connell P et al., 2007.*

Por último hay que destacar que la patología a nivel de órganos principales es más grave que la que se relaciona con la deleción proximal. Las manifestaciones más relevantes son las malformaciones cardíacas, no por su frecuencia, ya que se han descrito en menos de la mitad de los casos recogidos en la literatura, sino por su gravedad, requiriendo incluso tratamiento quirúrgico. Principalmente se han descrito comunicaciones interauriculares o interventriculares, que causan un flujo circulatorio anómalo, que puede influir en la calidad de vida del recién nacido e incluso comprometer su vida. Por esta razón se deberá realizar un seguimiento cardiológico de los pacientes con deleción 4q, incluso aunque estén asintomáticos (21).

Una vez comparadas las dos regiones en las que se puede producir la deleción (proximal y terminal), el diagnóstico diferencial del síndrome 4q podría abarcar todas aquellas cromosopatías cuya clínica fundamental sea discapacidad intelectual, retraso del crecimiento y/o dismorfia facial.

Asimismo, forma parte del diagnóstico diferencial la enfermedad asociada al cromosoma 4 en anillo, puesto que los genes implicados van a ser prácticamente los mismos y por tanto, las manifestaciones clínicas se aproximarán a las descritas en la deleción 4q. De hecho el fenotipo general del cromosoma en anillo presenta hallazgos comunes como microcefalia; pliegue epicántico; implantación baja de pabellones auriculares; paladar hendido; micrognatia; clinodactilia y cifosis. Asimismo y al igual que en el síndrome Del. 4q, suele ser frecuente un retraso del crecimiento, diferentes grados de hipotonía y discapacidad intelectual. Una de las manifestaciones que nos permiten diferenciar ambas cromosopatías es la presencia de un orificio en la región lumbosacra presente en el cromosoma en anillo, que aún no ha sido descrito en el síndrome Del. 4q (22-23).

La gran similitud de estas dos alteraciones cromosómicas podría deberse a que las manifestaciones clínicas de pacientes con un cromosoma 4 en anillo se deben más al proceso de deleción por el que pasa el anillo que a la propia inestabilidad genética (24); cuanto más material genético se pierde, mayor repercusión clínica, al igual que ocurre con nuestro síndrome (25).

#### e. Genética: base molecular

El defecto molecular implica una delección submicroscópica en el brazo largo del cromosoma 4 de tamaño variable en cuanto al número de bases afectadas.

Existe cierta variabilidad dependiente del punto donde se produce la rotura de la región, lo que hace que el número de genes afectados no sea siempre el mismo, ni tampoco lo sea el tipo de genes implicados en el síndrome. Todo ello condiciona la gran heterogeneidad fenotípica de esta patología.

A continuación se expone el tipo de delección presente en nuestro caso clínico, que tiene un tamaño de 7.7 Mb y se localiza en el segmento proximal del brazo largo del cromosoma 4, afectando a las bandas q13.2→13.3, alterando de este modo la dosis de más de 50 genes, entre los que destacan:

- **GNRHR**: El gen se localiza en la posición 4q13.2. En 1992 Kakar et al. estudiaron la secuenciación de este gen que codifica para el Receptor Hormona hipotalámica Liberadora de Gonadotrofinas (GnRH). Este receptor forma parte de la familia de receptores transmembrana asociado a proteínas G y se expresa en la superficie de las células gonadotropas de la hipófisis, mama, ovario y próstata. Cuando el receptor se une a la GnRH activa la liberación de Hormona Luteinizante (LH) y Folículoestimulante (FSH). Por ello su déficit se asocia a Hipogonadismo Hipogonadotropo (26).
- **MUC7**: Localizado en la posición 4q13.3 codifica para un tipo de mucina salival cuya función es principalmente antibacteriana y antifúngica, además de participar en la masticación, deglución y el habla. Kirkbride et al. estudiaron en 2001 que diversas mutaciones del mismo se asociaban con asma (27).
- **ENAM**: Se localiza en la posición 4q13.3 y codifica para la enamelina, fundamental para el correcto desarrollo dental puesto que es el componente mayoritario del esmalte dental, junto con amelogenina, ameloblastina y tuftelina, entre otros (28).  
Rajpar et al. describieron en 2001 la relación entre este gen y la amelogenésis imperfecta (29).
- **SLC4A**: Se localiza en 4q13.3 y forma parte de los genes que codifican para las proteínas SLC4A, que intervienen en el transporte de bicarbonato a través de membrana para regular el pH (30).



- **GC:** El gen se localiza en la posición 4q13.3, codificando para la proteína de unión de la Vitamina D (VDBP), cuya función principal es el transporte de dicha vitamina y con ello la regulación de la misma. Además, Yamamoto and Homma estudiaron la posibilidad de que también participe en la activación de macrófagos y por tanto forme parte del proceso de inflamación (31).

La alteración cromosómica puede darse en cualquier punto de corte, afectando por tanto, a una gran variedad de genes que habría que estudiar en cada caso concreto.

En la figura 6 se recogen los principales genes implicados en el síndrome 4q y su localización a nivel del cromosoma:

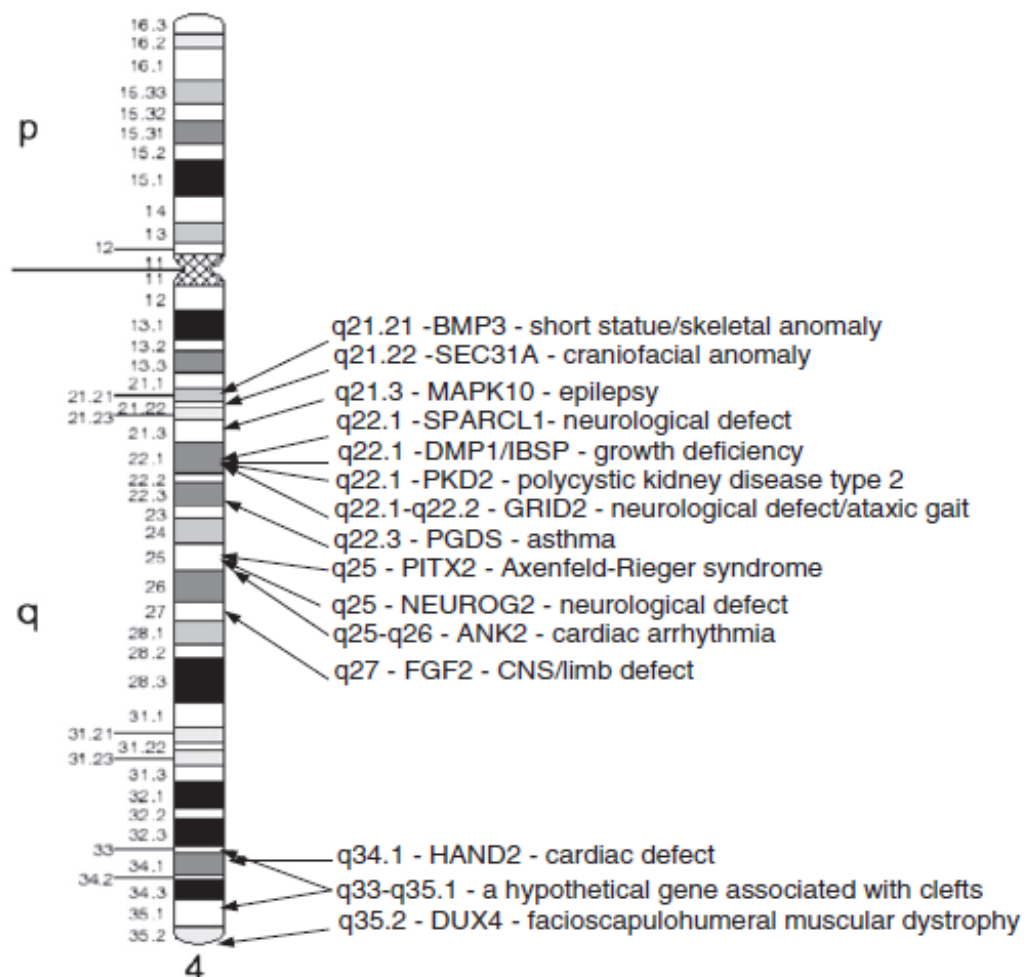


Figura 6. Strehle EM et al., 2012.

#### **f. Tratamiento:**

Nos encontramos ante una patología que actualmente no tiene tratamiento curativo, sólo sintomático, y que debe ser abordada desde un equipo multidisciplinar porque afecta a varios órganos y sistemas.

Los pacientes con delección a nivel del cromosoma 4 tienen que ser valorados primeramente en la Consulta de Genética Clínica para identificar los rasgos dismórficos y relacionarlos con otros hallazgos clínicos y el resultado de los estudios genéticos.

Se debe llevar a cabo un seguimiento de estos pacientes en las consultas generales de Pediatría para identificar las diferentes complicaciones que van surgiendo con la finalidad de derivar a la consulta especializada de cada una de ellas:

- Servicio de Rehabilitación y Fisioterapia: Es fundamental para mejorar la hipotonía e hiperlaxitud de extremidades asociadas al síndrome, puesto que mejora la motricidad fina y la fuerza muscular, mejorando en consecuencia el desarrollo a nivel motor del recién nacido. Asimismo, es fundamental asegurar un lenguaje fluido y comprensible, de modo que si existe algún problema a este nivel se valorará la intervención de un logopeda.
- Consulta de Endocrinología Pediátrica: Como ya se ha visto, la mayoría de estos pacientes (incluido nuestro caso) presentan un retraso de crecimiento asociado a un déficit de GH, de modo que hay que instaurar un tratamiento sustitutivo con dosis de 25-50 µg/kg/día, que se mantendrá hasta que el paciente alcance la talla final, hecho que ocurre cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año o cuando de las epífisis de los huesos largos se han fusionado por completo (32). Se comprobará la respuesta al tratamiento calculando la talla y velocidad de crecimiento cada 3-6 meses y se ajustará la dosis en función de la misma.
- Consulta de Cardiología Pediátrica: El síndrome 4q predispone a enfermedades cardíacas, descritas previamente. Por ello se aconseja una valoración ecocardiográfica aunque el paciente esté asintomático dada la gravedad de las mismas.
- Consulta de Neurología Pediátrica: Como hemos visto en nuestro caso, es frecuente que se asocie a riesgo de convulsiones y epilepsia, por lo que ante

aparición de las mismas habría que solicitar un EEG y poner el tratamiento más apropiado.

➤ Consulta de Oftalmología: Los problemas a nivel ocular son frecuentemente banales, como hipermetropía o estrabismo, pero si aparecieran habría que aplicar gafas correctoras e incluso plantear la cirugía.

➤ Consulta de Psiquiatría Infantil: Una de las principales limitaciones en la vida diaria de estas personas es la discapacidad intelectual, de modo que tiene que ser uno de nuestras prioridades, por las implicaciones que tiene a nivel familiar, social, de desarrollo, emocional y educativo (33). Lo primero que tenemos que hacer es determinar el grado (leve, moderado, grave) en función del Cociente Intelectual según la edad y la habilidad verbal, con adecuación cultural.

Debemos tener en cuenta la posibilidad de comorbilidad psiquiátrica. De hecho, los trastornos de ansiedad y la conducta agresiva son entre 2 y 3 veces más frecuentes respecto a la población general. Asimismo, un 24% de los pacientes con discapacidad intelectual sufre algún episodio de psicosis; del 7 al 15% presenta un déficit de atención y entre el 1 y el 11% asocian depresión (34). Si apareciera cualquiera de ellos habría que poner un tratamiento específico, pero siempre partiremos de la psicoterapia, cuyo objetivo es la adaptación familiar y comunitaria.

Es fundamental la detección e intervención precoz puesto que el cerebro presenta mayor plasticidad en etapas tempranas del desarrollo.

Tras explicar al paciente y a su familia el problema, se ponen en marcha los distintos tipos de terapia que mejor se adecúen, incluyendo adaptación curricular para promover la socialización a nivel escolar.

#### **g. Pronóstico y asesoramiento genético:**

Como hemos visto hasta ahora, la amplia variabilidad clínica del síndrome Del. 4q hacen muy difícil determinar un pronóstico concreto, que dependerá fundamentalmente de la gravedad de las manifestaciones y de la precocidad a la hora de diagnóstico y tratamiento.

Se ha comprobado que cuanto mayor es el tamaño de la deleción, más genes se ven implicados en la misma y por lo tanto, mayor repercusión clínica.

Podemos decir que la manifestación más grave descrita para el síndrome 4q es a nivel cardíaco, de modo que podemos establecer que las alteraciones cardiovasculares serán el factor pronóstico más importante en estos casos.

En cuanto a la herencia de esta enfermedad, cabe destacar que la mayor parte de las deleciones son mutaciones “*de novo*”, de hecho, sólo Curtis et al. publicaron en 1989 un caso clínico en el que la madre padecía también la enfermedad. La deleción que se produce “*de novo*” se debe a un error durante la recombinación meiótica que conduce a una pérdida de material cromosómico de uno de los dos alelos. Sin embargo, también es posible que la deleción se produzca en la división mitótica de los gametos, surgiendo así un patrón de mosaicismo, que aumentaría la probabilidad de tener otro hijo con la misma mutación (3). En estos casos está indicado realizar un adecuado diagnóstico genético prenatal aunque el riesgo de recurrencia suele ser bajo (35).

Pese a que la aparición de la deleción suele ser de forma esporádica y por tanto, la tasa de recurrencia en posteriores gestaciones es la misma que la de la población general, se suele recomendar asesoramiento genético a los padres para próximas gestaciones.

El objetivo inmediato del asesoramiento es aportar información objetiva disponible a la pareja que desea conocer el riesgo de aparición (ocurrencia), o de repetición (recurrencia) de una alteración genética en su descendencia, así como sobre las posibles acciones de asistencia médica y social que se pueden considerar anterior al embarazo y durante o posterior al mismo.

#### 4. COMENTARIOS FINALES:

En este trabajo se ha abordado una enfermedad genética de baja prevalencia englobada bajo el término “Síndrome del. 4q” puesto que se debe a una pérdida de parte del brazo largo del cromosoma 4. Resulta sorprendente la gran variabilidad fenotípica descrita en la literatura, que depende fundamentalmente de los genes implicados en la misma. Las características clínicas tales como la hipotonía, la discapacidad intelectual, el retraso psicomotor y pondo-estatural nos ponen en alerta hacia un posible trastorno cromosómico y con ello, el inicio de un estudio genético.

Las nuevas técnicas diagnósticas como el CGH-Array (cariotipo molecular) permiten un estudio completo de todo el genoma para valorar el tamaño de la deleción y los genes implicados en la misma, de modo que facilita una correlación genotipo-fenotipo más precisa, muy útil para estudiar los nuevos casos que aparezcan en un futuro.

Está indicado ofrecer a la pareja un asesoramiento genético, aunque la mayoría de las mutaciones descritas sean “*de novo*”, lo que plantea un importante problema ético, ya que es difícil predecir el cuadro clínico que va a presentarse en el recién nacido, aunque basándonos en los casos descritos hasta el momento es lógico asumir que el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual estén presentes.

El pronóstico de los pacientes portadores de una deleción 4q debe valorarse en cada caso particular en función de las manifestaciones clínicas presentes y la gravedad de las mismas.

El tratamiento hasta el momento es únicamente sintomático, y engloba una atención y seguimiento multidisciplinarios, adaptándose a las necesidades que vayan surgiendo en cada caso, siendo especialmente importante la adaptación social y el apoyo psicológico familiar.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Strehle EM, Ahmed OA, Hameed M, Russell A. The 4q- syndrome. *Genet Couns.* 2001; 12:327–39.
2. Strehle EM, Bantock HM. The phenotype of patients with 4q-syndrome. *Genet Couns.* 2003;14:195–205.
3. Vona B, Nanda I, Neuner C, Schröder J, Kalscheuer VM, Shehata-Dieler W, et al. Terminal chromosome 4q deletion syndrome in an infant with hearing impairment and moderate syndromic features: Review of literature. *BMC Med Genet.* 2014;15:1-7.
4. Keeling SL, Lee-Jones L, Thompson P. Interstitial deletion 4q32-34 with ulnar deficiency: 4q33 may be the critical region in 4q terminal deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;99:94-98.
5. Monzón AC, Molins EG, Arrondo MS, Angulo RR. Deleción intersticial del brazo largo del cromosoma 4 ( 4q12q21 .1): comunicación de un nuevo caso. *Acta Pediatr Esp.* 2008;66(5):237-40.
6. Lech H, Kubalska J, Wisniewski L. The child with congenital anomalies and interstitial deletion of the long arm of chromosome 4. *Klin Padiatr.* 1982;194:117-19.
7. Funderburk SJ, Crandall BF. Dominant piebald trait in a retarded child with a reciprocal translocation and a small intercalary deletion. *Am J Hum Genet.* 1974;26:715-22.
8. Beall MH, Falk RE, Ying KL. A patient with an interstitial deletion of the proximal portion of the long arm of chromosome 4. *Am J Med Genet.* 1988;31:553-7.
9. Mascari MJ, Mowrey PN, Ramer JC, Ladda RL. Severe mental retardation and mild dysmorphism: association with an uncommon interstitial deletion of chromosome 4. *Am J Hum Genet.* 1989;45:82.
10. McDermott A, Cain R, Howell R. Partial monosomy of long arm of chromosome 4 due to interstitial deletion. *Hum Genet.* 1980;53:305-7.
11. Sigmons RH, Kristoffersson U, Tuerlings AM, Ljung R, Dijkhuis-Stoffelsma R, Breed ASPM. Piebaldism in a mentally retarded girl with rare deletion of the long arm of chromosome 4. *Pediatr Dermatol.* 1993;10:235-9.
12. Curtis MA, Quarrell OWJ, Cobon AM, Cummins M. Interstitial deletion of chromosome 4, del(4)(q12q21.1), in a child with multiple congenital abnormalities. *Am J Med Genet.* 1990; 27:64-66.

13. Hernando Davalillo C. Caracterización de anomalías cromosómicas en diagnóstico prenatal y postnatal mediante técnicas de citogenética molecular. Tesis Doctoral. 2005;1-269.
14. Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al. Analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet.* 1998;20(2):207-11.
15. Becker SA, Popp S, Rager K, Jauch A. A new case of an interstitial deletion (4)(q25q27) characterised by molecular cytogenetic techniques and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2003;162(4):267-70.
16. Manolakos E, Kefalas K, Vetro A, Oikonomidou E, Daskalakis G, Psara N, et al. Prenatal diagnosis of two de novo 4q35-qter deletions characterized by array-CGH. *Mol Cytogenet.* 2013;6(1):2-6.
17. Connell P, Brosnahan D, Dunlop A, Reardon W. Bilateral optic disk swelling in the 4q34 deletion syndrome. *J AAPOS.* 2007;11(5):516-8.
18. Strehle EM, Gruszfeld D, Schenk D, Mehta SG, Simonic I, Huang T. The spectrum of 4q-syndrome illustrated by a case series. *Gene* [Internet]. 2012;506(2):387-91.  
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.06.087>
19. Strehle EM, Yu L, Rosenfeld JA, Donkervoort S, Zhou Y, Chen TJ, et al. Genotype-phenotype analysis of 4q deletion syndrome: Proposal of a critical region. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158 A(9):2139-51.
20. Am V, Manolakos E, Noutsopoulos D, Markopoulos G, Liehr T, Vetro A, et al. An interstitial 4q31.21q31.22 microdeletion associated with developmental delay: case report and literature review. *Cytogenet Genome Res* [Internet]. 2014;142(4):227-38.  
Disponible en:  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=24733116>
21. Huang T, Lin AE, Cox GF, Golden WL, Feldman GL, Ute M, et al. Cardiac phenotypes in chromosome 4q-syndrome with and without a deletion of the hand gene. *Genet Med.* 2002;4(6):464-7.
22. Lurie IW. Further study of genetic interactions: loss of short arm material in patients with ring chromosome 4 changes developmental pattern of del(4)(q33). *Am J Med Genet.* 1995;56:308-11.

23. Carter R, Baker E, Hayman D. Congenital malformations associated with a ring 4 chromosome. *Am J Med Genet.* 1969;6:224-7.
24. Paz-y-Miño C, Benítez J, Ayuso C, Sánchez-Cascos A. Ring chromosome 6: clinical and cytogenetic behaviour. *Am J Med Genet.* 1990;35:481-3.
25. Guilherme RS, Meloni VFA, Kim CA, Pellegrino R, Takeno SS, Spinner NB, et al. Mechanisms of ring chromosome formation, ring instability and clinical consequence. *BMC Med Genet.* 2011;12:171-7.
26. Kakar SS, Musgrove LC, Devor DC, Sellers JC, Neill JD. Cloning, sequencing, and expression of human gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;189:289-95.
27. Kirkbride HJ, Bolscher JG, Nazmi K, Vinall LE, Nash MW, Moss FM, et al. Genetic polymorphism of MUC7: allele frequencies and association with asthma. *Europ J Hum Genet.* 2001;9:347-54.
28. Hu CC, Hart TC, DuPont BR, Chen JJ, SunX, Qian Q, et al. Cloning human enamelin cDNA, chromosomal localization, and analysis of expression during tooth development. *J Dent Res.* 2000;79:912-19.
29. Rajpar MH, Harley K, Laing C, Davies RM, Dixon MJ. Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamelin, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet.* 2001;10:1673-7.
30. Choi I. SLC4A transporters. *Curr Top Membr.* 2012;70:77–103.
31. Yamamoto N, Homma S. Vitamin D-3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88: 8539-43.
32. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:236-54.
33. Bouras N, Holt G, Day K, Okasha A, Bradshaw J, Brooks D, et al. Salud mental en el discapacidad intelectual. 2002.
34. Katz G, Lazcano PE. Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. *Salud Públ. Méx.* 2008;50(2):132-42.
35. Ramos FJ, Ballesta F. Asesoramiento genético. En: Tratado de Pediatría. Cruz M Ed. Vol. I, 9ª ed. Madrid: Ergón, S.A; 2006:211-215.