

# PROPOSITUS

## Hoja informativa del ECEMC



Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 25

Febrero, 2011

### Síndromes de microdelección

**M.L. Martínez-Fernández<sup>1,2</sup>, E. Bermejo<sup>1,2,3</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2,4</sup>**

(1) Grupo U724 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).

(2) Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) - Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

(3) Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) - Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

(4) Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

#### INTRODUCCIÓN

El nacimiento de un niño con defectos congénitos implica la necesidad de establecer un diagnóstico, aspecto que es muy importante, por varios motivos. En primer lugar, porque “dar un nombre” al problema que presenta el recién nacido indica que ya se conoce y, por tanto, se puede tener información sobre las implicaciones que suponen el conjunto de sus defectos. Además, ese conocimiento posibilita establecer una atención médica adecuada y, sobre todo, anticipatoria. En segundo lugar, conocer el diagnóstico implica también saber las potenciales causas, lo que permite conocer su riesgo de repetición familiar. En tercer lugar, porque se podrá ofrecer una información completa a la familia, lo que disminuirá la angustia que suelen sufrir cuando no saben lo que tiene su hijo.

Entre las causas conocidas de los defectos congénitos, las alteraciones cromosómicas han sido, no sólo las más frecuentes, sino para las que más fácil ha resultado su confirmación diagnóstica, sobre todo las alteraciones en el número de los cromosomas.

Sin embargo, la probabilidad de detección de las alteraciones estructurales, como pérdidas de material genético en algún cromosoma (llamadas deleciones), excesos de material (llamadas duplicaciones o aumento de material), intercambios entre cromosomas (con o sin pérdidas o ganancias), entre otras, depende del tamaño de la alteración y de la capacidad de detección de las técnicas disponibles en cada momento. De hecho, en cariotipos con cromosomas de alta resolución (850

bandas), se detectan las alteraciones estructurales de tamaño tan pequeño como de hasta 4 megabases (ver Tabla 1). Las pérdidas y ganancias menores de 4 Mb, que se denominan síndromes de microdelección, o de microduplicación, pueden identificarse mediante técnicas de citogenética molecular. Para las más comunes, o las que se relacionan con determinados síndromes, se pueden aplicar técnicas (Figura 1) de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, de sus siglas en inglés). Además, en la actualidad, existen otros sistemas para la detección y diagnóstico de muchas de estas alteraciones pequeñas, como MLPA y Array-CGH (Hibridación Genómica Comparada, de sus siglas en inglés). Sin embargo, aún no existe una sistematización general de la CGH, y sólo tiene utilidad en ciertos casos. Pero es una técnica que se irá implantando dada su alta resolución, un mejor conocimiento de la misma y, también, la disminución de su alto coste.

Por tanto, cuando el estudio citogenético de alta resolución (850 bandas) es normal, tanto numérica como estructuralmente, la siguiente fase es considerar si podría tener un síndrome de microdelección. Para ello, es muy importante conocer al máximo las manifestaciones clínicas que presente cada paciente, sean graves o leves, estructurales o funcionales, ya que son las que orientan al genetista sobre las técnicas de análisis que debe emplear. En este punto es necesario destacar que muchas de las pruebas moleculares para detectar estos síndromes son aún caras; por ello es necesario hacer una correcta

utilización de ellas, tanto para acortar el proceso en lograr un diagnóstico, como para obtener el máximo rendimiento de los recursos sanitarios públicos; porque de ello se deriva la posibilidad de atender a muchos más pacientes, en menos tiempo y con más eficacia.

## TIPOS DE SÍNDROMES DE MICRODELECCIÓN

Aunque cada día se van describiendo nuevos síndromes producidos por microdeleciones de distintas regiones del mismo o de diferentes cromosomas, los más conocidos son los que se indican en la Tabla 2. Es posible que sean también los más frecuentes, o quizá los que presentan una supervivencia más larga, por lo que se han podido identificar más casos.

No obstante, con el incremento de resolución de las nuevas técnicas moleculares, cada día se van definiendo otros nuevos síndromes tanto de microdelección como también de microduplicación.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESTOS SÍNDROMES

No es fácil resumir las características clínicas específicas para cada síndrome de microdelección, ya que dependen del tamaño de la región perdida. Por ejemplo, la microdelección del cromosoma 5, entre las bandas p15.2-p15.3, es mucho más pequeña que cuando abarca la región 5p14.2-5p15.3, que es mayor<sup>1</sup>, y sus manifestaciones clínicas son diferentes.

Tabla 1: Número de pares de bases, y su abreviatura	
Un par	Pb
Mil pares	Kb
Un millón pares	Mb

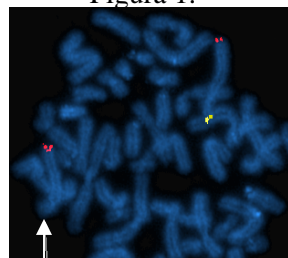


Figura 1.

No obstante, existen unas características generales, que sirven de orientación sobre cuándo un niño cuyos cromosomas de alta resolución son normales, puede tener alguno de estos síndromes. En la Tabla 3 se resumen dichas características.

### REFERENCIAS:

1.-Martínez-Fernández ML, Sánchez Izquierdo D, Martínez-Frías ML (2010). Síndrome de delección 5p. Propositus 15 (<http://www.ciberer.es/documentos/guias/10-Propositus-15-Sindrome%20delecion%205P.pdf>)

\*\*\*\*

Este Propositus se ha realizado con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio Ciencia e Innovación, y de la Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos.

Tabla 2. Síndromes de microdelección	Cromosoma y región del mismo que se ha perdido
Monosomía 1p	1p36
Wolf-Hirschhorn	4p16.3
Cri-du-chat	5p15.2
Williams	7q11.23
Prader-Willi/Angelman	15q11-q13
Miller-Diecker	17p13.3
Smith-Magenis	17p11.2
Delección 22q	22q11.2

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, una vez que se ha identificado uno de estos síndromes en un paciente, se debe realizar el cariotipo de alta resolución a los padres, y si éste fuera normal, debe proseguirse el estudio mediante otras técnicas, para determinar si los padres tienen alguna alteración estructural que determine un mayor riesgo de tener hijos con alteraciones como las aquí mencionadas.

Tabla 3. Guías diagnósticas anticipatorias

EDAD	SIGNOS DE ALERTA
PRIMEROS MESES DE VIDA	CUANDO LOS PADRES OBSERVAN QUE EL BEBÉ PRESENTA
	Alteración de los estados de vigilia y sueño
	Movimientos oculares raros
	Llanto desconsolado durante periodos largos
	Vómitos frecuentes
	Posturas anormales como rigidez de tronco, cabeza, extremidades
	Que está siempre muy relajado y con poco tono en extremidades o postura como "flácida"
Que el bebé no sigue la pauta normal de adquisiciones motoras para mantener la cabeza, sentarse, coger objetos...	
DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS	TANTO LO OBSERVADO POR LOS PADRES COMO EN LA EXPLORACIÓN CLÍNICA
	Retraso del crecimiento (estatura, peso, perímetro cefálico)
	Retraso mental de cualquier grado, desde límite a muy grave
	Retraso del lenguaje
	Retraso de la marcha, y/o de habilidades motoras
	Movimientos repetitivos
	Obesidad
	Hiperfagia
	Agresividad, y/o mala relación con otros niños
Auto-agresiones, rabietas	
Falta de atención	