



FACULTAD DE MEDICINA

CORRELACIÓN DE LOS ESTUDIOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES CON LA
INFORMACIÓN CLÍNICA EN UN INDIVIDUO CON UN SÍNDROME
POLIMARFORMATIVO RARO.

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos
para optar por el título de Médico Cirujano.

Profesor Guía
PhD. Paola E. Leone

Autora
Stella Damaris Verdezoto Unda

Año
2014

DECLARACIÓN PROFESOR GUÍA

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con la estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

Paola Elizabeth Leone Campo, PhD

Doctora en Biología

CI: 1710265834

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se representaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

Stella Damaris Verdezoto Unda

CI: 1716768930

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que me han apoyado, me han cuidado y brindado todo su apoyo y comprensión en todas las actividades que hay que realizar para poder avanzar en esta carrera y no me han permitido desfallecer.

A mis hermanos y el resto de familiares que siempre me brindan su apoyo incondicional, al igual que mis grandes amigos que son siempre personas especiales e importantes en mi vida.

A las autoridades del Instituto de Investigaciones Biomédicas que me permitieron realizar mi trabajo de investigación en sus instalaciones

A mi tutora de tesis por brindarme todo su apoyo, darme consejos y guiarme para poder realizar el trabajo de investigación de la mejor manera y al mismo tiempo aumentar mis conocimientos sobre temas de genética.

DEDICATORIA

A mis padres que hacen hasta lo imposible por verme triunfar en la vida.

A todas las personas que tienen algún familiar con esta patología, para que puedan comprender de mejor manera lo que ocurre en sus familiares y el posible origen de la patología que presentan. Además para que a nivel científico se pueda evidenciar la importancia de algunas de las técnicas modernas como Arrays en la aplicación del estudio de casos similares.

RESUMEN

Las enfermedades genéticas y los defectos congénitos se presentan en un 5% de recién nacidos vivos. Las anomalías cromosómicas representan entre el 0,5 al 1% del total de nacimientos y el 50% de los abortos tempranos se producen por causa de una anomalía cromosómica.

A partir de la llegada al Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB-UDLA) de un caso único en el Ecuador, de una niña de 3 semanas de edad que presenta varios signos malformativos compatibles con una cromosomopatía. Se decide analizar el caso tanto citogenética como molecularmente, observando que la paciente tiene alteraciones tanto en el cromosoma 2 como en el cromosoma 8.

Más de 40 casos han sido descritos con una anomalía de 8p desde 1971. Por otro lado el síndrome de la trisomía parcial del cromosoma 2 fue descrito por Francke y Jones, hasta el año 2009 se reportaron alrededor de 70 casos de trisomía parcial del cromosoma 2. Hasta el 2000 se habían reportado 17 casos de trisomías parciales puras del cromosoma 2.

Las características fenotípicas son muy variables entre los casos reportados de trisomía parcial del cromosoma 8, ocurriendo lo mismo en los casos reportados de trisomía parcial del cromosoma 2, coincidiendo algunas de ellas con las que presenta la paciente estudiada.

Al realizar el estudio citogenético se pudo observar que el cariotipo de la paciente es 46,XX, trp(2)(p25;p23), t(2;8)(p23;p23), mientras que el de su madre es 46,XX, t(2;8)(p23;p23), con la técnica de FISH se pudo observar que una copia de las bandas 2p23.1 y 2p23.2 se encuentra en el cromosoma 8 de la paciente y con la técnica de pintado cromosómico se confirmó que la porción de material genético que se encuentra ganada en el cromosoma 8 pertenece al cromosoma 2. Lo cual se pudo evidenciar también con la técnica de array, en donde se ven zonas de pérdida y ganancia en los brazos cortos de los cromosomas 2 y 8 donde se encuentran genes que serían los responsables del fenotipo de la paciente.

ABSTRACT

Genetic diseases and congenital defects are present in 5% of the newborns. The chromosomal abnormalities represent the 0,5 to 1% of the total of the births and the 50% of the abortions are produced because of a chromosomal abnormality.

Since the arrive to the Biomedic Investigation Institute (IIB-UDLA) of a unique case in Ecuador, of a girl of 3 weeks old who had some malformative signs compatible with a chromosomopathy. It was decided to analyze this case with cytogenetic and molecular studies, seen that the patient has alterations in her chromosomes 2 and 8.

More than 40 cases have been described with an abnormality in 8p since 1971. The partial trisomy of chromosome 2 syndrome was described by Francke and Jones, until 2009 there have been reported 70 cases of partial trisomy of chromosome 2. Until 2000 there have been reported 17 cases of pure partial trisomies of chromosome 2.

The phenotypic characteristics are very variable between the cases reported of partial trisomy on chromosome 8, the same happens in the cases of partial trisomy on chromosome 2. Some of these characteristics are present in the patient of this study.

After the cytogenetic study was done it was seen that the karyotype of the patient is 46,XX,trp(2)(p25;p23),t(2;8)(p23;p23), and her mother's karyotype was 46,XX,t(2;8)(p23;p23), with FISH technique it was seen that a copy of 2p23.1 and 2p23.2 were in the chromosome 8 of the patient and with painting technique was confirmed that the portion of the extra genetic material that was on the chromosome 8 belongs to chromosome 2. Arrays, reported areas of wins and loses in the short arm of chromosome 2 and 8 where are gens that are responsible of the phenotype of the patient.

ÍNDICE

1. Capítulo I. Introducción	1
1.1. Síndromes Polimalformativos.....	1
1.2. Alteraciones cromosómicas.....	3
1.3. Mecanismos de producción de las alteraciones cromosómicas.....	4
1.4. Herencia de las alteraciones cromosómicas	5
1.5. Padres con translocación recíproca	7
1.6. Paciente.....	10
1.7. Trisomía parcial del cromosoma 8	10
1.8. Trisomía parcial del cromosoma 2	12
1.9. Tecnologías de alta resolución	14
2. Capítulo II. Materiales y métodos	16
2.1. Estudio del fenotipo	16
2.2. Citogenética convencional	16
2.3. Citogenética molecular: Hibridación in situ fluorescente (FISH) y Pintado cromosómico	16
2.4. Arrays.....	17
2.5. Integración de los datos clínicos y genéticos	18
3. Capítulo III. Resultados	19
3.1. Estudio del fenotipo	19
3.2. Citogenética convencional	20
3.3 Hibridación in situ fluorescente (FISH) y Pintado cromosómico.....	21

3.4. Arrays.....	22
3.5. Integración de los datos clínicos y genéticos	26
4. Capítulo IV. Discusión	29
5. Referencias	35
6. Anexos.....	42

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndromes Polimalformativos

Las enfermedades genéticas y los defectos congénitos se presentan en un 5% de recién nacidos vivos, estos defectos constituyen una de las diez causas de mortalidad infantil y 10 a 25% del total de hospitalizaciones. Las anomalías cromosómicas representan entre el 0,5 al 1% del total de nacimientos y el 50% de los abortos tempranos se producen por causa de una anomalía cromosómica (Paz y Miño y López, 2014).

Las cromosomopatías son responsables de una proporción de casos de infertilidad y esterilidad así como también de impedimentos físicos, y mentales. Menos del 7% de concepciones humanas tiene cromosomopatías de las cuales el 90% no sobreviven y la mitad padece gonosomopatías. El 2% de los embarazos que cursan sin complicaciones y que llegan a término sin problemas obstétricos resultan en un hijo con anomalías (Paz y Miño y López, 2014).

El estudio realizado por Arias y Espín entre junio de 1988 y junio de 1989 establece que 1,5% de casos analizados presentaron malformaciones congénitas. Dávila y sus colaboradores entre 1968 y 1970 evidenciaron que de 25.125 nacidos vivos, 1,08% presentó malformaciones, en el trabajo de Naranjo y sus colaboradores, realizado entre 1974 y 1982 se observó que de 54.079 nacidos vivos 4,90% las presentaron y en el de Romero y Carrión realizado entre 1988 y 1989, se vio que de 7.527 nacidos vivos 0,82% tenían malformaciones (Paz y Miño y López, 2014).

En el estudio de C. Varas en el cual se evaluaron 12.112 nacidos vivos, 257 (2,12%) presentaron malformaciones de los cuales 144 (56%) eran varones y 112 (43,6%) mujeres. De estos, 30 casos (14,2%) correspondían a cromosomopatías (Varas, 1990).

En un amplio estudio realizado a nivel nacional por la misión solidaria Manuela Espejo entre junio del 2009 a diciembre del 2010 se observó que de un total de 68.687 personas que presentan una discapacidad mental en el Ecuador 19.547 (28,45%) la presentaron por una causa prenatal genética. Dentro de este grupo de personas 7.264 (29,80%) se encontraban en la región Sierra, 10.976 (27,52%) en la región Costa, 1.283 (29,49%) en la Amazonía y 24 (28,23%) en la región Insular (Vicepresidencia del Ecuador, 2012).

Se observó también que por cada 8 personas con discapacidad intelectual y por cada 1.404 de la población general, una presentó un trastorno multifactorial o un trastorno cromosómico y por cada 21 personas con discapacidad mental y por cada 3.759 habitantes en el Ecuador, una presentó un trastorno monogénico. Dentro de éstas, la etiología monogénica predominó en la Amazonía, la multifactorial en la Sierra (por consanguineidad y antecedentes familiares de discapacidad mental) y las aberraciones cromosómicas como el síndrome de Down lo hicieron en la Costa (Vicepresidencia del Ecuador, 2012).

En el Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas se menciona que las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales producen alrededor de 4 - 28% de todos los casos de retardo mental, dentro de éstas, las anomalías numéricas afectan a los cromosomas autosómicos (6,5%) más frecuentemente que a los sexuales (0,4%) (Paz y Miño, Cumbal, Araujo y Sánchez, 2012, p1-5).

Se ha establecido una asociación entre la altura y anomalías congénitas, entre ellas craneosinostosis, labio leporino, enfermedad congénita del corazón, defectos del tubo neural. Parece que en el Ecuador la altura es un factor de riesgo para la presencia de algunas patologías como microtia o paladar hendido (Paz y Miño, et al., 2012, p1-5).

1.2. Alteraciones cromosómicas

El cariotipo es el conjunto de cromosomas en una célula, los cuales son más visibles en la metafase del ciclo celular y su número normal es de 23 pares, 22 de los cuales son cromosomas autosómicos y un par son cromosomas sexuales. Una célula con 46 cromosomas se conoce como diploide, mientras que una que contenga un número anormal de cromosomas será aneuploide (Gorczyca, 2008, p.1-4).

Pueden presentarse diferentes anomalías en los cromosomas, las cuales pueden deberse a una redistribución errónea de fragmentos de la estructura del cromosoma, producidos por una discontinuidad primaria normal conocida como recombinación o un rearrreglo anormal producido por mutágenos, dando lugar a una aberración estructural. Pero también pueden deberse a un reparto anormal de los cromosomas provocando anomalías numéricas, durante el proceso de división celular (Egozcue, et al., 1978, p.167-184).

Las aberraciones cromosómicas pueden ser numéricas, dentro de las cuales estarían:

- Una inserción, la cual es un rearrreglo estructural en que parte de un cromosoma es insertado en una nueva localización de otro cromosoma.
- Una monosomía es cuando en lugar de existir un par de cromosomas existe sólo uno de ellos, los cromosomas que se pierden más comúnmente son el 5, 7, X y Y.
- Una trisomía es cuando hay un cromosoma extra además del par normal, la cual ocurre con mayor frecuencia en los cromosomas 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19, 20 y 21 (Gorczyca, 2008, p.1-4).
- Las deleciones o pérdidas de porciones de cromosomas que pueden ser terminales o intersticiales y las que se presentan más comúnmente son 5q, 6q, 7q, 13q y 20q.

Otro tipo de alteraciones son las llamadas estructurales:

- Una inversión cromosómica es la rotación de 180° de un segmento de un cromosoma siendo las más comunes en los cromosomas 3 y 16.
- Una translocación puede ser recíproca, cuando hay un intercambio mutuo entre segmento de cromosomas, o Robersoniana cuando hay una fusión céntrica de los brazos largos de cromosomas acrocéntricos y pérdida de sus brazos cortos, las más comunes son las t(9;22), t(15;17), t(14;18), t(11;14), t(8;14) y t(8;21) (Gorczyca, 2008, p.1-4).

1.3. Mecanismos de producción de las alteraciones cromosómicas

Para la explicación de los mecanismos de producción de las anomalías estructurales se puede utilizar la teoría clásica, conocida también como de rotura-reparación, en la que no se produce ninguna anomalía estructural y ocurre en un 90% de los casos. Cuando existe una reparación anormal aparecen las alteraciones cromosómicas. Mientras que las roturas con reparación incompleta producen fragmentos acéntricos (Egozcue, et al., 1978, p.167-184).

La lesión que se presente dependerá de varios factores, el primero es el momento en que se produzca la lesión, así si se produce una rotura en la fase G1 dará lugar a un cromosoma con ambas cromátides afectadas. Pero si la rotura se produce en las fases S o G2 sólo quedará esa cromátide con la rotura y la otra no se verá afectada.

Otro factor que interviene es la posición con respecto al centrómero, así la reparación puede ser simétrica o asimétrica. Finalmente el intercambio puede ser intercromosómico o intracromosómico (Egozcue, et al., 1978, p.167-184).

Las lesiones cromosómicas que se reparan de forma anormal son frecuentemente inestables, pero también pueden ser semiestables como la

formación de cromosomas dicéntricos o anillos; o estables, dentro de este grupo están las deleciones, duplicaciones, inversiones y translocaciones.

Las anomalías estructurales también se pueden explicar con la teoría del intercambio, en el cual el fenómeno inicial es una lesión inestable, que tendería a estabilizarse de forma espontánea con el tiempo, pero que en algunas ocasiones puede dar lugar a un intercambio, produciendo una aberración cromosómica y si el intercambio no se completa se produciría como último paso una rotura. (Egozcue, et al., 1978, p.167-184).

Por otro lado las alteraciones numéricas se deben a la no disyunción, es decir a la migración de las dos cromátides de un mismo cromosoma al mismo polo de la célula durante la mitosis o meiosis II o de los dos cromosomas durante la meiosis I. (Egozcue, et al., 1978, p.167-184).

Estos procesos por los que se producen estas alteraciones pueden tener lugar durante la mitosis o meiosis de la formación de los gametos o del embrión. Es así que en la meiosis y mitosis una segregación asimétrica de un rearrreglo estructural produce un número incorrecto de parte o de todo un cromosoma, lo que se conocería como una aneuploidía parcial o segmentaria.

1.4. Herencia de las alteraciones cromosómicas

Alteraciones en la meiosis pueden dar como resultado individuos que tienen alguna aberración cromosómica, las cuales pueden presentarse en personas fenotípicamente normales heterocigóticas para un rearrreglo estructural balanceado como en el caso de presencia de translocaciones, inversiones o inserciones.

Durante la meiosis, algunos tipos de rearrreglos necesitan que los cromosomas tomen formas complejas como bucles multivalentes o invertidos. Al final de este proceso usualmente está involucrada una aneuploidía segmentaria, lo que

significa que parte de un cromosoma está presente en un estado trisómico o monosómico.

Por otro lado las inversiones e inserciones pueden producir cromosomas recombinantes que tienen una composición genética diferente al rearrreglo original.

Las alteraciones cromosómicas también se pueden producir durante la mitosis. La forma de diferenciar cuando se producen los errores en mitosis o en meiosis es que cuando se producen en mitosis van a existir generalmente mosaicismos cromosómicos, mientras que cuando se producen en meiosis no los habrá. (Gardner y Sutherland, 2004, p. 60-84).

La no disyunción es frecuente y es la falla de los cromosomas homólogos en separarse simétricamente durante la división celular. Así, en una persona cromosómicamente normal si durante la meiosis I se produce una falla y no se separan los cromosomas, una célula madre tendrá dos cromosomas y la otra no tendrá ninguno. En cambio si se produce en meiosis II las cromátides son las que fallan en separarse. Asumiendo que el otro gameto se encontraba normal, este proceso dará lugar a monosomía o trisomías primarias. En la oogénesis es más común que las no disyunciones se produzcan en meiosis I.

En una no disyunción autosómica la línea celular monosómica desaparece por lo que deja sólo las líneas celulares normales y trisómicas, y esa es la razón por la que no se suelen evidenciar en pacientes con mosaico (Gardner y Sutherland, 2004, p. 60-84).

Como ya se mencionó los rearrreglos estructurales pueden ser balanceados o no balanceados dependiendo de la cantidad de material genético por célula. En una persona fenotípicamente normal se entiende que a pesar de que su material genético se encuentra en diferente lugar, se encuentra presente en la

cantidad apropiada y funcionando adecuadamente, esto sólo podría afectar su salud reproductiva.

Los desbalances estructurales pueden ser letales ya que algunos genes son sensibles al número de copias genéticas y cromosómicas, por lo que cuando existen grandes pérdidas o ganancias en estos genes en etapas tempranas del desarrollo ocurren los abortos. Desbalances menores pueden ser compatibles con la vida pero pueden dar lugar a niños con fenotipos anormales. Los desbalances mínimos pueden causar defectos que no son detectables en la infancia temprana y algunos defectos cromosómicos podrán no tener ningún efecto. La deficiencia mental es una consecuencia casi universal de un desbalance autosómico.

Los desbalances que involucran deficiencias autosómicas como en el caso de monosomías parciales tienen generalmente menos supervivencia que en caso de duplicaciones como en trisomías parciales.

1.5. Padres con translocación recíproca

Las translocaciones son las anormalidades cromosómicas más comunes en humanos, presentándose en 0,2% de la población neonatal, 0,6% de las parejas con infertilidad y en más de 9,2% de los pacientes con abortos recurrentes (Lledo, et al., 2010, p.1843-1848).

Como se ha mencionado pueden existir padres que posean alguna alteración cromosómica que no tengan ninguna alteración fenotípica y que al momento de tener hijos, ellos hereden una alteración cromosómica no balanceada, lo cual sea evidente en su fenotipo.

Aproximadamente 1 de cada 500 personas son heterocigotas para una translocación recíproca. Los padres que tienen estas alteraciones corren el riesgo de tener hijos con alteraciones mentales o físicas, por un desbalance en

sus cromosomas debido a un segmento duplicado en uno de los cromosomas participantes y a la eliminación de un segmento del otro cromosoma. Esto es lo que da lugar a una trisomía parcial y a una monosomía parcial concomitante, pero son pocas las translocaciones que se asocian con este tipo de alteraciones (20% o rara vez más).

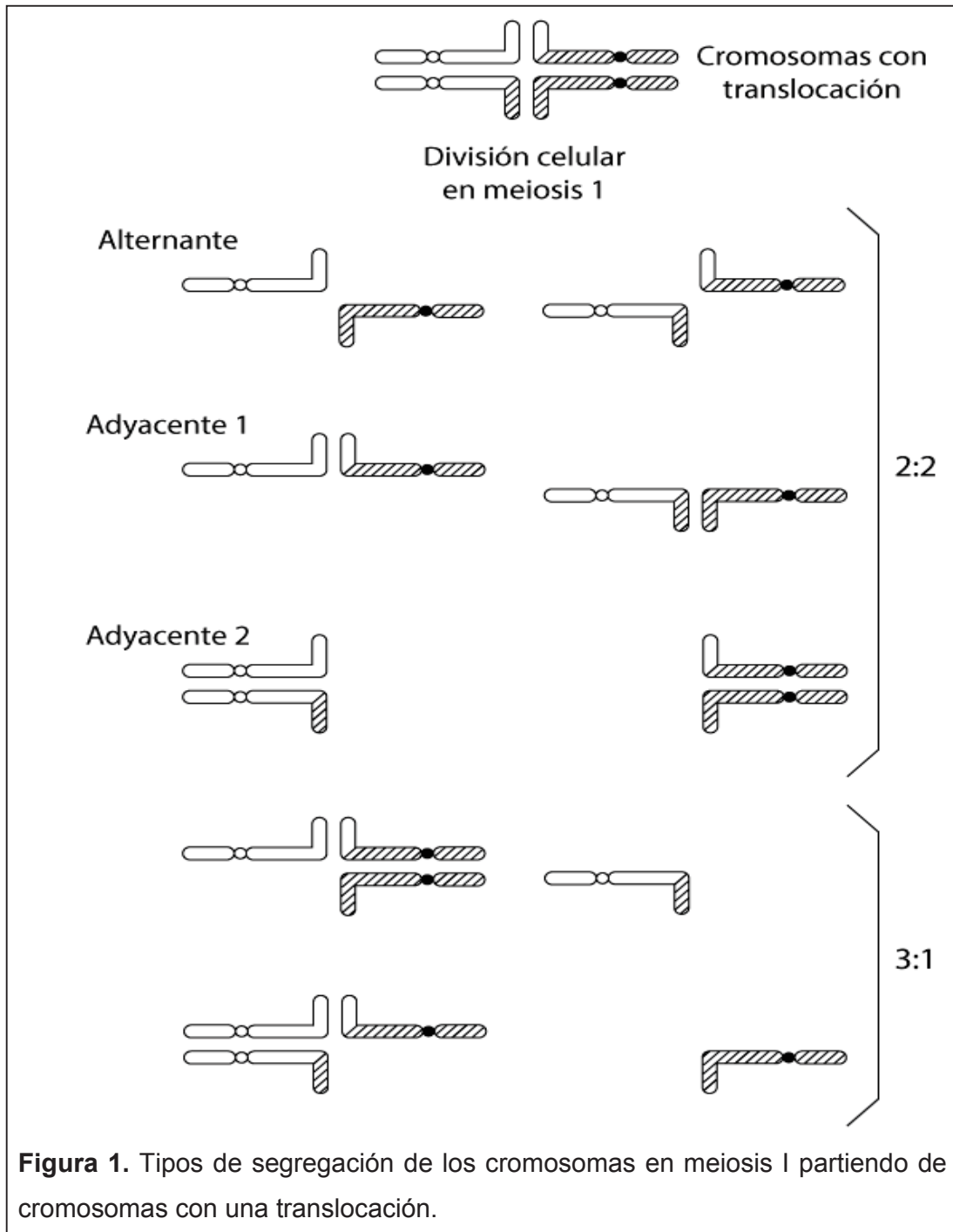
Durante la meiosis I los cuatro cromosomas involucrados en la translocación se unen para juntarse con sus segmentos homólogos adoptando una configuración con forma de cruz. Cuando avanza la meiosis los 4 componentes sueltan sus puntos, menos en los extremos de los brazos cromosómicos formando un anillo o si uno de los puntos terminales de unión se suelta toma la forma de una cadena. Luego de la formación del huso acromático, los cromosomas viajan a cada polo de la célula, dependiendo de cual huso acromático se unió a cada centrómero, y esto puede depender de la forma de anillo o cadena que hayan tomado. De esta forma los cromosomas se pueden segregar de la siguiente manera 2:2, 3:1 o 4:0.

Cuando existe una segregación alterna 2:2 las dos células hijas tendrán un complemento genético completo, pero la una tendrá dos cromosomas homólogos normales y la otra los cromosomas con la translocación. Pero también puede haber una segregación adyacente, dentro de éstas la adyacente 1, la cual es la más común y en la cual se van hacia una célula hija dos cromosomas no homólogos y la adyacente 2 en la cual se van los dos cromosomas homólogos hacia la célula hija, en estos dos casos habrá una célula hija con uno de los cromosomas con la translocación y el otro normal.

La segregación 3:1 por su lado dará lugar a gametos con 22 o 24 cromosomas, pudiendo estar en una célula hija dos cromosomas normales junto con uno que posea la translocación lo que se conoce como trisomía terciaria o más raramente una célula hija que contenga los dos cromosomas translocados y uno normal, lo que se conoce como trisomía de intercambio. Una monosomía

terciaria con 45 cromosomas es rara y no se ha observado una monosomía por intercambio (Figura1).

En la segregación 4:0 los cuatro cromosomas se van hacia una de las células hijas dejando a la otra sin cromosomas (Gardner y Sutherland, 2004, p. 60-84).



1.6. Paciente

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB-UDLA) se evaluó una paciente de 3 semanas de edad que presentaba varios signos malformativos compatibles con una cromosomopatía. Entre ellas la presencia de anomalías en las fontanelas, paladar ojival, pabellones auriculares de implantación baja, hipertelorismo, micrognatia, polidactilia, hipotonía muscular generalizada, retraso psicomotor de moderado a grave, trastornos del tono y la postura, ligera hipoacusia neurosensorial bilateral, convulsiones tónico clónicas generalizadas de aproximadamente 1-2 minutos de duración que se acompañan de cianosis y desviación de la mirada, una leve ventriculomegalia y un soplo sistólico acompañado de otras alteraciones cardiacas; se concluye que las polimalformaciones deben ser estudiadas citogenética y molecularmente y se planifica el estudio, con la sospecha clínica de una trisomía parcial del cromosoma 8.

1.7. Trisomía parcial del cromosoma 8

La trisomía 8 es una anomalía cromosómica poco frecuente. Se estima que presenta una prevalencia de 1/25.000 recién nacidos con una relación hombre:mujer de 5:1; suele presentarse como mosaicismo o como trisomías completas aunque en estas últimas existe una gran mortalidad en los primeros meses de vida (Hendson, Levin, Govendrageloo y Hunter, 2003, p.138-140). Más de 40 casos han sido descritos con una anomalía de 8p que se ha referido a duplicaciones o inversiones, desde 1971 (Feldman, Weiss, Phelan, Schroer y Van Dyke, 1993, p.482-486; Minelli, et al., 1993, p. 391-396; Guo, Callif-Daley, Zapata y Miller, 1995, p.230-236). Para que se presente una trisomía parcial del cromosoma 8 pueden existir duplicaciones directas las cuales se pueden originar en una célula meiótica mediante el cruce desigual entre las cromátides, mediante una translocación recíproca con dos puntos de rotura entre homólogas o mediante una inserción con tres puntos de rotura entre cromátides hermanas o no hermanas (Engelen, et al., 1995, p.792-795).

Se han evidenciado casos en los cuales el padre o la madre del paciente que presenta la trisomía parcial del cromosoma 8, tienen en su cariotipo una translocación equilibrada, uno de estos estudios reporta una translocación equilibrada entre el brazo corto del cromosoma 8 y el brazo largo del cromosoma 15; mientras que en otro caso se encontró una translocación entre los cromosomas 8 y 11 (Allen y Hodkin, 1982, p.68-69; Jones, Dengler, Taysi, Shackelford y Hartmann, 1980, p.232-235).

Esta alteración también se puede producir mediante una duplicación e inversión del brazo corto, para lo cual se han propuesto 3 mecanismos. El primero menciona un intercambio tipo U, en dos cromosomas homólogos, dando lugar a un cromosoma dicéntrico. Después de la división, una célula hija contiene un cromosoma recombinante con un centrómero y una región con una duplicación simétricamente invertida, acompañada por una falta de secuencias teloméricas (Weleber, Verma, Kimberling, Fieger y Lubs, 1976, p.241-247). Otro mecanismo indica que ocurre una desalineación anormal entre dos cromosomas homólogos, seguido por un cruce anormal. Durante la anafase I subsecuente, el rompimiento puede ocurrir en el centrómero o en cualquier lugar de la región del brazo corto entre los dos centrómeros del cromosoma dicéntrico, formando dos cromosomas con un centrómero o con un segundo centrómero en el extremos del brazo corto (Jenderny, Poetsch, Hoeltzenbein, Friedrich y Jauch, 1998, p.439-444). El tercer mecanismo incluye dos eventos anormales: una inversión paracéntrica en el brazo corto de un cromosoma en uno de los padres, seguido de un intercambio tipo U durante la meiosis. Después de la división una de las células hijas contiene un cromosoma recombinante monocéntrico con una región duplicada invertida y una deficiencia distal concomitante junto con secuencias teloméricas normales, mientras que la otra célula hija contiene un cromosoma con una deleción intersticial (Gorinati, et al., 1991, p.55-59).

El segmento cromosómico que se encuentre duplicado puede determinar la gravedad de la enfermedad o las manifestaciones fenotípicas de la misma.

Así por ejemplo existen casos de pacientes que tienen una duplicación directa de la región 8p22-8p23.1 que no poseen características dismórficas y tienen un retraso mental leve (Engelen, et al., 1995, p.792-795).

Los pacientes que presentan trisomías parciales del cromosoma 8 en mosaico pueden presentar dentro de las características fenotípicas retraso mental leve a moderado, deformación del cráneo, orejas mal formadas y de implantación baja, nariz amplia y bulbosa, deformidad en el paladar, anomalías óseas y de tejido blando, tronco largo y delgado, función articular restringida, desórdenes cardiovasculares congénitos, calcificaciones hepáticas, anomalías genitourinarias, dermatoglifos característicos, además de alteraciones oculares donde la más común es el estrabismo (Taban, Marcotty y Traboulsi, 2006, p.103–105). La paciente estudiada en este caso presenta estas características, además presenta polidactilia, la cual luego de haber revisado la bibliografía no se encuentra reportada en trisomía parcial del cromosoma 8.

1.8. Trisomía parcial del cromosoma 2

El primer caso de trisomía 2p23→2pter fue descrito en 1969, (Al-Saffar, Lemyre, Koenekoop, Duncan y Der Kaloustian, 2000, p.428-432) luego Francke y Jones describieron el síndrome de la trisomía parcial del cromosoma 2, en el cual los pacientes presentan retraso mental profundo, deficiencia del crecimiento de origen prenatal, frente prominente, puente nasal deprimido, hipoplasia maxilar, nariz pequeña con narinas antevertidas, ptosis, genitales externos hipoplásicos, entre otras características fenotípicas (Roggenbuck, Fink y Mendelsohn, 2001, p.50-54).

Hasta el año 2000 la trisomía parcial del cromosoma 2, específicamente entre las bandas p23→pter ha sido confirmada en 12 casos de recién nacidos vivos, en estos casos se ha heredado una translocación desbalanceada, asociada con la delección de varios cromosomas. Como estos pacientes presentan

monosomías parciales de diferentes cromosomas, presentan diferentes fenotipos entre ellos (Al-Saffar, et al., 2000, p.428-432).

Hasta el año 2009 se reportaron alrededor de 70 casos de trisomía parcial del cromosoma 2, muchos fueron producto de translocaciones desbalanceadas; las duplicaciones parciales puras del cromosoma 2p son raras (Guilherme, et al., 2009, p.2892–2897). Hasta el 2000 se habían reportado 17 casos de trisomías parciales puras del cromosoma 2 (Aviram-Goldring, et al., 2000, p.74–82) y hasta el 2009 se reportaron 7 casos de duplicaciones intersticiales que afectaban la región 2p12-2p21, la cual es la región usualmente afectada (Guilherme, et al., 2009, p.2892–2897).

Entre las características fenotípicas en este tipo de pacientes están: frente alta, prominencia frontal, hipertelorismo, estrabismo, obstrucción del ducto nasolacrimal, puente nasal plano, nariz pequeña, micrognatia, defectos congénitos del corazón, convulsiones, hipotonía generalizada, retraso en el desarrollo global, infecciones repetidas del tracto urinario, dedos largos, escoliosis, hipoplasia genital, defectos del tubo neural, esta última característica en la trisomía 2p24 (Al-Saffar, et al., 2000, p.428-432; Gruchy, et al., 2007, p.2417–2422).

Sin embargo según las diferentes regiones afectadas se han asociado las diferentes características que presentan los pacientes, por ejemplo los defectos del tubo neural con el segmento 2p24, la aplasia o hipoplasia bronco pulmonar con 2p21-25, hernia diafragmática con 2p23-p25, defectos congénitos del corazón con 2p23-p24 y el neuro blastoma con 2p22.3-p25 (Roggenbuck, et al., 2001, p.50-54).

En pacientes con duplicación intersticial 2p que involucran la región 2p21 se ha visto que presentan frente amplia, hipertelorismo, retraso mental y del crecimiento como unas de las principales características, la cual se encontró

también en la paciente que presentaba en lugar de 2p21 una duplicación más amplia desde p16.1 hasta p22.1 (Kasnauskiene, et al., 2013, p.52-58).

La duplicación de 10.13 Mb del cromosoma 2p14-p16 fue identificada en un niño de 9 años con retraso mental, hiperactividad, hiperfagia, vómitos subsecuentes, infecciones recurrentes del tracto respiratorio, macrocefalia, epilepsia y características dismórficas. La duplicación de 17.49 Mb de 2p16-p22.1 fue encontrada en una niña de 17 años con retraso mental moderado, problemas del comportamiento y emocionales, ansiedad y características faciales dismórficas (Kasnauskiene, et al., 2013, p.52-58).

El cromosoma 2 es rico en genes, las alteraciones cromosómicas más frecuentemente detectadas en este cromosoma son las duplicaciones. Se han hecho algunas conjeturas como por ejemplo que los genes CRIP1a y OTX1 se expresan a través del desarrollo y en el cerebro humano y parece ser importante para la adecuada maduración y función del cerebro. El OTX1 podrá jugar un rol importante en el desarrollo del cerebro y de los órganos de los sentidos. Es crucial para el desarrollo del diencéfalo, mesencéfalo y cerebelo y está también involucrado en la diferenciación de las neuronas jóvenes de las capas corticales profundas. Otros genes relacionados con el proceso de desarrollo del sistema nervioso central son MTA3, SIX3, KCNG3, CRIPT, SPTBN1, RTN4, CCDC88A, CALM2 y NRXN1 (Kasnauskiene, et al., 2013, p.52-58).

1.9. Tecnologías de alta resolución

Con la tecnología que se cuenta actualmente se pueden detectar con mayor facilidad y precisión no sólo las alteraciones cromosómicas, sino también los genes implicados. La citogenética convencional nos ayuda a ver a grandes rasgos el cromosoma afectado, si está duplicado alguno o si hay una pérdida cromosómica. La técnica FISH nos ayuda a determinar con más precisión cuál es el segmento del cromosoma afectado y confirmar los datos obtenidos

mediante citogenética convencional, al igual que la técnica de pintado cromosómico. Actualmente existen también los arrays de SNPs que además de informar sobre las ganancias o pérdidas nos ayudan a conocer el estado de homocigosis o heterocigosis de una región genómica, lo cual nos ayuda a ver la presencia de disomías uniparentales (presencia de 2 cromosomas procedentes de un solo progenitor) (Sánchez-Izquierdo, Martínez-Fernández y Martínez-Frías, 2010, p.48-54) o pérdidas bi-alélicas (pérdida de un cromosoma, en unas células pérdida del cromosoma paterno y en otras células pérdida del cromosoma materno) (Walker, et al., 2006, p.1733-1743).

Pese a que existen algunos reportes de caso que muestran trisomía del 2 y del 8 y las características fenotípicas de los diferentes pacientes, son pocos los casos reportados en la literatura; lo que demuestra que se trata de un caso raro, por lo cual es adecuado su estudio para poder aumentar los conocimientos sobre este tipo de alteración. Además este estudio incluye el análisis del material genético mediante el uso de arrays de mapeo genético, técnica que ha sido utilizada escasamente para el análisis de los pacientes (Kasnauskiene, et al., 2013, p.52-58). Gracias a esta técnica se podrán determinar los lugares exactos de pérdida y ganancia de material cromosómico además de los genes alterados en dichas regiones, lo cual nos ayudará a entender de mejor manera la presentación de las características fenotípicas según la porción cromosómica afectada.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el análisis genético del caso se realizará el estudio citogenético de la paciente y de sus padres, seguido de hibridación in situ fluorescente (FISH); los cuales son estudios que ayudan al diagnóstico y pronóstico de muchas alteraciones cromosómicas, para complementar el estudio de este caso se realizará la técnica de array de mapeo genético. Con toda esta información se contará con un estudio completo en el cual se habrá identificado exactamente las alteraciones cromosómicas y los genes responsables del fenotipo de la paciente (Gorczyca, 2008, p.1-4).

2.1. Estudio del fenotipo

Se analizarán todas las características fenotípicas y los hallazgos genotípicos del caso que se estudiará y se compararán con los informados en la literatura.

2.2. Citogenética convencional

Para el estudio citogenético se siguió el protocolo empleado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UDLA (Paz-y-Miño, et al., 1995, p. 245-251; 2011 y 2012, p.1-5) en el que se siguen 3 procedimientos:

- Cultivo de sangre periférica
- Extensión de las placas
- Tinción y bandeo GTG de las placas
- Observación y análisis de los cromosomas en el microscopio.

2.3. Citogenética molecular: Hibridación in situ fluorescente (FISH) y Pintado cromosómico

En las técnicas de citogenética molecular cromosomas enteros o porciones de estos son marcados con sondas fluorescentes que reconocen sitios específicos en cromosomas metafásicos o núcleos celulares fijados. Para la FISH se

emplearán sondas para el brazo corto del cromosoma 8 (SureFISH 8p23.1: 11529322-11647319 y SureFISH 8p21.1: 28081978-28282915), según las instrucciones del fabricante (Agilent) (color rojo). Para el cromosoma 2, en concreto para conocer el estado del gen ALK, se empleó la sonda Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit IVD (Abbott) (color verde). Para el pintado cromosómico de los cromosomas 2 y 8 se emplearán las sondas XCP2 (color verde) y XCP8 (color rojo) (Abbott) respectivamente.

Para la realización de estas técnicas se siguió el protocolo utilizado en el Laboratorio de Citogenética del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UDLA (Castellanos, et al., 2004, p.982-985; Jenner, et al., 2007, p.3291-300), el cual consiste en:

- Pretratamiento
- Desnaturalización del portaobjetos
- Desnaturalización y montaje de las sondas
- Posthibridación

2.4. Arrays

Se ha empleado la técnica de arrays por su alto grado de resolución.

Para la técnica de arrays de mapeo genético se utilizarán 750 ng de ADN para la hibridación en el array Affymetrix 750K siguiendo las instrucciones del fabricante (Affymetrix, Santa Clara, CA). Que incluyen:

- Preparación
- Digestión
- Ligación
- PCR
- Cuantificación
- Fragmentación
- Marcaje

- Hibridación
- Lavado, tinción y escaner

Finalmente los arrays serán escaneados utilizando un escáner GeneChip 3000 (Affymetrix).

2.5. Integración de los datos clínicos y genéticos

Se determinaron las porciones cromosómicas alteradas por el estudio de citogenética convencional y se identificaron los genes localizados en estos cromosomas. Se estableció una asociación entre la función de cada uno de estos genes con las características físicas que presentó la paciente. Lo cual permitirá establecer el origen genético de este síndrome polimarformativo.

3. RESULTADOS

3.1. Estudio del fenotipo

Al analizar 40 casos reportados de trisomía parcial del cromosoma 8, se puede evidenciar que el 70% pertenecen al género femenino. Las características fenotípicas son muy variables entre los casos, pero las más comunes son: braquicefalia en 10 casos (25%), agenesia del cuerpo calloso 12 casos (30%), asimetría o anomalías faciales en 9 casos (22,5%), frente prominente en 13 casos (32,5%), frente alta en 12 casos (30%), hipertelorismo en 6 casos (15%), puente nasal ancho en 12 casos (30%), boca grande en 15 casos (37,5%), paladar alto en 7 casos (17,5%), labio inferior evertido 9 casos (22,5%), dentición anormal 16 casos (40%), micrognatia en 11 casos (27,5%), orejas grandes 14 casos (35%), orejas de implantación baja 12 casos (30%), orejas mal formadas 12 casos (30%), cuello corto en 7 casos (17,5%), alguna cardiopatía 14 casos (35%), hiperlaxitud en las articulaciones 8 casos (20%), hipotonía 31 casos (77,5%), convulsiones 4 casos (10%), alteraciones en el electroencefalograma 5 casos (12,5%), retraso psicomotor 15 casos (37,5%), retraso mental 29 casos (72,5%), problemas en el desarrollo del habla 9 casos (22,5%), dificultad para alimentarse 12 casos (30%). (Tablas 2A, 2B, 2C y 2D).

De igual manera al analizar 17 de los casos reportados con trisomía parcial del cromosoma 2 se pudo evidenciar que el 58,8% pertenecen al género femenino con 10 casos. El 23,52% (4 casos) presentaron madres con abortos espontáneos antes de tener un hijo con una trisomía parcial del cromosoma 2. El fenotipo de estos pacientes, al igual que en la trisomía parcial del cromosoma 8, es muy variable por estar acompañadas de otras alteraciones cromosómicas, sin embargo las más comunes son: macrocefalia 4 casos (23,52%), fontanela anterior amplia 3 casos (17,64%), frente prominente 6 casos (35,29%), hipertelorismo 8 casos (47,05%), alteraciones en el fondo de ojo 4 casos (23,52%), puente nasal deprimido 7 casos (41,17%), surco nasolabial corto 3 casos (17,64%), paladar alto 2 casos (11,76%), micrognatia

5 casos (29,41%), orejas implantación baja 8 casos (47,05%), orejas posteriormente rotadas 5 casos (29,41%), cuello corto 6 casos (35,29%), alteraciones en los pezones 3 casos (17,64%), alteraciones en el sistema respiratorio 3 casos (17,64%), pectum excavatum 3 casos (17,64%), cardiopatías 6 casos (35,29%), defectos en tabique interauricular 4 casos (23,52%), alteraciones en el sistema urinario 2 casos (11,76%), alteraciones en la columna 5 casos (29,41%), escoliosis 3 casos (17,64%), dedos delgados, largos y afilados 7 casos (41,17%), clinodactilia 2 casos (11,76%), polidactilia post axial 1 caso, manos pequeñas 3 casos (17,64%), clinodactilia de los 5tos dedos de los pies 2 casos (11,76%), alteraciones en el ano 2 casos (11,76%), alteraciones en el aparato genital 3 casos (17,64%), hipotonía 7 casos (41,17%), convulsiones 2 casos (11,76%), epilepsia 1 caso, retraso psicomotor 7 casos (41,17%), retraso mental 2 casos (11,76%), retraso en el desarrollo del habla 4 casos (23,52%), infecciones a repetición 4 casos (23,52%). (Tablas 3A y 3B).

La paciente que se estudió fue una niña de 3 semanas de edad con varios signos malformativos compatibles con una cromosomopatía. Entre ellas la presencia de anomalías en las fontanelas, paladar alto, orejas de implantación baja, hipertelorismo, micrognatia, polidactilia, hipotonía muscular generalizada, retraso psicomotor moderado próximo a grave, trastornos del tono y la postura, hipoacusia neurosensorial ligera bilateral, convulsiones tónico clónicas generalizadas de aproximadamente 1-2 minutos de duración que se acompañan de cianosis y desviación de la mirada, una leve ventriculomegalia y un soplo sistólico acompañado de otras alteraciones cardíacas; se sospecha de una alteración en el cromosoma 8 y se decide realizar un análisis para confirmar dicha cromosomopatía.

3.2. Citogenética convencional

Los resultados del estudio citogenético mostraron un cariotipo con una alteración en el cromosoma 8, en el cual se observa una ganancia de material

cromosómico. Luego de realizar los estudios que se detallan a continuación se pudo determinar que el cariotipo de la paciente es 46,XX,trp(2)(p16→pter),t(2;8)(p16;p23). Para identificar el origen de la alteración cromosómica de la paciente se analizaron los cariotipos de sus progenitores encontrando un cariotipo 46,XX,t(2;8)(p23;p23) en la madre, mientras que el del padre era normal.

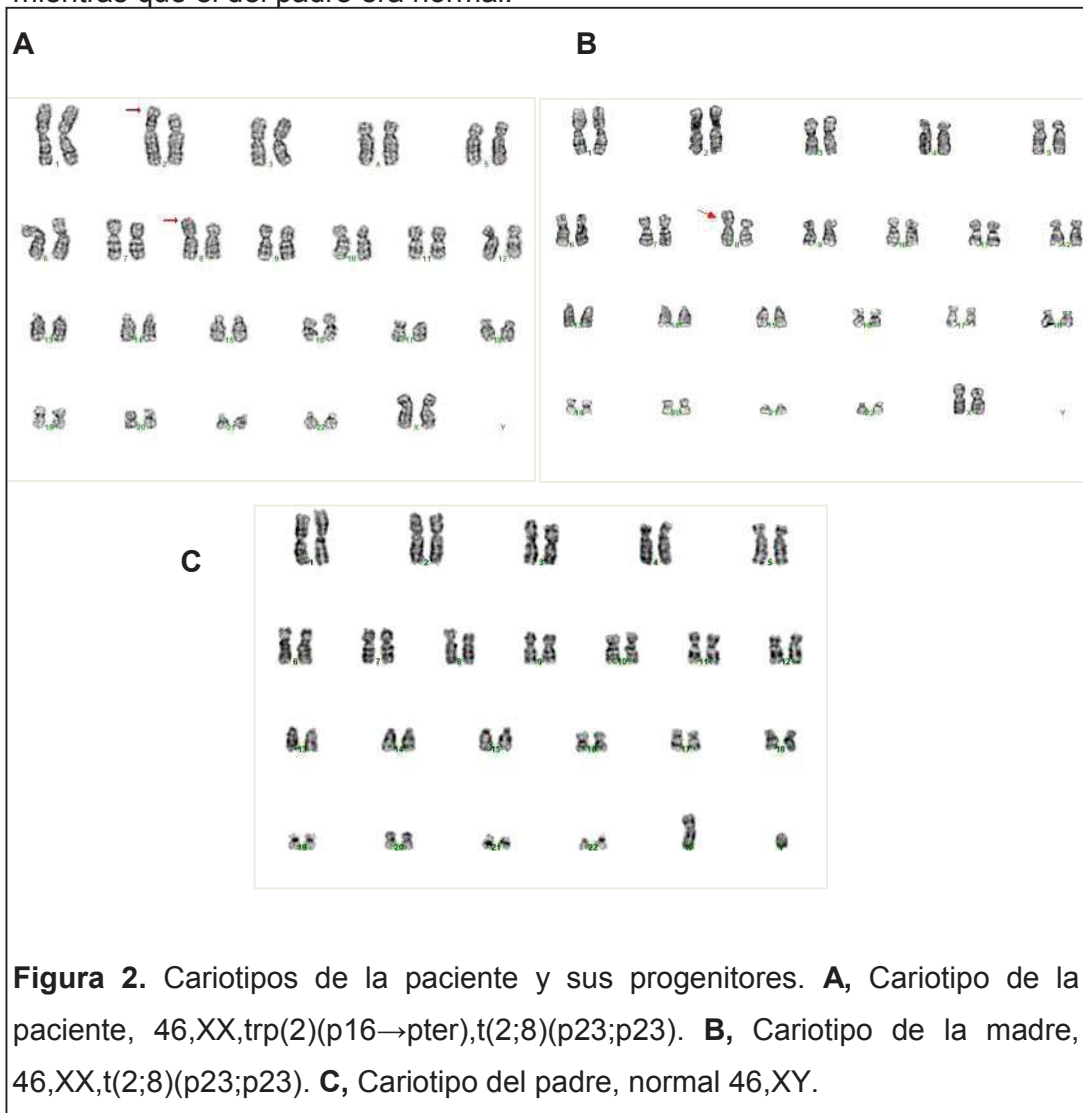
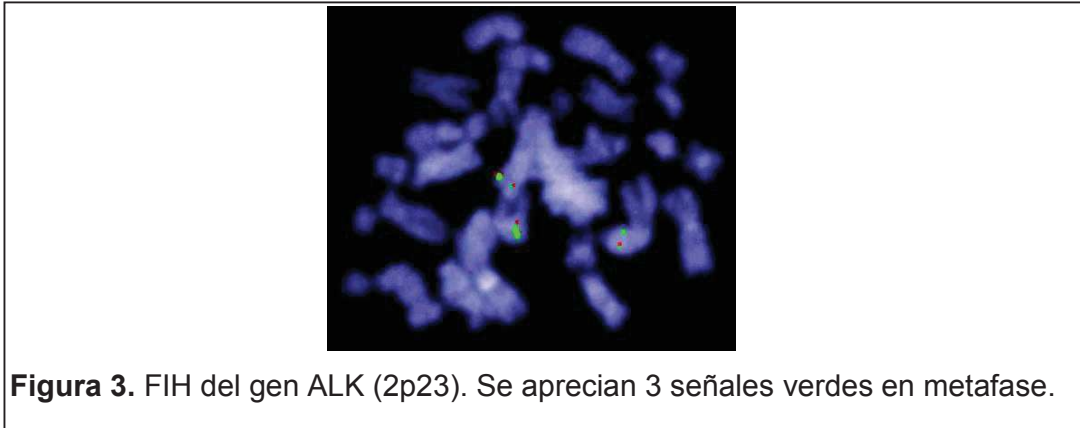


Figura 2. Cariotipos de la paciente y sus progenitores. **A,** Cariotipo de la paciente, 46,XX,der(2)t(2;8)(p16;p23). **B,** Cariotipo de la madre, 46,XX,t(2;8)(p23;p23). **C,** Cariotipo del padre, normal 46,XY.

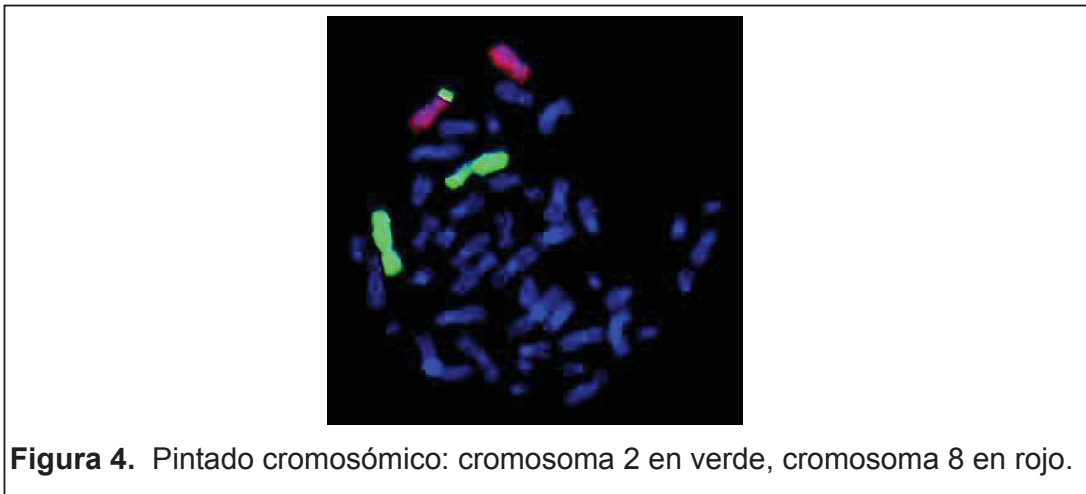
3.3 Hibridación in situ fluorescente (FISH) y Pintado cromosómico

Al realizar la técnica FISH utilizando la sonda para el gen ALK, el cual se encuentra en 2p23.1 y 2p23.2, se pudo apreciar la presencia de 3 señales

verdes, las cuales confirman la existencia de 3 copias de esta región tanto en el cromosoma 2, donde pertenecen normalmente, como en el cromosoma 8 donde se encuentra el material ganado del cromosoma 2 y translocado al cromosoma 8.



Al realizar la técnica de pintado cromosómico se pudo observar el cromosoma 8 en color rojo y el cromosoma 2 en color verde, demostrándose que la porción ganada en el cromosoma 8 de la paciente proviene del cromosoma 2.



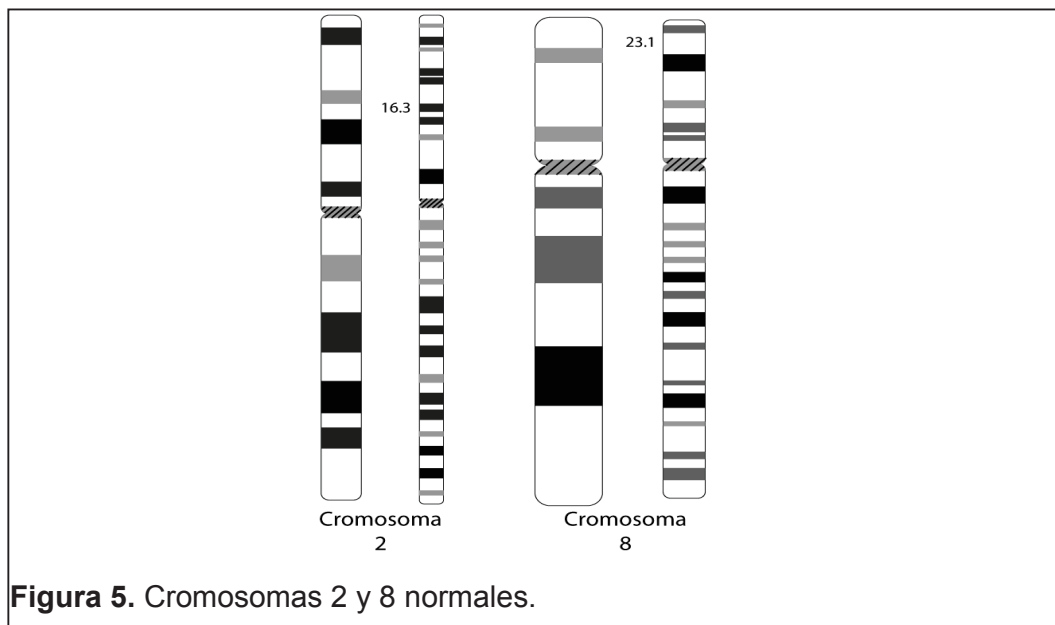
3.4. Arrays

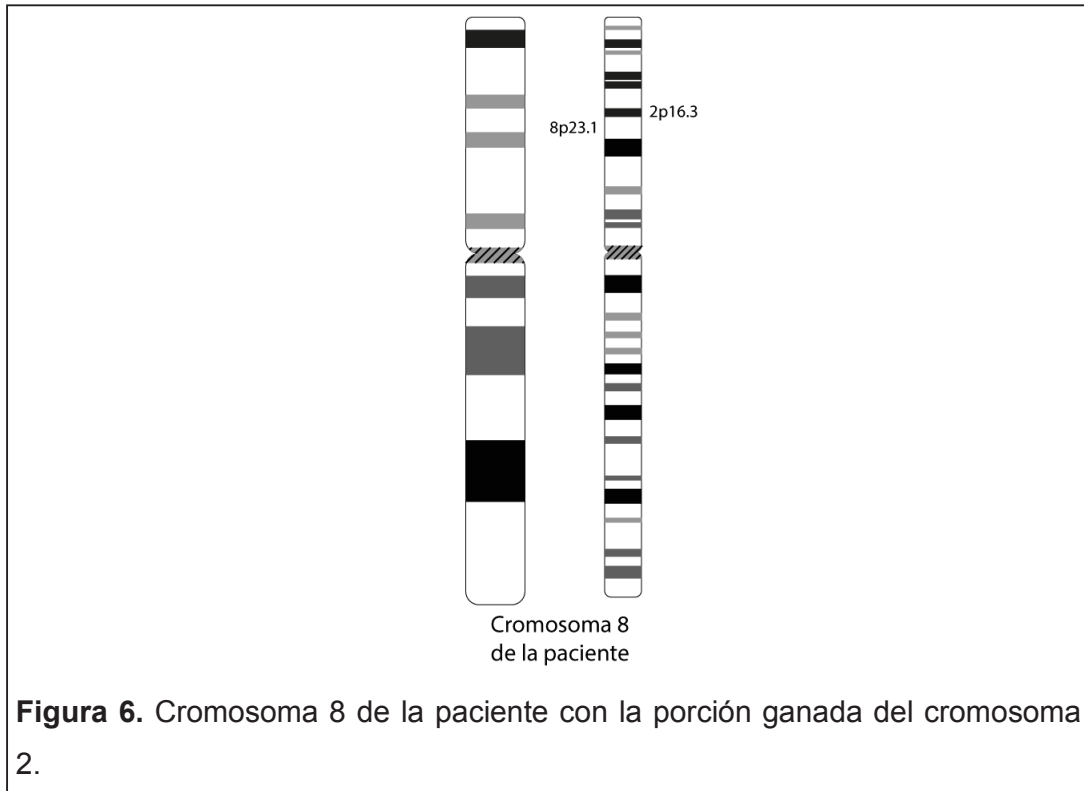
Los arrays de mapeo genético revelan lugares de pérdida y ganancia en todo el brazo corto del cromosoma 8, predominando las pérdidas en p11.21, p11.22,

p11.23, p12, p21.2, p22, p23.1, p23.2; predominando las ganancias en p21.1 y existiendo sólo pérdidas en p21.3 y p23.3 (Tabla 4).

En cuanto al cromosoma 2 las regiones que presentaron pérdidas y ganancias fueron p25.3, p24.3, p24.2, p23.3, p23.2, p22.3, p14, p11.2 en donde predominó la ganancia y en p21, p16.3, p13.1 en donde predominó la pérdida. En p25.2, p25.1, p24.1, p23.1, p22.2, p22.1 y p13.3 existieron solo ganancias, mientras que en p16.2, 16.1, p13.2 y p12 existieron solo pérdidas (Tabla 5).

Al estudiar detalladamente los arrays se pudo observar que en el brazo corto del cromosoma 8 existe una pérdida de 5,86 Mb y una ganancia de 0,26 Mb dejando en total una pérdida de 5,6 Mb en el brazo corto del cromosoma 8. En cambio en el cromosoma 2 hay una pérdida de 1,2 Mb y una ganancia de 15,03 Mb dejando una ganancia en el brazo corto del cromosoma 2 de 13,83 Mb. Con esto se pudo determinar el punto de ruptura de los cromosomas involucrados en la alteración en 2p16.3 y 8p23.1 (Figuras 6 y 7).





Al analizar más detalladamente los datos obtenidos mediante el método de arrays se pudo identificar que dentro de los cromosomas 2 y 8 existen genes con pérdidas y ganancias, entre ellos, en el cromosoma 8 están el gen BNIP3L, el cual tiene una copia perdida de 338,179kpb (0,27%), PPP2R2A con una copia perdida de 338,179kpb (0,41%), MTMR9 una copia perdida de 130,279kpb (0,29%), CLN8 una copia perdida de 856,114kpb (2,78%), DLGAP2 una copia perdida de 856,114kpb (0,41%), MYOM2 una copia perdida de 856,114kpb (0,71%), SGCZ dos copias perdidas de 541,141kpb (0,04%), GATA4 una copia perdida de 50,387kpb (0,06%), DEFB1 una copia perdida de 90,408kpb (1,21%), PCM1 3 copias ganadas de 62,495kpb (0,05%), ESCO2 una copia perdida de 79,401kpb (0,19%), MCPH1 una copia perdida de 1629,67kpb (0,68%), sin embargo, dentro de este mismo cromosoma existen también genes que tienen pérdidas y ganancias entre ellos CTSB con 7 copias ganadas de 49,576kpb (0,18%) y una copia perdida de 5,09kpb (0,01%) siendo predominante la ganancia, CSMD1 con 3 copias ganadas de 37,772kpb (0,001%) y 3 copias perdidas de 1468,928kpb (0,07%), siendo predominante la

pérdida y XKR6 con 3 copias ganadas de 54,748 kpb (0,01%) y una copia perdida de 68,979kpb (0,02%), siendo mayor la pérdida (Tabla 8).

Del mismo modo en el cromosoma 2 se encuentran los genes ACP1 con 3 copias ganadas de 316,243kpb (2,23%), ASAP2 con 3 copias ganadas de 646,986kpb (0,32%), KIF3C con 3 copias ganadas de 729,248kpb (1,29%), SPAST con 3 copias ganadas de 402,275kpb (0,42%), SOS1 con 6 copias ganadas de 833,441kpb (0,58%), IFT172 con 3 copias ganadas de 1061,286kpb (2,33%), RRM2 con 3 copias ganadas de 339,163kpb (3,73%), CPSF3 con 3 copias ganadas de 646,986kpb (1,30%), ADAM17 con 3 copias ganadas de 646,986kpb (0,96%), UCN 3 copias ganadas de 1061,286kpb (100%), LCLAT1 con 3 copias ganadas de 1018,49kpb (0,5%), HNRPLL con 3 copias ganadas de 661,806kpb (1,59%), GEMIN6 con 3 copias ganadas de 661,806kpb (2,14%), MAP4K3 con 3 copias ganadas de 171,635kpb (0,09%), del mismo modo que en el cromosoma 8 en este cromosoma también existen cromosomas que tienen tanto pérdidas como ganancias, como el gen FBXO11 que tiene 4 copias ganadas de 8,998kpb (0,007%) y una copia perdida de 20,929kpb (0,01%) siendo mayor la pérdida y el gen NRXN1 con 5 copias perdidas de 183,002kpb (0,016%) y 14 copias ganadas de 154,958kpb (0,013%) siendo predominante la pérdida (Tabla 9).

Al analizar los resultados de arrays de la madre y compararlos con los de la paciente, se pudo observar que hay genes con pérdidas o ganancias en ambas, así tenemos dentro del cromosoma 2 el gen ALK que tiene una copia perdida en la madre de 27,386kpb (0,003%), mientras que en la paciente este gen tiene 13 copias ganadas de 599,827kpb (0,08%) y 2 copias perdidas de 53,746kpb (0,007%), siendo más predominante la ganancia en la paciente. El gen LOC100302650 en la madre tiene 3 copias ganadas de 131,714kpb y en la paciente 3 copias ganadas de 1061,286kpb. El gen SLC3A1 en la madre hay 3 copias ganadas de 45,094kpb (0,09%) y en la paciente hay 4 copias ganadas de 31,391kpb (0,06%). El gen BRE que en la madre hay 3 copias ganadas de 131,714kpb (0,02%) y en la paciente 6 copias ganadas de 1788,793kpb

(0,39%). El gen PREPL que en la madre hay 3 copias ganadas de 45,094kpb (0,09%) y en la paciente hay 4 copias ganadas de 11,149kpb (0,02%) y 1 copia perdida de 6,649kpb (0,01%), siendo predominante la ganancia. El gen NRXN1 que en la madre hay una copia perdida de 12,704kpb (0,001%) y en la paciente hay 14 copias ganadas de 154,902kpb (0,01%) y 5 copias perdidas de 313,111kpb (0,02%), siendo predominante la pérdida (Tabla 10).

De la misma manera en el cromosoma 8 también existen alteraciones tanto en la madre como en la hija, así están: el gen WHSC1L1 del cual en la madre hay 3 copias ganadas de 82,447kpb (0,07%) y en la paciente hay 6 copias ganadas de 139,265kpb (0,12%) y una copia perdida de 4,212kpb (0,003%), siendo predominante la ganancia, el gen LETM2 del cual en la madre hay 3 copias ganadas de 82,447kpb (0,35%) y en la paciente hay 3 copias ganadas de 58,825kpb (0,25%) y una copia perdida de 2,419kpb (0,01%), siendo predominante la ganancia, el gen SGCZ que en la madre hay una copia perdida de 57,564kpb (0,005%) y en la paciente hay 2 copias perdidas de 541,141kpb (0,04%), el gen CTSB que en la madre hay 3 copias ganadas de 28,101kpb (0,104%) y en la paciente hay 7 copias ganadas de 29,576kpb (0,109%) y una copia perdida de 5,09kpb (0,018%), siendo predominante la ganancia, el gen CSMD1 del cual en la madre hay una copia perdida de 49,346kpb (0,002%) y en la paciente hay 3 copias ganadas de 37,772kpb (0,001%) y 3 copias perdidas de 1468,928kpb (0,07%), siendo predominante la pérdida (Tabla 11). Algunos de estos genes que estuvieron alterados tanto en la madre como en la hija son responsables del fenotipo de la paciente (Tabla 12).

3.5. Integración de los datos clínicos y genéticos

Dentro del cromosoma 8, en la banda p21.1 se encuentra el gen ESCO2 el cual se relaciona con el síndrome de Roberts, en el cual los pacientes presentan, entre otras características, paladar hendido, micrognatia, anomalías en las orejas, hipertelorismo y anomalías en el corazón, las cuales coinciden con

características fenotípicas de la paciente estudiada. En la banda p21.2 se encuentran el gen PPP2R2A el cual se ha identificado que se relaciona con el paladar hendido y el gen BNIP3L que además de relacionarse con paladar hendido, lo hace con miocardiopatías y epilepsia fotosensible. En la banda p22 se encuentran los genes PCM1 relacionado con hidrocefalia y el gen SGCZ con convulsiones generalizadas y distrofia muscular. En la banda p23.1 se encuentran los genes CTSB relacionado con convulsiones, GATA4 relacionado con anomalías en el corazón, MTMR9 con epilepsia, MCPH1 con problemas cardiovasculares, DEFB1 con la presencia del conducto arterioso persistente y el gen XKR6 con paladar hendido. En la banda p23.2 están los genes CSMD1 relacionado con paladar hendido, DLGAP2 con epilepsia, CLN8 con epilepsia y retraso mental, ARHGEF10 con una neuropatía que se caracteriza por la pérdida de tejido muscular y del sentido del tacto y MYOM2 con una miocardiopatía. La alteración en estos genes explicarían las características fenotípicas de la paciente (Tabla 13).

En el cromosoma 2 en la región p25.3 se encuentra el gen ACP1, el cual se relaciona con epilepsia generalizada; en la banda p25.1 se encuentra el gen RRM2 relacionado con enfermedades cardíacas, el gen ASAP2 con discapacidad intelectual, el gen CPSF3 con inmunodeficiencia primaria, el gen ADAM17 con síndrome respiratorio agudo severo. En la banda p23.3 se encuentra el gen KIF3C relacionado con discapacidad intelectual, el gen IFT172 relacionado con polidactilia e hidrocefalia y el gen UCN relacionado con sordera no sindrómica, pérdida de la audición sensitivoneural y enfermedad cardíaca. En la banda p23.1 se encuentra el gen LCLAT1 relacionado con hipotiroidismo. En la banda p22.3 se encuentra el gen SPAST relacionado con discapacidad intelectual. En la banda p22.1 se encuentra el gen HNRPLL relacionado con deficiencia de células T, el gen GEMIN6 relacionado con atrofia muscular, el gen SOS1 con estenosis de la válvula pulmonar y otros defectos congénitos del corazón, el gen MAP4K3 con atrofia muscular; en la banda p16.3 se encuentra el gen NRXN1 relacionado con discapacidad intelectual y el gen FBXO11 con paladar hendido (Tabla 12).

Al analizar más detalladamente los arrays, se pudo evidenciar que existen también otros genes en los cromosomas 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 22 y X que también se encuentran alterados en la paciente y que podrían ser responsables del fenotipo de la misma. Así por ejemplo la polidactilia en esta paciente se encuentra justificada por alteraciones en los genes IFT172 con 3 copias ganadas de 1061,286 kpb en el cromosoma 2, GLI3 con 5 copias perdidas de 110,755 kpb y 10 copias ganadas de 43,395 kpb en el cromosoma 7 y BBS1 con una copia perdida de 62,643 kpb en el cromosoma 11 (Tabla 13).

4. DISCUSIÓN

Las translocaciones son la alteración cromosómica más común, en este caso la madre presenta esta alteración cromosómica, pero por el hecho de ser recíproca no presenta alteraciones en su fenotipo, sin embargo por la existencia de la misma se explicaría la trisomía parcial del cromosoma 2 que presenta la paciente estudiada luego de haber sufrido una segregación de tipo 2:2 adyacente (Gardner y Sutherland, 2004, p. 60-84).

Al analizar los casos reportados tanto de la trisomía parcial del cromosoma 2 y 8 se pudo evidenciar que la mayoría de ellos se presentan en el género femenino, al igual que nuestra paciente.

Dentro de los casos reportados de trisomía 8 existen trisomías directas, trisomías con inversión duplicación y trisomías con delección inversión duplicación. (Engelen, et al., 1995, p.792-795; Jenderny, et al., 1998, p.439–444; Gorinati, et al., 1991, p.55-59).

Al comparar los casos de trisomía parcial producidos por una duplicación directa, las características fenotípicas que tienen relación con el caso estudiado son el retraso psicomotor y las alteraciones en los dedos, las cuales se presentaron en 4 casos; el hipertelorismo y la presencia de cardiopatías se encontraron en 2 de los casos, mientras que las alteraciones en el paladar, las convulsiones y las orejas de implantación baja sólo se encontraron en un caso cada uno.

Dentro de los casos con inversión duplicación se encontró que las características que se reportan en estos casos y las características que tienen en común con el caso estudiado son el hipertelorismo, paladar alto, micrognatia, el retraso psicomotor, las alteraciones en las fontanelas, las alteraciones en los dedos, las orejas dismórficas y las orejas de implantación baja.

En los casos con delección, inversión, duplicación, dos de estos presentaron hipotonía y problemas en las orejas; mientras que la micrognatia, convulsiones y la dilatación de los ventrículos cerebrales estaban solamente en uno de los casos.

Luego de este análisis se puede observar que nuestro caso tiene más características en común con los casos que presentaron inversión duplicación, lo cual si sólo tomamos en cuenta las características fenotípicas nos llevarían a pensar que nuestra paciente tiene esta alteración cromosómica.

Sin embargo al analizar la trisomía parcial del cromosoma 2 se pudo evidenciar que la paciente comparte varias características con las reportadas en pacientes con esta alteración cromosómica (Al-Saffar, et al., 2000, p.428-432; Gruchy, et al., 2007, p.2417–2422), entre ellas las alteraciones en las fontanelas, el hipertelorismo, paladar alto, micrognatia, orejas de implantación baja, cardiopatías entre ellas defectos en el tabique interauricular, además dentro de las características fenotípicas reportadas en esta alteración cromosómica se encuentra la polidactilia, la cual se encontró también en la paciente estudiada en este caso. Por otro lado también se reportaron pacientes que presentaban convulsiones e infecciones a repetición, las cuales también presentaba el caso estudiado.

Como se puede evidenciar, es mucha mayor la similitud entre el fenotipo del caso estudiado con la de casos reportados de trisomía parcial del cromosoma 2, por lo que basados en el fenotipo se podría pensar que la porción del material cromosómico que tiene duplicado la paciente pertenece al cromosoma 2, lo cual se pudo confirmar con las técnicas de FISH, pintado cromosómico y arrays.

Sin embargo la polidactilia se produce por la participación de varios genes, por lo que al analizar el resto del array se encontró que en la paciente los genes

responsables de la misma serían IFT172, GLI3 y BBS1 en los cromosomas 2, 7 y 11 respectivamente.

Hay que tener en cuenta que posiblemente los estudios anteriores a nivel de citogenética que hablan de inversión duplicación, debido a la resolución de la técnica pudieron haber tenido problemas para determinar el daño cromosómico de los casos con exactitud.

Las características fenotípicas de la paciente se pueden explicar por los genes que se encuentran afectados en el cromosoma 2, sin embargo al analizar los resultados obtenidos con la técnica de arrays se puede evidenciar que podrían existir otros genes además de los del cromosoma 2 que podrían ser responsables del fenotipo de la paciente, entre ellos los que más se repiten son genes ubicados en el cromosoma X y en el cromosoma 22.

Utilizando el análisis del cariotipo, se pudo observar la cantidad de bandas que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 8 que contiene la porción duplicada del cromosoma 2 y con el uso de los arrays se pudo determinar el punto de rotura de los cromosomas, dejándolas en 2p16.3 y 8p23.1 puntos en los cuales coincide lo que se observa en el cariotipo de la paciente y porciones en la que se encuentran los genes responsables del fenotipo de la paciente.

Se ha visto que los pacientes tanto con una duplicación en 2p21 como con una duplicación desde 2p16.1 hasta 2p22.1 presentan frente amplia, hipertelorismo, retraso mental y del crecimiento como unas de las principales características (Kasnauskiene, et al., 2013, p.52-58), estando presentes el hipertelorismo y la frente amplia entre las características de nuestra paciente que tiene una duplicación 2p16.3 hasta 2pter, teniendo en cuenta los casos reportados con anterioridad se podría esperar que la paciente desarrolle también el retraso mental y el retraso del crecimiento.

Hay varios genes que se encuentran en las regiones ganadas y perdidas tanto en el cromosoma 2 como en el 8, sin embargo sólo con algunos de ellos se encontró que podrían ser responsables del fenotipo de la paciente, entre ellos los genes BNIP3L, PPP2R2A, MTMR9, CLN8, DLGAP2 MYOM2, SGCZ, GATA4, DEFB1, ESCO2, MCPH1, todos ellos implicados con pérdidas; por otro lado el gen PCM1 presenta ganancias. Otros genes que presentan tanto pérdidas como ganancias, dentro de ellos el gen CTSB en el cual es más importante la ganancia y los genes, CSMD1 Y XKR6 en los cuales es mayor la pérdida.

Dentro de ellos los que mayor alteración presentan son los genes CLN8 y DEFB1 en los cuales existe una pérdida del 2,78% y 1,21% del gen respectivamente.

Por otro lado los genes del cromosoma 2 relacionados con el fenotipo de la paciente son ACP1, ASAP2, KIF3C, SPAST, SOS1, IFT172, RRM2, SPSF3, ADAM17, UCN, LCLAT1, HNRPLL, GEMIN6, MAP4K3 todos ellos con ganancias y los genes FBXO11, NRXN1 en los cuales fue predominante la pérdida.

Dentro de estos, los genes que presentaron mayor ganancia fueron ACP1, KIF3C, IFT172, RRM2, CPSF3, GEMIN6 con una ganancia del 2,23%, 1,29%, 2,33%, 3,73%, 1,30%, 2,14% respectivamente. El gen UCN presenta una ganancia del 100% del gen, este gen se encuentra relacionado con pérdida de la audición, característica que presenta la paciente estudiada.

Como se puede observar en el cromosoma 2 existieron mayor número de ganancias de los genes que de pérdidas, al contrario de lo que sucedió en el cromosoma 8 en el cual existieron más pérdidas.

La madre y la paciente tienen algunos genes en común con alteraciones en sus cromosomas 2 y 8, algunos de ellos se encuentran relacionados con el fenotipo

que presenta la paciente, entre ellos están en el cromosoma 2 los genes PREPL relacionado con epilepsia y el gen NRXN1 con retraso mental o discapacidad intelectual; en el cromosoma 8 el gen SGCZ relacionado con epilepsia generalizada idiopática, distrofia muscular y discapacidad intelectual y el gen CSMD1 con labio y paladar hendido.

La madre presenta ganancias del gen PREPL mientras que la paciente presenta pérdidas y ganancias, aunque predomina la ganancia. En cuanto al gen NRXN1 la madre presenta pérdidas, mientras que la paciente al igual que en el caso anterior presenta pérdidas y ganancias, predominando las pérdidas. En cuanto al cromosoma 8 el gen SGCZ presenta pérdidas tanto en la madre como en la paciente, mientras que el gen CSMD1 en la madre existen pérdidas mientras que en la paciente hay ganancias y pérdidas, predominando las pérdidas pero en el caso de la paciente es en un porcentaje mayor la pérdida que en la madre. La razón por la cual la madre sea fenotípicamente normal se puede explicar por la diferencia de las alteraciones que presentan la madre y la hija. Además de la cantidad de bases ganadas o perdidas en algunos genes, lo cual podría explicar que la madre sea una portadora asintomática, fenotípicamente normal y de que la paciente presente las alteraciones fenotípicas. Ya que por ejemplo la deleciones en el gen NRXN1 se han asociado con la susceptibilidad de presentar autismo y esquizofrenia, además de retraso en el desarrollo y pacientes con características dismórficas. De igual forma deleciones en el gen SGCZ se han asociado con retraso mental y retraso en el desarrollo del habla. Todo esto justifica la teoría de dosis.

En la literatura se encuentra reportado que los genes los genes CRIP1a y OTX1 se expresan a través del desarrollo y en el cerebro humano y parece ser importante para la adecuada maduración y función del cerebro (Kasnauskiene, et al., 2013, p.52-58). Nuestra paciente no presenta problemas en el desarrollo del sistema nervioso central, lo que se puede explicar ya que ella no presenta alteraciones en los genes antes mencionados.

Finalmente, vale recalcar que se aporta al conocimiento con un nuevo caso estudiado exhaustivamente con un amplio abanico de técnicas que ha permitido discutir frente a otros casos estudiados, en su momento con las tecnologías disponibles como era el cariotipo, comparar con otros que emplearon FISH y con un solo caso que previamente ha empleado arrays. Este estudio es el primero en el Ecuador aplicando la tecnología de arrays de mapeo genético. Esto demuestra la necesidad de aplicar técnicas de alta resolución para poder entender mejor el origen de casos polimalformativos raros como éste.

5. REFERENCIAS

- Aktas, D., Weise, A., Utine, E., Alehan, D., Mrasek, K., von Eggeling, F., Thieme, H., Tuncbilek, E., Liehr, T. (2009). *Clinically abnormal case with paternally derived partial trisomy 8p23.3 to 8p12 including maternal isodisomy of 8p23.3: a case report*. *Molecular Cytogenetics*, 2, 14.
- Allen, E.F., Hodgkin, W.E. (1982). *Trisomy for 8p21 leads to pter owing to a familial translocation*. *J Med Genet*, 20, 68-69.
- Al-Saffar, M., Lemyre, E., Koenekoop, R., Duncan, A.M.V., Der Kaloustian, V.M. (2000). *Phenotype of a Patient With Pure Partial Trisomy 2p(p23→pter)*. *Am J Med Genet*, 94, 428-432.
- Aviram-Goldring, A., Fritz, B., Bartsch, C., Steuber, E., Daniely, M., Lev, D., Chaki, R., Barkai, G., Frydman, M., Rehder, H. (2000). *Molecular Cytogenetic Studies in Three Patients With Partial Trisomy 2p, Including CGH From Paraffin-Embedded Tissue*. *Am J Med Genet*, 91, 74–82.
- Castellanos, M.V., Hernández, J.M., Ramos, L., González, M.B., Gutiérrez, N.C., Leone, P.E., Lumbreras, E., Robledo, C., García, J.L. (2004). *Chromosomal abnormalities are related to localization and grade of osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage*, 12, 982-985.
- de Die-Smulders, C.E., Engelen, J.J., Schrandt-Stumpel, C.T., Govaerts, L.C., de Vries, B., Vles, J.S., Wagemans, A., Schijns-Fleuren, S., Gillissen-Kaesbach, G., Fryns, J.P. (1995). *Inversion duplication of the short arm of chromosome 8: clinical data on seven patients and review of the literature*. *Am J Med Genet*, 59, 3, 369-374.

- Dill, F.J., Schertzer, M., Sandercock, J., Tischler, B., Wood, S. (1987). *Inverted tandem duplication generates a duplication deficiency of chromosome 8p*. Clin Genet, 32, 109-113.
- Egozcue, J., Antich, J., Ballesta, F., Egozcue, J., Goyanes, V., Izquierdo, L., Tamparillas, M., Tavares, A. (1978). *Genética Médica*. Barcelona, España: Editorial Espaxs. 167- 184.
- Engelen, J.J.M., de Die-Smulders, C.E.M., Sijstermans, J.M.J., Meers, L.E.C., Albrechts, J.C.M., Hamers, A.J.H. (1995). *Familial partial trisomy 8p without dysmorphic features and only mild mental retardation*. J Med Genet, 32, 792-795.
- Feldman, G.L., Weiss, L., Phelan, M.C., Schroer, R.J., Van Dyke, D.L. (1993). *Inverted duplication of 8p: ten new patients and review of the literature*. Am J Med Genet, 47,482-486.
- Fineman, R.M., Buyse, M., Morgan, M. (1983). *Variable Phenotype Associated With Duplication of Different Regions of 2p*. Am J Med Genet 15, 451-456.
- Fryns, J.P., Kleczkowska, A., Dereymaeker, A.M., Hoefnagels, M., Here- roans, G., Marien, J., Van den Berghe, H. (1985). *Partial 8p trisomy due to interstitial duplication: karyotype: 46,XX, inv dup (8) (p21.1 .-p22)*. Clin Genet, 28, 546-549.
- Gardner, R.J., Sutherland, G.R. (2004). *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 3ra Edición. Oxford Press University. 60-84.
- Gibbons, B., Tan, S., Barber, J., NG, C., Knight, L., Lam, S., NG, I., (1999). *Duplication of 8p with minimal phenotypic effect transmitted from a mother to her two daughters*. J Med Genet, 36, 419-422.

- Gorinati, M., Caufin, D., Minelli, A., Memo, L., Gaspardo, G., Doderò, A. (1991). *Inv dup (8) (p21.1→22.1): further case report and a new hypothesis on the origin of the chromosome abnormality*. Clin Genet, 39, 55-59.
- Gorczyca, W. (2008). *Cytogenetics, FISH and molecular testing in hematologic malignancies*. Nueva York:Estados Unidos: Informa healthcare. 1-4.
- Guilherme, R., Guimiot, F., Tabet, A.C., Khung-Savatovsky, S., Gauthier, E., Nouchy, M., Benzacken, B., Verloes, A., Oury, J.F., Delezoide, A.L., Aboura, A. (2009). *Abnormal Muscle Development of the Diaphragm in a Fetus With 2p14–p16 Duplication*. Am J Med Genet Part A, 149A, 2892–2897.
- Guo, W.J., Callif-Daley, F., Zapata, M.C., Miller, M.E. (1995). *Clinical and cytogenetic findings in seven cases of inverted duplication of 8p with evidence of a telomeric deletion using fluorescence in situ hybridization*. Am J Med Genet, 58, 230-236.
- Gruchy, N., Jacquemont, M.L., Lyonnet, S., Labrune, P., Kamel, I.E., Siffroi, J.P., Portnoi, M.F. (2007). *Recurrent Inverted Duplication of 2p With Terminal Deletion in a Patient With the Classical Phenotype of Trisomy 2p23-pter*. Am J Med Genet Part A, 143A, 2417–2422.
- Hahm, G.K., Barth, R.F., Schauer, G.M., Reiss, R., Opitz, J.M. (1999). *Trisomy 2p Syndrome: A Fetus With Anencephaly and Postaxial Polydactyly*. Am J Med Genet, 87, 45–48.
- Henderson, K.G., Dill, F.J., Wood, S. (1992). *Characterization of an inversion duplication of the short arm of chromosome 8 by fluorescent in situ hybridization*. Am J Med Genet, 44, 615-618.

- Hendson, W., Levin, S.E., Govendrageloo, K., Hunter, V. (2003). *Multiple cardiac abnormalities in a case of non-mosaic trisomy 8*. Cardiovasc J S Afr, 14, 138-140.
- Jenderny, J., Poetsch, M., Hoeltzenbein, M, Friedrich, U., Jauch, A. (1998). *Detection of a concomitant distal deletion in an inverted duplication of chromosome 3. Is there an overall mechanism for the origin of such duplications/deficiencies?*. European Journal of Human Genetics, 6, 439–444.
- Jenner, M.W., Leone, P.E., Walker, B.A., Ross, F.M., Johnson, D.C., Gonzalez, D., Chiecchio, L., Dachs Cabanas, E., Dagrada, G.P., Nightingale, M., Protheroe, R.K.M., Stockley, D., Else, M., Dickens, N.J., Cross, N.C.P., Davies, F.E., Morgan, G.J. (2007). *Gene mapping and expression analysis of 16q loss of heterozygosity identifies WWOX and CYLD as being important in determining clinical outcome in multiple myeloma*. Blood, 110, 3291-300.
- Jones, L.A., Dengler, D.R., Taysi, K., Shackelford, G.D., Hartmann, A.F., (1980). *Partial trisomy of the short arm of chromosome 8 resulting from balanced maternal translocation*. J Med Genet, 17, 232-235.
- Kasnauskiene, J., Cimbalistiene, L., Utkus, A., Ciuladaite, Z., Preiksaitiene, E., Pečiulytė, A., Kučinskas, V. (2013). *Two New de novo Interstitial Duplications Covering 2p14–p22.1: Clinical and Molecular Analysis*. Cytogenet Genome Res, 139, 52-58.
- Lledo, B., Ortiz, J.A., Morales, R., Ten, J., De la Fuente, P.E., García-Ochoa, C., Bernabeu, R. (2010). *The paternal effect of chromosome translocation carriers observed from meiotic segregation in embryos*. Hum Reprod, 25, 1843-1848.

- Marafie, M.J., Abu-Henedi, M.M., Abulhasan, S.J., Al-Wadaani, A. (2007). *Partial Duplication of Chromosome 8p: Report of 5 Patients and Review of Literature*. Egypt J Hum Genet, 8, 199- 208.
- Megarbane, A., Souraty, N., Prieur, M., Theophile, D., Chedid, P., Auge, J., Vekemans, M. (1997). *Interstitial duplication of the short arm of chromosome 2: report of a new case and review*. J Med Genet, 34, 783-786
- Minelli, A., Floridia, G., Rossi, E., Clementi, M., Tenconi, R., Camurri, L., Bernardi, F., et al (1993). *D8S7 is consistently deleted in inverted duplications of the short arm of chromosome 8 (inv dup 8p)*. Hum Genet, 92, 391-396.
- Nevin, N.C, Morrison, P.J., Jones, J., MacC Reid, M. (1990). *Inverted tandem duplication of 8p12 -p23.1 in a child with increased activity of glutathione reductase*. J Med Genet, 27, 135-136.
- Paz-y-Miño, C., Leone, P.E., Chávez, M., Bustamante, G., Córdova, A., Gutiérrez, S., Peñaherrera, M.S., Sánchez, M.E. (1995). *Follow up study of chromosome aberrations in lymphocytes in hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation*. Mutat Res, 335, 245-251.
- Paz y Miño, C., López, A. (2011). *Glifosato genética, salud y ambiente*. Quito, Ecuador: Instituto de Investigaciones Biomédicas, UDLA.
- Paz y Miño, C., Cumbal, N., Araujo, S., Sánchez, M.E. (2012). *Alterations and Chromosomal Variants in the Ecuadorian Population*. J Biomedicine and Biotechnology, 2012, 1-5.

- Paz y Miño, C., López, A. (2014). *Genética Molecular y Citogenética Humana: Fundamentos, aplicaciones e investigaciones en el Ecuador*. Quito, Ecuador: Instituto de Investigaciones Biomédicas-Udla y YACHAY Universidad.
- Roberts, A.E., Irons, M.B., Mulliken, J.B., Morton, C.C., Kimonis, V.E., Lee, C. (2004). *Description of a Case of Distal 2p Trisomy by Array-Based Comparative Genomic Hybridization: A High Resolution Genome-Wide Investigation for Chromosomal Aneuploidy in a Single Assay*. *Am J Med Genet*, 130A, 204–207.
- Rodríguez Martínez, L., Jiménez Muñoz-Delgado, N., Nieto, C., Martínez Carrascal, A., López Grondona, F., Martínez Frías, M.L. (2001). *Duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8*. *An Esp Pediatr*, 55, 458-462.
- Roggenbuck, J.A., Fink, J.M., Mendelsohn, N.J. (2001). *Unique Case of Trisomy 2p24.3-pter With No Associated Monosomy*. *Am J Med Genet*, 101, 50-54.
- Romero, S., Carrión, J. (1990). *Niveles Séricos de Zinc Maternos y Malformaciones congénitas*. *Boletín Epidemiológico*, 6, 13-17.
- Sánchez-Izquierdo, M.D., Martínez-Fernández, M.L., Martínez-Frías, M.L. (2010). *¿Qué son los microarrays? Aplicación al diagnóstico de anomalías congénitas*. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, 9, 48-54.
- Say, B., Carpenter, N.J., Giacoia, G., Jegathesan, S. (1980). *Agenesis of the lung associated with a chromosome abnormality (46,XX,2p+)*. *J Med Genet*, 17, 477-490.

- Taban, M., Marcotty, A., Traboulsi, E.I. (2006). *Optic Disc Coloboma and Localized Chorioretinal Defects in Constitutional Partial Trisomy 8 Mosaicism*. *Ophthalmic Genetics*, 27, 103–105.
- Taylor, K.M., Francke, U., Brown, M.G., George D.L., Kaufhold M. (1977). *Inverted tandem ("mirror") duplications in human chromosomes: inv dup 8p, 4q, 22q*. *Am J Med Genet*, 1, 3-19.
- Thangavelu, M., Frolich, G., Rogers, D. (2004). *Partial Duplication 2p as the Sole Abnormality in Two Cases With Anencephaly*. *Am J Med Genet*, 124Am, 170–172.
- Tonk, V.S., Wilson, G.N., Velagaleti, G.V. (2001). *Duplication 8 [inv dup(8)(p12p23)] with macrocephaly*. *Annales de Génétique*, 44, 4, 195-199.
- Varas, C. (1990). *Malformaciones congénitas en recién nacidos y estudio cromosómico en polimalformados*. Unpublished manuscript. Quito, Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- Vicepresidencia del Ecuador. (2012). *Misión Solidaria Manuela Espejo*. Quito, Ecuador: Vicepresidencia de la República del Ecuador.
- Walker, B.A., Leone, P.E., Jenner, M.W., Li, C., Gonzalez, D., Johnson, D.C., Ross, F.M., Davies, F.E., Morgan, G.J. (2006). *Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms, and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma*. *Blood*, 108, 5, 1733-1743.
- Weleber, R.G., Verma, R.S., Kimberling, W.J., Fieger, H.G., Lubs, H.A. (1976). *Duplication-deficiency of the short arm of chromosome 8 following artificial insemination*. *Ann Genet (Paris)*, 19, 241-247.

ANEXOS

Tabla 2A Trisomía parcial cromosoma 8.

	Paciente estudiada	Taylor, et al. (1977) Caso 1	Taylor, et al. (1977) Caso 2	Fryns, et al. (1985)	Dill, et al. (1987)	Nevin, et al. (1990)	Gorinati, et al. (1991)	Henderson, et al. (1992)	Feldman, et al. (1993) reporte de 10 casos
Cariotipo	46,XX,add (8)(p23.3?)	46,XX,inv dup(8) (pter→p23::p12→p23 :: p23→qter)	46,XY,inv dup(8) (pter→p23::p21→p23:: p23→qter)	46,XX,inv dup(8) (p21.1→p22)	inv dup (8)(p12→p23.1)	46,XY,inv dup(8) (p12→p23.1)	inv dup(8) (p21.1→p22.1)	46,XX,inv dup(8)(p1 - p23.1)	inv dup (8) (p23p21) 2 casos; (p23.1p11.23) 1 caso; (p23p11.2) 1 caso; (p23.1p21.1) 1 caso; (p23.1p11.2) 2 casos; (p23p12) 2 casos; (p23.1p12) 1 caso
Edad diagnóstico	–	15 años	2 años	24 años	27 años	16 meses	5 días	–	10 meses- 36 años
Género	F	F	M	F	F	M	–	M	8 F, 2 M
Datos madre	–	32 años	27 años	41 años, 3ra gesta	20 años		32 años	–	
Embarazo, parto y posparto	–	Parto a las 43 semanas, sobrepeso al nacer, polihidramnios, nace edematosa y letárgica, dg de plasticidad cerebral	Spoting durante el tercer trimestre, hipertensión en el último mes, la actividad fetal empezó a los 4 meses y fue débil	1500 g	–	Neuropatía periférica, polihidramnios, al nacer taquicardia, taquipnea, cianosis	Llanto pobre	–	–
Cráneo	-	Escafocefalia	(Escafocefalia) Diámetro antero posterior aumentado y diámetro bifrontal disminuido, fusión prematura de la sutura sagital con un diámetro biparietal disminuido	Cuadrangular, prominencia frontal, occipucio plano	–	Dolicocefalia	Cuadrangular, dolicocefalia	–	Braquicefalia 5 casos

Cabello	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fontanelas	Posterior amplia	-	-	-	-	Anterior pequeña	-	-	-
Agnesia de cuerpo calloso	-	-	-	-	-	-	-	-	4 casos
Dilatación de ventrículos	Si	-	-	-	-	-	Lateral izquierdo y leve agrandamiento del tercer ventrículo	-	Hidrocefalia leve 1 caso
Otras alteraciones en cerebro		-	Déficit cortico espinal	-	-		-	-	Malformación de Dandy-Walker 1 caso
Cara	-	-	-	-	-	-	Mejillas regordetas	-	Asimetría facial 4 casos
Frente	-	Estrecha	Alta y prominente	-	-	Prominente y cuadrada	Alta y prominente	-	Prominencia frontal 5 casos
Ojos	Hipertelorismo	Pupilas excéntricas, esotropía periódica más en el ojo derecho que en el izquierdo, Síndrome de retracción de Duane, mirada lateral limitada en ambos ojos	Epicanto bilateral, esotropía variable y alternante, hipotelorismo	-	-	Hipertelorismo, fisura palpebral horizontal	-	-	Anomalías oftalmológicas 3 casos, defectos oculares 4 casos, hipertelorismo 1 caso, hipotelorismo 2 casos
Nariz	-	Prominente	Puente nasal prominente, narinas hacia arriba	larga, aguileña, desviada a la derecha con puente nasal delgado y alas pequeñas	Larga, aguileña con el puente nasal delgado	-	Nariz bulbosa con puente nasal ancho y narinas en anteversión	-	Puente nasal ancho y nariz prominente 6 casos, narinas en anteversión 2 casos
Surco naso labial		ligeramente corto	-	-	-		pobrementemente definido	-	Anormal 3 casos

Boca	-	-	-	Grande	Grande	-	-	-	Grande 6 casos
Labios	-	-	-	Superior delgado, inferior evertido	Inferior prominente	Inferior evertido, superior en forma de arco de cupido	Superior delgado en forma de arco	-	Prominentes 6 casos; superior delgado e inferior prominente 3 casos
Paladar	Alto (hendido)	-	Alto con un reborde alveolar secundario	-	-	-	-	-	-
Lengua	-	Número incrementado de papilas en la lengua	-	-	-	-	-	-	Alto 7 casos
Hipertrofia gingival	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dientes	-	Incisivos superiores prominentes	Con espacios amplios entre ellos, 2 incisivos inferiores fusionados	-	-	-	Hipoplasia de incisivos superiores?	-	Dentición anormal 9 casos
Micrognatia	Si	-	-	-	-	Si	Microretrognatia marcada	-	-
Mandíbula o maxilar anormal	-	Maxilar prominente	Maxilar prominente	Hipoplasia maxilar, mandíbula cuadrada, mentón grande.	Hipoplasia maxilar, mandíbula prominente	-	-	-	4 casos

Columna	-	Dextroescoliosis torácico media de 10°, levoescoliosis lumbar de 10°, escoliosis significativa del sacro con la porción media desviada hacia la izquierda y la inferior hacia la derecha, presencia de una 6ta vértebra lumbar	Cifosis en la porción baja de la columna torácica en la posición sentada	Escoliosis toracolumbar severa progresiva	Escoliosis pronunciada desde T8 hasta L4 que mide 105°	-	-	-	Cifosis o escoliosis 3 casos
Extremidades	-	Pierna derecha sostenida en rotación externa, inclinación leve de la extremidad distal del radio bilateralmente	Hoyuelos en ambos codos, leve valgo femoral	-	-		Superiores e inferiores largas y esbeltas	-	
Manos	Pulgar encarcelado, polidactilia	Frías y cianóticas, metacarpianos laterales con un eje inusualmente delgado	Marcadamente delgados y curvos distalmente, uñas con forma de cuchara e hipoplásicas	Dedos largos	Dedos largos	Clinodactilia de los 5tos dedos	Dedos cortos y rechonchos, uñas alargadas	-	Dedos largos y delgados 1 caso
Pliegues palmares	-	5 espirales, 4 presillas cubitales, 1 arco, triradio palmar en posición t', patrón de presilla prominente entre el 3er y 4to dedo, espiral en el 4to espacio interdigital.	4 espirales, 5 presillas cubitales, una presilla radial en el segundo dedo de la mano derecha, el triradio axial palmar estaba en posición t, presillas prominentes en el 2do, 3er y 4to espacios interdigitales en la derecha y en el 3er y 4to espacios interdigitales en la izquierda	-	-	-	-	-	-

Pies	-	Fríos y cianóticos, planos y estrechos, hallux valgus bilateral, primer dedo superpuesto sobre el segundo, metatarsianos laterales con un eje inusualmente delgado, falanges distales de los 5tos dedos acortadas	-	Equinovaro (zambo), dedos largos	Dedos largos, sindactilia parcial del segundo y tercer dedo	-	Edema firme en ambos pies	-	-
Pliegues plantares	-	-	Pliegues leves entre el 2do y 3er dedo	-	-	-	-	-	-
Genitales	-	-	Sólo testículo derecho se palpaba en el canal inguinal	-	-	-	Hidrocele	-	-
Piel	-	Extremadamente sensitiva al tacto	-	Nevus vasculares diseminados en el tórax	Cutis marmorata, nevos pigmentados	-	-	-	Alteraciones dermatológicas 2 casos
Articulaciones	-	-	-	Hiperlaxitud de las articulaciones interfalángicas	Hiperlaxitud de las articulaciones de los dedos	-	-	-	Hiperextensibilidad o dislocación de las articulaciones 5 casos
Huesos	-	-	Generalmente osteoporóticos y con líneas de detención del crecimiento en el radio y la tibia	-	-	-	-	-	-
Tonía muscular	Hipotonía	-	Hipotonía severa más pronunciada en el lado derecho	Cuadriplegía	Hipotonía, contractura en tendones del talón	Hipotonía generalizada	Hipotonía severa	-	Hipotonía neonatal 8 casos, hipotonía residual 5 casos, contracturas 3 casos

Marcha	-	Inestable, pobre coordinación	-	Pobre coordinación de movimientos	-	-	-	-	-
Convulsiones	Tónico clónicas generalizadas	-	-	-	-	-	-	-	-
EEG anómalo	Si	-	-	-	-	-	Anormalidades lentas en el hemisferio izquierdo	-	-
Retraso psicomotor	Moderado próximo a grave	-	-	Severo	-	Retraso motor	-	-	-
Retraso mental	-	Severo	Si	Severo	severo	Leve	-	-	10 casos
Desarrollo del habla	-	-	-	-	Habla gritando	-	Retrasado	-	-
Dificultad para alimentarse	-	-	Dificultad para succionar y tragar	-	Vómito periódico	Si	Pobre succión	-	8 casos
Policitemia	-	-	-	-	-	Si	-	-	-
Personalidad	-	Emocionalmente inestable, con respuestas inapropiadas y no cooperativa	-	-	-	-	Hiporeactivo	-	-
Estatura	-	157cm a los 15 1/2 años	-	-	146cm	-	70,5cm a los 8 meses	-	-
Datos laboratorio	-	-	Aminoaciduria	-	-	-	Actividad incrementada de la glutatión reductasa	-	-

Tabla 2C. Trisomía parcial del cromosoma 8.

	Paciente estudiada	de Die-Smulders, et al. (1995) Caso 2	de Die-Smulders, et al. (1995) Caso 3	de Die-Smulders, et al. (1995) Caso 4	de Die-Smulders, et al. (1995) Caso 5	de Die-Smulders, et al. (1995) Caso 6	de Die-Smulders, et al. (1995) Caso 7	Rodriguez, et al. (2001) Caso 1	Rodriguez, et al. (2001) Caso 2
Cariotipo	46,XX,add (8) (p23.3?)	inv dup(8) (p21.1::p22)	inv dup(8) (p21.1::p22)	inv dup(8) (p11.2::23.1)	inv dup(8) (p12::23.1)	inv dup(8) (p12::23.1)	inv dup(8) (p12::23.1)	46,XY,inv dup del(8)(qter-p23.1:: p23.1-p11.2)	46,XX,inv dup del(8)(qter-p23.1:: p23.11-11.2)
Edad diagnóstica	-	1 año	-	-	-	44 años	42 años	31 semanas	6 años
Género	F	F	F	F	F	M	M	M	F
Datos madre	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Embarazo, parto y posparto	-	Pretérmino	Postérmino, problemas severos de alimentación	Distrés respiratorio	Polihidramnios en el 3er trimestre, hiperbilirrubinemia, problemas severos para alimentarse, grito ronco	-	Problemas al comer e infecciones recurrentes de la vía aérea en el 1er mes de vida		
Cráneo	-	Forma cuadrada	Plagiocefalia	Escafocefalia y prominencia frontal, sinostosis prematura de la sutura sagital	-	Grande	-	-	-
Cabello	-	Escaso en región temporal	-	-	-	Ligera calvicie en región temporal	Calvicie en región temporal	-	-
Fontanelas	Posterior amplia	-	-	Anterior cerrada	-	-	-	-	-
Agenesia de cuerpo caloso	-	-	Si	Si	-	-	-	Si	Si

Dilatación de ventrículos	Si	-	Ventrículomegalia	-	-	-	-	Laterales	-
Otras alteraciones en cerebro		-	Aplasia de la parte frontal de la hoz	-	-	-	-	-	-
Cara	-	Mejillas caídas	Mejillas llenas	-	Mejilla caídas	Grande y tosca	cuadrada y con aspecto tosco	-	-
Frente	-	Alta	-	-	-	-	Alta y en la adolescencia prominente	Cabello implantación baja	-
Ojos	Hipertelorismo	-	Estrabismo divergente alternado en ojo derecho, inclinación hacia arriba de fisuras palpebrales, pestañas largas, patrón estrellado del iris	Leve proptosis	Inclinación mongoloide de la fisura palpebral, ojos almendrados	-	-	Con oblicuidad antimongoloide	-
Nariz	-	Puente nasal ancho y punta amplia con narinas hacia arriba	Puente nasal prominente, anteversión de las narinas	Puente nasal ancho	-	Grande	Pequeña con narinas hacia arriba y en la adolescencia grande y aguileña	Aguileña	-
Surco naso labial		Largo y plano	Largo y pobremente desarrollado	-	-	-	-		
Boca	-	Grande	Grande con las comisuras hacia abajo	Grande	-	Grande	Grande	Grande, leve distorsión de la comisura hacia la izquierda	-

Labios	-	Superior delgado e inferior evertido	Superior delgado e inferior evertido	Inferior evertido	Inferior evertido y grueso	Gruesos	Inferior evertido	Superior prominente	-
Paladar	Alto (hendido)	-	-	Alto	-	-	-	Ojival	Ojival
Lengua	-	-	-	-	-	-	-	Glosoptosis	-
Hipertrofia gingival	-	-	-	-	-	-	-	-	Si
Dientes	-	-	-	-	-	Muy espaciados	-	-	Mal implante dental
Micrognatia	Si	-	Si	-	-	Mentón retraído	Mentón pequeño	Microretrognatia	-
Mandíbula o maxilar anormal	-	-	Cejas que se abren al costado	-	-	-	-	-	-
Orejas	Implantación baja	Grandes y de implantación baja	Grandes posteriormente anguladas	Grandes y malformadas	Grandes	Notablemente grandes y poco lobuladas	Grandes y displásicas	Pabellón auricular displásico y grande	Dismórficas
Hipoacusia	Neurosensorial bilateral ligera	-	Pérdida auditiva leve en ambos oídos	-	-	-	-	-	-
Cuello	-	-	Corto	-	-	-	-	-	-
Tórax	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pezones supernumerarios	-	-	-	Si	-	-	-	-	-
Cardiopatía	Si	Dextrocardia	-	Defecto del tabique interauricular	-	-	-	-	-
Hernia umbilical	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Riñones	-	Hipoplasia del	-	-	-	-	-	-	-

		riñón izquierdo							
Columna	-	-	-	-	-	Escoliosis toracolumbar severa	Escoliosis toracolumbar severa	-	-
Extremidades	-								
Manos	Pulgar encarcelado, polidactilia	-	Grandes y curvos	-	-	-	-	-	-
Pliegues palmares	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pies	-	-	Grandes, con un hallux dorsalmente posicionado	Hallux valgus bilateral	-	Posición anómala de los pies	Deformados	-	-
Pliegues plantares	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Genitales	-	-	-	-	-	Criptorquidia en el lado izquierdo	-	-	-
Piel	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Articulaciones	-	-	-	-	-	Contractura de las rodillas,	-	-	-
Huesos	--	-	-	-	-	-	-	-	-
Tonía muscular	Hipotonía	-	Hipotonía troncal severa, hipertonía extremidades	-	Hipotonía	Cuadriplejía espástica severa, músculos periféricos subdesarrollados, en especial los de la parte inferior de las piernas	Hipotonía que progresó a paraplejía espástica severa en el final de la infancia	Hipotonía axial, hiporreflexia	Hipotonía
Marcha	-					-	-	-	-

Tabla 2D. Trisomía parcial del cromosoma 8.

	Paciente estudiada	Tonk, et al. (2001)	Maraife, et al. (2007) Caso 1	Marafie, et al. (2007) Caso 2	Marafie, et al. (2007) Caso 3	Marafie, et al. (2007) Caso 4	Marafie, et al. (2007) Caso 5
Cariotipo	46,XX,add(8)(p23.3?)	46,XX,inv dup(8)(p12.1 → p23)	46,XX,inv dup(8)(p21-pter)	46,XY,inv dup(8)(p12-p22) del(8)(p23-pter)	46,XX,dup(8)(p22)	46,XX,der 8 inv, dup(8)(p22-p23)	46,XX,inv? dup(8)(p23)
Edad diagnóstico	—	10 meses	—	8 años	5 años	2 años	1 año 3 meses
Género	F	F	F	M	F	F	F
Datos madre	—	28 años	29 años, primera gesta aborto en 1er trimestre	Primos en primer grado, 36 años, 2 abortos en el primer trimestre y una hija con muerte neonatal por hipoplasia pulmonar	32 años, 2 abortos en el 1er trimestre, cianosis hipotermia y ASD	—	23 años, hermano, hermana y tío maternos con desorden congénito en el ojo
Embarazo, parto y posparto	—	3600g, otitis crónica recurrente que necesitó tubos de miringotomía	Ruptura prematura de membranas a las 36 semanas, 2150g, ictericia neonatal, necesitó transfusiones de sangre	Sangrado vaginal y diabetes gestacional en el 2do trimestre		cesárea por sufrimiento fetal	cesárea por labor prolongada y sufrimiento fetal
Cráneo	-	Macrocefalia, prominencia biparietal, prominencia frontal	-	Braquicefalia	Braquicefalia, depresión bitemporal	Frontal y parietal prominentes	-
Cabello	—	—	—	—	—	—	—

Fontanelas	Posterior amplia	-	Anterior ancha	-	-	-	-
Agenesia de cuerpo caloso	-	-	Agenesia parcial de la cabeza del núcleo caudado	Si	-	Si	-
Dilatación de ventrículos	Si	Ventrículos cerebrales grandes	-	-	-	-	-
Otras alteraciones en cerebro		Espacios subaracnoideas grandes	-	-	-	-	-
Cara	-	Mejillas prominentes	-	-	-	-	Cejas curvas, surco nasolabial plano
Frente	-	-	Prominente	Alta	Ancha	Alta	-
Ojos	Hipertelorismo	Ptosis leve, sinofridia (cejas)	Mega córnea	-	Hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo	Hipertelorismo, prominentes	Hipertelorismo, estrabismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo
Nariz	-	Puente nasal prominente	Bulbosa	Punta nasal bulbosa	Punta nasal ancha	-	Puente nasal ancho
Surco naso labial		-					
Boca	-	-	-	Ángulos curvos hacia abajo	-	-	-
Labios	-	-	Inferior evertido	Inferior grueso	Delgados, inclinados hacia abajo	-	Delgados
Paladar	Alto (hendido)	-	Alto y estrecho	Alto y estrecho	Alto	-	Alto
Lengua	-	-	-	Grande y geográfica	-	-	-

Hipertrofia gingival	-	-	-	Si	-	-	-
Dientes	-	-	-	-	-	-	-
Micrognatia	Si	Si	Microretrognatia	-	-	Si	-
Mandíbula o maxilar anormal	-	-	-	-	-	-	-
Orejas	Implantación baja	Posteriormente rotadas	Grandes	Grandes, hélix aplanado y trago prominente	Implantación baja	-	-
Hipoacusia	Neurosensorial bilateral ligera	-	-	-	-	-	-
Cuello	-	-	-	-	Corto y palmeado	-	Corto
Tórax	-	-	-	Pectum excavatum	-	-	-
Pezones supernumerarios	-	-	-	-	-	-	-
Cardiopatía	Si	-	-	-	Si	-	-
Hernia umbilical	-	-	-	-	-	-	Si
Riñones	-	-	-	-	-	-	-
Columna	-	-	-	-	Escoliosis	-	-
Extremidades	-	-	-	-	-	-	-
Manos	Pulgar encarcelado, polidactilia	-	-	Dedos afilados con atrofia de músculos tenar e hipotenar	Flexión fija de los 5tos dedos	-	-

Pliegues palmares	-	RL, RL, RL, UL, UL on the right finger pads 1-5, and RL, RL, UL, UL, A on the left (RL= presillas radiales, UL = presillas cubitales, A = arco)	-	-	Profundos	-	-
Pies	-	-	Brecha amplia entre el primer y segundo dedos	-	Sobreposición de los terceros y curators dedos	Pequeños con flexión plantar	-
Pliegues plantares	-	-	Profundos	-	Profundos	-	Profundos
Genitales	-	-	-	Testículos no descendidos	-	-	-
Piel	-	-	-	-	Cutis marmorata	-	Hemangioma benigno
Articulaciones	-	-	-	Laxitud de las articulaciones interfalángicas, contractura de articulaciones de las rodillas	-	-	-
Huesos	--	-	-	Osteopenia	Osteopenia	-	-
Tonía muscular	Hipotonía	-	-	Hipotonía generalizada	Hipotonía	Hipotonía	Hipotonía leve
Marcha	-	-	-	-	-	-	-
Convulsiones	Tónico clónicas generalizadas	-	-	-	Tónico clónicas (epilepsia)	-	-
EEG anómalo	Si	-	-	-	Si	-	-

Retraso psicomotor	Moderado próximo a grave	Si	-	Si	Severamente atrasado	Si	-
Retraso mental	-	-	-	Severo	-	-	Leve
Desarrollo del habla	-	-	-	-	-	-	atrasado
Dificultad para alimentarse	-	-	-	-	-	-	-
Policitemia	-	-	-	-	-	-	-
Personalidad	-	-	-	-	-	-	-
Estatura	-	-	-	-	-	-	-
Datos laboratorio	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 3A. Trisomía parcial del cromosoma 2.

	Paciente estudiada	Say, et al. (1980)	Fineman, et al. (1983) Caso 1	Fineman, et al. (1983) Caso 2	Fineman, et al. (1983) Caso 3	Mégarbané, et al. (1997)	Hahm, et al. (1999)	Al-Saffar, et al. (2000)	Aviram-Goldring, et al. (2000) Caso 1
Cariotipo	46 XX add (8) (p23.3?)	46,XX,dup(2)(pter→p21::p24→p21::p21→qter)	46,XX,der(15,t(2;15)(p23;p11)mat	46,XX,der(9),t(2;9)(p13;p24)mat 46,XX,9p+	46,XY,der(9),t(2;9)(p13;p24)mat	46,XX,dup(2)(p21-p24)	46,XY,der(15)t(2;15)(p21;q26) monosomy 15q26-15qter due to t(2,15)(p21;q26).	46,XX,der(13)t(?;13)(?p23;p11.2).ish der(13)(2;13)(p23;p11.2)(wcp2+). Trisomía parcial 2p (2p23→2pter)	46,XX,der(2)dup(2)(p23→p25.2::p25.2→qter) de novo
Edad de diagnóstico	—	35 días (paciente fallece)	recién nacido	—	16 semanas de gestación	18 meses	22 semanas de gestación	7 meses	9 meses
Género	F	F	F	F	M	F	M	F	F
Datos madre	—	—	Un aborto espontáneo 46,XX,t(2;15)(p23;p11)	2 abortos espontáneos, un embarazo tubárico 46,XX,t(2;9)(p13;p24)	—	Madre 35 años, padre 36, cuarta gesta, 2 embarazos previos terminaron a los 2 y 3 meses por razones desconocidas.	—	—	Padres primos en segundo grado, de origen Ashkenazi, tía materna feto con anencefalia, otra tía feto con enfermedad degenerativa del SNC, madre con síndrome de Ashkenazi Bloom, que la trasmite a la paciente.

Embarazo, parto y posparto	-	Preeclampsia leve y polihidramnios. APGAR 7-6, distrés respiratorio al nacer, muere a los 35 días	-	El infante murió en el día 2	Padres deciden terminar el embarazo a las 21 semanas	-	Aborto electivo	Sangrado en el primer trimestre y contracciones prematuras	Retraso de crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal por lo que nace por cesárea, requirió ventilación asistida.
Cráneo	-	-	-	Macrocefalia, separación amplia entre las suturas, cráneo de Luckenschadel	-	Microcefalia, occipucio plano, pelo escaso	Acranea	-	Braquicefalia
Fontanelas	Posterior amplia	-	-	Anterior abultada	-	Abiertas, glabella amplia	-	-	-
Agenesia de cuerpo calloso	-	-	-	Si	-	-	-	-	-
Dilatación de ventrículos	Si	-	-	Hidrocefalia por estenosis acueductal	-	-	-	-	Dilatación del cuerno ventricular posterior derecho
Otras alteraciones en cerebro		-	-	-	-	-	-	TAC: materia blanca disminuida	ceguera cortical
Cara	-	-	-	Pequeña	-	-	-	-	-
Frente	-	-	-	Prominencia frontal	-	Grande y prominente	-	Prominencia frontal con un hemangioma capilar plano	Amplia y alta, con un tumor blando

Ojos	Hipertelorismo	Blefarofimosis	Esotropía alternante, estrabismo	Retina pálida con vasos delgados y los márgenes del disco afilados	–	Hipertelorismo, inclinación regular de las fisuras palpebrales, cajas escasas, microcórnea leve, anisometropía, astigmatismo hipermetrópico bilateral, exotropía izquierda y ambliopía	Hipertelorismo	Telecanto, miopía bilateral, esotropía derecha con pobre abducción del ojo derecho, hipopigmentación de la retina, hipoplasia de la fóvea, hipoplasia del nervio óptico izquierdo	Hipertelorismo relativo y epicanto bilateral, miopía severa bilateral
Nariz	-	Nariz delgada y alargada	–	Puente nasal ancho y deprimido	–	Pequeña con puente nasal deprimido	–	Puente nasal ancho y deprimido, nariz pequeña y curva hacia arriba	Puente nasal levemente deprimido
Surco nasolabial	–	–	–	–	–	Abultado	Surco nasolabial amplio	–	–
Boca	-	–	–	–	–	Dientes normales	–	–	–
labios	-	–	–	–	–	Superior delgado	–	–	–
Paladar	Alto (hendido)	–	–	–	–	Alto	Hendido	–	Alto
Mandíbula o maxilar anormal	Micrognatia	–	–	–	–	Mandíbula pequeña	Maxilar prominente	–	–

Orejas	Implantación baja	Implantación bajas y rotadas posteriormente	-	-	-	Implantación baja, rotadas posteriormente, antihelix prominente	Pequeñas y aparentemente de implantación baja	Posteriormente anguladas y aparentemente de implantación baja	-
Hipoacusia	Neurosensorial bilateral ligera	-	-	-	-	-	-	-	-
Cuello	-	-	-	Corto	-	Corto, con la línea de implantación del cabello hasta la espalda	Marcadamente corto	Corto	-
Tórax	-	Hipertensión pulmonar severa, árbol bronquial y pulmonar ausentes, agenesia de pulmón	-	Pezones invertidos	-	Pectum excavatum leve y pezones ampliamente espaciados	10 pares de costillas	Pectum excavatum	Pezones supernumerarios bilaterales
Cardiopatía	-	Ducto arterioso persistente, con una comunicación de derecha a izquierda, comunicación interauricular	-	Aurículas pequeñas y de implantación baja	-	-	-	Defecto moderado del tabique interventricular y defecto del tabique interauricular	-
abdomen	Si	Neuroblastoma en glándula suprarrenal	-	-	-	-	-	Diástasis de los rectos	Riñones con dilatación del sistema colector izquierdo sin reflujo

Columna	-	-	-	Mielomeningocele, espina bífida desde T2 hasta el sacro, inclinación posterior del sacro	-	-	Raquisquis dorsal completa, flexión pronunciada de las vertebrales cervicales, escoliosis, desarrollo incompleto del cuerpo de T10 y T11, pedículos vertebrales ampliamente separados	-	-
Extremidades	-	-	-	Caderas estrechamente abducidas, sensación y función motora disminuidas en los miembros inferiores	-	-	Contracturas de flexión de miembros superiores e inferiores	-	Tumor suave (quiste dermal) sobre el codo izquierdo
Manos	Pulgar encarcelado, polidactilia	Dedos hiperextensibles y largos	-	Clinodactilia y desviación cubital en los segundos dedos, dedos largos y primeros dedos proximales	-	-	Polidactilia posaxial	-	2do dedo de mano derecha afilado y más grueso en la base que los otros dígitos, manos pequeñas.
Pliegues palmares	-	-	-	Pliegues palmares transversos bilaterales	-	-	-	-	-

Pies	-	-	-	Metatarsos aducidos y pies convexos	-	-	Talipes calcaneovalgus (dorsiflexión, abducido y evertido)	-	El 2do dedo sobre el primero, los 5tos dedos con clinodactilia, pies pequeños
Periné	-	Ano ectópico	-	Ano desplazado anteriormente con una fisura hacia el periné	-	-	-	-	Clítoris hipoplásico
Piel	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Articulaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	Extensión del primer dedo de mano izquierda restringida
Tonía muscular	Hipotonía	-	-	Hipotonía	-	-	-	Hipotonía generalizada	Hipotonía
Convulsiones	Tónico clónicas generalizadas	Si	-	-	-	-	-	-	-

EEG anómalo	Si	-	-	-	-	-	-	Perturbaciones epileptiformes multifocales de la actividad cerebral, preferentemente afectando los cuadrantes posteriores con predominancia del lado derecho. También perturbaciones bilaterales, continuas, no específicas de actividad cerebral de predominio en el hemisferio derecho	-
Retraso psicomotor	Moderado próximo a grave	-	-	-	-	-	-	Retraso global del desarrollo	Si
Retraso mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desarrollo del habla	-	-	-	-	-	-	-	-	Retrasado
Dificultad para alimentarse	-	-	-	Succión ausente	-	-	-	-	-

inmunología	Infecciones tracto respiratorio	-	-	-	-	Serio episodio de distes respiratorio por una infección a los 6 meses de edad	-	Repetidas infecciones del tracto urinario	Cuerda bucal derecha cubre 70% del lumen dando un estridor , episodios de asma recurrentes y neumonía por neumococo.
Personalidad	-	-	-	Llanto muy agudo	-	-	-	-	-
Estatura	-	-	Talla, peso y perímetro cefálico bajo el percentil 3	-	-	-	-	-	-

Tabla 3B. Trisomía parcial del cromosoma 2.

	Paciente estudiada	Aviram-Goldring, et al. (2000) Caso 2	Aviram-Goldring, et al. (2000) Caso 3	Roggenbuck, et al. (2001)	Roberts AE, et al. (2004)	Thangavelus, et al. (2004) Caso 1	Thangavelus, et al (2004) Caso 2	Gruchy, et al. (2007)	Kasnauskiene, et al. (2012) Caso 1	Kasnauskiene, et al. (2012) Caso 2
Cariotipo	46 XX add (8) (p23.3?)	46,XY,der(2)ins(2)(pter→p21::p22→p16::p21→qter) de novo.	46,XY,der(21)t(2;21)(p24;p11.1) de novo	inicial (46,XX,add(22)(q13.3)); final (der(22)t(2;22)(p24.3;q13.33))	46,XY,add(9)(p24)de novo.ish der(9)t(2;9)(p21;p24)(wcp2+,wcp9+), dup(2)(pter-2p21)	46,XX,dup(2)(p25.3p22).ish dup(wcp2+,2pSUBTEL+,N-MYC++, D2Z+)	46,XY,dup(2)(p25p22).ish der(wcp2+,2pSUBTEL-,N-MYC++)	46,XX,add(2)(p23)dn.ish inv dup del(2)(:p23.2→p25.3::p25.3→qter) (wcp2+,N-MYC++,2pter-)dn.	46,XY,dup(2)(p14p16.1)	46,XX,dup(2)(p16.1p22.1)
Edad de diagnóstico	—	14 semanas gestación	—	3 años	13 meses	16.7 semanas de gestación	Semanas de gestación	3 meses	9 años	17 años
Género	F	M	M	F	M	F	M	F	M	F
Datos madre	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2 abortos espontáneos
Embarazo, parto y posparto	—	Traslucencia nucal de 5mm, aborto decidido a las 20 semanas	—	Meconio liviano	—	—	—	Ventilación por distrés respiratorio luego de aspiración de meconio	—	Hipertensión durante el embarazo

Cráneo	-	Macrocefalia leve	-	-	Sinostosis metópica unilateral, línea del cabello posterior baja	Anencefalia	Anencefalia	-	Macrocefalia	Macrocefalia
Fontanelas	Posterior amplia	-	-	-	-	-	-	Anterior amplia	-	-
Agenesia de cuerpo caloso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dilatación de ventrículos	Si	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otras alteraciones en cerebro		-	-	-	Cuerpo caloso delgado	-	-	-	-	-
Cara	-	Redonda	-	Alargada y delgada	Asimetría facial	-	-	-	-	Cejas gruesas y arqueadas
Frente	-	Alta	Alta y amplia	Prominente	-	-	-	prominente	-	Prominente
Ojos	Hipertelorismo	Hipertelorismo	Hipertelorismo extensivo, epicanto y telecantus	-	Hipopigmentación ocular, pobre reflejo foveal, epicanto bilateral, leve blafaroptosis bilateral, cejas delgadas, rubias, hipertelorismo, nistagmo horizontal	-	-	Hipertelorismo, fisuras palpebrales pequeñas, obstrucción del ducto nasolacrimal	Estasis venosa leve observada en fondo de ojo	Hipertelorismo

Nariz	-	-	Pequeña y achatada, con el puente nasal deprimido, narinas antevertidas	Prominente y una base alar estrecha	Pequeña con narinas antevertidas, punta bulbosa y puente nasal deprimido	-	-	Puente nasal ancho y deprimido, nariz pequeña	-	-
Surco nasolabial	-	Surco nasolabial corto,	Surco nasolabial corto,	-	Surco nasolabial amplio,	-	-	-	-	Surco nasolabial corto
Boca	-	-	-	-	Apertura bucal pequeña	-	-	Pequeña y triangular	-	-
labios	-	Labios delgados	Labios delgados	-	Superior grueso	-	-	Superior delgado	-	Superior delgado
Paladar	Alto (hendido)	-	-	-	Úvula bifida	-	-	-	-	Hoyuelos en el paladar cerca de la línea media
Mandíbula o maxilar anormal	Micrognatia	Microretrognatia	Micrognatia	Hipoplasia malar	-	-	-	Micrognatia	-	-

Orejas	Implantación baja	Muy pequeñas, de implantación baja y anguladas posteriormente	Implantación baja, ligeramente rotadas	-	Implantación baja y rotadas posteriormente, con un helix grueso	-	-	Grandes y de implantación baja	-	-
Hipoacusia	Neurosensorial bilateral ligera	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cuello	-	Corto	Corto con piel excesiva	-	Ancho	-	-	-	-	-
Tórax	-	Hipoplasia leve de los pulmones	-	Largo con pactum carinatum	Pectum excavatum	-	-	-	Pezones invertidos, asma bronquial	-
Cardiopatía	-	-	-	-	Defectos del tabique interauricular, moderada hipertrofia del ventrículo izquierdo	-	-	Estenosis pulmonar	-	Defecto del tabique interauricular

abdomen	Si	Mal rotación intestinal	Riñones ligeramente agrandados, distensión de los uréteres	-	-	-	-	-	Hígado agrandado	-
Columna	--	-	-	Escoliosis leve, hoyuelo en el sacro	-	-	-	Escoliosis	-	Hiperlordosis lumbar
Extremidades	-	Hombros estrechos	-	-	-	-	-	-	-	hombros inclinados, deformidad a la flexión de las rodillas
Manos	Pulgar encarcelado, polidactilia	Metacarpos y primeras falanges pequeñas, osificación de las 2das falanges de 5tos dedos retardada, manos pequeñas, ambos pulgares localizados proximalmente.	Dedos largos y afilados	Manos y dedos largos y delgados	Pequeñas con dedos ensanchados en las puntas y uñas en forma de cuchara	-	-	Dedos largos y delgados	-	Dedos delgados y afilados, clinodactilia de los quintos dedos

Tonía muscular	Hipotonía	-	-	Disminuido	Hipotonía	-	-	Hipotonía generalizada	-	Hipotonía
Convulsiones	Tónico clónicas generalizadas	-	-	-	Si	-	-	-	Epilepsia	-
EEG anómalo	Si	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retraso psicomotor	Moderado próximo a grave	-	-	Si	Falla de medro y retraso del desarrollo	-	-	Severamente retraso desde el comienzo	Si	Si
Retraso mental	--	-	-	-	-	-	-	-	Leve	Moderado
Desarrollo del habla	--	-	-	Atrasado	-	-	-	-	Retrasado	Retrasado
Dificultad para alimentarse	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-
inmunología	Infecciones del tracto respiratorio	-	-	-	-	-	-	-	Infecciones del tracto respiratorio	-
Personalidad	-	-	-	-	-	-	-	-	Hiperactividad e hiperfagia acompañados de vómito subsecuente.	Problemas emocionales y del comportamiento y ansiedad

Estatura	-	-	-	-	-	-	-	Talla y peso menores de lo normal - 2SD	134cm	-
Marcha	-	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Convulsiones	Tónico clónicas generalizadas	-	Si	-	-	-	-	-	-	
EEG anómalo	Si	-	-	-	-	-	-	Perturbaciones epileptiformes multifocales de la actividad cerebral, preferentemente afectando los cuadrantes posteriores con predominancia del lado derecho. También perturbaciones bilaterales, continuas, no específicas de actividad cerebral de predominio en el hemisferio derecho	-	

Retraso psicomotor	Moderado próximo a grave	-	-	-	-	-	-	Retraso global del desarrollo	Si	
Retraso mental	--	-	-	-	-	-	-	-	-	--
Desarrollo del habla	--	-	-	-	-	-	-	-	Retrasado	--
Dificultad para alimentarse	--	-	-	-	Succión ausente	-	-	-	-	--
Policitemia	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Personalidad	-	Serio episodio de distrés respiratorio por una infección a los 6 meses de edad	-	-	-	-	-	Repetidas infecciones del tracto urinario	Cuerda bucal derecha cubre 70% del lumen dando un estridor, episodios de asma recurrentes y neumonía por neumococo.	
Estatura	-	-	-	-	Llanto muy agudo	-	-	-	-	
Datos laboratorio	-	-	-	Talla, peso y perímetro cefálico bajo el percentil 3	-	-	-	-	-	

Tabla 4. Pérdidas y ganancias en las diferentes regiones del brazo corto del cromosoma 8.

Cromosoma 8		
Lugar	Ganancia	Pérdida
p11.21	65,684 kpb	299,659 kpb
p11.22	67,581 kpb	155,196 kpb
p11.23	139,265 kpb	150,568 kpb
p12	187,292 kpb	240,958 kpb
p21.1	184,094 kpb	79,401 kpb
p21.2	306,385 kpb	402,485 kpb
p21.3	0	50,983 kpb
p22	332,336 kpb	988,546 kpb
p23.1	184,032 kpb	781,046 kpb
p23.2	81,517 kpb	3251,652 kpb
p23.3	0	1835,806 kpb

Tabla 5. Pérdidas y ganancias en las diferentes regiones del brazo corto del cromosoma 2.

Cromosoma 2		
Lugar	Ganancia	Pérdida
p25.3	2108,032 kpb	99,141 kpb
p25.2	387,456 kpb	0
p25.1	2662,324 kpb	0
p24.3	72,394 kpb	9,617 kpb
p24.2	562,682 kpb	9,273 kpb
p24.1	889,229 kpb	0
p23.3	1980,995 kpb	14,263 kpb
p23.2	1313,778 kpb	53,746 kpb
p23.1	1114,39 kpb	0
p22.3	497,97 kpb	3,808 kpb
p22.2	1139,498 kpb	0
p22.1	1838,637 kpb	0
p21	335,053 kpb	593,507 kpb
p16.3	202,885 kpb	447,753 kpb
p16.2	0	43,068 kpb
p16.1	0	328,14 kpb
p14	412,126 kpb	218,423 kpb
p13.3	133,694 kpb	0
p13.2	0	199,814 kpb
p13.1	65,416 kpb	111,423 kpb
p12	0	412,784 kpb
p11.2	1239,027 kpb	90,166 kpb

Tabla 6. Características fenotípicas de la paciente, genes responsables en el resto del cariotipo.

Características	Genes responsables
Paladar hendido	TMEM54 (1L 47,239 1p35.1), TBX22 (3G 240,756 Xq21.1), TBX1 (1L 12,835 22q11.21)
Epilepsia	CDKL5 (1L 6,462 8G 34,68 Xp22.13)
Retraso mental o discapacidad intelectual	FMR1 (1L 5,326 Xq27.3), ATRX (7G 96,199, 2L 107,959 Xq21.1), AFF2 (11G 47,85 3L 41,256 Xq28), DLG3 (2L 135,662 3G 34,61 Xq13.1), OPHN1 (11G 62,892 5L 254,585 Xq12), PTER (1L 25,123 3G 111,096 10p13), SLC6A8 (4G 104,445 Xq28)
Miocardiopatía	TNNT2 (3G 86,316 1q32.1), APOB (3G 373,287 2p24.1)
Presencia de conducto arterioso persistente	TBX1 (1L 12,835 22q11.21), NSD1 (1L 3,515 5q35.3), SMC2 (1L 65,858 9q31.1)
Hidrocefalia	L1CAM (1L 36,227 Xq28)
Distrofia muscular	DMD (8G 53,297 4L 221,913 Xp21.1 Xp21.2), EMD (3G 64,658 Xq28)
Síndrome de Roberts	ESCO2 (1L 79,401 8p21.1), ZNF143 (1L 75,111 3G139,524 11p15.4)
Inmuno deficiencia primaria	TBX1 (1L 12,835 22q11.21), IL2RG(3G 43,008 Xq13.1), CD4(3G 392,976 12p13.31), CD40LG (3G 115,423 Xq26.3)
Polidactilia	GLI3 (5L 110,755 10G 43,395 7p14.1), BBS1 (1L 62,643 11q13.2)
Hipotiroidismo	TSHB (1L 108,352 1p13.2), THRB (1L 20,303 3G 59,831 3p24.2), PAX8 (3G 226,555 2q13)
Deficiencia de células T	TBX1 (1L 12,835 22q11.21), HIRA (1L 34,73 22q11.21), GSC2 (1L 209,117 22q11.21), CD4 (3G 392,976 12p13.31), DGCR2 (1L 209,117 22q11.21)
Atrofia muscular	GEMIN6 (3G 661,806 2p22.1), GEMIN5 (1L 78,369 5q33.2)
Hipoacusia neurosensorial	COL4A5 (3G 128,256 2L 96,583 Xq22.3), UCN (3G 1061,286 2p23.3)

Tabla 7. Comparación genes madre e hija cromosoma 2.

Cromosoma 2			
Gen	Mamá	Hija	Características fenotípicas que presenta la paciente
ALK	1L 27,386	13G 599,827 y 2L 53,746	
LOC100302650	3G 131,714	3G 1061,286	
SLC3A1	3G 45,094	4G 31,391	
BRE	3G 131,714	6G 1788,793	
PREPL	3G 45,094	4G 11,149 1L 6,649	Discapacidad intelectual
NRXN1	1L 12,704	14G 154,902 5L 313,111 0L 10,192	Retraso mental o discapacidad intelectual

Tabla 8. Porcentaje afectado de los genes de la paciente en el cromosoma 8.

Cromosoma 8 paciente					
Gen	Pérdida	Ganancia	Total gen	% Pérdida	% Ganancia
BNIP3L	338,179	0	122.739	0,275526931	0
PPP2R2A	338,179	0	81.190	0,416527898	0
MTMR9	130,279	0	43.731	0,297909949	0
CLN8	856,114	0	30.795	2,780042215	0
DLGAP2	856,114	0	207.111	0,413359986	0
MYOM2	856,114	0	120.321	0,711525004	0
SGCZ	541,141	0	1.148.476	0,047118181	0
GATA4	50,387	0	83.044	0,060675064	0
DEFB1	90,408	0	7.448	1,213856069	0
PCM1	0	62,495	107.109	0	0,0583471
ESCO2	79,401	0	40.692	0,195126806	0
MCPH1	1629,67	0	237.032	0,687531641	0
CTSB	5,09	49,576	26.925	0,018904364	0,18412628
CSMD1	1468,928	37,772	2.059.620	0,071320341	0,00183393
XKR6	68,979	54,748	305.321	0,022592288	0,01793129

Tabla 9. Porcentaje afectado de los genes de la paciente en el cromosoma 2.

Cromosoma 2 paciente					
Gen	Pérdida	Ganancia	Total gen	% Pérdida	% Ganancia
ACP1	0	316,243	14.144	0	2,23588094
ASAP2	0	646,986	198.919	0	0,32525098
SPAST	0	402,275	94027	0	0,42782924
KIF3C	0	729,248	56.164	0	1,29842604
SOS1	0	833,441	142.950	0	0,58302973
IFT172	0	1061,286	45.419	0	2,33665647
RRM2	0	339,163	9.092	0	3,73034536
ADAM17	0	646,986	67.307	0	0,96124623
CPSF3	0	646,986	49.534	0	1,30614527
UCN	0	1.061,29	1.049	0	100,171211
LCLAT1	0	1.018,49	197.000	0	0,517
HNRPLL	0	661,806	41.609	0	1,5905357
GEMIN6	0	661,806	30.923	0	2,14017398
MAP4K3	0	171,635	188.047	0	0,09127239
FBXO11	20,929	8,998	116.478	0,0179682	0,00772506
NRXN1	183,002	154,958	1.114.032,00	0,016426997	0,01390965

Tabla 10. Porcentaje de los genes afectados que tienen en común la madre y la hija en el cromosoma 2.

Cromosoma 2									
Gen	Mamá ganancia	Mamá pérdida	Hija ganancia	hija pérdida	Total gen	% Mamá ganancia	% Mamá pérdida	% Hija ganancia	% Hija pérdida
ALK	0	27,386	599,827	53,746	728.838	0	0,004	0,082	0,007
SLC3A1	45,094	0	31,391	0	46.037	0,098	0	0,068	0
BRE	131,714	0	1788,793	0	448.961	0,029	0	0,398	0
PREPL	45,094	0	11,149	6,649	45.582	0,099	0	0,024	0,014
NRXN1	0	12,704	154,902	323,303	1.114.032	0	0,001	0,0134	0,029

Tabla 11. Porcentaje de los genes afectados que tienen en común la madre y la hija en el cromosoma 8.

Cromosoma 8									
Gen	Mamá ganancia	Mamá pérdida	Hija ganancia	Hija pérdida	Total gen	% Mamá ganancia	% Mama pérdida	% Hija ganancia	% Hija pérdida
WHSC1L1	82,447	0	139,265	4,212	112.576	0,073	0	0,124	0,004
LETM2	82,447	0	58,825	2,419	23.321	0,353	0	0,252	0,010
SGCZ	0	57,564	0	541,141	1.148.476	0	0,005	0	0,047
CTSB	28,101	0	29,576	5,09	26.925	0,104	0	0,109	0,019
CSMD1	0	49,346	37,772	1468,928	2.059.620	0	0,002	0,002	0,071

Tabla 12. Comparación genes madre e hija cromosoma 8.

Cromosoma 8			
Gen	Mamá	Hija	Característica fenotípica
WHSC1L 1	3G 82,447	6G 139,265 1L 4,212	
LETM2	3G 82,447	3G 58,825 1L 2,419	
SGCZ	1L 57,564	2L 541,141	Epilepsia generalizada idiopática, distrofia muscular, discapacidad intelectual
CTSB	3G 28,101	7G 29,576 1L 5,09	
CSMD1	1L 49,346	3G 37,772 3L 1468,928	labio y paladar hendido

Tabla 13. Características fenotípicas de la paciente y los genes responsables de los cromosomas 2 y 8.

Características	Genes cromosoma 8	Genes cromosoma 2
Paladar hendido	BNIP3L (1L) PPP2R2A (1L) XKR6 (3G 1L) CSMD1 (3G 3L)	FBXO11 (4G 1L)
Epilepsia	BNIP3L (1L) MTMR9 (1L) CLN8 (1L) DLGAP2 (1L)	ACP1 (3G)
Retraso mental o discapacidad intelectual	CLN8 (1L)	ASAP2 (3G) KIF3C (3G) SPAST (3G) NRXN1 (5L 14G)
Miocardopatía	BNIP3L (1L) MYOM2 (1L)	
Convulsiones	SGCZ (2L) CTSB (7G 1L)	
Anormalidades en el corazón	GATA 4 (1L)	SOS1 (6G)
Presencia de conducto arterioso persistente	DEFB1 (1L)	
Hidrocefalia	PCM1 (3G)	IFT172 (3G)
Distrofia muscular	SGCZ (2L)	
Síndrome de Roberts	ESCO2 (1L)	
Problemas cardio vasculares	MCPH1 (1L)	RRM2 (3G)
Inmuno deficiencia primaria		CPSF3 (3G)
Síndrome respiratorio agudo severo		ADAM17 (3G)
Pérdida de audición		UCN (3G)
Polidactilia		IFT172 (3G)
Hipotiroidismo		LCLAT1 (3G)
Deficiencia de células T		HNRPLL (3G)
Atrofia muscular		GEMIN6 (3G) MAP4K3 (3G)