



ORIGINAL BREVE

## Microdelección 15q11.2 (BP1-BP2). Un nuevo síndrome con expresividad variable

A. Sempere Pérez<sup>a</sup>, I. Manchón Trives<sup>b</sup>, I. Palazón Azorín<sup>c</sup>, L. Alcaraz Más<sup>d</sup>,  
E. Pérez Lledó<sup>a</sup> y F. Galán Sánchez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Neuropediatría, Hospital General Universitario, Alicante, España

<sup>b</sup> Centro de Genética Humana, Alicante, España

<sup>c</sup> Psicología Infantil, Hospital General Universitario, Alicante, España

<sup>d</sup> Bioarray, Crevillente, Alicante, España

Recibido el 16 de diciembre de 2010; aceptado el 31 de enero de 2011

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Microdelección  
15q11.2;  
Array CGH;  
Retraso psicomotor

### KEYWORDS

15q11.2  
microdeletion;  
Array CGH;  
Psychomotor delay

**Resumen** Presentamos el caso de un niño con retraso psicomotor y rasgos dismórficos afectado de una microdelección 15q11.2 de 1.5 Mb de origen paterno diagnosticada mediante *array-based comparative genomic hybridization*. La deleción está comprendida entre los puntos de rotura BP1-BP2 de la región crítica descrita para los síndromes Prader-Willi/Angelman. Comparamos las características clínicas de nuestro paciente con las halladas en los 10 casos de deleción pura BP1-BP2 descritos hasta la fecha.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### 15Q11.2 (BP1-BP2) microdeletion, a new syndrome with variable expressivity

**Abstract** The case of a boy with psychomotor retardation and dysmorphic features is presented. He has a 1.5 Mb 15q11.2 microdeletion of paternal origin diagnosed by aCGH. The deletion is located between breakpoints BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndromes critical region. Clinical features in our patient fit well with those described in ten cases of pure BP1-BP2 deletion published to date.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La reciente introducción de nuevas técnicas diagnósticas como la aCGH (*array-based comparative genomic hybridization*) (citada en la práctica como «microarray cromosómico» o «cariotipo molecular») ha permitido, debido a su gran poder de resolución, un notable incremento en los

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgalan@centrodegeneticahumana.com  
(F. Galán Sánchez).

diagnósticos de aquellas patologías que dependen de microdelecciones/microduplicaciones, así como la definición de un considerable número de nuevos síndromes y un mejor conocimiento de ciertos mecanismos etiopatogénicos en genética clínica. Debido a su potencial diagnóstico, algunos protocolos de consenso sugieren la sustitución de las técnicas habituales (cariotipo convencional y/o alta resolución, bandas subtelo méricas, X-frágil) por aCGH como primera técnica genética diagnóstica en el estudio de pacientes neuropsiquiátricos<sup>1</sup>.

Comunicamos el caso de un paciente de 4 años afectado de una microdelección 15q11.2 de 1.5 Mb, indetectable con técnicas citogenéticas convencionales, comprendida entre los puntos de rotura BP1-BP2 de la región crítica para los síndromes Prader-Willi/Angelman (PWS/AS). Se ha sugerido que la haploinsuficiencia de los genes contenidos en la microdelección sea la causante de ciertos rasgos fenotípicos (trastornos de conducta, alteraciones motoras y del habla) presentes en pacientes con PWS/AS con deleción tipo I (BP1-BP3) frente a pacientes con deleciones menores (tipo II) (BP2-BP3). Por otra parte, la misma microdelección se ha detectado en pacientes con otros trastornos neuropsiquiátricos (retraso psicomotor/mental, epilepsia, esquizofrenia) como en nuestro caso, así como en población aparentemente normal.

## Caso clínico

Niño de 4 años, hijo de padres sanos (de 35 y 37 años), no consanguíneos. Embarazo, parto y periodo neonatal sin incidencias. Tres hermanos de 11 años, 7 años y gemelo dicigoto sanos. Hermana paterna con artrogriposis congénita, epilepsia generalizada y trastorno de conducta desde los 9 años, desarrollando patología psiquiátrica (psicosis y trastorno de conversión) a los 28 años. Presenta malformación cerebral con displasia opercular bilateral y polimicrogiria silviana bilateral con extensión parieto-occipital.

Desde los primeros meses de vida refieren retraso psicomotor, con mayores dificultades en lenguaje (inicio con vocablos referenciales 1,5 años, frases simples 2,5 años) y a nivel motor (bipedestación con apoyo 12 meses, marcha libre a los 18 meses, dificultades para realizar pinza superior, manipulación tosca), asociando dificultades de atención. Bien adaptado a nivel social, con juego adecuado a su edad y buenas relaciones con otros niños.

A los 14 meses se realiza un estudio neuropsicológico, obteniéndose un coeficiente de desarrollo global de 0,75 (escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia, Brunet Lézine revisada), iniciando estimulación y fisioterapia.

Durante el seguimiento, en un control realizado a los 3 años y 11 meses de edad, persisten problemas en la motricidad y el resto de áreas del desarrollo (escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad). En lenguaje (test de aptitudes psicolingüísticas) obtiene resultados adecuados en todos los aspectos evaluados, con dificultades en integración visual y memoria secuencial visomotora. Se evalúa su capacidad cognitiva (test WPPSI, escala Wechsler de inteligencia para preescolar), comprobándose diferencias significativas en las

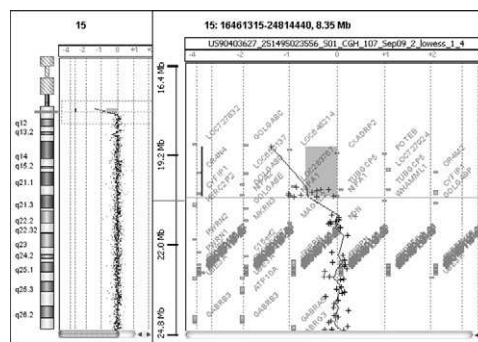


Figura 1 Array-CGH (44K) que muestra la deleción del cromosoma 15.

escalas verbal (CI V: 100) y manipulativa (CI M: 80), con un CI total de 88.

En la escuela refieren problemas en la motricidad fina (dificultades en trazo y para escribir números y letras) y gruesa (corre, sube y baja escaleras con dificultad), buenas relaciones a nivel social, autónomo, iniciando juego más elaborado, y persistiendo dificultades de atención.

Respecto a los problemas de atención, se ha evaluado a través de los padres la presencia de conductas de inatención e hiperactividad (escalas de Conners), comprobándose la presencia de signos y síntomas suficientes para

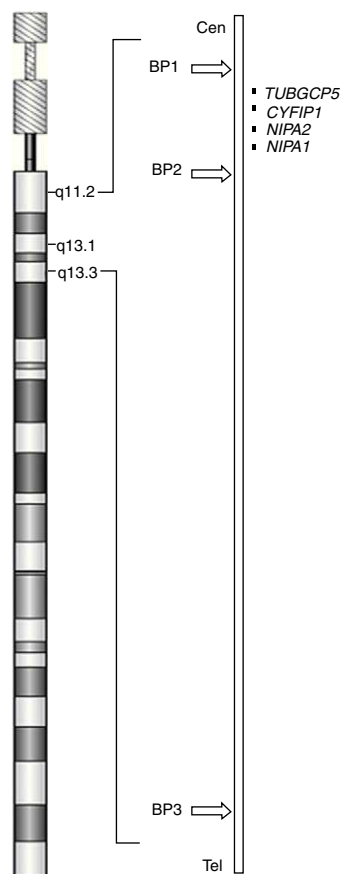


Figura 2 Ideograma del cromosoma 15 mostrando un esquema de la región 15q11-q13, con los puntos de rotura habituales (BP1, BP2, BP3).

diagnosticarle de un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Exploración física: perímetro cefálico en percentil 10, con talla y peso normal, angioma en el tercio inferior de la espalda de 2-3 mm, facies peculiar alargada con frente ancha, discreto hipertelorismo, desviación ocular antimongoloide, pabellones auriculares grandes y de implantación baja, raíz nasal ancha, filtrum largo, labio superior fino y evertido, micrognatia, discreta hipotonía axial y de cintura escapular, con resto de la exploración neurológica normal. Analítica sanguínea, hormonas tiroideas, potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) y resonancia magnética cerebral sin hallazgos.

Estudios genéticos: un estudio citogenético convencional en sangre periférica no detectó (nivel de bandedo GTG 550) anomalías numéricas y/o estructurales. El estudio X-Frágil fue negativo. Se realizó un microarray CGH Cytoarray (44K) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, Estados Unidos) que detectó una microdelección en la citobanda 15q11.2 de 1,5 Mb (chr 15: 19108924-20636678) (fig. 1). Esta delección, situada por debajo del poder de resolución de la citogenética convencional, afecta a cuatro genes: *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1*, *TUBGCP5*. La microdelección se encuentra comprendida entre los puntos de rotura BP1-BP2 de la región crítica descrita para PWS/AS (fig. 2). El estudio familiar demuestra que la delección es de origen paterno, siendo también dos

hermanos del paciente portadores, todos ellos asintomáticos. La hermana paterna, con patología neuropsiquiátrica, no es portadora de la microdelección.

## Discusión

La región de los brazos largos del cromosoma 15 comprendida entre las citobandas q11 y q13 contiene secuencias duplicadas, al igual que otras zonas del genoma<sup>2,3</sup>. La presencia de estas secuencias *low-copy repeat* en puntos de rotura recurrentes (BP1, BP2, BP3) confiere una gran inestabilidad, siendo frecuentes las delecciones, duplicaciones y la formación de pequeños cromosomas marcadores, ya que estas secuencias repetidas pueden dar lugar a una incorrecta recombinación meiótica por recombinación homóloga no alélica que puede ser inter cromosómica (entre cromosomas homólogos) o intracromosómica (en el mismo cromosoma)<sup>3</sup>.

Las delecciones entre BP1-BP3 y BP2-BP3 dan lugar a PWS/AS, dependiendo de que la delección ocurra en el cromosoma 15 paterno (PWS) o materno (AS), siendo éste el mecanismo más frecuente (aproximadamente el 70% de los casos) para ambos síndromes. Algunos estudios<sup>4-7</sup> señalan diferencias fenotípicas entre los dos subtipos de PWS por delección: aquellos pacientes con PWS con delección tipo I (BP1-BP3) presentan mayores trastornos conductuales

**Tabla 1** Manifestaciones clínicas de la microdelección 15q11.2

	Casos publicados (n = 10) <sup>10,11</sup>	Presente caso	Total
<b>Sexo</b>	2 M/8 V	V	2 M/9 V
<b>Crecimiento</b>			
1. CIR	3/10	-	3/11
2. Talla	1/10 < 2 DE	-	1/11 < DE
3. PC	1/10 < 2 DE	-	1/11 < DE
<b>Problemas de alimentación</b>	5/10	-	5/11
<b>Desarrollo</b>			
Retraso global	7/9	+	8/10
Retraso del lenguaje	9/9	+	10/10
Retraso motor	9/10	+	10/11
<b>Neurología:</b>			
Dispraxia	5/9	+	6/10
Convulsiones	2/9	-	2/10
<b>Dismorfismos</b>			
Plagiocefalia	4/9	-	4/10
Frente ancha	5/9	+	6/10
Hipertelorismo	5/9	+	6/10
Orejas dismórficas	6/9	+	7/10
Alteraciones paladar	5/10	+	6/11
Dedos delgados	5/9	+	6/10
<b>Cardiopatía</b>	2/10	-	2/11
<b>Anomalías genitales</b>	2/10	-	2/11
<b>Problemas ORL</b>	6/10	-	6/11
<b>Trastornos de conducta</b>	4/9 TGD; 3/9 TDAH	TDAH	4/10 TGD
4/10 TDAH			

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TGD: trastorno generalizado del desarrollo.

**Tabla 2** Porcentajes de la microdelección 15q11.2 en distintas patologías, frente a sus respectivos controles

IGE <sup>a</sup>		Esquizofrenia <sup>b</sup>	
Casos (n = 1.633)	Controles (n = 6.515)	Casos (n = 7.918)	Controles (n = 14.055)
16 (0,97%)	10 (0,15%)	49 (0,61%)	45 (0,32%)

IGE: epilepsia idiopática generalizada.

<sup>a</sup> Tomado de De Kovel et al<sup>12</sup> y Mefford et al<sup>13</sup>.

<sup>b</sup> Tomado de Kirov et al<sup>14</sup>.

(conductas obsesivo-compulsivas, peor conducta adaptativa) y menor habilidad intelectual (peor integración visual-motora, problemas del lenguaje) que los pacientes con PWS con delección tipo II (BP2-BP3). Estas diferencias fenotípicas también existen al comparar pacientes con PWS con delección tipo I con pacientes con PWS por disomía uniparental materna. Similares diferencias se han descrito en pacientes AS con los dos tipos de delección y con disomía uniparental paterna<sup>8,9</sup>. En la región comprendida entre BP1 y BP2 se han identificado 4 genes (*NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1*, *TUBGCP5*), que no están sujetos a *imprinting* (expresión diferencial de un gen dependiendo de su origen materno o paterno) y, por tanto, con una expresión bialélica. *TUBGCP5* se expresa fundamentalmente a nivel de los núcleos subtalámicos cerebrales, relacionados con TDAH y conducta obsesivo-compulsiva. *NIPA1* y *NIPA2* tienen amplia expresión en el sistema nervioso y codifican proteínas que actúan como transportadores de membrana. *CYFIP1* codifica una proteína que interactúa con FMRP (*fragile X mental retardation protein*) e interviene en el desarrollo y mantenimiento de estructuras neuronales<sup>10</sup>. La descripción reciente de 10 pacientes con delección BP1-BP2 pura<sup>10,11</sup> (tabla 1), semejante a la descrita en nuestro caso, sin un fenotipo PWS/AS pero con retraso motor y en el área del lenguaje, dismorfias y trastornos de conducta, sugiere que la haploinsuficiencia de los cuatro genes citados sería la causante del cuadro clínico de este posible nuevo síndrome de microdelección 15q11.2.

Estudios recientes relacionan la microdelección 15q11.2 con la epilepsia idiopática generalizada<sup>12,13</sup> o con la esquizofrenia<sup>14</sup>, sugiriendo que la delección BP1-BP2 en la región 15q11.2 confiere susceptibilidad genética a una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos, aunque con una penetrancia incompleta (tabla 2).

De los 11 pacientes descritos<sup>10,11</sup> con delección pura BP1-BP2 (incluido el presente caso), 6 son de origen paterno, 3 materno y 2 de novo (el cromosoma deleccionado es el materno). Analizando los 9 casos heredados, 2 de los padres portadores están afectados y en 4 de los 9 hay antecedentes familiares de distintos trastornos neuropsiquiátricos compatibles con los descritos en la microdelección BP1-BP2.

El caso familiar que describimos confirma la variable expresividad observada en otros casos similares, planteando ciertos problemas en cuanto al consejo genético y a la valoración clínica de sujetos asintomáticos (como los hermanos de nuestro paciente), así como un posible diagnóstico prenatal. Por otra parte, el cuadro clínico que presenta nuestro paciente es superponible al de los otros casos descritos, lo que indica la existencia de un nuevo síndrome de microdelección 15q11.2.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Miller DT, Adam MP, Avadhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86:749–64.
2. Emanuel BS, Saitta SC. From microscopes to microarrays: dissecting recurrent chromosomal rearrangements. *Nat Rev Genet.* 2007;8:869–83.
3. Mefford HC, Eichler EE. Duplication hotspots, rare genomic disorders and common disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19:196–204.
4. Butler MG, Fischer W, Kibiryeva N, Bittel DC. Array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146:854–60.
5. Bittel DC, Kibiryeva N, Butler MG. Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoints 1 and 2 and behavioral outcomes in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2006;118:e1276–83.
6. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, Talebizadeh Z, Thompson T. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics.* 2004;113:565–73.
7. Hartley SL, MacLean Jr WE, Buttler MG, Zarcione J, Thompson T. Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;136:140–5.
8. Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, Glaze DG, German JR, Bird LM, et al. Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet.* 2006;43:512–6.
9. Varela MC, Kok F, Otto PA, Koiffmann CP. Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:987–92.
10. Doornbos M, Sikkema-Raddatz B, Ruijvenkamp CAL, Dijkhuizen T, Bijlsma EK, Gijsbers ACJ, et al. Nine patients with a microdeletion 15q11.2 between breakpoints 1 and 2 of the Prader-Willi critical region, possibly associated with behavioural disturbances. *Eur J Med Genet.* 2009;52:108–15.
11. Murthy SK, Nygren AOH, El Shakankiry HM, Schouten JP, Al Khayat AI, Ridha A, Al Ali MT. Detection of a novel familial deletion of four genes between BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndrome critical region by oligo-array CGH in a child with neurological disorder and speech impairment. *Cytogenet Genome Res.* 2007;116:135–40.

12. De Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010;133(Pt 1):23–32.
13. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, von Spiczak S, Buysse K, Baker C, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PloS Genet*. 2010;6:e1000962.
14. Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P, et al. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2009;18:1497–503.