



ORIGINAL

## Anomalías cromosómicas subteloméricas en pacientes con retraso mental criptogénico

A. Verdú Pérez<sup>a,\*</sup>, P.L. García Murillo<sup>b</sup>, O. García Campos<sup>a</sup>, F. López Grondona<sup>b</sup>, G. Arriola Pereda<sup>c</sup>, M.A. Alcaraz Rousselet<sup>d</sup>, Y. Vicente Lago<sup>b</sup> y J. Suela<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Genética Clínica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>c</sup> Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital General de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>d</sup> Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo, España

<sup>e</sup> NIM Genetics, Madrid, España

Recibido el 19 de marzo de 2011; aceptado el 2 de junio de 2011

Disponible en Internet el 27 de julio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Retraso mental;  
Retraso psicomotor;  
Anomalías subteloméricas;  
Genética molecular

### Resumen

**Introducción:** El retraso mental afecta al 3% de la población. En el 50% no es posible determinar la etiología. Las alteraciones cromosómicas submicroscópicas subteloméricas, no detectables con técnicas citogenéticas convencionales, pueden explicar algunos casos de retraso mental criptogénicos.

**Pacientes y métodos:** Cohorte de 200 pacientes, con edades comprendidas entre los 2,5 y los 15 años, y retraso psicomotor (< 6 años) o retraso mental (> 6 años) criptogénicos. Variables: grado de retraso, dismorfias (faciales, manuales, macrosomía/microsomía), crecimiento intrauterino retardado, epilepsia. Identificación de reordenamientos cromosómicos subteloméricos mediante MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*), que detecta pérdidas o ganancias de material genético. Confirmación de los hallazgos patológicos mediante FISH (*fluorescent in situ hybridization*) y/o array de CGH (*comparative genomic hybridization*).

**Resultados:** Se detectaron anomalías subteloméricas en 9 pacientes, lo que representa el 4,5% de los casos. El estudio de progenitores demostró en un caso una traslocación en equilibrio. El resto eran alteraciones «de novo». Existía asociación significativa con la presencia de más de un rasgo fenotípico dismórfico o el antecedente de crecimiento intrauterino retardado, pero no con el grado de retraso ni con la presencia de epilepsia.

**Conclusiones:** Las alteraciones cromosómicas submicroscópicas subteloméricas explican el 4,5% de los retrasos mentales de causa desconocida en nuestra serie. En nuestra población se asocian a la presencia de más de un rasgo fenotípico anormal o al antecedente de crecimiento intrauterino retardado.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: averdu@sescam.jccm.es (A. Verdú Pérez).

**KEYWORDS**

Mental retardation;  
Psychomotor  
retardation;  
Subtelomeric  
rearrangements;  
Molecular genetics

**Subtelomeric rearrangements in cryptogenic mental retardation****Abstract**

*Introduction:* Mental retardation affects 3% of the population, the origin of which cannot be established in 50% of cases. Subtelomeric rearrangements, not detected by routine cytogenetic studies, might explain some cases of unknown cause.

*Patients and methods:* A study was conducted on 200 subjects with unexplained mental retardations using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). Abnormal findings were confirmed by fluorescent in situ hybridization (FISH) and/or comparative genomic hybridization technology (CGH-array).

*Results:* A subtelomeric aberration was identified in 9 patients. Eight were «de novo»; one was inherited from a phenotypically normal parent. There was a statistically significant association with the presence of more than one dysmorphic feature or with intrauterine growth retardation, but not with the severity of retardation or epilepsy.

*Conclusions:* Subtelomeric rearrangements explained 4.5% of cases of mental retardation in our series. The presence of more than one dysmorphic feature or intrauterine growth retardation increases the probability of this type of chromosomal aberration.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El retraso mental (RM) afecta al 3% de la población<sup>1</sup>, cifra que orienta acerca de la trascendencia clínica y social del problema. Las causas del RM son muy variadas y con los métodos de diagnóstico rutinarios disponibles actualmente es posible establecer la etiología en el 40-50% de los casos. Entre estos, dos terceras partes son debidos a causas adquiridas, como lesiones cerebrales hipóxicas, infecciosas o tóxicas pre, peri y posnatales, malformaciones del sistema nervioso central, errores innatos del metabolismo o privación ambiental grave. El tercio restante se debe a alteraciones cromosómicas. Estas representan, por lo tanto, una causa importante de RM, detectándose hasta en un 40% de los casos de RM grave o un 10% de los casos de RM moderado a leve. En el 50-60% de los casos de RM catalogados como «criptogénicos» se considera que causas genéticas no bien conocidas desempeñan un papel importante<sup>2</sup>. Esta alta tasa de casos en los que no es posible determinar la etiología limita tanto el diagnóstico etiológico como la eficiencia del consejo genético, e impide la detección de portadores y el diagnóstico prenatal en familias que tienen uno o más miembros afectados de RM.

En la última década se ha constatado que los reordenamientos cromosómicos submicroscópicos que afectan a los telómeros pueden ser una causa significativa de RM esporádico y familiar, con o sin malformaciones asociadas, explicando entre un 5% y un 30% de los RM sin filiar o criptogénicos<sup>2-10</sup>. Esto supone una mayor frecuencia en comparación con condiciones bien conocidas causantes de RM, como el síndrome de X frágil. Con estos antecedentes, se ha realizado un estudio orientado a identificar reordenamientos cromosómicos subteloméricos no detectables con las técnicas citogenéticas convencionales en pacientes de edad pediátrica con retraso psicomotor global (RPM) o RM. Otros objetivos del estudio han sido el establecimiento de correlaciones fenotipo-genotipo en individuos en los que se hayan detectado anomalías subteloméricas y analizar

algunas variables clínicas como indicadores de alteraciones de este tipo.

**Sujetos y métodos****Sujetos de estudio**

Cohorte de 200 pacientes, de edades entre 2,5 y 15 años, diagnosticados de RPM (< 6 años) o RM (> 6 años) criptogénico. Los pacientes fueron reclutados entre enero de 2007 y diciembre de 2009 en las unidades de neurología pediátrica de los hospitales Virgen de la Salud (Toledo) y General de Guadalajara. La muestra se compuso de pacientes en seguimiento y de pacientes remitidos durante el periodo de reclutamiento desde los centros base de bienestar social, centros de atención primaria, unidades de salud mental o gabinetes de orientación pedagógica escolares. En todos los casos fueron normales los antecedentes y/o las exploraciones destinadas a descartar otras etiologías del RPM o RM. Ninguno de los casos presentaba criterios de exclusión: a) enfermedad neurológica por patología cerebral adquirida (encefalopatías hipóxicas-isquémicas en sentido amplio, parálisis cerebral infantil, infección del SNC, traumatismo craneoencefálico grave, evidencia demostrable o retrospectiva de daño cerebral pre/perinatal/postnatal de origen infeccioso o tóxico); b) síndrome genético con afectación del SNC (cromosomopatías, X-frágil, síndromes por genes contiguos, síndromes de causa genética establecida, síndromes neurocutáneos, encefalopatías degenerativas); c) encefalopatías metabólicas (errores innatos del metabolismo intermediario, enfermedades lisosomales y peroxisomales, citopatías mitocondriales, esfingolipidosis y enfermedades por depósito de macromoléculas), y d) privación emocional, ambiental, afectiva y sensorial. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales para la participación en el estudio. La investigación fue aprobada por los comités éticos de los centros hospitalarios participantes.

## VARIABLES CLÍNICAS

En todos los casos se determinaron las siguientes variables: a) grado de RPM o de RM. Mediante los tests WPPSI o la escala de Bayley de desarrollo infantil (< 6 años) o WISC-IV (> 6 años), que permiten valorar el cociente intelectual (CI) o el cociente de desarrollo (CD). El grado de RM se clasificó según los criterios DSM-IV (Diagnostic Statistical Manual de la Academia Americana de Psiquiatría) en leve (CI 50-70), moderado (CI 35-50) y grave (CI inferior a 35). Se utilizó un criterio similar para la clasificación del CD en los niños con RPM de edad inferior a 6 años; b) rasgos fenotípicos anormales. Se seleccionaron, basándose en datos de estudios publicados previamente<sup>4-6</sup>, los siguientes: microcefalia/macrocefalia y alteraciones de la forma craneal, macrosomía (peso y talla > P97), microsomía (peso y talla < P3), hipertelorismo/anomalías palpebrales, anomalías nasales y faciales (filtrum, boca, labios, etc.), anomalías en pabellones auriculares, anomalías en manos/dedos; c) presencia o ausencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), y d) presencia o ausencia de epilepsia.

## ESTUDIOS GENÉTICOS

Se utilizaron muestras de sangre periférica. Previamente, se realizó cariotipo de alta resolución, que fue normal en todos los casos. El rastreo de desequilibrios cromosómicos subteloméricos se llevó a cabo mediante la técnica de MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*) empleando los kits comerciales SALSAP036 Y P070 (MRC-Holland, Amsterdam, Holanda), de acuerdo con las instrucciones del fabricante disponibles en <http://www.mlpa.com>.

Los productos resultantes de la reacción de MLPA se sometieron a electroforesis capilar en un analizador ABI 310 (Applied Biosystems) y se analizaron con el *software* GeneMapper. En aquellos casos en los que se reveló la presencia de un desequilibrio cromosómico subtelomérico con ambos juegos de sondas, se analizó una muestra de los progenitores siguiendo la misma metodología para descartar la existencia de un polimorfismo heredado. Para confirmar los desequilibrios cromosómicos no heredados detectados mediante MLPA, se empleó un segundo método: FISH, CGH Array, o ambos. El FISH (*fluorescent in situ hybridization*) es una técnica citogenética que permite demostrar la presencia o ausencia de una región cromosómica concreta. En nuestro estudio se hibridó una extensión de metafases del paciente con sondas subteloméricas comerciales (Poseidon, Kretech Diagnostics, Amsterdam, Holanda) correspondientes a la región en desequilibrio y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El CGH Array (*comparative genomic hybridization*) es una técnica de genética molecular que permite demostrar ganancias o pérdidas de material genético de un paciente frente a un control en todo el genoma o parte de él. La muestra de ADN del paciente se hibridó con ADN comercial de referencia y de igual sexo (Promega Biotech) sobre una plataforma de array-CGH de 44.000 oligonucleótidos distribuidos a lo largo de todo el genoma (Human 44K Agilent Technologies, Santa Clara, EE. UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. De los dos métodos descritos, el FISH es el más adecuado por su coste y escasa complejidad

técnica. No obstante, en algunos de nuestros casos se optó por el CGH Array con el fin no solo de confirmar sino de definir exactamente el tamaño del desequilibrio.

## BASES DE DATOS PÚBLICAS

Para establecer una posible correlación entre las alteraciones subteloméricas detectadas y los datos clínicos de otros pacientes con alteraciones similares se ha recurrido a las bases de datos ECARUCA y DECIPHER. Para investigar las posibles implicaciones clínicas de las alteraciones detectadas en relación con los genes que se ven afectados se ha empleado la base de datos Ensemble.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos del estudio se realizó un análisis estadístico empleando para determinar si alguna de las variables clínicas analizadas (grado de RPM/RM-leve vs. moderado/grave-profundo, presencia de más de un rasgo fenotípico anormal vs. uno o ausencia de rasgos fenotípicos, presencia vs. ausencia de CIR, presencia vs. ausencia de epilepsia) era un indicador sensible de la presencia de reordenamientos crípticos subteloméricos. Se establecieron tablas de contingencia de 2 x 2 y análisis mediante la prueba de Fisher. Se consideró un nivel de significación estadística  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Los datos globales de la población de estudio en relación con el grado de RPM/RM, rasgos fenotípicos, CIR y epilepsia fueron los siguientes: RPM/RM leve 52%, moderado 32%, grave-profundo 16%; más de un rasgo fenotípico anormal 33%, uno o ningún rasgo fenotípico 67%; CIR 8%, ausencia de CIR 92%, y presencia de epilepsia 20%, ausencia de epilepsia 80%.

De los 200 pacientes del estudio, en 12 (6%) se detectó mediante MLPA alguna alteración en el número de copias de alguna de las regiones subteloméricas (tabla 1). En 7 pacientes se detectó una delección como única alteración y en otros 4 pacientes se hallaron simultáneamente una delección y una duplicación en distintos brazos cromosómicos. Por tanto, mediante MLPA se detectaron un total de 15 alteraciones en 11 pacientes distintos. En 2 pacientes (RM1 y RM2) la reducción en el número de copias correspondientes a los brazos 20p y 19q, respectivamente, observada por MLPA no se confirmó por FISH o array de CGH, revelando ambas técnicas la existencia de dos copias en cada una de las zonas subteloméricas mencionadas. En 10 pacientes (RM3-RM12), las técnicas de FISH y/o array de CGH confirmaron los hallazgos del MLPA. En la tabla 2 se muestran los datos del grado de RPM/RM, rasgos fenotípicos, CIR, epilepsia y otras características en los 10 casos que presentaron alteraciones submicroscópicas subteloméricas confirmadas por FISH y/o array de CGH. No obstante, el caso RM9 se ha excluido como positivo, ya que al introducir la región perdida en la base de datos DECIPHER y en la de variantes genómicas humanas encontramos que no parece contener ningún gen de relevancia que pueda relacionarse con la clínica y que aparece descrita en

**Tabla 1** Resumen de las alteraciones detectadas por MLPA y su confirmación o no por FISH y/o CGH

Caso	Sexo	MLPA <sup>a</sup>	CGH <sup>b</sup>	FISH <sup>c</sup>
RM1	V	del20p	20p normal	20pX2
RM2	V	del19q	19q normal	
RM3	F	del22q	del22q (7,92 Mb)	22qX1
RM4	F	del4p	del4p (1,89 Mb)	4pX1
RM5	F	del22q	del22q (0,74 Mb)	22qX1
RM6	F	del22q/dup20q	del22q (1,97 Mb)/dup20q (3,88 Mb)	22qX1
RM7	V	dup15q	dup15q (5,83 Mb)	
RM8	F	del10q/dup22q	del10q (8,6 Mb)/dup22q (3,43 Mb)	
RM9	V	del17p	del17p (0,14 Mb)	
RM10	V	del8p/dup4p	del8p (8,61 Mb)/dup4p (7,11 Mb)	
RM11	F	del4p/dup19p	del4p (1,43 Mb)/dup19p (4,06 Mb)	4pX1
RM12	V	del 1p		1p X1

<sup>a</sup> MLPA: multiplex ligation dependent probe amplification; del: delección; dup: duplicación.

<sup>b</sup> CGH: comparative genomic hybridization; entre paréntesis, el tamaño de la anomalía en megabases (Mb); en el caso RM12 no se realizó cuantificación del tamaño de la anomalía.

<sup>c</sup> FISH: hibridación in situ fluorescente; X1: hibridación en un cromosoma del par correspondiente; X2: hibridación en los dos cromosomas del par correspondiente.

numerosos controles normales como una variante polimórfica. Por ello es posible que se trate de un hallazgo no relacionado con el retraso del paciente, aunque tampoco puede descartarse. En resumen, se confirmaron anomalías por FISH y/o array de CGH en 9 de los 12 casos con hallazgos anormales por MLPA, lo que representa que se encontraron

verdaderos reordenamientos subteloméricos en el 4,5% de la población estudiada. En el estudio de los progenitores de los casos afectados se ha encontrado que solo en un caso (RM8) uno de los progenitores presentaba una traslocación en equilibrio. En el resto de los casos se trataba de alteraciones «de novo».

**Tabla 2** Datos clínicos principales de los casos que presentan alteraciones submicroscópicas subteloméricas confirmadas por FISH y/o CGH

Caso	Sexo	Grado de RM/RPM	Rasgos fenotípicos principales	CIR	E	Otros
RM3	F	Grave	Raíz nasal ancha, hendiduras palpebrales estrechas, macrosomía somática	No	No	Lenguaje ausente, hipotonía
RM4	F	Moderado	Microcefalia, nariz larga, filtrum corto, comisuras bucales hacia abajo, frente prominente	Sí	Sí	Lenguaje presente
RM5	F	Leve	Macrosomía somática	No	No	Lenguaje presente, hipotonía
RM6	F	Moderado	Hipertelorismo, anomalías pabellones auriculares, filtrum largo, retraso crecimiento posnatal	No	No	Lenguaje ausente, rasgos autistas, hipotonía
RM7	V	Grave	Estrechamiento craneal bitemporal, macrostomía, macroftalmia, retraso crecimiento posnatal	No	No	Lenguaje ausente, ausencia contacto visual
RM8	F	Moderado	Epicantus, boca en «V» invertida, labios finos clinodactilia	Sí	No	
RM9	V	Grave	Microcefalia	No	Sí	Lenguaje ausente, rasgos autistas
RM10	V	Leve	Labios gruesos, filtrum largo macrosomía somática	No	No	Atrofia óptica
RM11	F	Moderado	Anomalías pabellones auriculares, hipoplasia facial media, microsomía somática	Sí	Sí	Lenguaje ausente, hipomimia facial, hipotonía
RM12	V	Moderado	Braquicefalia, puente nasal plano, pabellones auriculares desplegados	No	Sí	Espasticidad en miembros inferiores

CIR: crecimiento intrauterino retardado; E: epilepsia; F: femenino; RM/RPM: retraso mental/retraso psicomotor; V: masculino.

**Tabla 3** Asociación entre la presencia de anomalías submicroscópicas subteloméricas y las principales variables clínicas del estudio

Variable clínica	Significación estadística <sup>a</sup>
> 1 rasgo dismórfico vs. ≤ 1 rasgo dismórfico	p < 0,01
CIR vs. ausencia CIR	p = 0,02
RM/RPM moderado-grave vs. leve	p = 0,22
Epilepsia vs. ausencia de epilepsia	p = 0,16

<sup>a</sup> Prueba de Fisher.

El análisis estadístico demostró una asociación significativa en caso de presentar más de un rasgo fenotípico anormal y en caso de existencia de CIR. No se encontró asociación con el grado de RM/RPM ni con la presencia de epilepsia (tabla 3).

## Discusión

El RM (o RPM en niños menores de 6 años) afecta aproximadamente a un 3% de la población. A un porcentaje considerable de estos pacientes y sus familias no es posible ofrecerles un diagnóstico etiológico o una explicación del problema. Los objetivos de nuestro estudio han sido determinar en qué grado las alteraciones submicroscópicas subteloméricas eran causa de RM/RPM y qué relación podría establecerse entre las alteraciones que se hallaran y las manifestaciones fenotípicas.

Con respecto a su prevalencia, hemos encontrado un porcentaje similar al de otras series descritas en la literatura, con cifras alrededor del 5%<sup>2-6,9,11-20</sup>. Queremos hacer notar que nuestra población de estudio no está especialmente seleccionada, siendo el criterio de inclusión la presencia de RM/RPM en cualquier grado, de causa desconocida, independientemente de la presencia de dismorfias u otras alteraciones fenotípicas. En series en las que se encuentra un porcentaje mayor de este tipo de alteraciones se seleccionaron pacientes con RM asociado a un número variable de rasgos dismórficos<sup>4,10,21-25</sup>. En cuanto al tipo de alteraciones detectadas, llama la atención el número de casos con deleción en 22q terminal, 3/11 (25%) y desequilibrios en 4p terminal (3/11) (25%). Al comparar estas cifras con las descritas en la base de datos ECARUCA, hemos constatado que se encuentran entre el tipo de alteraciones más frecuentes junto con la deleción en 1p terminal, de la que también hemos detectado un caso. Así pues, nuestra población de estudio no parece diferir de lo descrito en la literatura, ni en la proporción ni en el tipo de alteraciones encontradas.

Las correlaciones genotipo-fenotipo en estas alteraciones genéticas son interesantes pero complejas. En nuestra serie hay 3 pacientes, RM3, RM5 y RM6, que presentan deleción terminal de 22q. La pérdida de 22q13.3 es una de las deleciones con mayor incidencia en las bases de datos públicas que hemos manejado y se la considera responsable del síndrome de Phelan-Mc Dermid<sup>26</sup>. Los tres muestran características propias del síndrome, como retraso grave del desarrollo del lenguaje, hipotonía y macrosomía en dos de ellos (RM3 y RM5). Sin embargo, la paciente RM6 no solo no presenta

macrosomía, sino que ha desarrollado un retraso de talla y peso posnatal. Esta paciente, además de la deleción 22q13, presenta una duplicación en el brazo p del cromosoma 20 y al revisar en ECARUCA casos con dup 20 p encontramos en varios de ellos retraso del crecimiento o talla baja, así como rasgos faciales comunes con la paciente RM6. El principal gen de relevancia clínica que se demuestra que se ha perdido en estos 3 pacientes es SHANK3. SHANK3 codifica para una proteína estructural involucrada en la maduración y la estabilización de las sinapsis entre neuronas, y la haploinsuficiencia de este gen, por deleción o mutación, es considerada responsable de los síntomas neurológicos del síndrome de Phelan-Mc Dermid<sup>27-29</sup>. De modo que en estos 3 casos podemos atribuir las manifestaciones clínicas de los pacientes a las alteraciones descubiertas en su genotipo y proporcionar un diagnóstico. En la revisión de la literatura no puede establecerse con claridad si existe una relación entre el tamaño de la deleción 22q13.3 y la clínica de los pacientes. Los datos que podemos aportar a este respecto son los siguientes: la paciente RM3 presenta una gran deleción de 7,92 Mb y sufre un RM profundo, ausencia total del lenguaje y grave hipotonía, mientras que la deleción presente en RM5 es unas 10 veces menor (0,74 Mb) y presenta un RM mental leve y ligera hipotonía. Por lo tanto, en nuestros casos el tamaño de la deleción sí parece estar relacionado con la gravedad del fenotipo.

Dos pacientes, RM4 y RM11, presentan deleción de 4p terminal de 1,8 Mb y 1,4 Mb, respectivamente. Es especialmente interesante el caso RM4, que presenta una deleción en 4p16.3, a cuya pérdida se atribuye el síndrome de Wolf-Hirschhorn<sup>30</sup>. Su fenotipo coincide solo en parte con los propios de este síndrome, pero a la vista del material perdido se observa que la deleción comienza justo en el límite del lugar donde se halla uno de los genes candidatos, WSCH2, sin que se pueda asegurar que este se halla perdido. Se demuestra, en cambio, la pérdida del gen LETM1, al que se considera causante de las convulsiones que se presentan en el WHS<sup>31</sup> y que también se manifiestan en esta paciente, de modo que esta paciente se ha diagnosticado como WHS no típico. La segunda paciente, RM11, no tiene perdidos los genes WSCH1 ni WSCH2, y no muestra las características fenotípicas propias del síndrome de Wolf-Hirschhorn, pero ha perdido, sin embargo, LETM1 y presenta crisis epilépticas.

Otro caso en el que se ha podido proporcionar un diagnóstico es el paciente RM12, que presenta una deleción terminal de 1p, confirmada por FISH. La deleción subtelomérica hallada en el paciente está bien documentada en las bases de datos y en la literatura<sup>32-37</sup>. La monosomía de 1p36 es la causante del síndrome de microdeleción terminal más frecuente. Las manifestaciones fenotípicas más relevantes son microcefalia, retraso del crecimiento y puente nasal plano. Nuestro caso, sin embargo, presenta una leve espasticidad en los miembros inferiores, rasgo no descrito previamente.

El caso RM7 presenta una duplicación 15q con un tamaño de 5,83 Mb y que abarca la región 15q11.2-15q13.1. En esta región, conocida por su inestabilidad, se encuentran los genes cuya deleción se asocia a los síndromes de Angelman y Prader-Willi, así como varios genes que codifican diversas subunidades del receptor GABA-A. Los fenotipos descritos en casos con dup15q subtelomérica, tanto en la base de datos ECARUCA como algunos publicados<sup>38-40</sup>, incluyen

rasgos dismórficos craneofaciales, hipotonía y retraso psicomotor grave, al igual que nuestro caso, así como epilepsia y rasgos autistas en aproximadamente la mitad de los casos. Nuestro caso no ha presentado crisis epilépticas, pero la ausencia de expresividad facial, contacto visual y lenguaje son predictores de una conducta autista en el futuro.

Los casos RM8 y RM10 presentan del10q/dup22q y del8p/dup4p, respectivamente. La presencia de una combinación deleción/duplicación sugiere la presencia de un cromosoma derivado de una traslocación en equilibrio en uno de los progenitores, de modo que el primer paso es determinar el origen de novo o heredado del cromosoma alterado, hecho de gran importancia a la hora de poder ofrecer un consejo genético. Así, en el caso RM8, el origen es heredado de uno de los progenitores, mientras que en los casos RM10 y los casos RM6 y RM11 (comentados previamente) el origen es «de novo». En estos casos con alteraciones complejas no podemos establecer una correlación genotipo-fenotipo, ya que tratamos con más de una alteración cromosómica y ninguna de ellas por separado es causante de un síndrome descrito y bien definido, como es el caso de del22q, del4p o del1p. Al comparar en las bases de datos o en la literatura los fenotipos de los pacientes con otros que compartan alguna de las alteraciones cromosómicas, encontramos que estas, a su vez, se encuentran generalmente formando parte de otros reordenamientos complejos, de modo que no es posible atribuir un rasgo fenotípico concreto a una de las alteraciones cromosómicas. Es de destacar que el caso RM10 presenta una atrofia óptica congénita, hallazgo no descrito previamente en casos con del8p o dup4p.

Al analizar el valor de las variables clínicas (grado de RM/RPM, dismorfias, CIR, epilepsia) como indicadores de posible presencia de anomalías cromosómicas submicroscópicas subteloméricas, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa con la existencia de dismorfias y el antecedente de CIR. Sin embargo, no hemos encontrado en nuestra población una asociación significativa con la presencia de epilepsia ni con el grado de RM/RPM.

Como conclusiones de los hallazgos encontrados en nuestra serie de pacientes podemos considerar:

- Las alteraciones cromosómicas submicroscópicas subteloméricas se encuentran detrás de algunos RM/RPM de causa desconocida. Su detección permite establecer un diagnóstico y ofrecer consejo genético a las familias mediante estudios en los padres para determinar si se trata de alteraciones «de novo» (esporádicas) o bien heredadas al ser uno de los progenitores portador de traslocación balanceada.
- La prevalencia de las anomalías cromosómicas submicroscópicas subteloméricas con significado claramente patogénico en nuestra población de estudio ha sido del 4,5%, porcentaje similar al encontrado en la literatura.
- Las anomalías cromosómicas submicroscópicas subteloméricas en nuestra población de estudio se asocian de forma estadísticamente significativa a los casos que presentan más de un rasgo fenotípico anormal (dismorfias craneofaciales, manuales, macrosomía/microsomía) o CIR.
- El análisis de las anomalías genéticas subteloméricas y los fenotipos asociados permitirá ampliar nuestro

conocimiento sobre las correlaciones genotipo-fenotipo y el papel de algunos genes en pacientes con retraso psicomotor y mental. Para este fin es tan importante la consulta de las bases de datos clínicas y genómicas como el «vertido» de los resultados de los estudios para enriquecer las bases de datos actualmente existentes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

El estudio ha sido financiado con la ayuda económica de una beca de investigación del FISCAM (Fondo de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha), n.º 06043-00.

## Bibliografía

1. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical view of recent literature. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:125–32.
2. Kriek M, White SJ, Bouma MC, Dauwerse HG, Hansson KBM, Nijhuis JV, Bakker B, van Ommen G-JB, Den Dunnen JT, Breuning MH. Genomic imbalances in mental retardation. *J Med Genet.* 2004;41:249–55.
3. Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet.* 1999;354:1676–81.
4. De Vries BBA, White SM, Knight SJL, Regan R, Homfray T, Young ID, Super M, McKeown C, Splitt M, Quarrell OWJ, Trainer AH, Niermeijer MF, Malcolm S, Flint J, Hurst JA, Winter RM. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet.* 2001;38:145–50.
5. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermot HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet.* 1995;9:132–40.
6. Regel M, Castellán C, Balmer D, Brecevic L, Schinzel A. Terminal deletion, del(1)(p36.3), detected through screening for terminal deletions in patients with unclassified malformation syndromes. *Am J Med Genet.* 1999;82:249–53.
7. De Vries BBA, Knight SJL, Homfray T, Smithson SF, Flint J, Winter RM. Submicroscopic subtelomeric 1qter deletions: a recognisable phenotype? *J Med Genet.* 2001;38:175–8.
8. De Vries BBA, Bitner-Glindzicz M, Knight SJL, Tyson J, MacDermid KD, Flint J, Malcolm S, Winter RM. A boy with a submicroscopic 22qter deletion, general overgrowth and features suggestive of FG syndrome. *Clin Genet.* 2000;58:483–7.
9. Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MH, Merckx GF, Knoers NV, Kets M, Vermeer S, Van Ravenswaaij CM, De Kovel CG, Brunner HG, Smeets D, De Vries BB, Sistermans EA. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet.* 2004;41:892–9.
10. Borck G, Rio M, Sanlaville D, Redon R, Molinari F, Bacq D, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Amiel J, Le Merrer M, De Blois MC, Prieur M, Vekemans M, Carter NP, Munnich A, Colleaux L. Genome-wide screening using automated fluorescent genotyping to detect cryptic cytogenetic abnormalities in children with idiopathic syndromic mental retardation. *Clin Genet.* 2004;66:122–7.
11. Slavotinek A, Rosenberg M, Knight S, Gaunt L, Fergusson W, Killoran C, Clayton-Smith J, Kingston H, Campbell RHA,

- Flint J, Donnai D, Biesecker L. Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. *J Med Genet.* 1999;36:405-11.
12. Vorsanova S, Kolotii D, Sharonin V, Soloviev V, Yurov Y. FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation. *Am J Hum Genet.* 1998;63 Suppl:A154.
  13. Anderlid B, Anneren G, Blennow E, Nordenskjold M. Subtelomeric rearrangements detected by FISH in patients with unexplained mental retardation. *Am J Hum Genet.* 1999;65 Suppl:A67.
  14. Joyce C, Hart H, Fischer A, Browne C. Use of subtelomeric FISH probes to detect abnormalities in patients with idiopathic mental retardation and characterize rearrangements at the limit of cytogenetic resolution. *J Med Genet.* 1999;36 Suppl:S16.
  15. Ballif B, Kashork C, Shaffer L. The promise and pitfalls of telomere region-specific probes. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1356-9.
  16. Sogaard M, Tümer Z, Hjalgrim H, Hahnemann, Friis B, Ledaal P, Pedersen V, Baekgaard P, Tommerup N, Morten Duno S, Brøndum-Nielsen K. Subtelomeric study of 132 patients with retardations reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter. *BMJ Med Genet.* 2005;6:1-21.
  17. Rio M, Molinari F, Heuertz S, Ozilou C, Gosset P, Raoul O, Cormier-Daire V, Amiel J, Lyonnet S, Le Merrer M, Turleau C, De Blois MC, Prieur M, Romana S, Velemans M, Munnich A, Colleaux L. Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation. *J Med Genet.* 2002;39:266-70.
  18. Rong LI, Zheng-yan Z. Two subtelomeric chromosomal deletions in forty-six children with idiopathic mental retardation. *Chin Med J.* 2004;117:1414-7.
  19. Rooms L, Reyniers E, Wuyts W, Storm K, Van Lwijk R, Scheers S, Wauters J, Van den Ende J, Biervliet M, Eyskens F, Van Goethem G, Laridon A, Ceulemans B, Courtens W, Kooy RF. Multiplex ligation-dependent probe amplification to detect subtelomeric rearrangements in routine diagnostics. *Clin Genet.* 2006;69:58-64.
  20. Monfort S, Orellana C, Oltra S, Rosello M, Guitart M, Martinez F. Evaluation of MLPA for the detection of cryptic subtelomeric rearrangements. *J Lab Clin Med.* 2006;147:295-300.
  21. Viot G, Gosset P, Fert S, Prieur M, Turleau C, Raoul O, De Blois MC, Lyonnet S, Munnich A, Vekemans M. Cryptic subtelomeric rearrangements detected by FISH in mentally retarded and dysmorphic patients. *Am J Hum Genet.* 1998;63 Suppl.:A10.
  22. Lamb A, Lytle C, Aylsworth A, Powll C, Rao K, Hendrickson M, Carey J, Opitz J, Viskochil D, Leonard C, Brothman A, Stephan M, Bartley J, Hackbarth M, McCarthy D, Proffitt J. Low proportion of subtelomeric rearrangements in a population of patients with mental retardation and dysmorphic features. *Am J Hum Genet.* 1999;65 Suppl:A169.
  23. Van Buggenhout GJCM, Can Ravenswaaij-Arts C, Mieloo H, Syrrou M, Hamel B, Brunner H, Fryns JP. Dysmorphology and mental retardation: molecular cytogenetic studies in dysmorphic mentally retarded patients. *Ann Genet.* 2001;44: 89-92.
  24. Walter S, Sandig K, Hinkel GK, Mitulla B, Ounap K, Sims G, Sitska M, Utermann B, Viertel P, Kalscheuer V, Bartsch O. Subtelomeric FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, detects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. *Am J Med Genet A.* 2004;128:364-73.
  25. Riegel M, Baumer A, Jamar M, Delbecque K, Herens C, Verloes A, Schinzel A. Submicroscopic terminal deletions and duplications in retarded patients with unclassified malformation syndromes. *Hum Genet.* 2001;109:286-94.
  26. Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, Shaw SR, Claytor J, Willis J, Kelly DP. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;101:91-9.
  27. Rosso SB, Sussman D, Wynshaw-Boris A, Salinas PC. Wnt signaling through Dishevelled Rac and JNK regulates dendritic development. *Nature Neurosci.* 2005;8:34-42.
  28. Roussignol G, Ango F, Romorini S, Tu JC, Sala C, Worley PF, Bockaert J, Fagni L. Shank expression is sufficient to induce functional dendritic spine synapses in aspiny neurons. *J Neurosci.* 2005;25:3560-70.
  29. Bonaglia MC, Giorda R, Mani E, Aceti G, Anderlid BM, Baroncini A, Pramparo T, Zuffardi O. Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 gene in the 22q13.3 deletion syndrome. *J Med Genet.* 2006;43:822-8.
  30. Zolino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet Semin Med Genet.* 2008;148C:257-69.
  31. McQuibban AG, Joza N, Megighian A, Scorzeto M, Zanini D, Reiert S, Richter C, Schweyen RJ, Nowikovsky K. A Drosophila mutant of LETM1, a candidate gene for seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Mol Genet.* 2010;19:987-1000.
  32. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1p36. *J Med Genet.* 1999;36:6 57-63.
  33. Knight-Jones E, Knight S, Heussler H, Regan R, Flint J, Martin K. Neurodevelopmental profile of a new dysmorphic syndrome associated with submicroscopic partial deletion of 1p36.3. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:201-6.
  34. Zenker M, Rittinger O, Grosse KP, Speicher MR, Kraus J, Rauch A, Trautmann U. Monosomy 1p36-a recently delineated, clinically recognizable syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2002;11:43-8.
  35. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, Bacino CA, Shapira SK, Shaffer LG. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1200-12.
  36. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Kashork CD, Shaffer LG. Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. *Clin Genet.* 2003;64:310-6.
  37. Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG. Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:346-56.
  38. Bunday S, Hardy C, Vickers S, Kilpatrick MW, Corbett JA. Duplication of the 15q11-13 region in a patient with autism, epilepsy and ataxia. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36:736-42.
  39. Repetto GM, White LM, Bader PJ, Johnson D, Knoll JH. Interstitial duplications of chromosome region 1511q13: clinical and molecular characterization. *Am J Med Genet.* 1998;79: 82-9.
  40. Mohandas T, Park JP, Spellman RA, Filiano JJ, Mamourian AC, Hawk AB, et al. Paternally derived de novo interstitial duplication of proximal 15q in a patient with developmental delay. *Am J Med Genet.* 1999;82:294-300.