



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO EN BIOLOGÍA

**Síndromes relacionados con
deleciones y duplicaciones
cromosómicas**

Código: GEN-12

Andrea Martínez Cuevas

Junio 2023

RESUMEN

Las anomalías cromosómicas son responsables de numerosas patologías genéticas relacionadas con la estructura de los cromosomas, provocando un importante impacto en la salud y desarrollo de las personas afectadas, por lo que el estudio sobre sus causas y consecuencias es de vital importancia para comprender y proporcionar asistencia a estos pacientes. Las deleciones y duplicaciones cromosómicas constituyen dos de las mutaciones cromosómicas estructurales más relevantes, ya que conllevan a la pérdida o ganancia respectivamente, de segmentos cromosómicos. Estos reordenamientos cromosómicos pueden ser ocasionados tanto por roturas en los cromosomas como por entrecruzamientos desiguales de cromosomas homólogos o cromátidas hermanas. Se han empleado diversas técnicas de análisis genético como el bandeo cromosómico, FISH, CGH y NGS, así como el test prenatal no-invasivo, mediante los que se han logrado detectar algunos de los síndromes relacionados con estas deleciones y duplicaciones cromosómicas. Los trastornos causados por deleciones cromosómicas pueden estar relacionados con regiones cromosómicas sometidas a impronta como es el caso del síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman, otros, son causados por pérdidas de regiones cromosómicas muy pequeñas (microdeleciones), como ocurre en el síndrome de DiGeorge. Además, estas mutaciones pueden dar lugar a síndromes ocasionados por cromosomas en anillo como consecuencia de una rotura doble de un cromosoma. Por otro lado, asociados a duplicaciones cromosómicas se encuentran trastornos que afectan al sistema nervioso como el síndrome de Charcot-Marie-tooth tipo 1A o algunos más raros como el síndrome de *Cat eye* caracterizado por el coloboma del iris. Asimismo, pueden ocurrir trisomías parciales provocando tres de los trastornos más conocidos actualmente, síndrome de Down, síndrome de Edwards y síndrome de Patau. Por tanto, el objetivo principal del presente trabajo es proporcionar una visión actualizada de las bases genéticas de los distintos tipos de síndromes causados por deleciones y duplicaciones cromosómicas, los métodos de detección pre y postnatal, sus características fenotípicas principales y posibles enfoques de tratamientos.

Palabras clave: deleciones cromosómicas, duplicaciones cromosómicas, reordenamientos cromosómicos, síndromes, técnicas de análisis genético.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Objetivos	4
3. Metodología.....	5
4. Capítulos	6
4.1 Metodologías para la identificación de deleciones y duplicaciones cromosómicas	6
4.2 Deleciones.....	9
4.2.1 Deleciones de regiones sometidas a impronta: Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman.....	10
4.2.2 Síndrome del Maullido de gato	12
4.2.3 Síndrome de Wolf-hirschhorn	13
4.2.4 Síndrome DiGeorge.....	15
4.2.5 Cromosomas en anillo	17
4.3 Duplicaciones.....	18
4.3.1 Síndrome de Charcot-Marie-tooth tipo 1a.....	19
4.3.2 Trastorno genómico en 22q11: Síndrome de <i>Cat eye</i>	20
4.3.3 Síndromes de duplicación cromosómica por trisomías parciales.....	22
A. Síndrome de Down.....	22
B. Síndrome de Edwards.....	23
C. Síndrome de Patau.....	24
4.4 Test prenatal no invasivo	25
5 Conclusiones	27
6 Referencias.....	28

1. INTRODUCCIÓN

La morfología de un cromosoma funcional está compuesta por varias partes donde se observa el centrómero, en el que se insertan las fibras del huso acromático, y los telómeros los cuales confieren estabilidad estructural al cromosoma, impiden su degradación, previenen la fusión entre los extremos de cromosomas distintos o de un mismo cromosoma, y tienen un papel en la organización de la cromatina en el núcleo de la célula debido a que fijan los cromosomas a la membrana nuclear durante la interfase (Pritchard & Korf, 2015; Pierce, 2015). Se pueden encontrar 4 tipos de cromosomas en función de la posición del centrómero: metacéntricos, si el centrómero se sitúa en la mitad del cromosoma, por lo que los dos brazos del cromosoma tienen la misma longitud; submetacéntricos, si el centrómero está ligeramente desplazado hacia uno de los extremos, dando lugar a un brazo largo (q) y uno corto (p); acrocéntricos, cuando el centrómero está cerca de un extremo, originando un brazo largo y un satélite cromosómico y por último, telocéntrico, donde el centrómero en este caso está muy próximo o en uno de los extremos del cromosoma (Pierce, 2015) (Figura 1).

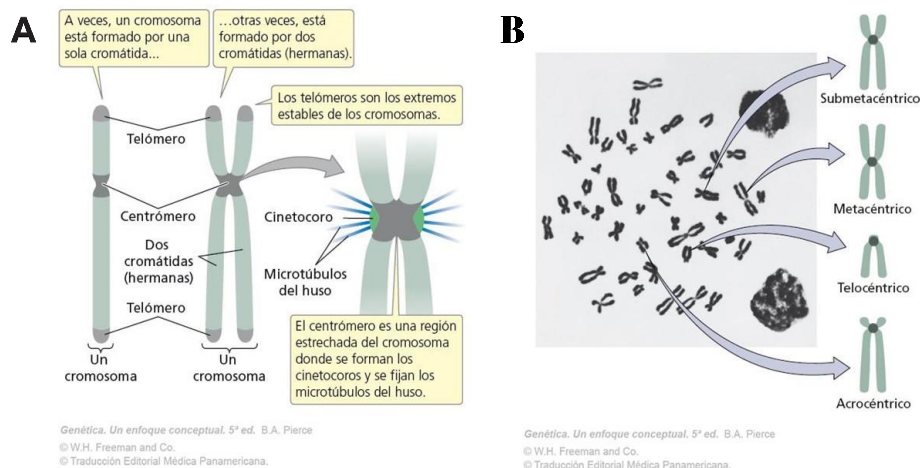


Figura 1: **A.** Estructura de un cromosoma eucariota. **B.** Representación de los 4 tipos de cromosomas en función de la posición del centrómero. Los cromosomas se observan con dos cromátidas durante las divisiones celulares. Tomado de: Pierce, 2015.

El conjunto de cromosomas de un individuo se puede visualizar mediante un cariotipo (Figura 2). Este término hace referencia al número, tamaño y morfología de los cromosomas de un individuo. En humanos, los 22 pares de autosomas se organizan en función de su tamaño y el par de cromosomas sexuales (XX o XY) se disponen en la esquina inferior derecha. (Jorde et al., 2021).

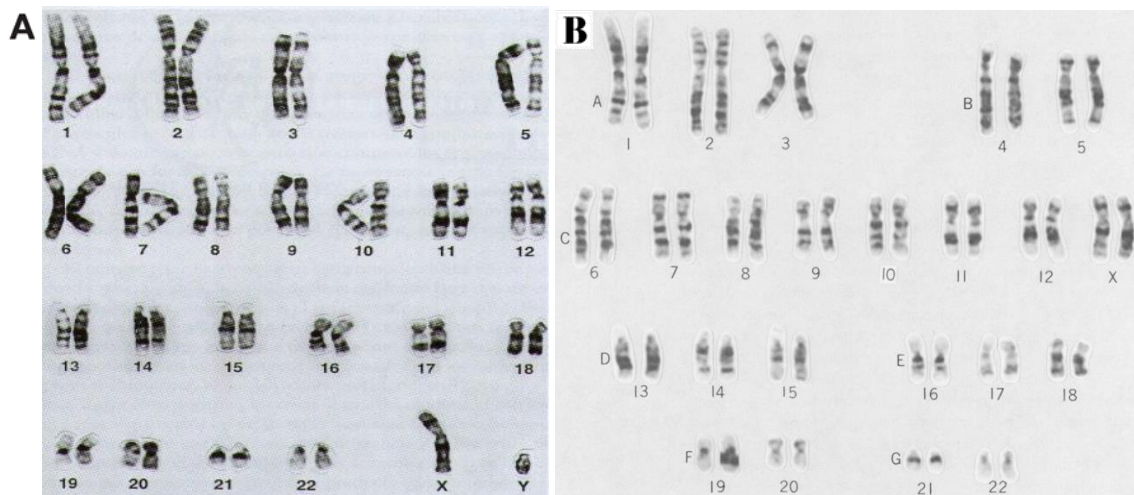


Figura 2: A. Cariotipo humano masculino con bandeo cromosómico-G. Tomado de: Turnpenny & Ellard, 2018. B. Cariotipo humano femenino con bandeo cromosómico-G. Tomado de: Miller & Therman, 2001.

Hay casos en los que ocurren cambios que alteran el número de cromosomas o la estructura de estos. Estos cambios, en su conjunto, constituyen lo que llamamos mutaciones cromosómicas.

Las mutaciones cromosómicas se pueden dividir en dos grandes grupos. Por un lado, se encuentran las numéricas, las cuales son responsables de originar poliploidía, haploidía o aneuploidía. Por otro lado, estarían las mutaciones cromosómicas estructurales, que afectan a regiones determinadas del cromosoma, cuya extensión es variable y entre las que se encuentran las deleciones, duplicaciones, inversiones y translocaciones.

Esta memoria se centrará en las mutaciones cromosómicas estructurales, concretamente en las deleciones y duplicaciones cromosómicas. Los síndromes que se tratarán a continuación están relacionados con este tipo de mutaciones, es decir, son trastornos genéticos causados por alteraciones en los cromosomas que suponen una ganancia o pérdida de regiones cromosómicas.

Una deleción cromosómica es un tipo de mutación que implica la pérdida de un segmento cromosómico, pudiendo llegar al punto de ser incompatible con la vida debido a su gravedad. Estas deleciones pueden ocurrir en dos niveles. Por un lado, se pueden encontrar deleciones cromosómicas “grandes” (afectan a regiones más amplias, pudiendo incluir a varios genes), las cuales son visibles al microscopio óptico, mientras que, por otro lado, las microdeleciones submicroscópicas (causan la pérdida de una región cromosómica pequeña, 2-3 Mb) son detectada a través de estudios de cromosomas prometáfásicos de alta resolución

junto con estudios de FISH (Turnpenny & Ellard, 2018) (Figura 3A). Además, una deleción puede producirse en uno de los extremos del cromosoma, dando lugar a una deleción terminal, o en una región intermedia del mismo originando una deleción intersticial (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

Por otro lado, las duplicaciones cromosómicas son aquellas que originan una repetición de un determinado segmento cromosómico, es decir, un aumento del número de genes de la región repetida. (Figura 3B). Si el segmento duplicado queda localizado junto al segmento original, la duplicación se denomina en tándem, mientras que, si el segmento se encuentra en otra región del cromosoma, recibe el nombre de duplicación desplazada (Pierce, 2015)

Generalmente, parecen ser menos graves que las deleciones, pero si estas ocurren en un gameto, se produce un desequilibrio cromosómico, es decir, una trisomía parcial, dando lugar a una serie de anomalías fenotípicas (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

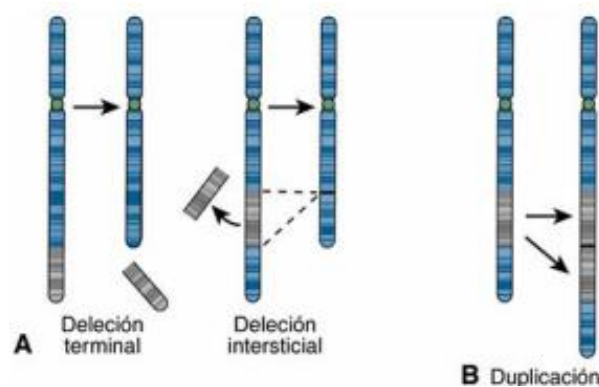


Figura 3: A. Representación de una deleción cromosómica terminal e intersticial respectivamente. B. Duplicación de un segmento cromosómico que da lugar a una trisomía parcial. Tomado de: Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016.

Los reordenamientos cromosómicos estructurales son causados por una rotura de los cromosomas con una posterior unificación, proporcionando una configuración diferente a la original. Se pueden encontrar dos tipos de reordenamientos; equilibrados y desequilibrados. Si ocurre el primer caso, no hay pérdida ni ganancia de material genético, por lo que normalmente son inofensivos (sería nocivo si la rotura se da en un gen funcional importante) mientras que en el caso de un reordenamiento desequilibrado el complemento cromosómico posee una cantidad errónea de material cromosómico y como consecuencia se manifiestan efectos clínicos graves (Turnpenny & Ellard, 2018). Otro de los mecanismos que pueden llegar a ocasionar deleciones o duplicaciones cromosómicas son los entrecruzamientos desiguales o crossing-over desigual. Esto consiste en un alineamiento incorrecto entre cromosomas homólogos o cromátidas

hermanas, dando lugar a que una de las cromátidas tenga mayor cantidad de material genético, originando una duplicación cromosómica, mientras que la otra posea menos y sufra una deleción cromosómica (Miller & Therman, 2001) (Figura 4).

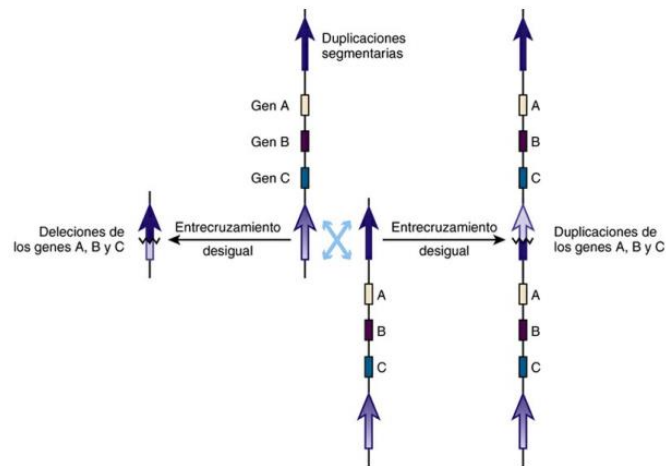


Figura 4: Representación del entrecruzamiento desigual de los genes A, B y C. Tomado de: Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016.

Este trabajo se centrará en las deleciones y duplicaciones cromosómicas que provocan una serie de síndromes en humanos, los cuales se tratarán a continuación en los siguientes apartados.

2. OBJETIVOS

El presente trabajo fin de grado tiene como objetivo proporcionar una visión actualizada y detallada, de las deleciones y duplicaciones cromosómicas, que provocan distintos tipos de síndromes en humanos, describiendo su origen, manifestaciones clínicas y anomalías citogenéticas, así como los métodos disponibles para su diagnóstico y tratamiento, con el fin de ofrecer una visión general de estos síndromes y ser una fuente de información para los expertos de la salud al cuidado de estos pacientes o para cualquier persona que quiera mejorar la comprensión de estos trastornos genéticos.

3. METODOLOGÍA

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda sistemática en diversos libros de genética general, genética humana y citogenética, y en diferentes bases de datos como Pubmed, Medline, Orphanet y Google Scholar entre otras, sobre los distintos tipos de síndromes causados por deleciones y duplicaciones cromosómicas en humanos.

En primer lugar, se efectuó un estudio general en los libros “Genética: Un enfoque conceptual” (Pierce, 2015) y “Genética médica: Lo esencial de un vistazo” (Pritchard & Korf, 2015), entre otros (consultar referencias), para explicar algunos conceptos básicos y necesarios para la comprensión de este trabajo, como por ejemplo las partes y tipos de los cromosomas que se pueden encontrar, así como el concepto de cariotipo. A continuación, se consultaron libros de genética humana y citogenética mediante los cuales se extrajo información sobre las mutaciones cromosómicas y los diferentes casos que se pueden observar, además de definir concretamente los términos de “deleción” y “duplicación cromosómica” mediante la introducción de estas palabras en los buscadores mencionados anteriormente.

Una vez explicados estos conceptos, se pasó a profundizar sobre el tema, buscando, sobre todo en Pubmed, qué síndromes estaban relacionados con deleciones y cuales, con duplicaciones cromosómicas, con el fin de hacer una selección de estos y poder tratarlos posteriormente.

Primero se hizo el estudio de los síndromes provocados por deleciones, de modo que se fueron introduciendo los nombres de estos en el buscador, el cual se filtró con anterioridad para que aparecieran análisis de los últimos 5 años, y se seleccionaron los artículos más actualizados para su posterior lectura.

Para el apartado de las duplicaciones, se operó de la misma forma. En primer lugar, se hizo una búsqueda de los síndromes más relevantes y seguidamente se introdujeron sus nombres en los diversos buscadores para ir seleccionando artículos con el propósito de adquirir información complementaria para desarrollar este proyecto. Todo esto se completó con una investigación paralela sobre algunos datos concretos para corroborar toda la información lo máximo posible.

4. CAPÍTULOS

Las anomalías cromosómicas son responsables de un porcentaje significativo de las enfermedades genéticas y están presentes aproximadamente en 1 de cada 150 nacidos vivos. Se observan anomalías cromosómicas en el 50% de los abortos espontáneos en el primer trimestre y el 20% en el segundo, por lo que representa una importante causa de morbilidad. (Jorde et al., 2021).

En el campo de la genética humana, existen y se han identificado una extensa variedad de trastornos genéticos relacionados con anomalías en la estructura cromosómica, concretamente con deleciones y duplicaciones cromosómicas, pero este trabajo se enfocará en aquellos síndromes que están mejor caracterizados e implican un mayor impacto clínico.

4.1 METODOLOGÍAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE DELECIONES Y DUPLICACIONES CROMOSÓMICAS

A principios de los 50, se empezaron a desarrollar métodos para facilitar la caracterización de los cromosomas y así detectar posibles anomalías cromosómicas. Entre ellos se encontraban los inhibidores de la organización del huso mitótico (colchicina y colcemida) capaces de detener la división celular en metafase (máxima condensación), la utilización de una solución hipotónica para una mejor separación de los cromosomas y el empleo de tinciones y protocolos que generan las bandas cromosómicas, con el fin de mejorar la identificación de los cromosomas individuales (Jorde et al., 2021).

- **Bandeo cromosómico**

El bandeo cromosómico es uno de los métodos más útiles para detectar anomalías estructurales como deleciones y duplicaciones, simplificando la visualización correcta de los cromosomas individuales. En esta técnica se visualizan bandas principales de cada cromosoma, y sub-bandas, ambas enumeradas de manera sistemática. Además, en los laboratorios de citogenética se hace uso de diferentes métodos para la realización de bandeo cromosómico, tales como, bandeo Q, bandeo G, bandeo R, bandeo C y bandeo de alta resolución entre otros (Jorde et al., 2021).

- **Hibridación *in situ* fluorescente (FISH).**

Una de las técnicas más extendidas es la hibridación *in situ* fluorescente ya que ofrece una resolución mayor que la del bandeo de alta resolución, permite la realización de análisis y

diagnósticos de una manera más rápida (se puede llevar a cabo con cromosomas interfásicos) y puede ser capaz de detectar reordenamientos estructurales tales como deleciones (de apenas 1Mb) y duplicaciones cromosómicas.

Para su realización, se selecciona un segmento de ADN, el cual será marcado con fluorocromos para obtener sonda, que se expone a cromosomas en metafase, profase o interfase desnaturalizados del paciente al que se quiere realizar el análisis. Posteriormente, la sonda hibridará, es decir, se emparejará en una región específica, con bases complementarias del ADN de uno de los cromosomas desnaturalizados. De esta manera será posible visualizar, mediante un microscopio de fluorescencia, la localización de la secuencia que se está estudiando ya que la sonda está marcada con un fluorocromo.

En el caso de que un paciente sufra una deleción de una región cromosómica, la sonda de ese segmento cromosómico se hibridará sólo en uno de los cromosomas, sugiriendo una posible deleción en la copia del cromosoma en el que la sonda no se hibrida. Por otro lado, si presenta una duplicación de una región cromosómica, la sonda en vez de hibridarse en dos lugares, lo hará en tres o más, en función de las copias adicionales que posea (Jorde et al., 2021).

- **Hibridación genómica comparada y micromatrices citogenómicas.**

Las pérdidas o duplicaciones de regiones cromosómicas también pueden ser detectadas mediante la hibridación genómica comparada (CGH). Para su realización, se marca con un fluorocromo para que emita un color determinado (p. ej., rojo) al microscopio de fluorescencia. Por otro lado, se ejecuta el mismo procedimiento, pero con el ADN de células normales (control) y con un fluorocromo que proyecte un color diferente al anterior (p. ej., verde). Seguidamente, se desnaturalizan, se mezcla las dos muestras y se hibridan con cromosomas metafásicos normales, adquiriendo una imagen a través del microscopio. En el caso de que el paciente presente una región cromosómica duplicada en la célula tumoral o sanguínea, la región del cromosoma metafásico se hibridará con la cantidad adicional del ADN marcado en rojo. Por otro lado, si una región está delecionada en la célula tumoral, la región que corresponde en el cromosoma en metafase hibridará sólo con el ADN control que está marcado en verde (Figura 5).

Una de las limitaciones más importantes que posee este método es que no es capaz de detectar deleciones o duplicaciones cromosómicas inferiores a 5-10 Mb, por lo que se opta a la utilización de la CGH en micromatrices (aCGH del inglés *array comparative genomic hybridization*) ya que aportan una mayor resolución (50-100 Kb).

En la aCGH, se hibrida el ADN de prueba y de control con una micromatriz (contiene cientos de miles de millones de sondas de oligonucleótidos, donde las secuencias de ADN corresponden a regiones específicas del genoma), permitiendo la detección de duplicaciones y deleciones cromosómicas que pueden afectar a un único gen.

Para analizar una duplicación o deleción de menos de 20 Kb de tamaño, se empleará *microarrays* citogenéticos (CMA), los cuales utilizan polimorfismos de un nucleótido que se encuentran aún más juntos obteniendo esta alta resolución (Jorde et al., 2021).

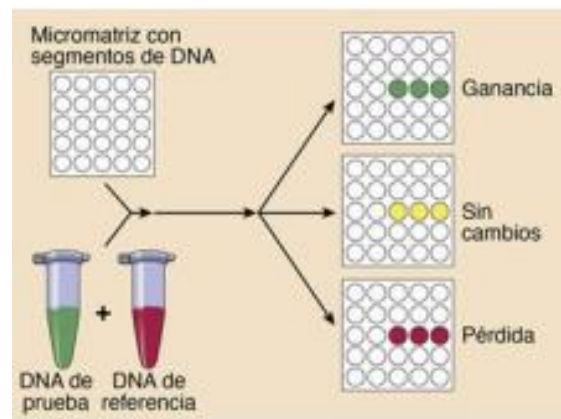


Figura 5: Micromatriz cromosómica para detectar la dosis cromosómica y génica. Representa un esquema de matriz mediante CGH, donde se observa como el genoma de un paciente (color verde) hibrida en la matriz con un genoma de referencia usado como control (color rojo). A la derecha se puede ver como las sondas se mezclan obteniendo tres posibles resultados: en verde se representa una ganancia, en amarillo una dosis equivalente de ambos genomas y en rojo una pérdida en la muestra del afectado. Tomado de: Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016.

- **Secuenciación masiva (NGS)**

La secuenciación masiva es una de las técnicas utilizadas más recientes, ya permite obtener millones de secuencias de ADN a una gran velocidad y a coste reducido. Gracias a estas metodologías, se están consiguiendo numerosos logros en cuanto a la realización de nuevas pruebas biológicas para la identificación de trastornos genéticos. Su potencial recae en la capacidad de detectar todos los tipos de variaciones genómicas (deleciones y duplicaciones cromosómicas, entre otras) en un solo experimento (Rodríguez-Santiago & Armengol, 2012).

Para su realización, se extrae el ADN o ARN de la muestra que se desea secuenciar, se fragmenta y se les añaden secuencias adaptadoras a los extremos. A continuación, estos fragmentos de ADN son amplificados mediante la técnica de PCR y se someten a una reacción de secuenciación. Una vez que se obtiene la secuencia, se realizan análisis bioinformáticos para interpretar toda la información (Rodríguez-Santiago & Armengol, 2012).

Uno de los métodos más comunes empleados en la detección de deleciones y duplicaciones cromosómicas, es el análisis de la cobertura de lectura (número de veces que una posición nucleotídica es secuenciada). Por un lado, si se encuentra una deleción cromosómica, la región afectada en comparación con la no afectada, poseerá una disminución en la cobertura de lectura ya que habrá menos copias en la región eliminada al encontrar menos fragmentos de ADN alineados correctamente. Por otro lado, en el caso de una duplicación cromosómica, la región afectada presentará un aumento en la cobertura de lectura ya que habrá más copias de la región duplicada (Hernández et al., 2020).

La figura 6 muestra el aumento de resolución y eficacia para la detección de deleciones y duplicaciones con las técnicas anteriormente comentada que se han ido desarrollando a lo largo del tiempo.

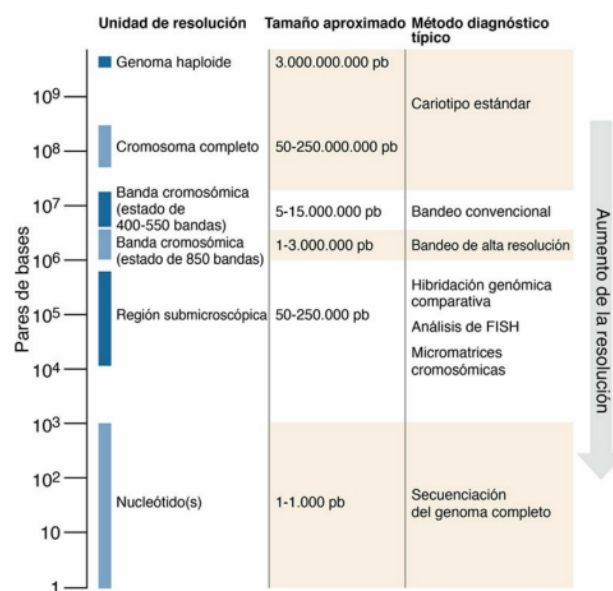


Figura 6: Muestra la resolución y eficacia de diversos métodos diagnósticos para el análisis cromosómico y genómico. Tomado de: Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016.

4.2 DELECIONES

Los síndromes causados por deleciones cromosómicas son trastornos genéticos provocados por la pérdida de una parte del material genético perteneciente a un cromosoma, por lo que pueden llegar tener un impacto significativo en el desarrollo y salud de una persona. Además, las deleciones cromosómicas que causan estos síndromes pueden variar en tamaño y localización, por lo que en la actualidad se pueden encontrar gran variedad de trastornos. A continuación, se tratarán una serie de síndromes asociados con deleciones cromosómicas,

analizando brevemente sus características clínicas, sus causas genéticas y posibles implicaciones para su diagnóstico y manejo clínico.

4.2.1 DELECCIONES DE REGIONES SOMETIDAS A IMPRONTA: Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman

Las primeras personas que describieron el síndrome de Prader-Willi (SPW) fueron Andrea Prader y Heinrich Willi en el año 1950 (Prader, Labhart, & Willi, 1956), mientras que el síndrome de Angelman (SA) fue descubierto por Harry Angelman en 1965. A nivel genético, estos síndromes son muy interesantes ya que tanto el SPW como el SA tienen su origen en una misma delección del cromosoma 15, concretamente la delección 15q11.2-q13, y son consideradas enfermedades relacionadas con impronta genómica. Ambos trastornos aparecen en las poblaciones con una incidencia de entre 1/12.000 y 1/20.000, respectivamente (Wang, Tsai, Tsai, & Wong, 2020).

Aunque los dos trastornos se designan al mismo locus cromosómico, los fenotipos y mecanismos moleculares son bastante diferentes entre sí. Respecto al SPW se pueden encontrar características clínicas como obesidad, estatura baja con manos y pies pequeños, hipogonadismo y discapacidad intelectual leve o moderada. A diferencia de este, el SA se caracteriza por movimientos poco coordinados, crisis de risa, epilepsia y retraso, en este caso grave, del desarrollo neurológico (Pritchard & Korf, 2015) (Figura 7).

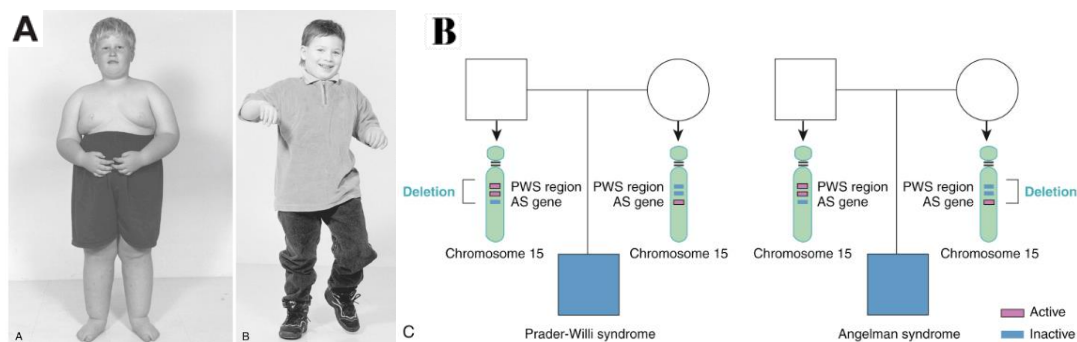


Figura 7: **A.** Herencia a través del padre de la delección que produce el SPW (labio superior en forma de V invertida, manos pequeñas, y obesidad). **B.** Herencia a través de la madre de la delección que provoca el SA (postura del cuerpo característica). **C.** Pedigrí en el que se observa el patrón de herencia de las delecciones en cada síndrome y el estado de activación de los genes en la región crítica. Tomado de: Jorde et al., 2021.

A la hora de diagnosticar estos síndromes, se puede ver que durante el periodo neonatal se observa una hipotonía grave (disminución de la masa muscular) que dará sospecha de SPW por lo que se deberán realizar pruebas genéticas (hibridación *in situ* fluorescente y pruebas para

detectar una posible disomía uniparental) que confirmen este posible diagnóstico. En estos casos, debe de prestarse especial atención a la alimentación junto con rutinas de ejercicios y realizarles una terapia con hormonas del crecimiento, ya que actualmente no se dispone de ningún medicamento para su tratamiento. Por otro lado, el SA se diagnostica mediante hallazgos clínicos en el electroencefalograma, esta suposición será confirmada por test citogenéticos y moleculares del mismo tipo que para el SPW. Debe de tratarse mediante fisioterapia y terapia ocupacional, además de una medicación anticonvulsiva y sedantes (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

El origen de ambos es genético, concretamente se deben a deleciones o microdeleciones de una región que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11.2-q13). Entre el 50-60% de los pacientes que sufre alguno de estos síndromes, poseen una delección visible al microscopio, en el 15% es submicroscópica y el resto no sufren un daño obvio en el cromosoma 15 (Pritchard & Korf, 2015). En este último caso puede deberse a una disomía uniparental materna (SPW) o paterna (SA).

De manera menos frecuente, puede observarse que pacientes con SA o SPW poseen una delección en el centro de impronta (IC), cerca de 15q12. Debido a esto último, no se realiza el cambio de la impronta femenina a masculina durante la espermatogénesis y viceversa en la ovogénesis. En estos casos, si un hijo presenta SPW se debe a que la fecundación se lleva a cabo por un espermatozoide que porta una impronta femenina anormal persistente, mientras que, si esta la realiza un óvulo portador de una impronta masculina anormal persistente, la descendencia presentará SA (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016) (Tabla 1).

En cambio, la mayoría de los pacientes que presentan estos síndromes, pueden ser ocasionados por defectos en genes particulares en una región improntada. Por un lado, se ha estudiado que las mutaciones en la copia materna del gen de la ubiquitina ligasa E3A (UBE3A), localizado en la región con impronta 15q11.2-q13 y expresado a partir del alelo materno en el sistema nervioso central, causan el síndrome de Angelman (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016). Por otro lado, para demostrar la etiología del síndrome de Prader-Willi, en algunos pacientes se han descrito deleciones en una región de menor tamaño del cromosoma 15 obtenido por vía paterna, implicando de esta manera al grupo génico del ARN nucleolar pequeño no codificante (snoARN), dando a entender que la ausencia de este provoca SPW (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

Tabla 1: Mecanismos genómicos que causan Síndrome de Prader-Willi y Angelman. Tomado de: Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016.

MECANISMO	SPW	SA
Deleción de 15q11.2-q13	≈ 70% (paterno)	≈ 70% (materno)
Disomía uniparental	≈ 20-30% (materno)	≈ 7% (paterno)
Mutación del centro de impronta	≈ 2,5	≈ 3%
Mutaciones génicas	Raro (deleciones pequeñas en snoARN)	≈ 10% (mutaciones UBE3A)
No identificado	<1%	≈ 10%

4.2.2 SÍNDROME DEL MAULLIDO DE GATO

Se trata de un síndrome muy estudiado y de gran interés ya que está originado por una deleción terminal o intersticial de una parte del brazo corto perteneciente del cromosoma 5 (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016) (Figura 8), provocando la emisión por los neonatos de un llanto característico similar al maullido de un gato. Este trastorno fue descrito por primera vez en 1963 por Jerome Lejeune y aparece en las poblaciones con una frecuencia de 1/15.000-1/50.000, estando el 1% de los individuos afectados por un retraso mental grave. La incidencia en mujeres suele ser ligeramente mayor que en hombres (Cerruti Mainardi, 2006).

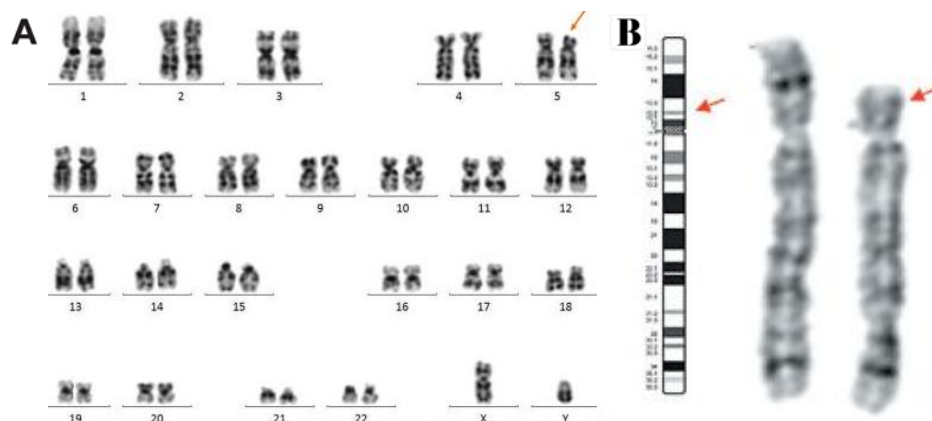


Figura 8: **A.** Análisis de cariotipo de una persona con síndrome del maullido de gato, donde se detecta una deleción cromosómica del cromosoma 5 (flecha roja). Tomado de: Bai et al., 2022. **B.** Cariotipo de sangre periférica el cual muestra una deleción 5p. Tomado de: Alkaya et al., 2020.

La ausencia de un segmento cromosómico crítico, 5p15.2, causa la mayoría de las características del síndrome, aunque cabe destacar que el síntoma del maullido se da cuando en esta deleción está incluido el segmento 5p 15.3 (Miller & Therman, 2001). El 80%-90% de los

casos resultan de deleciones terminales del cromosoma 5, mientras que del 3% -5% se deben a una deleción intersticial (Ajitkumar, Jamil, & Mathai, 2022). El síndrome recibe este nombre debido a que los niños que lo padecen presentan un llanto similar al de un gato, como se ha comentado anteriormente, a causa del desarrollo deficiente de la laringe, además de rasgos faciales distintivos donde los niños tienen la cara redondeada y los adultos alargada, retraso en el desarrollo, microcefalia, estrabismo y discapacidad intelectual (Pritchard & Korf, 2015). Pero cabe destacar que los diferentes fenotipos que se pueden encontrar son debidos a diferencias en el genotipo, por lo que la gravedad y el cuadro clínico varía según la región del cromosoma que se elimina y si esta es terminal o intersticial (Ajitkumar, Jamil, & Mathai, 2022).

Generalmente, la mayor parte de estos casos son por mutaciones cromosómicas *de novo*, las cuales son eventos aleatorios y esporádicos, que en este caso se producen durante la formación de los gametos, siendo el 80-90% de origen paterno. Solamente el 10-15% restante son causados por una translocación parental que genera gametos desequilibrados portadores de la deleción, es decir por herencia genética (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016).

En lo concerniente a la evaluación de este síndrome, se puede llevar a cabo mediante un diagnóstico prenatal o posnatal. Durante el período prenatal se puede realizar una amniocentesis donde será visible dicha deleción, si se detectan anomalías visibles por ecografía. Por el contrario, una vez que el niño haya nacido, se puede detectar basándose en hallazgos clínicos junto con un análisis de cariotipo. Pero si en este caso se obtiene un cariotipo normal y la sospecha sigue siendo alta, se realizará una hibridación *in situ* fluorescente (FISH) ya que detecta una secuencia de ADN específica en un cromosoma, una hibridación genómica comparativo (CGH) o un PCR cuantitativa. Se ha demostrado que, para un mejor manejo de esta enfermedad, el paciente deberá asistir a rehabilitación con fisioterapia lo antes posible, además de terapia del habla (Ajitkumar, Jamil, & Mathai, 2022).

4.2.3 SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) presenta una prevalencia de alrededor de 1 en 50.000 nacidos, por lo que es poco común. Se trata de un síndrome de genes contiguos causado por la deleción de una región crítica terminal (WHSR) en el cromosoma (4p16.3) (Chaudhry et al., 2020). Las deleciones terminales son las más frecuentes, pero también pueden surgir intersticiales, translocaciones desequilibradas o cromosomas en anillo (Corrêa et al., 2022). La mayoría de estas deleciones son debidas a mutaciones *de novo*, pero en el 20% de los casos

puede ser causada por una translocación desequilibrada en el cariotipo parental la cual incluye al cromosoma 4 (Mekkawy et al., 2021).

Esta delección del cromosoma 4 fue descrita por primera vez por Cooper y Hirschhorn en 1961 al encontrarse un niño con defectos en la línea media, bajo peso al nacer, desarrollo deficiente y una serie de convulsiones que empezaron al poco tiempo del nacimiento. Gracias a este primer paciente y a la posterior aparición de casos similares, se pudo confirmar la existencia de síndromes de delección cromosómica en humanos (Paprocka et al., 2022).

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es reconocido mediante una serie de características fenotípicas, como por ejemplo, una apariencia facial característica (nariz con forma de casco griego, ojos separados, cejas arqueadas y comisuras de la boca hacia abajo) (Figura 9A), retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, microcefalia y convulsiones en el 95% de los niños (Chaudhry et al., 2020).

Varios estudios han encontrados genes que podrían participar en la aparición de WHS. Uno de ellos es el gen WHSC1 el cual se localiza superpuesto a la zona distal de la región crítica (principal regulador transcripcional de genes implicados en el fenotipo) y el WHSC2 que se encuentra dentro de WHSCR (Motoi et al., 2016). Estas dos regiones podrían participar en dos de los síntomas mencionados anteriormente como es el caso del retraso en el desarrollo y la apariencia facial característica (Mekkawy et al., 2021).

Como resultado al desarrollo de sondas FISH, fue posible la caracterización de la región crítica del WHS (Figura 9B), además de que con la ayuda de micromatrices se fue mejorando el diagnóstico de estos pacientes mediante la descripción de reordenamientos cromosómicos en WHS (Battaglia & Carey, 2021). La hibridación *in situ* fluorescente y el uso de sondas específicas de WHCR, permite el diagnóstico del 95% de los casos (Mekkawy et al., 2021).

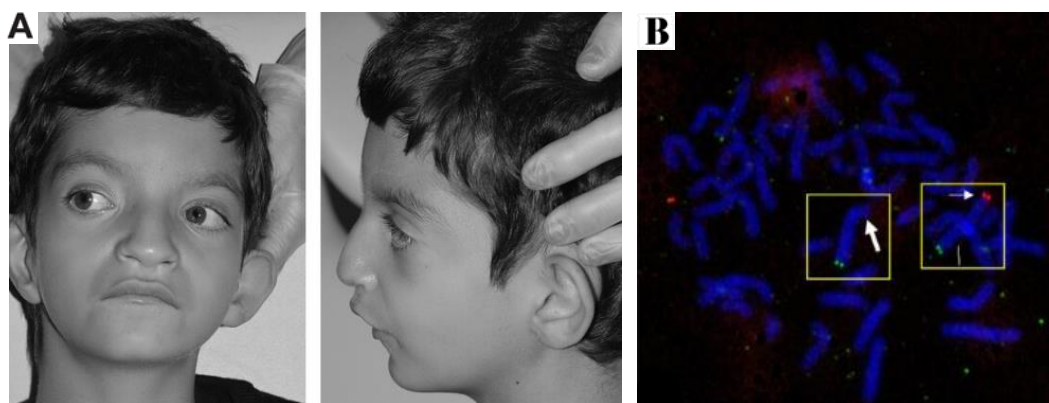


Figura 9: A. Fenotipo facial característico de “casco de guerrero griego” en WHS. Tomado de: Martín et al., 2022. B. Análisis de FISH en linfocitos de la madre de un paciente con WHS donde aparece una señal verde (control) y una señal roja (sonda WHS, flecha delgada) en una copia del cromosoma 4. Sin embargo, la flecha gruesa señala la falta de una señal roja en otra copia del cromosoma 4, por lo que se encuentra una delección en esa región. Tomado de: Simonini et al., 2022.

Cabe resaltar que, el 45% de individuos que padecen WHS portan, la delección junto con una anomalía citogenética más compleja, como puede ser el mosaicismo 4p, el cromosoma 4 en anillo o presentar el cromosoma 4 con una translocación desequilibrada (Paprocka et al., 2022).

4.2.4 SÍNDROME DIGEORGE

El síndrome de DiGeorge es un trastorno multisistémico genético que se describió por primera vez en 1970 (Huertas-Rodríguez et al., 2015), el cual es causado por una microdelección en heterocigosis (afecta sólo a un cromosoma) en la región cromosómica 22q11.2, de ahí que también reciba el nombre de delección 22q11.2 (Figura 10A). Miller y Therman mencionaron en su libro publicado en 2001 que “la región eliminada suele tener más de 1,5Mb de longitud y contiene más de 20 genes”.

Este tipo de trastorno puede afectar a uno de cada 3.500 nacidos vivos siendo de esta manera una de las razones genéticas más frecuentes de defectos cardíacos y craneofaciales (Miller & Therman, 2001). Además, se ha podido demostrar que en el 85% de los afectados la mutación es *de novo* produciéndose durante la gametogénesis (Bayat & Bayat, 2022), mientras que en un 10% es heredado por vía paterna.

Se ha visto que la región 22q11.2 posee secuencias repetidas de bajo número de copias, las cuales están sometidas a diversas alteraciones durante la recombinación meiótica y

reordenamientos estructurales dando lugar a varios tipos de microdeleciones 22q11.2 (Huertas-Rodríguez et al., 2015):

- Tipo I: es la más común (90%) y contiene la deleción más grande (3Mb).
- Tipo II: engloba una supresión más pequeña (1,5Mb) que solapa una parte de la región de la deleción del tipo I.
- Tipo III: es la más infrecuente y la más pequeña, la cual solapa al extremo distal de la deleción de tipo I.

Esta deleción está asociada a una amplia variabilidad fenotípica como, por ejemplo, anomalías craneoencefálicas características (Figura 10B), así como, defectos cardíacos, trastornos psiquiátricos, esquizofrenia, dimorfismo distintivo, un desarrollo cognitivo donde se encuentran desde pacientes muy poco afectados en este campo hasta pacientes con una discapacidad intelectual moderada y el 21% desarrolla ataques epilépticos, además pueden presentar repetidas infecciones, anomalías cerebrales (Strehlow et al., 2016) e incluso esta deleción puede ser un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Parkinson de inicio temprano (Butcher et al., 2013).

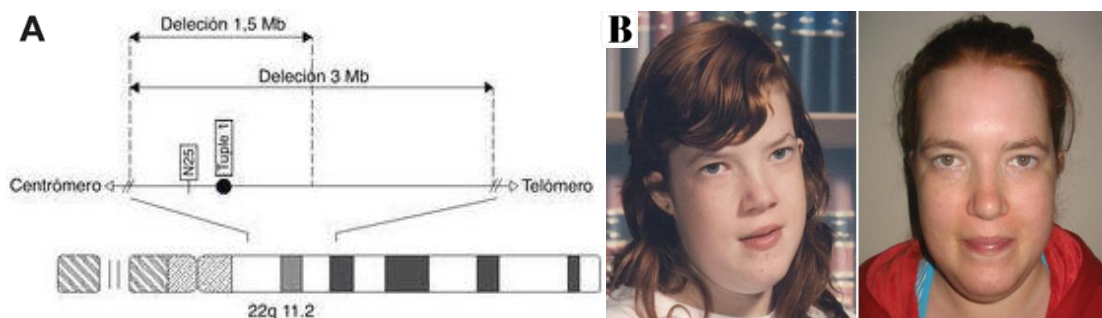


Figura 10: A. Representa el cromosoma 22, donde aparece localizada la microdeleción tipo I de 3Mb y la de tipo II de 1,5Mb, además de las sondas usadas para delimitar la región q11.2. Tomado de: Huertas-Rodríguez et al., 2015. B. Rasgos faciales dismórficos leves de una mujer con síndrome de deleción 22q11.2. Izquierda, 11 años; derecha, 25 años. Tomado de: Kapadia & Bassett, 2008.

Las técnicas utilizadas en el diagnóstico de esta microdeleción, en el caso de no presentar rasgos característicos, son métodos citogenéticos moleculares como puede ser la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o variantes como la PCR cuantitativa (qPCR). En el caso de FISH se emplea una sonda complementaria a la región de ADN que se quiere localizar, por lo que, si hay una deleción, la sonda no se unirá y no habrá fluorescencia. Por otro lado, mediante la PCR se trata de analizar una muestra de ADN de una persona sin deleción frente a otra que si la posea, de manera que

al compararlas, la cantidad de producto amplificado de la persona con delección será la mitad que la que no la padece. Además de estas técnicas, actualmente también son usadas la hibridación genómica comparativa (Array CGH) y la secuenciación masiva (NGS), las cuales tienen una mayor resolución y sensibilidad.

En el caso de alguna sospecha clínica de este síndrome, es necesario la realización de un diagnóstico diferencial y una vez valorado, se suele ofrecer a los padres un estudio genético, ya que la expresión puede ser leve, para saber si esta mutación es espontánea o heredada, además de un asesoramiento genético adecuado (Kapadia & Bassett, 2008).

4.2.5 CROMOSOMAS EN ANILLO

Las deleciones cromosómicas pueden surgir por una rotura única o por rotura doble de un cromosoma. Este último tipo es el que puede dar lugar a cromosomas en anillo (CA). Para ello debe ocurrir una ruptura, normalmente espontánea, de los extremos de un cromosoma, seguida de una fusión de la parte restante, formando un anillo cerrado (Peron et al., 2020) (Figura 11a). Los dos fragmentos cromosómicos distales se pierden, por lo que, si se trata de un cromosoma autosómico, causará efectos graves (Turnpenny & Ellard, 2018).

Se trata de eventos genéticos raros, detectados en todos los cromosomas humanos con una prevalencia de entre 1 en 30.000 y 1 en 60.000 nacidos vivos. Debido a su forma circular, los CA son inestables en la división celular y tienden a segregarse mal, duplicarse o reorganizarse durante la mitosis (Peron et al., 2020), por lo que normalmente se encuentran CA en una proporción de células, donde el resto de las células del individuo serán monosómicas (Turnpenny & Ellard, 2018).

- Síndrome r (20)

El r (20) fue descrito por primera vez en 1972, con una frecuencia general de 1 en 30.000 a 60.00 nacimientos. Se trata de un trastorno genético raro debido a la presencia de un cromosoma 20 en anillo que reemplaza a uno normal (Peron et al., 2020) (Figura 11b y c). Este se caracteriza por epilepsia grave, resistente a muchos medicamentos, problemas de comportamiento y una leve o moderada discapacidad intelectual, pero cabe destacar que existe heterogeneidad clínica debida al grado de mosaicismo. (Patil et al., 2020).

Se ha estudiado que el gen *KCNQ2* se encuentra cerca de la región cromosómica involucrada en la formación del anillo, el cual codifica los canales de potasio dependientes del voltaje en las neuronas. *KCNQ2*, por tanto, está relacionado con muchas formas de epilepsia además de influenciar a genes asociados con trastornos bipolares como ANK3 y PPP2R2C (Inal et al., 2018). Desafortunadamente, aún deben realizarse investigaciones adicionales sobre este tema debido a que es un síndrome poco común y actualmente hay escasos datos concluyentes sobre sus bases moleculares, en comparación con otros trastornos más frecuentes.

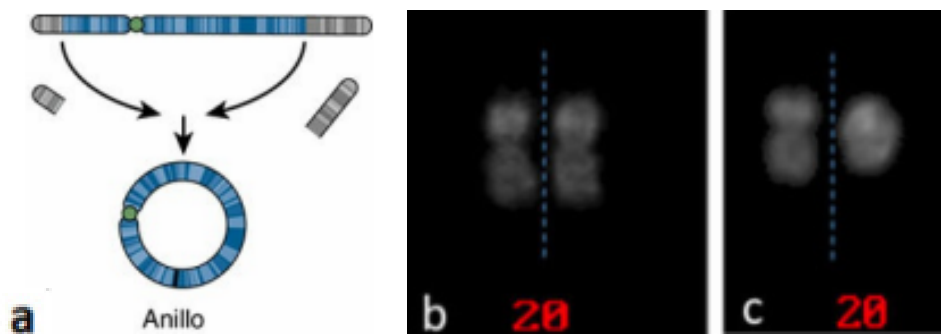


Figura 11: **a.** Formación de un cromosoma en anillo con dos fragmentos acéntricos. Tomado de: Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016. **b.** Cromosomas 20 normales homólogos. **c.** Cromosoma 20 normal (izq), cromosoma 20 en anillo (dch). Tomado de: Peron et al., 2020.

Para su diagnóstico se realiza un cariotipo, ya que los cromosomas en anillo se pueden encontrar en diversos tejidos, sangre, fibroblastos postnatales y líquido amniótico, así como en muestras de vellosidades coriónicas y en la médula ósea. Además, suele ser más frecuente en mujeres que en hombre en un 60% y 40%, respectivamente (Peron et al., 2020).

4.3 DUPLICACIONES

Como se ha dicho anteriormente, las duplicaciones cromosómicas son anomalías genéticas que suponen una ganancia de material genético, ya que una porción de este se encuentra repetida en el cromosoma. Al igual que las deleciones, estas duplicaciones pueden variar en tamaño y ubicación, desempeñando un papel de importancia evolutiva a largo plazo, pero también pueden dar lugar al desarrollo, a corto plazo de síndromes, los cuales se verán con detalle a continuación.

4.3.1 SÍNDROME DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1A

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) está compuesta por un grupo de trastornos genéticamente heterogéneos comunes (tipo CMT1, desmielinizante; tipo CMT2, axonal y tipo NCV, intermedio) que afectan a los nervios periféricos, teniendo una incidencia poblacional de aproximadamente 1/2500 donde 10% de los casos son debidos a duplicaciones *de novo*. Recibe este nombre debido a que en 1886 fue descrita por varios científicos franceses (Charcot y Marie) e ingleses (Tooth) simultáneamente, pero de forma independiente (Pareyson et al., 2013).

El caso más usual es el tipo 1A (CMT1A) ya que lo presenta el 50% de los casos confirmados. Actualmente, se ha visto que este tipo de trastorno es causado por una duplicación submicroscópica de 1,4Mb situada en el cromosoma 17, concretamente del segmento 17p12 y que contiene el gen de la proteína 22 de la mielina periférica, PMP22 (Pareyson et al., 2013), la cual puede influenciar en los niveles de producción de ARNm y proteína de PMP22, además de obstaculizar la proliferación, diferenciación e incluso en la apoptosis (muerte programada) de las células de Schwann. Como consecuencia, la mielinización se verá alterada, provocando la degradación del axón y con ello, la debilitación crónica y atrofia de los músculos distales, débiles reflejos tendinosos o ausentes, deformidades de las manos, piernas y pies, como es el caso del pie cavo (arcos altos y dedos en martillo) (Figura 12) y escoliosis, los cuales irán empeorando con el tiempo (Cao & Zhang, 2020).

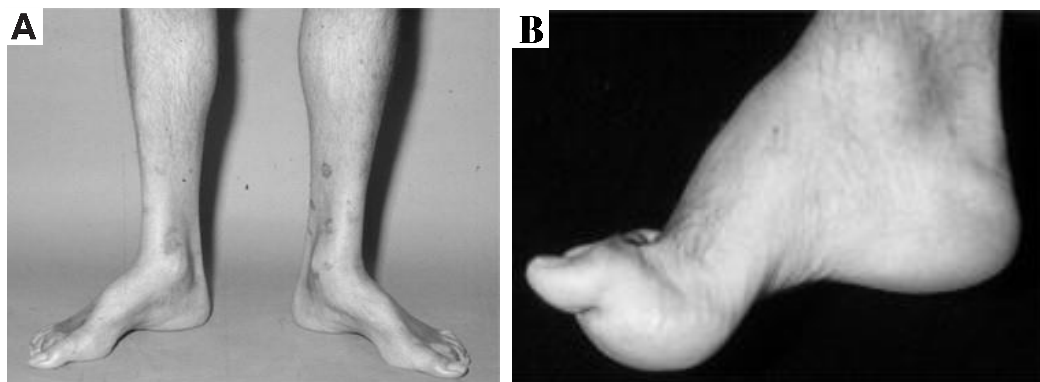


Figura 12: A. Atrofia de la musculatura distal de la pierna de un varón de edad avanzada con duplicación PMP22. B. Pie cavo de un afectado que padece enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1. Tomado de: Ibarra-Lúzar et al., 2008.

La CMT1A presenta una amplia variabilidad fenotípica al igual que la gravedad clínica, ya que puede haber pacientes asintomáticos. que no son conscientes de padecerla, o personas severamente afectadas, hasta el punto de no poder caminar. Actualmente, se desconoce la causa de esta variabilidad, sin embargo, se están realizando estudios con el fin de identificar los

factores, tanto ambientales como genéticos, que la causan. De esta manera se conseguirán futuras terapias para regular la sobreexpresión de PMP22 (Pareyson et al., 2013).

Para el diagnóstico de CTM se realiza de forma no invasiva una ecografía de los nervios para buscar algún tipo de inflamación o cambios estructurales en los nervios. Así mismo, mediante un estudio transversal, se reveló que la puntuación de la gravedad de esta enfermedad en un paciente estaba correlacionada con la sección transversal del nervio y con la edad de los niños con CMT1A (Kojima et al., 2020)

En la actualidad, no existe ningún medicamento aprobado para este trastorno, de forma que el tratamiento de los pacientes con CMT1A se basa principalmente en el apoyo sintomático (fisioterapia, terapia ocupacional, medicamentos para el dolor), aunque es cierto que se están desarrollando fármacos de terapia dirigida para poder aplicarlos en un futuro (Cao & Zhang, 2020), además de que una la dieta suplementada con lípidos puede reparar parcialmente el defecto del metabolismo de los lípidos y mantener la estructura adecuada de la mielina (Cao & Zhang, 2020). En los últimos años, se ha estudiado que la regulación de la expresión de PMP22 podría ser un tratamiento apto para CMT1A, ya que como se ha mencionado, PMP22 da lugar a una estructura y difusión alterada de la vaina de mielina, provocando una reducción en la velocidad de conducción nerviosa (Attarian et al., 2021).

4.3.2 TRASTORNO GENÓMICO EN 22q11: Síndrome de *Cat eye*

El síndrome del ojo de gato (CES) o también conocido como síndrome de Schmid-Fraccaro, síndrome Cat eye o síndrome de tetrasomía parcial del cromosoma 22, es un trastorno genético raro, el cual afecta a 1/150.000 personas, influyendo de igual forma tanto en hombres como mujeres (Gaspar et al., 2022). Se trata de una tetrasomía parcial del cromosoma 22, resultado de un marcador cromosómico dicéntrico supernumerario con satélites en los extremos. El resultado de todo esto, implica una duplicación de todo el brazo corto (p) del cromosoma 22, junto con una parte del largo (q), observado en forma de mosaico (Rosa et al., 2010) (Figura 13). Este segmento posee genes asociados también a trastornos genómicos con discapacidad intelectual, malformaciones congénitas y al síndrome de DiGeorge entre otros.

El CES presenta una variabilidad fenotípica muy amplia, por lo que dificulta el diagnóstico del paciente. Estas descripciones clínicas están caracterizadas por el coloboma del iris (defecto del desarrollo ocular caracterizado por una depresión de la pupila), presente en el 55% de los casos, malformaciones anales en el 80% de los pacientes, cardiopatías, fisuras en los párpados,

hipertelorismo ocular (mayor distancia entre los ojos), retraso en el desarrollo moderado pero con crecimiento normal, siendo el coloboma vertical del iris el que le da el nombre del “ojo de gato” a este síndrome (Gaspar et al., 2022).

Para su diagnóstico, se realiza un cariotipo o ecografía donde se pueden detectar anomalías fetales, aunque bastante inespecíficas, por lo que es necesario la realización de estudios moleculares y citogenéticos en caso de sospecha, como por ejemplo FISH, mediante sondas específicas derivadas de la región cromosómica 22q11, micromatrices para realizar una CGH que permiten detectar un bajo nivel de mosaicismo, o si es necesario pruebas invasivas como la amniocentesis (Gaspar et al., 2022).

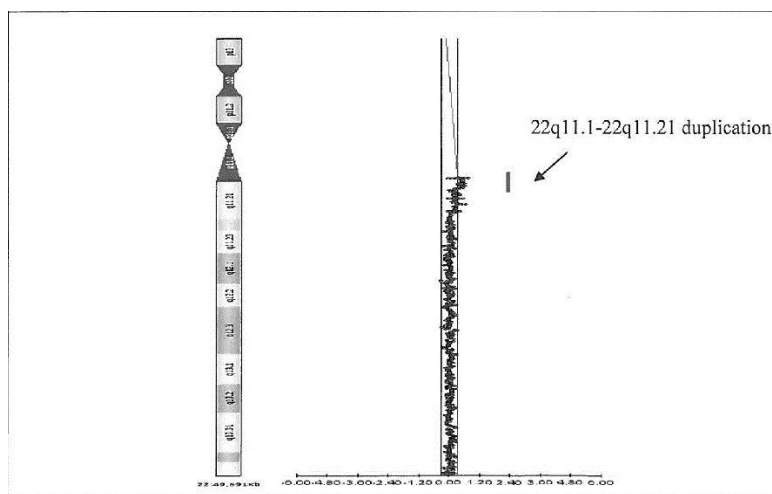


Figura 13: Revelación de la duplicación de 1,37 Mb 22q11.1–22q11.21.2 mediante Array CGH. Tomado de: Tsai et al., 2015.

El tratamiento varía en función de las anomalías que presente el paciente, pero normalmente se realizan correcciones quirúrgicas si el paciente posee malformaciones cardíacas, rectales o incluso a nivel del iris, con el fin de corregir su forma o eliminar problemas de visión. Respecto al pronóstico de este trastorno, cabe destacar que, algunos pacientes pueden morir en la infancia debido a algún tipo de malformación grave. Pero si esto no ocurre, la esperanza de vida no se ve afectada (Gaspar et al., 2022).

4.3.3 SÍNDROMES DE DUPLICACIÓN CROMOSÓMICA POR TRISOMÍAS PARCIALES: Síndrome de Down, Síndrome de Edwards y Síndrome de Patau

A. Síndrome de Down

El síndrome de Down es el trastorno aneuploide autosómico y compatible con la vida más frecuente hasta el nacimiento, presente en 1 de cada 700-1000 nacidos vivos. El 95% de los casos de síndrome de Down, son debido a una no disyunción, mientras que el 5% son causados por translocaciones cromosómicas.

Entre las manifestaciones clínicas más importantes se encuentra, una discapacidad intelectual, obstrucciones en el tubo digestivo, infecciones respiratorias y defectos cardíacos congénitos, además de los rasgos faciales característicos (Figura 14A).

Teniendo en cuenta el alto número de pacientes que padecen este trastorno, se han realizado innumerables estudios para descubrir que genes del cromosoma 21 son los responsables de esta patología. Uno de los candidatos causantes de la discapacidad intelectual es el gen de una quinasa llamado DYRK1A, el cual cuando está sobreexpresado en ratones, y ocasiona retraso en el aprendizaje y memoria. Por otro lado, cuando se origina una tercera copia del gen APP, aparece Alzheimer en la mayoría de los pacientes en torno a 40 años. En este caso, los sujetos que presentan síndrome de Down con trisomías parciales y no posean el gen APP, no manifestarán Alzheimer (Jorde et al., 2021).

La importancia de las translocaciones robertsonianas (o de brazo completo) radica en que si el embrión hereda dos copias normales del cromosoma 21 (uno de cada progenitor) y, además, un cromosoma 21 (brazo largo) translocado, fusionado con otro cromosoma, aumentará el riesgo del nacimiento de niños con síndrome de Down (Figura 14B). A diferencia de la trisomía 21, los progenitores de niños con este síndrome ocasionado por una translocación poseen más riesgo de engendrar hijos afectado si alguno de los dos es portador de esta translocación equilibrada. En casi dos tercios de los niños que poseen esta translocación es originada *de novo*, mientras que en el tercio restante será heredada de uno de los padres. Por lo que, debido a esto, es necesario realizar un rastreo de translocaciones con el fin de identificar a todos los portadores de la familia para advertirles sobre los riesgos que puede tener su futura descendencia (Turnpenny & Ellard, 2018).

Algunos estudios han demostrado que las mujeres portadoras de translocaciones robertsonianas 13q21q y 14q21q, tienen mayor riesgo (10%) de tener descendencia con

síndrome de Down que un varón (1-3%). Cabe destacar que, los portadores de una translocación robertsoniana 21q21q son los más desafortunados, ya que todos sus gametos son nulisómicos o disómicos, lo que quiere decir que todos los embarazos serán o abortos espontáneos o afectados de síndrome de Down (Turnpenny & Ellard, 2018).



Figura 14: **A.** Niño con síndrome de Down y manos de un adulto afectado donde se puede observar la línea palmar única en la izquierda, así como la presencia de dedos meñiques cortos y curvos. **B.** Pintado cromosómico donde se observa una translocación robertsoniana 14q21q en un niño con síndrome de Down (cromosoma 21 en azul y cromosoma 14 en naranja). Tomado de: Turnpenny & Ellard, 2018.

B. Síndrome de Edwards

La trisomía 18 fue descrita por primera vez en 1960, en el caso de un recién nacido que presentaba varias malformaciones y deterioro cognitivo, por el médico John H. Edwards, de ahí a que también reciba el nombre del “Síndrome de Edwards. Presenta una prevalencia estimada de 1:7000 y 1:29000 nacidos vivos (Khan et al., 2012)

Se pueden encontrar distintos tipos de síndrome de Edwards. En primer lugar y el más común (94%) es el de tipo completo, es decir, todas las células poseen tres copias del cromosoma 18. Con menor frecuencia (<5%) está la trisomía 18 en mosaico, el cual posee una línea celular normal además de una trisomía 18 completa, por lo que el fenotipo es muy variable. Y, por último, la trisomía parcial 18 (2%), donde sólo un segmento del brazo largo del cromosoma 18 está triplicado como consecuencia de una translocación robertsoniana de uno de los padres (Balasundaram, & Avulakunta, 2023):

Este síndrome presenta una serie de características fenotípicas tales como cuerpo calloso, quistes del plexo coroideo, labio leporino y paladar hendido, puños apretados con índice dominante (Figura 15) y una serie de anomalías cardíacas y renales (Kroes et al., 2014).



Figura 15: Síndrome de Edwards. Manos apretadas donde se puede ver el dedo índice superpuesto y rasgos faciales característicos. Tomado de: Kroes et al., 2014 y Jorde et al., 2021 respectivamente.

La evaluación y diagnóstico para este tipo de trastorno es conveniente hacerla lo antes posible, por lo que lo mejor es durante el periodo prenatal. Mediante el suero materno se pueden detectar niveles bajos de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana o estriol no conjugado, los cuales pueden dar indicios de padecer este síndrome. Estos marcadores séricos se suelen complementar con ecografías para visualizar la translucencia nuchal. En el caso de que no sea posible el diagnóstico prenatal, una vez nacido, se realizarán estudios de diagnóstico por imágenes de ecografías, con el fin de encontrar alguna anomalía craneal, renal o cardíaca, además de un cariotipo o pruebas de micromatrices. Con relación al tratamiento, actualmente no existe ninguno definitivo, por lo que cada paciente debe tener un enfoque individual y personalizado acorde a sus necesidades (Balasundaram & Avulakunta, 2023).

En la actualidad, según Balasundaram y Avulakunta, el pronóstico de vida para estos pacientes es grave ya que sólo el 5-10% de los niños afectados sobreviven más allá del primer año de vida, debido a que a medida que pasa el tiempo, el porcentaje de supervivencia va disminuyendo.

C. Síndrome de Patau

Por otro lado, el síndrome de Patau o trisomía 13, fue descrito por el doctor Patau en este mismo año (Williams & Brady, 2022), el cual también estaría relacionado con una alteración en el número de cromosomas, siendo por tanto, una aneuploidía autosómica causada por una trisomía como consecuencia de una falta de disyunción, dando lugar a una expresión completa (80%) o un mosaicismo (5%) por una traslocación desequilibrada (Figura 16B), al igual que ocurría en el síndrome descrito anteriormente (Noriega & Siddik, 2022). Presenta una prevalencia de 1:3600 y 1/8500 nacidos vivos en el mundo (Rosa et al., 2013),

Este trastorno presenta una serie de hallazgos fenotípicos, siendo los más destacados las anomalías congénitas (labio leporino, holoprosencefalia) (Figura 16A) y discapacidades intelectuales que disminuyen la esperanza de vida de aquellos que las padecen (Gersen & Keagle, 2013).



Figura 16: **A.** Mortinato con trisomía 13 el cual presentaba labio leporino y holoprosencefalia. Tomado de: Gersen & Keagle, 2013. **B.** Línea celular con trisomía 13 parcial. Tomado de: Morán-Barroso et al., 2021.

Tanto el síndrome de Patau como el de Edwards se pueden diagnosticar prenatal o postnatalmente, mediante las técnicas mencionadas anteriormente en el apartado A, al igual que el tratamiento. Debe señalarse que al igual que en el síndrome de Edwards, los pacientes que poseen la trisomía 13, también tienen esperanza de vida baja ya que evidencian una mortalidad posnatal del 50% en el primer mes de vida y un 90% durante el primer año (Noriega & Siddik, 2022)

4.4 TEST PRENATAL NO INVASIVO

Actualmente, para el diagnóstico genético prenatal de las deleciones y duplicaciones cromosómicas, las empresas juegan un papel crucial, ya que son las responsables de proporcionar pruebas y análisis genéticos con el fin de detectar este tipo de mutaciones cromosómicas, obteniendo un diagnóstico rápido, eficaz, fiable y económico.

El cribado de estas alteraciones proporciona información sobre el riesgo de recurrencia de anomalías cromosómicas que pueden surgir durante el embarazo. Hoy en día, uno de los métodos más utilizados es la prueba prenatal no invasiva (NIPT, por sus siglas en inglés “*Non-invasive Prenatal Testing*”). Para ello, se realiza una secuenciación del genoma del ADN fetal libre de células (cffDNA) en sangre materna.

En la actualidad, en el mercado están disponibles varios tipos de pruebas prenatales no invasivas. Por un lado, se pueden encontrar aquellas que poseen la capacidad de detectar los síndromes principales de aneuploidías, tales como el síndrome de Down, síndrome de Edwards

y el síndrome de Patau, es decir, deleciones y duplicaciones mayores de 7 Mb para todos los autosomas. Y, por otro lado, están las pruebas prenatales no invasivas avanzadas, las cuales además de detectar lo anteriormente mencionado, también presentan la potencialidad de detectar síndromes producidos por microdeleciones como por ejemplo el síndrome de DiGeorge (Grupo SYNLAB, 2021).

Este tipo de examen está limitado a aquellas mujeres que cumplen las 10 semanas, de edad avanzada (mayores de 35 años), historial familiar de afectados o sospecha de síndrome cromosómico entre otros. Una de las desventajas de este tipo de test, es la alta tasa de falsos positivos (Gou et al., 2021), pudiendo ser debida a una edad gestacional temprana, a obesidad materna o embarazos múltiples entre otros (Illanes et al., 2014). Por lo que la utilización clínica de esta tecnología es objeto de controversia (Gou et al., 2021).

5 CONCLUSIONES

Tras completar este trabajo fin de grado, he adquirido una comprensión más profunda sobre la importancia y el gran impacto que los síndromes relacionados con deleciones y duplicaciones cromosómicas tienen en la salud de las personas afectadas. Lamentablemente, con el tiempo se ha observado un incremento en el número de individuos que padecen estos síntomas, debido a la rareza y heterogeneidad de estos síndromes, así como el descubrimiento de nuevas técnicas de secuenciación del ADN que han facilitado esta identificación, por lo que todavía hay mucho de lo que aprender. Sin embargo, es alentador ver como progresivamente se están llevando a cabo más investigaciones en este campo, ya que la conciencia sobre este tema está en constante evolución.

Considero este tipo de estudios sumamente interesantes por desempeña un papel fundamental en cuanto a la contribución del conocimiento científico. A medida que transcurre el tiempo, se dan a conocer nuevos datos que pueden ser de especial relevancia en el entendimiento y manejo de un determinado trastorno. Estas investigaciones también brindan una valiosa ayuda en el asesoramiento y orientación de pacientes, con el fin de mejorar su calidad de vida a través de recopilación e interpretación de análisis de datos y revisiones científicas.

Algunas de las posibles líneas de investigación que podrían explorarse en el futuro podrían ser, enfocarse en desarrollar un diagnóstico y detección temprana mediante la realización de métodos más eficaces y precisos para el diagnóstico de síndromes relacionados con deleciones y duplicaciones cromosómicas. De manera que se incremente el desarrollo de nuevas técnicas de análisis genético, mediante la implementación de pruebas de detección prenatal o postnatal, por ejemplo. Por otro lado, como se ha mencionado durante los capítulos de esta memoria, el asesoramiento genético y apoyo a los pacientes que sufren estos síndromes es fundamental, por lo que se podría implementar las políticas de atención centrada en las personas afectadas, así como aumentar la promoción de la educación genética en la sociedad.

Cabe destacar que, para realizar todas estas medidas y estudios, las investigaciones deben de ser interdisciplinarias, es decir, debe haber una colaboración fundamental entre científicos y profesionales de la salud para mejorar el trato y la atención a las personas afectadas y avanzar adecuadamente en el conocimiento sobre este campo.

6 REFERENCIAS

- Ajitkumar , A., Jamil, R. T., & Mathai, J. K. (2022). Cri Du Chat Syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Alkaya, D. B., Karaman, B., & Tüysüz, B. (2020). Three Offspring with Cri-du-Chat Syndrome from Phenotypically Normal Parents. *Molecular Syndromology*.
- Attarian, S., Young, P. C., Brannagan, T. H., Adams, D. H., Van Damme, P., Thomas, F. P., Casanovas, C., Tard, C., Walter, M. C., Péréon, Y., Walk, D., Stino, A. M., De Visser, M., Verhamme, C., Amato, A. A., Carter, G., & Magy, L.(2021). A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot–Marie–Tooth type 1A. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1).
- Bai, M., Li, W., Meng, L., Sang, Y., Cui, Y., Feng, H., Zong, Z., & Zhang, H. (2022). Neonatal Cri du chat syndrome with atypical facial appearance: A case report. *World Journal of Clinical Cases*, 10(30), 11031-11036.
- Balasundaram, P., & Avulakunta, I. D. (2023). Edwards Syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Battaglia, A., & Carey, J. C. (2021). The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(9), 2748-2755.
- Bayat, M., & Bayat, A. (2022). Neurological manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(3), 1695–1700.
- Butcher, N. J., Kiehl, T., Hazrati, L., Chow, E. W., Rogaeva, E., Lang, A. E., & Bassett, A. S. (2013). Association Between Early-Onset Parkinson Disease and 22q11.2 Deletion Syndrome. *JAMA Neurology*, 70(11), 1359.
- Cao, W., & Zhang, R. (2020). [Research advance of underlying pathogenesis and target therapies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 37(5), 578-583.
- Cerruti Mainardi P. (2006). Síndrome de Cri du Chat. *Revista Orphanet de enfermedades raras*, 1, 33.
- Chaudhry, C., Kaur, A., Panigrahi, I., & Kaur, A. (2020). Wolf–Hirschhorn syndrome: A case series from India. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(12), 3048-3051.
- Corrêa, T. D., Mayndra, M., & Santos-Rebouças, C. B. (2022). Distinct Epileptogenic Mechanisms Associated with Seizures in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Molecular Neurobiology*, 59(5), 3159-3169.
- Gaspar, N., Rocha, G., Grangeia, A., & Soares, H. (2022). Cat-Eye Syndrome: A Report of Two Cases and Literature Review. *Cureus*.
- Gersen, S., & Keagle, M. B. (2013). Autosomal Aneuploidy in Jin-Chen C. Wang. *Structural Chromosome Rearrangements in Kathleen Kaiser-Rogers and Kathleen W. Rao. The Principles of Clinical Cytogenetics* (3^o ed., pp. 113-174). Human Press.
- Gou, L., Suo, F., Wang, Y., Wang, N., Wu, Q., Hu, S., Wang, P., Gu, L., Zhang, M., Wang, C., Zhang, Y., Yin, X., Zhang, P., Xu, J., Wang, X., & Gu, M. (2021). Clinical value for the detection of fetal chromosomal deletions/duplications by noninvasive prenatal testing in clinical practice. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(6).
- Hernández, M., Quijada, N. M., Rodríguez-Lázaro, D., & Eiros, J. M. (2020). Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. *Revista Argentina De Microbiología*, 52(2), 150-161.

- Huertas-Rodríguez, C. K., Payán-Gómez, C., & Forero-Castro, R. M. (2015b). El síndrome 22q11.2DS como un subtipo genético de esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*.
- Ibarra-Lúzar, J., Estévez-Poy, P., Fernández-García, C., Arjona-Carmona, I., & Villelabeitia-Jaureguizar, K. (2008). Nuestra experiencia en el estudio clínico y electrofisiológico de pacientes con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1. *Rehabilitación*, 42(1), 13-19.
- Illanes, L. S., Pertossi, A. E., & González, Z. M. I. (2014c). Diagnóstico prenatal no invasivo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), 887-893.
- Inal, A., Chaumette, B., Soleimani, M., Guerrot, A., Goldenberg, A., Lebas, A., Gerardin, P., & Ferrafiat, V. (2018). Lithium improved behavioral and epileptic symptoms in an adolescent with ring chromosome 20 and bipolar disorder not otherwise specified. *Clinical Case Reports*, 6(11), 2234-2239.
- Jorde, L. B., PhD, Carey, J. C., & Bamshad, M. J. (2021). Modelos de herencia ligados al sexo. *Citogenética clínica. Genética Médica* (6ª ed., pp. 73-125). Elsevier.
- Kapadia, R. K., & Bassett, A. S. (2008b). Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, 178(4), 391-393.
- Khan, U., Hussain, A., Usman, M., & Abiddin, Z. U. (2022). An infant with patau syndrome associated with congenital heart defects. *Annals of medicine and surgery* (2012), 80, 104100.
- Kojima, Y., Noto, Y., Tsuji, Y., Kitani-Morii, F., Shiga, K., & Mizuno, T. (2020). Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: Longitudinal change in nerve ultrasound parameters. *Muscle & Nerve*, 62(6), 722-727.
- Kroes, I., Janssens, S., & Defoort, P. (2014). Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases. *Facts, views & vision in ObGyn*, 6(4), 245-249.
- Martín, C. P., Feijoo, J. F., Mato, E. G., Aneiros, I. V., Diniz-Freitas, M., García, E., & Limeres, J. (2022). "A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome". *Special Care in Dentistry*.
- Mekkawy, M. K., Kamel, A. K., Thomas, M. M., Ashaat, E. A., Zaki, M. S., Eid, O. M., Ismail, S., Hammad, S. A., Megahed, H., Elawady, H., Refaat, K. S., Hussien, S., Helmy, N. A., Allah, S. G. A., Mohamed, A. A., & Ruby, M. O. E. (2021). Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(2).
- Miller, O. J., & Therman, E. (2001). Syndromes Due to Autosomal Deletions and Duplications. *Human Chromosomes* (4ª ed., pp. 223-238). Springer Science & Business Media.
- Morán-Barroso, V. F., Cervantes, A., Rivera-Vega, Del Castillo-Moreno, A., Moreno-Chacón, A., Mejía-Cauich, E., Contreras-Ortiz, L. E., & Fernández-Ramírez, F. (2021). Mosaic proximal trisomy 13q and regular trisomy 13 in a female patient with long survival: Involvement of an incomplete trisomic rescue and a chromothripsis event. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(9).
- Motoi, H., Okanishi, T., Kanai, S., Yokota, T., Yamazoe, T., Nishimura, M., Fujimoto, A., Yamamoto, T., & Enoki, H. (2016). Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome with West syndrome. *Epilepsy & Behavior Reports*, 6, 39-41.
- Noriega, M. A., & Siddik, A. B. (2022). Trisomy 13. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Nussbaum, R.L., McInnes, R.R. & Willard, H.F (2016). Principios de citogenética clínica y análisis genómico. Bases cromosómicas y genómicas de la enfermedad: trastornos de los autosomas y de los cromosomas sexuales. Thompson & Thompson. *Genética en Medicina* (8ª ed., pp. 57-106) Ed. Elsevier España, S.L. Barcelona.

- Paprocka, J., Kaminiów, K., Yetkin, O., Tekturk, P., Baykan, B., Leiz, S., ... & Striano, P. (2022). Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure*.
- Pareyson, D., Marchesi, C., & Salsano, E. (2013). *Dominant Charcot–Marie–Tooth syndrome and cognate disorders*. Elsevier eBooks, 817-845.
- Patil, A., Vinayan, K. P., & Roy, A. K. (2020). Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome might have variable clinical features. *Annals of Indian Academy of Neurology*.
- Peron, A., Catusi, I., Recalcati, M. P., Calzari, L., Larizza, L., Vignoli, A., & Canevini, M. P. (2020). Ring Chromosome 20 Syndrome: Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. *Frontiers in Neurology*, 11.
- Pierce, B. A. (2015). Variación cromosómica. *Genética: Un enfoque conceptual* (5° ed., pp. 209-240). Médica Panamericana.
- Prader, A., Labhart, A., & Willi, H. (1956). A syndrome characterized by obesity, small stature, cryptorchidism and oligophrenia following a myotonia-like status in infancy. *Schweiz Med Wochenschr*, 86, 1260-1.
- Pritchard, D. J., & Korf, B. R. (2015). Citogenética. *Genética médica: Lo esencial de un vistazo* (3ª ed., pp. 90-105). Editorial Médica Panamericana.
- Rodríguez-Santiago, B., & Armengol, L. (2012). Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. *Diagnóstico Prenatal*, 23(2), 56-66.
- Rosa, R. F. M., Mombach, R., Zen, P. R. G., Graziadio, C., & Paskulin, G. A. (2010). Características clínicas de uma amostra de pacientes com a síndrome do olho do gato. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 56(4), 462-466.
- Rosa, R. F., Rosa, R. C., Zen, P. R., Graziadio, C., & Paskulin, G. A. (2013). Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Revista paulista de pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 31(1), 111–120.
- Simonini, C., Hoopmann, M., Kagan, K. O., Schröder, T., Gembruch, U., & Geipel, A. (2022). Prenatal sonographic findings in confirmed cases of Wolf-Hirschhorn syndrome. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1).
- Strehlow, Me, S., Thomas, R. C., Rapps, N., Syrbe, S., Dorn, T., & Lemke. (2016). Generalized Epilepsy and Myoclonic Seizures in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Molecular Syndromology*, 7(4), 239-246.
- Tsai, M. C., Chou, Y. Y., Wang, J. N., Wu, J. M., Huang, C. C., Kuo, P. L., & Tsai, Y. S. (2015). Type B Interrupted Aortic Arch and Hydrocephalus Associated with Mosaicism of a 1.37 Mb Amplified Cat Eye Syndrome Critical Region. *Pediatrics and neonatology*, 56(4), 277–279.
- Turnpenny, P. D., & Ellard, S. (2018). Cromosoma y división celular. *Trastornos cromosómicos. Elementos de Genética Médica* (15° ed., pp. 24-41/ 236-254) StudentConsult. Elsevier.
- Wang, T. S., Tsai, W. H., Tsai, L. P., & Wong, S. B. (2020). Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader–Willi syndrome. *Tzu-Chi Medical Journal*, 32(2), 137.
- Williams, G. M., & Brady, R. (2022). Patau Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Página web visitada: Grupo SYNLAB. (2021, 27 enero). *SYNLAB solutions in diagnostics*. Recuperado 6 de junio de 2023, de <https://www.synlab-sd.com/es/blog/nipt-todo-lo-que-necesita-saber-sobre-el-examen-de-clasificacion-prenatal-no-invasivo/>