

ORIGINAL BREVE

## Síndrome de microduplicación 3q29

F. Aleixandre Blanquer<sup>a</sup>, I. Manchón Trives<sup>b</sup>, M.J. Forniés Arnau<sup>a</sup>, L.A. Alcaraz Mas<sup>c</sup>,  
N. Picó Alfonso<sup>a</sup> y F. Galán Sánchez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General de Elda, Alicante, España

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

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

Recibido el 7 de junio de 2011; aceptado el 1 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Array-CGH;  
Microduplicación  
3q29;  
Retraso psicomotor

**Resumen** La microduplicación 3q29 (MIM 611936) es un raro síndrome caracterizado por retraso mental moderado, rasgos dismórficos craneofaciales y anomalías musculoesqueléticas. La región mínima crítica tiene un tamaño de aproximadamente 1,73 Mb, está flanqueada por secuencias repetitivas y es similar en tamaño a la microdelección recíproca 3q29, sugiriendo para ambas una recombinación homóloga no alélica (NAHR) entre las secuencias repetitivas como mecanismo de producción. Describimos una nueva familia con diferente expresividad clínica en la paciente y su madre.

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

### KEYWORDS

Array-CGH;  
Psychomotor delay;  
3q29  
microduplication

### 3q29 microduplication syndrome

**Abstract** 3q29 microduplication (MIM 611936) is rare syndrome characterized by moderate mental retardation, craniofacial dysmorphic features and musculoskeletal anomalies. The size of the minimal critical region is about 1.73 Mb. It is flanked by repetitive sequences and it is similar in size to the reciprocal 3q29 microdeletion, suggesting a non-allelic homologous recombination event (NAHR) at flanking LCR sequences as its aetiological mechanism. We describe a new familial case with variable expressivity.

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

## Introducción

La reciente introducción de una potente tecnología que permite realizar un cribado de todo el genoma (*array-CGH*) para detectar cambios en el número de copias (*copy number variation* [CNV]) (microdelecciones/microduplicaciones) responsables de una gran variedad de manifestaciones clínicas, incluidos el retraso mental y las malformaciones congénitas,

\* Autor para correspondencia.

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



Figura 1 Imágenes de frente y perfil de la paciente.

y con un poder de resolución muy superior al de las técnicas citogenéticas convencionales, ha supuesto no solo un notable incremento diagnóstico desde un punto de vista cuantitativo (se detectan CNV patogénicos en el 15-20% de los casos con estudio convencional normal)<sup>1</sup>, sino también un aumento en la descripción de nuevos síndromes, como es el caso de la microdelección (MIM 609425)/microduplicación (MIM 611936) 3q29<sup>2-4</sup>.

Estos síndromes de microdelección/microduplicación tienen un mecanismo común de producción: en el genoma humano existen diversos tipos de secuencias repetitivas, entre las que encontramos las llamadas duplicaciones segmentarias (*segmentary duplications* [SD]) de tamaño > 1 Kb y caracterizadas por un grado alto de similitud de secuencia (96-100%). Estas duplicaciones segmentarias pueden dar lugar a fenómenos de recombinación meiótica aberrante (*non-allelic homologous recombination* [NAHR]) que conducen a la delección/duplicación de los segmentos genómicos comprendidos entre dos SD<sup>5,6</sup>. Este mecanismo de producción se ha descrito para ciertos síndromes, como por ejemplo neuropatía hereditaria sensible a la presión (delección de 1,5 Mb en 17p11.2)/Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (duplicación de 1,5 Mb en 17p11.2).

Aunque un mismo mecanismo (NAHR) puede explicar la formación de los síndromes de microdelección/microduplicación, los segundos son diagnosticados con menos frecuencia. Esto se debe a un sesgo diagnóstico por presentar un fenotipo más leve y variable y por las limitaciones de las técnicas citogenéticas convencionales.

## Caso clínico

Segunda hija de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Un hermano de 3 años, sano. Embarazo natural sin incidencias. Parto espontáneo en la semana 37, vaginal, céfálico. Apgar de 8/9. Peso 2.650 g, longitud 51 cm, perímetro craneal 33 cm. Se detectó soplo cardíaco sistólico con ECG normal y pulsos femorales palpables. A los 2 meses se diagnosticó de CIV perimembranosa de 4 mm con cortocircuito izquierda-derecha, estenosis valvular pulmonar con gradiente de 30 mmHg, *foramen ovale* con mínimo cortocircuito y presión pulmonar normal. A los 3 años consulta por retraso del lenguaje, apreciándose rasgos dismórficos (fig. 1): sinofridia (posteriormente corregida estéticamente, no visible en la fotografía) y pestañas largas, cejas pobladas, narinas antevertidas, orejas de implantación baja, labio superior fino, *filtrum* largo, micromelia, pulgar de implantación proximal, paladar ojival, hipoplasia de labios menores. Se plantearon los siguientes diagnósticos: Turner mosaico,

Floating-Harbor, microdelección 22q11.2, Cornelia de Lange. A los 5 años: RM de hipófisis, hipotálamo y sistema nervioso central, sin hallazgos anormales. Edad ósea de 3 años. Minusvalía legal del 33%. A los 11 años y medio presenta retraso del desarrollo con retraso escolar, necesitando apoyo. No ha sido intervenida de su CIV. La madre presenta un trastorno de la motilidad ocular con nistagmus rotatorio bilateral de pequeño grado. No se observan otras manifestaciones clínicas.

## Estudios genéticos

El estudio citogenético convencional (nivel de bandeado GTG 550) fue normal: cariotipo 46,XX. Posteriormente, se realizó un *microarray*-CGH Cytoarray (44K) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE: UU.), que detectó una duplicación en la citobanda 3q29 de 1,73 Mb (chr3: 197266316-198996325) (fig. 2). Esta microduplicación, no detectable con técnicas citogenéticas convencionales, contiene múltiples genes entre los que cabe destacar: *TFRC*, *ZDHHC19*, *PAK2* y *DLG1*. En el *microarray* se detectan otros cambios de número de copia descritos en las bases de datos como polimorfismos (duplicación 1p36.33 de 0,002 Mb y delección 1q21.1 de 0,049 Mb). El estudio familiar demuestra que la duplicación es de origen materno.

## Discusión

La microduplicación 3q29 (MIM 611936) fue descrita por primera vez en una familia con retraso mental leve y rasgos dismórficos<sup>2</sup>. Nuestro caso y los descritos en la bibliografía definen una región mínima crítica, aproximadamente de 1,6 Mb comprendida entre los genes *TFRC* y *BDH1* y flanqueada por duplicaciones segmentarias agrupadas. Esta región contiene 20 genes, de los cuales hay tres de función desconocida y cuatro relacionados con patología: *DLG1*, *PAK2*, *TFRC* y *ZDHHC19*. El gen *DLG1* es un buen candidato para las anomalías oculares, ya que se expresa en el cristalino en desarrollo y en el epitelio pigmentario retiniano. Pertenece a la superfamilia de genes *MAGUK* que intervienen en un gran número de funciones celulares como la regulación de la proliferación celular, polaridad celular, sinaptogénesis, la organización del citoesqueleto y la elongación morfológica del embrión<sup>7</sup>. El retraso en el desarrollo podría estar relacionado con los genes *PAK2* y *DLG1* al ser homólogos de los genes *PAK3* y *DLG3*, que se encuentran relacionados con el retraso mental ligado al cromosoma X. *PAK2* pertenece a la superfamilia de genes proteincinasa e interviene en el desarrollo dendrítico de las neuronas corticales embrionarias<sup>8</sup>. *TFRC* codifica el receptor de la transferrina que interviene en la homeostasis del hierro pero también en el control de la proliferación y el tamaño celular<sup>9</sup>. El gen *ZDHHC19* es homólogo del *ZDHHC9*, que codifica para la palmitoiltransferasa, cuyas mutaciones causan retraso mental ligado al cromosoma X con hábito marfanoide (OMIM 300646)<sup>10</sup>. *ZDHHC19* es miembro de una familia de genes que codifican palmitoilciltransferasas. Estas enzimas producen una modificación postranslacional (palmitoilación) que es importante para la actividad, estabilidad, tráfico y localización de ciertas lipoproteínas de membrana<sup>11,12</sup>. Otro gen localizado en el intervalo es *FBXO45*, con expresión en el sistema nervioso

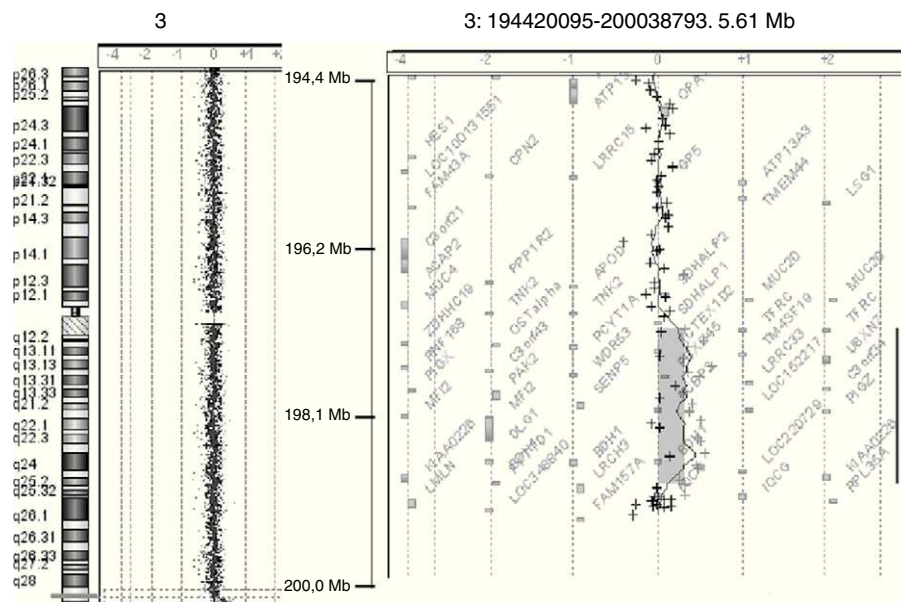


Figura 2 Array-CGH que muestra la microduplicación 3q29.

Tabla 1 Sumario de las manifestaciones clínicas más frecuentes en la microduplicación 3q29

	Casos publicados (n = 12) <sup>1-3</sup>	Presente caso	Total
Retraso mental leve/moderado	10/12	+	11/13
Microcefalia	6/11	-	6/12
Obesidad	6/12	-	6/13
Cardiopatía	3/12	+	4/13
Anomalías paladar	3/12	+	4/13
Anomalías oculares	2/3	-	2/4
Anomalías musculoesqueléticas	5/11	-	5/12

y fundamental para el desarrollo neuronal y la actividad sináptica<sup>13,14</sup>.

Hasta el momento, sólo 3 autores han comunicado pacientes afectados de microduplicaciones 3q29<sup>2-4</sup>. Ballif describió 19 casos y en 5 de ellos la microduplicación era recíproca de la misma región que se encuentra en los síndromes de microdelección 3q29. De 10 casos en los que se estudió a los padres, sólo en dos la microduplicación era *de novo*. El fenotipo de la microduplicación 3q29 es muy variable, aunque en el conjunto de las tres series publicadas los signos clínicos más frecuentes fueron: retraso mental de leve/moderado, hipotonía, retraso del lenguaje, microcefalia, paladar ojival y defectos cardíacos ventriculares (tabla 1).

Como observamos en otros casos de microdelecciones/microduplicaciones recíprocas, el cuadro clínico de la microdelección 3q29 está mejor definido al haberse diagnosticado y descrito más casos que la microduplicación recíproca<sup>3</sup>. Esto es debido a que, en general, las

manifestaciones clínicas producidas por la microdelección son más graves que las producidas por la microduplicación, al tolerarse peor la haploinsuficiencia de un gen que su duplicación. Mientras que se acepta que la haploinsuficiencia, y por consiguiente, la expresión disminuida de una determinada proteína, tiene un efecto deletéreo sobre una estructura o una ruta metabólica, los mecanismos por los cuales la triple dosis de un determinado gen produce tal efecto son peor conocidos. Cabe esperar que el exceso de dosis de ciertas proteínas que, como es el caso descrito, tienen amplia expresión en el sistema nervioso en formación conduzca a una neurogénesis alterada y, por tanto, produzca manifestaciones clínicas.

En nuestro hospital, la reciente disponibilidad de esta técnica nos ha permitido realizar el diagnóstico molecular en un 16% de casos neuropediátricos analizados con estudio citogenético convencional normal. Debido al mayor rendimiento diagnóstico de la técnica *array*-CGH frente a las técnicas convencionales se ha descrito recientemente un nuevo protocolo<sup>1</sup>, en el que se considera el *array* como prueba diagnóstica inicial. Los estudios de coste-efectividad realizados para esta técnica así lo recomiendan al combinar su mayor capacidad diagnóstica con la eliminación de técnicas complementarias (cariotipo de alta resolución, regiones subteloméricas, etc.)<sup>15</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Miller DT, Adam MP, Avadhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86:749-64.

2. Lisi EC, Hamosh A, Doheny KF, Squibb E, Jackson B, Galczynski R, et al. 3q29 interstitial microduplication: a new syndrome in a three-generation family. *Am J Med Genet Par A*. 2008;146A:601–9.
3. Ballif BC, Theisen A, Coppinger J, Gowans GC, Hersch JH, Madan-Khetarpal S, et al. Expanding the clinical phenotype of the 3q29 microdeletion syndrome and characterization of the reciprocal microduplication. *Mol Cytogenet*. 2008;1:8, doi:10.1186/1755-8166-1-8.
4. Goobie S, Knijnenburg J, FitzPatrick K, Sharkey FH, Lionel AC, Marshall CR, et al. Molecular and clinical characterization of de novo and familial cases with microduplication 3q29: guidelines for copy number variation case reporting. *Cytogenet Genome Res*. 2008;123: 65–78.
5. Emanuel BS, Saitta SC. From microscopes to microarrays: dissecting recurrent chromosomal rearrangements. *Nat Rev Genet*. 2007;8:869–83.
6. Mefford HC, Eichler EE. Duplication hotspots: rare genomic disorders and common disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19:196–204.
7. Dimitratos SD, Woods DF, Stathakis DG, Bryant PJ. Signaling pathways are focused at specialized regions of the plasma membrane by scaffolding proteins of the MAGUK family. *Bioessays*. 1999;21:912–21.
8. Demyanenko GP, Halberstadt AI, Rao RS, Maness PF. CHL1 co-operates with PAK1-3 to regulate morphological differentiation of embryonic cortical neurons. *Neuroscience*. 2010;165:107–15.
9. O’onnell KA, Yu D, Zeller KI, Kim JW, Racke F, Thomas-Tikhonenko A, et al. Activation of transferrin receptor 1 by c-Myc enhances cellular proliferation and tumorigenesis. *Mol Cell Biol*. 2006;26:2373–86.
10. Lu XY, Phung MT, Shaw CA, Pham K, Neil SE, Patel A, et al. Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using chromosomal microarray analysis. *Pediatrics*. 2008;122:1310–8.
11. Baumgart F, Corral-Escariz M, Pérez-Gil J, Rodríguez-Crespo I. Palmitoylation of R-Ras by human DHHC19, a palmitoyl transferase with a CaaX box. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1798:592–604.
12. Mitchell DA, Vasudevan A, Linder ME, Deschenes RJ. Protein palmitoylation by a family of DHHC protein S-acyltransferases. *J Lipid Res*. 2006;47:1118–27.
13. Saiga T, Fukuda T, Matsumoto M, Tada H, Okano HJ, Okano H, et al. Fbxo45 forms a novel ubiquitin ligase complex and is required for neuronal development. *Mol Cell Biol*. 2009;29:3529–43.
14. Tada H, Okano HJ, Takagi H, Shibata S, Yao I, Matsumoto M, et al. Fbxo45, a novel ubiquitin ligase, regulates synaptic activity. *J Biol Chem*. 2010;285:3840–9.
15. Regier DA, Friedman JM, Marra CA. Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2010;86:765–72.