



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Microduplicaciones 15q13.3



rarechromo.org

Fuentes

La información de esta guía se ha extraído en parte de la literatura médica publicada. Se indican el nombre del autor y la fecha de publicación para que pueda buscar los resúmenes o los artículos originales en Internet en PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Si lo desea, puede obtener la mayoría de los artículos en Unique. Además, esta guía se basa en la información de una encuesta realizada a los miembros de Unique a mediados de 2012, referenciada a Unique. Cuando se escribió esta guía, Unique tenía 13 miembros (siete mujeres y seis hombres) con una microduplicación pura de 15q13.3 (ningún otro cromosoma implicado). Estos miembros variaban en edad desde un niño de 3 años hasta un adulto de 48 años. Hay 10 personas descritas en la literatura médica, con edades comprendidas entre los 3 y los 20 años en el momento de la publicación del artículo. La base de datos Decipher.sanger.ac.uk también enumera aproximadamente 40 personas de entre 1 y 20 años con la microduplicación 15q13.3 (aunque la información que aparece para cada una de estas personas es limitada). La base de datos ECARUCA también tiene varias personas listadas (www.ecaruca.net).

Microduplicaciones 15q13.3

La microduplicación 15q13.3 es un trastorno genético muy poco frecuente en el que hay un pequeño trozo extra de uno de los 46 cromosomas, el cromosoma 15. El trozo extra procede de la región conocida como q13.3 del cromosoma 15 (véase el diagrama). El trozo extra de cromosoma es muy pequeño y por ello se denomina microduplicación.

Gran parte de lo que se sabe sobre las microduplicaciones 15q13.3 procede del estudio de personas que han sido remitidas para la realización de pruebas genéticas. Esto puede deberse a un retraso en el desarrollo, un comportamiento inusual o un problema de salud; a veces la microduplicación 15q13.3 se ha identificado en otra persona de la familia. Esto nos da una muestra sesgada. Si buscáramos la microduplicación 15q13.3 en la población general, tendríamos una muestra no sesgada, pero es muy difícil hacerlo. Esto significa que no podemos estar seguros de la causa y los efectos de las microduplicaciones 15q13.3. Todavía queda mucho por aprender, pero esta guía contiene la mejor información disponible hasta la fecha.

Genes y cromosomas

El cuerpo humano está formado por billones de células. La mayoría de las células contienen un conjunto de unos 20.000 genes diferentes; esta información genética indica al cuerpo cómo desarrollarse, crecer y funcionar. Los genes se encuentran en unas estructuras llamadas cromosomas, que transportan el material genético, o ADN, que constituye nuestros genes.

Los cromosomas suelen venir por pares: un cromosoma de cada progenitor. De los 46 cromosomas, dos son un par de cromosomas sexuales: XX (un par de cromosomas X) en las mujeres y XY (un cromosoma X y un cromosoma Y) en los hombres. Los 44 cromosomas restantes se agrupan en 22 pares y se numeran del 1 al 22, aproximadamente, del más grande al más pequeño. Cada cromosoma tiene un brazo corto (p), (del francés para pequeño, petit) y un brazo largo (q) (véase el diagrama del cromosoma 15 más abajo).

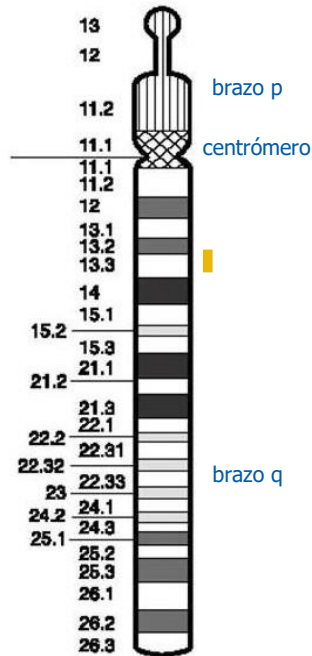
En general, se necesita la cantidad adecuada de material genético para un desarrollo correcto: ni muy poco ni demasiado. El desarrollo de un individuo, su personalidad, sus necesidades y sus logros, están influidos tanto por el material genético que tiene como por el entorno en el que vive.

Mirando al cromosoma 15q13.3

Los pares de bases son las sustancias químicas del ADN que forman los extremos de los "peldaños" de su estructura en forma de escalera. En el diagrama del cromosoma 15, las bandas cromosómicas están numeradas hacia el exterior desde el punto en que el brazo largo se une al brazo corto. Una duplicación se produce cuando una copia extra de un segmento de un cromosoma está presente. En los individuos con una duplicación 15q13.3, se repite una pequeña cantidad dentro del brazo largo (q) del cromosoma 15. Las personas con una duplicación de la banda 15q13.3 suelen tener aproximadamente 1,5 millones de pares de bases (Mb) duplicados (mostrados por la barra amarilla en el diagrama de la derecha). Esto parece mucho, pero en realidad es bastante pequeño y representa menos del 0,1% del ADN total de cada célula.

Pruebas genéticas

Observando los cromosomas al microscopio, a veces es posible ver el material genético que se ha duplicado, pero sólo si el trozo extra es lo suficientemente grande. Es probable que una microduplicación en 15q13.3 sea demasiado pequeña para ser detectada de este modo. La tecnología del ADN molecular permite conocer con mayor precisión el tamaño y la posición de la duplicación. Esto es importante para que los científicos identifiquen los genes y determinen su ubicación en los cromosomas.



Pruebas genéticas

Las técnicas que se utilizan habitualmente son el FISH y los microarreglos:

- Hibridación fluorescente *in situ* (FISH) utiliza tintes fluorescentes para visualizar bajo el microscopio el número de copias de pequeñas secciones de cromosomas. Unique publica una guía independiente sobre FISH

Sin embargo, las alteraciones cromosómicas raras pueden estar causadas por cambios sutiles en los cromosomas que son demasiado pequeños para verlos con un microscopio.

- La hibridación genómica comparativa por microarreglos (CGH por sus siglas en inglés) es una técnica sensible que muestra ganancias (y pérdidas) de pequeñas cantidades de ADN en los cromosomas. La CGH de matriz identifica el ADN duplicado, alterado o ausente. Unique publica una guía independiente sobre la CGH de arrays.



1 par de bases = pb
1.000 pares de bases = 1kb
1.000.000 pares de bases = 1Mb

Las pruebas genéticas modernas pueden revelar la naturaleza precisa del material genético duplicado. Un informe genético de microarreglos le indicará el tamaño de la duplicación:

arr[hg19] 15q13.3(30.960.781-32.444.196)x3 pat

arr Análisis por arreglo (arr) de hibridación genómica comparativa (cgh)
hg19 Genoma humano construido 19. Esta es la secuencia de ADN de referencia que los números de los pares de bases. A medida que se encuentra más información sobre el genoma humano, se hacen nuevas "construcciones" del genoma y los números de pares de bases pueden ajustarse

15q13.3 El cromosoma implicado es el 15, banda q13.3

30.960.781-32.444.196

El segmento del brazo largo (q) que va de 30.960.781 a 32.444.196 se ha duplicado. Se ha encontrado un trozo extra de ADN, entre los pares de bases 30.960.781 y 32.444.196 (alrededor de 31 y 32,4 megabases (Mb) respectivamente desde la parte superior del brazo largo donde empieza a contar desde 0 Mb). Deduciendo el primer número del segundo, se obtiene 1.483.415. Este es el número de pares de bases que están duplicados (aproximadamente 1,48 Mb)

x3 Tres copias de este segmento de la banda 15q13.3, no dos como se esperaría normalmente.

pat Algunos informes genéticos dicen "pat" o "**mat**" al final, lo que indica que la microduplicación se hereda del padre (paterno) o de la madre (materno). Otros casos de microduplicación no se heredan y surgen *de novo*, lo que significa que la microduplicación se ha producido por primera vez en ese individuo.

Fenotipo emergente: qué esperar

Las características de una duplicación 15q13.3 se describieron por primera vez en 2009 en cuatro individuos (van Bon 2009). Se ha identificado un pequeño número de personas con una microduplicación 15q13.3 y, de ellas, solo diez casos se describen con detalle en la literatura médica.

Por lo tanto, no se sabe con certeza cuál es la gama completa de posibles efectos de la microduplicación. Además, las características varían, incluso entre los miembros de una misma familia. Algunos casos de microduplicación 15q13.3 se heredan, pero no todos. La presencia de una microduplicación 15q13.3 no afecta a todo el mundo y en cualquier individuo las características pueden ser más o menos evidentes.

Las características más comunes son:

- Alimentación y crecimiento: problemas de alimentación del bebé y/o sobrealimentación en algunos niños mayores. El crecimiento puede verse afectado.
- Retraso en el desarrollo: la terapia ocupacional puede ayudar con las dificultades de las habilidades motoras; no todos los niños están afectados y las habilidades motoras finas (manipulación de objetos, etc.) pueden estar más deterioradas que las habilidades motoras gruesas (caminar, etc.).
- Discapacidades de aprendizaje (intelectuales): el apoyo al aprendizaje puede ser necesario en algunos niños, con una serie de apoyos necesarios en función del nivel de discapacidad de aprendizaje.
- Dificultades de comunicación con retraso en el habla en algunos niños: la terapia del habla y la terapia ocupacional son beneficiosas.
- Trastornos conductuales/emocionales: en algunos niños se describen trastornos del espectro autista, inestabilidad emocional y/o trastorno del procesamiento sensorial, que requieren apoyo adicional en casa y en la escuela.

- Sueño - El insomnio es común y a menudo bastante severo, requiriendo medicación y/o entrenamiento del sueño.
- Epilepsia: las convulsiones pueden ser una característica que requiera un control cerebral regular y medicación.

Estas características se analizan con más detalle a continuación. El número de niños con alguna característica concreta se indica, por ejemplo, como cinco de cada diez casos publicados (5/10) o seis de cada trece miembros de Unique (6/13). No siempre se dispone de información detallada sobre todos los casos conocidos y, por lo tanto, las cifras pueden reflejarlo. Por ejemplo, cuatro de los nueve miembros Unique (4/9) que han proporcionado información pueden tener una característica particular.

Embarazo

La mayoría de los embarazos no fueron complicados y llegaron a término con un parto vaginal a las 38-40 semanas.

La mayoría de las madres que llevan bebés con una microduplicación 15q13.3 no experimentaron problemas en el embarazo, tuvieron un parto normal y sólo descubrieron que su bebé estaba afectado después del nacimiento. Se dispone de información sobre once embarazos, ocho de los cuales se declaran sin problemas. Dos bebés

nacieron a las 38,5 semanas; una de estas madres había tenido contracciones tempranas de parto y fue puesta en reposo. Una madre tomó suplementos de progesterona para retener el embarazo

después de repetidos abortos. Otra madre experimentó falta de movimientos fetales, gran cantidad de líquido amniótico, una erupción cutánea llamada PUPPS (pápulas y placas urticariales pruriginosas del embarazo) y presión arterial alta; el bebé nació vía parto por cesárea de urgencia (van Bon 2009, Unique).



Alimentación y crecimiento

Las dificultades de alimentación -incluidos los problemas de alimentación infantil y la sobrealimentación en algunos niños mayores- parecen ser bastante comunes en los niños con una microduplicación 15q13.3. El crecimiento puede verse afectado.

La literatura médica no detalla la alimentación y el crecimiento, pero nueve miembros de Unique han proporcionado información. Un niño no presentaba problemas de alimentación. Otro no podía comer alimentos con textura a los 12 meses. Dos bebés no podían pegarse al pecho para alimentarse; se informó que uno de ellos tomaba el biberón. Varios miembros de Unique informaron que amamantaron a sus bebés hasta los 18 meses de edad.

Otro bebé no podía retener la leche de fórmula y a las seis semanas se le diagnosticó estenosis pilórica (un estrechamiento de la salida del estómago, con vómitos persistentes como síntoma principal), que se corrigió con cirugía. Este niño y otros cinco miembros de Unique tuvieron reflujo ácido, sobre todo cuando eran bebés. Esto ocurre cuando el ácido del estómago se filtra hacia la sonda de alimentación (esófago), causando acidez y otros síntomas. Mantener las tomas alimenticias pequeñas y la medicación, que reduce la cantidad de ácido que se produce en el estómago, puede ser beneficioso en estos casos.

“ Vomita más que un niño normal de su edad. Los vómitos son provocados por un reflejo nauseoso prominente al comer, o simplemente al toser o reírse demasiado ”- 3 años

Cinco niños, de entre 6 y 11 años, tienen problemas continuos de estreñimiento. Los cambios en la dieta y la medicación diaria fueron beneficiosos.

“ Tuvo problemas de alimentación en la adolescencia: estreñimiento, hinchazón y vómitos. A los 18 años le extirparon la vesícula y el apéndice. Le ofrecieron enemas como tratamiento para el estreñimiento. Es frágil, débil y anémica y tiene que hacer varias comidas bajas en grasa al día. ” - tiene 23 años

Se describió a varios niños como "retraso en el desarrollo", frase que describe a los niños cuyo peso actual o tasa de aumento de peso es significativamente inferior a la de otros niños de edad y sexo similares. Las diferencias de estatura y peso pueden reflejar el rango observado en el conjunto de la población y los individuos con la microduplicación 15q13.3 pueden estar dentro de los rangos normales. Sin embargo, se informó de que tres individuos eran delgados y altos para su edad con, por ejemplo, mediciones de peso del 15 al 20% de la media y de altura del 80% (van Bon 2009, Unique).

“ Es alto para su edad y de complexión delgada a media. ” - casi 6 años

Dos niños tenían una estatura baja y, a los 6 ½ años, uno tenía una estatura adulta proyectada de 1m 42cm (4'8"), mientras que otro niño tenía una estatura media para su edad, pero un peso superior a la media (van Bon 2009, Unique). En la literatura médica, dos niños, ambos de 4 años de edad, fueron reportados como obesos. Comer en exceso es un problema para 3/9 miembros de Unique (de 6, 6½ y 11 años) y un caso en la literatura médica (van Bon 2009).

“ Tiene tendencia a comer en exceso. Si se le permitiera comería constantemente. ”
- 6½ años

Desarrollo: sentarse, moverse, caminar (habilidades motoras gruesas)

Las habilidades motoras gruesas pueden verse afectadas con 5/13 miembros de Unique que informan de algún retraso en el desarrollo en estas áreas.

Dos adultos, que parecen no estar afectados por la microduplicación 15q13.3, demostraron un desarrollo normal en la niñez. Seis miembros de Unique, que pueden estar afectados de otras maneras, no tienen ningún deterioro de las habilidades motoras gruesas. Por ejemplo, un niño se sentaba sin ayuda a los 8 meses, gateaba a los 9 meses y caminaba solo a los 14 meses (Unique). Cinco miembros de Unique tuvieron un retraso en el desarrollo de las habilidades motoras gruesas. Un miembro tenía un retraso leve en la marcha, pero después de los ejercicios para los ligamentos laxos y los tendones de la cadera estaba caminando, en dos semanas, a los 18 meses. Un niño empezó a gatear a los dos años y la marcha también se retrasó; caminó solo a los 2 ½ años. Otro niño, con casi tres años, caminaba de puntillas con los brazos doblados por delante.



“ Con 1 año no puede sentarse y no soporta bien el peso. ”

“Sus piernas parecen normales, pero no camina tan suavemente como alguien que no tiene ninguna discapacidad. Todos sus terapeutas y médicos describen sus movimientos como espasmódicos y descoordinados. ” - 3 años

“ Es una maravillosa bailarina y baila en competición. ” - 6 ½ años

“ Le encanta nadar y bucear hasta que le duelen las piernas y entonces quiere volver a casa inmediatamente. ” - 13 años

La literatura médica no proporciona ningún detalle sobre las habilidades motoras gruesas, pero se describió que un niño se movía de forma rígida a los cuatro años, con articulaciones hipermóviles (laxas) (van Bon 2009). Un miembro de Unique también tiene articulaciones hipermóviles causadas por el síndrome de Ehlers Danlos III (una rara condición hereditaria que no está asociada con la microduplicación 15q13.3). También tiene hipotonía (bajo tono muscular) por lo que es muy flácido. A pesar de la hipotonía/hipermovilidad, sus hitos de desarrollo, sentarse, caminar, etc., se alcanzaron en tiempos similares a los de otros niños no afectados. Otro niño de Unique también tenía hipotonía y no tiene mucha masa muscular a los 11 años, pero le gusta el judo. Tiene codos de doble articulación, pero no le afectan de ninguna manera. Dos de los seis casos descritos en un artículo médico tenían hipotonía, a los tres y a los diez años (Szafranski 2010).

Desarrollo: coordinación ojo-mano y destreza (motricidad fina) y autocuidado

Las habilidades motoras finas pueden verse afectadas, y 5/13 miembros de Unique informan de algún grado de dificultad, que va de leve a grave.

Los niños pueden tener problemas para manipular objetos, tardando más tiempo en alcanzar y coger los juguetes y sostener un biberón o un vaso. La motricidad gruesa puede estar más adelantada que la fina. Con un año de edad, se describe a un niño con un grave retraso en el desarrollo; no puede concentrarse en los objetos y no sostiene los juguetes ni el biberón. Un niño de tres años está funcionando en el nivel de 18 meses. La mayoría de los miembros de Unique no informan de dificultades con la motricidad fina; los que lo hacen describen las experiencias de sus hijos:

“ Tiene problemas para usar las manos y tiende a usar su agarre de rastrillo para coger cosas. No es capaz de aislar o separar los dedos y no señala objetos o personas. Puede sostener una taza por sí sola o llevarse un tenedor o una cuchara a la boca, pero le cuesta poner la comida en un tenedor o una cuchara por sí sola. Puede manipular juguetes de tipo infantil: pone anillos en un apilador de anillos y está trabajando en ensartar cuentas gruesas en un hilo (con ayuda). Le cuesta mucho dibujar y colorear. Sólo hace ligeras marcas en el papel y sostiene el lápiz/la mano al revés para hacerlo. ” - 3 años

“ No pudo sostener una cuchara hasta casi los dos años. Sólo trabajé con él una y otra vez... Los médicos pensaban que era porque la gente hacía cosas por él, pero mi instinto me decía que algo iba mal. ” - 13 años

El cuidado personal puede retrasarse para un pequeño número de niños.

“ Todavía lleva pañales y depende totalmente de que la cuidemos. Puede ayudarnos a ponerle la ropa, pero no puede hacerlo sola. ” - 3 años

“ Lleva pañales por la noche y sólo fue entrenado para ir al baño durante el día a los cinco años. Necesita ayuda para vestirse, aunque lo intenta y puede cepillarse los dientes y el pelo. ” - 6 años

“ Puede cuidar de sí mismo; se ducha, se viste, etc. Ahora está bien, pero de pequeño tenía un retraso en esta área. ” - 13 años

Desarrollo del habla y del lenguaje

Algunos niños con una microduplicación 15q13.3, aunque no todos, presentan un retraso en la adquisición de las habilidades del habla y del lenguaje.

Siete de los once miembros de Unique que detallan el lenguaje, y dos casos en la de la literatura, han informado de un retraso en el habla y/o de un habla difícil de entender (Szafranski 2010, Unique).

“ No entiende todo lo que se le dice. No habla, salvo algunas palabras como "mamá", "papá", "adiós", "no" y "hola" que ha aprendido de su hermana menor. ” - 33 meses

Un niño empezó a decir palabras a los cuatro años y a los seis años el lenguaje se desarrollaba con el uso de pequeñas frases. Un niño empezó a hablar alrededor de los dos años, pero el desarrollo del lenguaje ha sido lento:

“ Tiene un lenguaje limitado y su discurso es muy difícil de entender. Usa probablemente entre 20 y 50 palabras aproximadas, con unas pocas palabras inteligibles como: mochila, púrpura, galleta, manzana, burbuja, etc. La mayoría de las palabras son sólo unas pocas consonantes o vocales. Estamos trabajando con terapeutas que le proporcionan ejercicios para su boca para aumentar su capacidad de producir sonidos. ” - 3 años.

Otro a los dos años tenía un vocabulario de unas 10 palabras:

“ No hablaba a tiempo y empezamos a preocuparnos. Seis infecciones de oído durante su tercer año nos hicieron pensar que estaba relacionado con la audición. Se le practicó una miringotomía (tubos para el tratamiento de las infecciones de oído) en ambos oídos. Su habla seguía sin progresar y empecé a trabajar con él a diario haciendo frases. Finalmente empezó a hablar a los cinco años. Hoy en día, su lenguaje está retrasado y le cuesta formular la estructura de las frases o encontrar la palabra correcta para lo que intenta describir o decirme. ” - 13 años

Los métodos de comunicación por intercambio de imágenes son útiles, incluidos los de dispositivos como el iPad. Los recursos en línea que se centran en los niños con trastornos del espectro autista también son pertinentes en este caso para el desarrollo del lenguaje, por ejemplo, el sitio web ZAC Browser (se trata de un motor de búsqueda en Internet desarrollado específicamente para niños con autismo y otras necesidades especiales). El lenguaje de signos puede ser útil; el lenguaje de signos básico se inició a los 15 meses con un niño y todavía se utiliza a los tres años con signos para "más", "mío" y "por favor", etc. La logopedia se utiliza regularmente para desarrollar más el lenguaje (Unique).

“ Sólo trabajé uno a uno con él a diario para desarrollar el habla y el vocabulario. Ahora utilizar un enfoque de la lectura basado en la fonética y que ha ayudado bastante. ”
- 13 años

“ Tenía un retraso en el uso del lenguaje, pero ahora está bien; utiliza la gramática y las palabras adecuadas, etc. ” - 23 años

Otros niños no tienen problemas aparentes de habla o comunicación (Único).

“ Empezó a hablar a los 9 meses y ahora tiene una buena capacidad de comunicación. No tiene problemas para emitir los sonidos del habla con claridad. ” - 6 ½ años

Aprendizaje

Algunos niños con una microduplicación de 15q13.3 tienen problemas de aprendizaje. Aunque esto abarca una amplia gama que va desde lo leve a lo grave, los niños se encuentran más comúnmente en el extremo más leve del espectro. Además, hay miembros de Unique, y varios casos en la literatura médica, que no tienen problemas de aprendizaje.

Algunos miembros de Unique son demasiado jóvenes para determinar si existen discapacidades de aprendizaje (intelectuales) o, en caso afirmativo, su naturaleza precisa. Cinco miembros de Unique describen discapacidades de aprendizaje que requieren apoyo. En los casos más leves, esto se proporciona en una escuela ordinaria. Los individuos más severamente afectados son educados en una escuela especial; ninguno de los miembros actuales de Unique tiene una discapacidad de aprendizaje severa pero dos casos se mencionan en la literatura médica (van Bon 2009, Unique).

A veces se detectan problemas de comportamiento que pueden afectar al aprendizaje del niño: seis miembros de Unique informan de dificultades de concentración, incapacidad para permanecer sentado, ansiedad y frustración. Tres niños han sido diagnosticados con un trastorno del espectro autista y otros muestran posibles síntomas. Algunos individuos tienen un talento especial para el arte o la música (Unique).

“ Todavía está atrasada cognitivamente, aunque es difícil saber su nivel de habilidad. Esto se debe a su dificultad para mantener la atención y a su incapacidad para hablar, pero creo que su cognición oscila entre los 12 y los 24 meses. Está en un centro de preescolar ordinario, pero asiste a clases de educación especial con un plan de educación individual (IEP). El hecho de no tener otras distracciones le ayuda a aprender, sin ruidos adicionales (aparte de la música de fondo), sin personas adicionales, juguetes, etc. Necesita concentrarse en una habitación/mesa tranquila y limpia. ” - 3 años

“ Tiene una gran memoria y sus conocimientos de informática son fantásticos. Aprende otros idiomas con facilidad, por ejemplo, el inglés. Le encanta que le lean. Aunque todavía no sabe leer, reconoce muchas palabras y sabe escribir su nombre y dibujar caras (empezó a los 5 años). Está en un colegio ordinario, pero tenemos 2 horas de apoyo al aprendizaje a la semana. Estar sentado puede ser un problema. Para ayudarlo, tiene una silla "Disco



Sit" que le ayuda a mantener el movimiento mientras está sentado en una mesa durante la terapia y las actividades del aula. La repetición, las imágenes, las canciones, los entornos tranquilos y un enfoque individualizado le ayudan a aprender. "- 6 años

Todavía no se ha observado ningún retraso en el aprendizaje. Empezó a dibujar/escribir a los 2 años y ahora lo hace bien. Tiene buena memoria; la enseñanza repetitiva le ayuda a aprender. Empezó a leer a los 6 años y no tiene apoyo de aprendizaje. "- 6½ años

“ Está en un colegio ordinario, pero tiene una declaración de necesidades educativas especiales, con discapacidades de aprendizaje al límite en algunas áreas, moderadas en otras. A los 11 años, saca la mayoría de las notas C, a veces F. Empezó a leer a los 6 años y a veces lee libros. Tiene una gran memoria; observar a otras personas haciendo actividades le ayuda a aprender. "- 11 años

“ Tiene un problema de aprendizaje moderado. No le gusta estudiar a menos que sea un área que le guste. Es muy impaciente, agresivo a veces; hay que saber trabajar con él para que se concentre. Aunque sabe escribir cartas, su caligrafía es todavía tosca. A los 4 años empezaba a dibujar y escribir y a los 8 años ya leía. La concentración puede ser un problema con las tareas escolares, pero no cuando está jugando. Se educa en casa y creemos que una buena dieta, el sueño y la paciencia le ayudan a aprender. "- 13 años

“ Tiene una discapacidad de aprendizaje leve, con una declaración de necesidades educativas especiales. Sus puntos fuertes son el arte, la historia y la música; puede tocar el piano durante horas. Tiene buena memoria, excepto para las matemáticas, y le encanta leer. Aprendió a leer a los 6 años y empezó a dibujar y escribir a los 2 años. Un entorno tranquilo y silencioso le ayuda a concentrarse. "- 17 años

Comportamiento

Los niños con una microduplicación 15q13.3 pueden ser felices, sociables y afectuosos. Sin embargo, es frecuente que presenten problemas de comportamiento, a menudo dentro del espectro autista. Desde el punto de vista social, los niños pueden estar retrasados en su desarrollo, en relación con sus compañeros, y ser emocionalmente volátiles.

Entre los 13 miembros de Unique, hay dos que son portadores de la microduplicación 15q13.3 que no tienen ningún problema de comportamiento. En la mayoría de los demás miembros de Unique, se señalan varias características, y todos ellos destacan una o más de ellas como especialmente preocupantes: frustración, ansiedad, dificultad para concentrarse, carácter impulsivo o inquieto, comportamiento o juego repetitivo, llevarse objetos a la boca y temperamento emocional. Algunos rasgos, como la frustración y la ansiedad, pueden estar asociados a dificultades de comunicación y la capacidad de aprendizaje de los niños puede verse afectada por estos problemas de comportamiento. La literatura médica no describe el comportamiento con detalle y puede destacar sólo los casos más graves. Un individuo con una microduplicación 15q13.3 fue reportado como agresivo desde la infancia. A los 17 años se le diagnosticó un trastorno bipolar (antes llamado maniaco-depresivo, con periodos de comportamiento hiperactivo, excitado y maniaco alternados con periodos de depresión) y un trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD - NOS). Se trata de una enfermedad en la que algunos -pero no todos- se observan rasgos de autismo. También se observaron tendencias autistas en un niño que se comportaba de forma distante a los 4 años, se mecía repetidamente y se golpeaba la cabeza. A otro niño se le describió como extremadamente hablador y preocupado por la comida, pero no tenía grandes problemas de comportamiento (van Bon 2009).

Tres individuos, de los seis descritos en otra publicación, se encontraban en el espectro autista; uno de ellos presentaba además un trastorno de ansiedad y otro tenía un comportamiento perturbador. En un caso se observó una pica severa (ansias persistentes y compulsivas de comer elementos no alimentarios, como papel, tierra o arena). El análisis de otros miembros de la familia mostró que algunos, pero no todos, los individuos con la misma duplicación estaban afectados con trastornos como la depresión, el trastorno bipolar, la ansiedad y el alcoholismo (Szafranski 2010).

“ Está más tranquila que antes, aunque sigue en constante movimiento y le encanta corretear. Ahora puede ir en el coche sin alterarse. Se sienta con nosotros a ver la televisión, cosa que no hubiera hecho hace un año y medio. De vez en cuando se golpea la cabeza contra el suelo o la pared, pero este comportamiento alcanzó su punto álgido entre los 24 y los 36 meses; ahora es mucho menor. Es demasiado amistosa con la gente. Por ejemplo, se acerca a cualquier adulto y coge sus pertenencias, busca en sus bolsos, etc. ”
- 3 años

“ Tiene una gran capacidad para encontrar alegría y felicidad en todo lo que hace. Siempre en movimiento, baila y salta constantemente. Le encantan los besos y los abrazos y siempre está contento y animado, incluso cuando está muy enfermo. Es nuestro pequeño rayo de sol. ” - 6 años

“ Es una niña maravillosa, una hermana y una hija muy cariñosa. Se relaciona bien con otros niños, pero tiene tendencia a repetir las preguntas una y otra vez. ”
- 7 años

“ Observa y recuerda muy bien las cosas. Tiene un gran sentido del humor y es muy sensible a los sentimientos de los demás. Puede ser demasiado tímido y ansioso y tiene tendencia a hablar sin parar. ”
- 11 años

“ Tiene poca paciencia consigo mismo cuando fracasa en algo. Suele tener tendencias obsesivas compulsivas cuando se trata de cualquier interés que tenga. Es un niño muy emotivo, con una personalidad dulce y cariñosa, muy cariñoso con los animales y con los demás. ” - 13 años

“ Tiene unas emociones muy frágiles que pueden estallar cuando los demás no hacen caso de un comentario o acción. ” - 17 años



“ Los cambios de humor son un problema. Le gusta socializar con la familia, pero le resulta difícil hacer amigos. Es solitaria, no le gusta estar en público ni asistir a eventos sociales. Le gustan los eventos familiares privados, las vacaciones, etc. ” - 23 años

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se ha discutido como un posible diagnóstico en un individuo de Unique. Un estudio reciente encontró 37 personas con TDAH que tenían una microduplicación 15q13.3, proporcionando más pruebas de que las duplicaciones en el cromosoma 15q13.3 son un factor de riesgo para el TDAH. Tres niños han sido diagnosticados con un trastorno del espectro autista (Williams 2012; Unique).

“ Estamos tratando su síndrome de Asperger leve con una dieta estricta, suplementos de aceite de pescado y un buen patrón de sueño. Sus dificultades han mejorado con el tiempo. Sin embargo, diría que está mentalmente unos años por detrás de su edad física, pero sigue mejorando. ” - 13 años

Algunos niños tienen problemas sensoriales, con una mayor sensibilidad al ruido y/o al tacto sensibilidad (4/9). Los padres describen varios tratamientos (Unique):

“ Le hemos cepillado el cuerpo, hemos probado con juguetes vibradores, de presión/masaje, tubos masticables, rebotar pelotas, jugar con texturas o con un paquete de gel pegajoso, etc. A veces ha llevado un "chaleco de abrazos" para darle un aporte extra. ” - 3 años

“ El ruido es un problema: dice "no, hay ruido, váyanse", cuando oye a niños ruidosos en un centro comercial. Acudimos a un terapeuta ocupacional y estamos probando la escucha terapéutica; no se queda con los auriculares puestos, así que estamos probando con altavoces de sonido envolvente. ” - 6 años

“ Mantenemos el ruido lo más bajo posible. Se pone muy nerviosa y no puede estudiar, leer o hacer nada si hay demasiado ruido. Esta puede ser otra razón por la que no le gusta salir y hacer muchas cosas en público. ” - 23 años

Sueño

Los niños con microduplicación 15q13.3 son propensos a tener dificultades para conciliar el sueño o para mantenerlo.

Aunque el sueño no se discute en la literatura médica, el insomnio es frecuente entre miembros de Unique con 8/9 que lo reportan como un problema. La apnea del sueño (una interrupción temporal de la respiración) se produce en dos casos, uno de los cuales también ronca (Unique).

“ El sueño ha mejorado, pero siempre ha tenido problemas para dormir toda la noche. A menudo se balancea a cuatro patas en medio de la noche y luego se vuelve a dormir. Nunca ha hecho siestas largas. Siempre se despierta llorando de una siesta, después de unos 30 minutos, y a menudo no puede volver a dormirse. ” - 3 años

“ Tiene problemas para quedarse dormido. Usamos una luz nocturna o simplemente duerme con nosotros. Se despierta muy temprano, a las 4-5 de la mañana (en la cama a las 7 de la tarde). ” - 6 años

“ Tiene problemas para conciliar el sueño y toma melatonina. ” - 7 años

“ Tiene terribles problemas para dormirse y se despierta algunas veces y camina un poco. ” - 11 años

“ Tiene un insomnio severo que hemos intentado resolver con muchas cosas. Conciliar el sueño siempre ha sido un problema desde que era un bebé. ” - 13 años

“ Le cuesta mucho conciliar el sueño. El insomnio es terrible y hemos probado todo tipo de cosas para sobrellevarlo. ” 17 años.

La melatonina se ha recetado a varios niños. Se trata de una hormona que ayuda a regular el sueño. Otros niños pueden formar parte de un estudio del sueño para intentar identificar formas de ayudarles a dormir mejor.

Problemas médicos

■ Convulsiones

La epilepsia puede ser una característica de una microduplicación 15q13.3.

La epilepsia es una enfermedad que afecta al cerebro y provoca convulsiones repetidas, también conocidas como ataques. La epilepsia se produce cuando grupos de células nerviosas del cerebro emiten a veces señales anormales. Los electroencefalogramas (EEG) registran la actividad cerebral y los patrones anormales de actividad eléctrica pueden conducir a un diagnóstico de epilepsia o a una predisposición a los ataques. Seis de los trece miembros de Unique describen convulsiones o sospechas de convulsiones. Tres de ellos estaban emparentados, lo que sugiere un vínculo con ese tipo de microduplicación 15q13.3 en particular o con otro componente genético que la familia comparte.

Tener una convulsión no significa necesariamente que una persona tenga epilepsia. Aproximadamente uno de cada 30 niños de la población general tendrá al menos una convulsión febril (una convulsión de tipo epiléptico asociada a una temperatura elevada) antes de cumplir los cinco años. La epilepsia suele diagnosticarse cuando alguien ha tenido dos o más convulsiones.

En un niño Unique, las convulsiones fueron más evidentes cuando era un bebé. Dos miembros de Unique informaron de que los brotes de crecimiento y/o el inicio de la pubertad estaban asociados a la aparición o reaparición de los ataques. Hay varias formas diferentes de epilepsia.

Uno de los miembros de Unique tiene convulsiones de gran mal. Se trata de una forma de epilepsia caracterizada por convulsiones tónico-clónicas, con dos fases: la fase tónica, en la que el cuerpo se vuelve rígido, y la fase clónica, en la que se producen sacudidas incontroladas.

“ A los 12 meses tuvo espasmos infantiles y fue tratada. También hace sacudidas con la cabeza, como un tic o un temblor, que se han reducido desde que está medicada. ”
- 6 años

“ Ha tenido muchos grandes ataques. Los ataques focales (convulsiones parciales) están mejorando ahora, pero durante un año fueron recurrentes a diario durante todo el día. ”
- 17 años

En los casos más graves, las crisis pueden afectar a las actividades cotidianas, como el sueño, el aprendizaje o la capacidad para conducir o trabajar. Uno de los padres comenta que, en retrospectiva, se ha dado cuenta de que se puede llevar una vida normal con la epilepsia, siempre que uno se adapte a ella. Las medidas para controlar las crisis incluyen una medicación adecuada, una buena dieta, descanso y suficientes horas de sueño.

Un caso publicado en la literatura médica tenía convulsiones mioclónicas generales (un ataque caracterizado por movimientos espasmódicos) (Szafranski 2010).

■ Salud general

Los niños y adultos con una microduplicación 15q13.3 suelen estar sanos y no acuden a los especialistas médicos con regularidad. Otros son propensos a las infecciones de pecho y,

en particular, de oído; algunos individuos pueden ver a los médicos especialistas de forma anual o más regular (van Bon 2009, Unique).

“ A los 30 meses se le extirparon las adenoides y se le colocaron tubos en los oídos. Esto ha disminuido en gran medida el número de infecciones que ha tenido y ahora es capaz de eliminar las infecciones en un período de tiempo mucho más corto. ” - 3 años

“ Tuvo más de seis infecciones de oído a los 2 años. A los 2 años se le colocaron tubos en los oídos (miringotomía) para ayudarle. También acudía regularmente al médico para tratar la acumulación de cera. Se le realizaron dos pruebas de audición para asegurarse de que no tenía dificultades auditivas cuando su habla era escasa o mínima cuando era pequeño. A los 5 años, ya había superado las infecciones de oído recurrentes. ” - 13 años

Un miembro de Unique describe una pérdida de audición, que se controla sin audífonos a los 6½ años. En la literatura médica, un niño fue sometido a un trasplante de la membrana timpánica del oído derecho a causa de un colesteatoma. Se trata de un tipo de quiste cutáneo situado en el oído medio y el hueso del cráneo, que provoca pérdida de audición (van Bon 2009).

Siete miembros de Unique mencionan alergias estacionales y/o a animales domésticos, con uso regular de antihistamínicos. Otro es alérgico a la leche y tiene leche sin lactosa como sustituto. Cuatro miembros de Unique señalan que tienen asma y que la controlan con inhaladores.

Otras preocupaciones médicas

Otros problemas médicos, que pueden o no estar relacionados con la microduplicación, son los siguientes:

■ Corazón

No hay ningún problema cardíaco concreto que se asocie a una microduplicación 15q13.3; aunque muchos individuos se han sometido a investigaciones cardíacas, la mayoría no revelan ninguna anomalía.

Un miembro de Unique menciona palpitaciones cardíacas a los 11 años. Dos miembros tuvieron un soplo cardíaco (comúnmente escuchado en los latidos de los niños como un sonido extra o inusual), uno de los cuales se resolvió a las seis semanas de edad.

Un individuo tiene una comunicación interauricular (CIA), también conocida como "agujero en el corazón" (Decipher). Se trata de un tipo de defecto cardíaco congénito (presente al nacer) en el que hay una abertura anormal en la pared divisoria entre las cámaras superiores de llenado del corazón. El orificio puede cerrarse por sí solo de forma natural, poco después del nacimiento del niño, o corregirse quirúrgicamente. Un miembro de Unique tiene un tipo particular de orificio en el corazón llamado foramen oval permeable (FOP). Necesita reposo, ya que se cansa con mucha facilidad, y a los 17 años se le repiten los ecocardiogramas para ver si se cierra.

Otro tipo de defecto congénito que se ha observado, en una persona, es una coartación aórtica, un estrechamiento de parte de la aorta (la arteria principal que sale del corazón). Esto se combinó con un corazón izquierdo hipoplásico, en el que el lado izquierdo del corazón está poco desarrollado (Szafranski 2010).

■ Cerebro/Cabeza

Dos niños tienen quistes cerebrales (sacos llenos de líquido que pueden producir síntomas con el tiempo, p. ej., dolor de cabeza, náuseas, vómitos, convulsiones, dificultades de equilibrio, etc.); en uno de ellos, el quiste se redujo a los 11 años.

Un niño tiene una malformación congénita de Chiari (defecto en la parte posterior de la cabeza, donde se conectan el cerebro y la médula espinal), que ha mejorado con el tiempo (Unique).

Un miembro de Unique tiene la cabeza pequeña, menos del 10% en las tablas de crecimiento, a los tres años. Un pediatra lo controla dos veces al año.

■ Vista

Tres miembros de Unique llevan gafas: uno de ellos las lleva desde los siete años y otro tiene un campo de visión muy reducido, con una visión muy reducida en su ojo derecho.

¿Cuáles fueron las primeras señales?

En algunos adultos que ahora se sabe que son portadores de la microduplicación 15q13.3, no había rasgos evidentes. No tenían ni idea de que tenían un trastorno cromosómico hasta que se les hizo una prueba para determinar si la microduplicación de su hijo era hereditaria (Unique).

En los bebés recién nacidos, que son portadores de la microduplicación y que posteriormente muestran algunas de las características descritas anteriormente, no suele haber signos evidentes.

Las puntuaciones de Apgar son un sistema de evaluación del estado físico del recién nacido mediante la monitorización de la frecuencia cardíaca, la respiración, el tono muscular, la respuesta a los estímulos y el color de la piel. Las puntuaciones de Apgar suelen ser altas al nacer y los pesos al nacer estaban dentro del rango normal. Además, una microduplicación 15q13.3 no suele asociarse a ningún rasgo facial concreto ni a anomalías congénitas que sean evidentes al nacer. Ocasionalmente se mencionan uno o dos rasgos; por ejemplo, tres individuos tienen hipertelorismo (ojos muy separados) y dos tienen microcefalia (cabeza pequeña) (Szafranski 2010, Decipher, Unique).

En los niños mayores, los primeros indicadores pueden ser el retraso en el crecimiento, el lenguaje y el desarrollo, o las convulsiones. El retraso en el desarrollo se refiere a un niño cuyo crecimiento es significativamente inferior al de sus compañeros; un niño fue remitido para realizar pruebas genéticas debido a su baja estatura. En las personas afectadas, la edad del diagnóstico oscila entre los 14 meses y los 18 años.

“ Se retrasó un poco en todos los hitos del desarrollo por uno o dos meses. Él no hablaba a tiempo y empezamos a preocuparnos. ” - 13 años (diagnosticado a los 10)



Crecer con una microduplicación 15q13.3

¿Hay personas con una microduplicación 15q13.3 que se hayan desarrollado con normalidad y no tengan dificultades de habla, aprendizaje o salud?

Sí, las hay. La microduplicación 15q13.3 puede ser silenciosa. Algunos padres de niños con una microduplicación 15q13.3 tienen la misma microduplicación pero no presentan ninguna característica evidente (Unique). El efecto sobre el desarrollo, la salud y el comportamiento de algunos trastornos genéticos varía desde ser apenas perceptible hasta ser evidente y más grave. Las razones de esto no están claras, pero parece que hay otros factores que influyen en los efectos de tener una microduplicación 15q13.3. Por ejemplo, otros genes de los que es portador un individuo pueden modificar la expresión de los genes presentes en la microduplicación 15q13.3.

Si una persona de una familia con la microduplicación 15q13.3 está levemente afectada, ¿lo estarán también otras personas de la misma familia?

No necesariamente. Puede haber mucha variación entre diferentes miembros de la misma familia que tienen la misma microduplicación. Una persona puede estar levemente afectada o no estarlo, mientras que otras pueden tener afectaciones más evidentes. Al igual que ocurre con los portadores no afectados de la microduplicación, es probable que haya otros factores que influyan en la gravedad de la microduplicación 15q13.3.

¿Cuál es el panorama?

Todavía no podemos estar seguros, pero no parece haber ninguna razón por la que las personas sanas no puedan disfrutar de una vida normal. Unique tiene dos miembros adultos que son portadores de la duplicación 15q13.3, pero no fueron conscientes de ello hasta bien entrada la edad adulta. Del mismo modo, hay personas en la literatura médica que no muestran ningún efecto. Muchos niños, que tienen problemas de aprendizaje y desarrollo asociados a una microduplicación 15q13.3, no parecen tener problemas de salud importantes.

Pubertad y fertilidad

La mayoría de los niños que son miembros Unique aún no han pasado por la pubertad. Los miembros adultos, que no muestran ninguna afectación del desarrollo/salud por la microduplicación, no informan de ningún problema en la pubertad. En un miembro Unique, la pubertad se retrasó a los 17 años; las dificultades de comportamiento y la aparición de la epilepsia se relacionaron con la influencia de los cambios hormonales.

Tres miembros de Unique, uno de ellos afectado por la microduplicación, han tenido hijos. Un miembro tuvo varios abortos espontáneos, pero no se sabe si esto está asociado con la microduplicación. Posteriormente presentó otros embarazos con bebés a término.



Con su nuevo bebé

Investigación en curso sobre 15q13.3

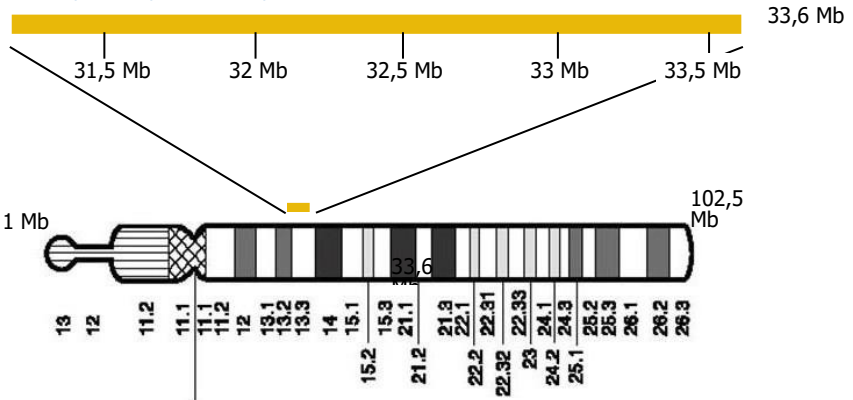
El tamaño exacto de la región duplicada de 15q13.3 varía entre aproximadamente 0,5Mb y 2,5Mb (véase el diagrama más abajo), pero es probable que contenga al menos seis genes (incluyendo *MTMR10*, *TRPM1*, *KIF13*, *TUD7A* y *CHRNA7*). Se cree que los efectos se deben a la presencia de tres copias de los genes en esta región, en lugar de las dos copias normales. Sin embargo, no está claro qué genes contribuyen a las características específicas del trastorno.

Dado que algunas personas con una microdelección 15q13.3 no presentan signos o síntomas evidentes, los investigadores creen que otros factores, genéticos o ambientales, también pueden desempeñar un papel. Por ejemplo, un estudio ha descubierto una posible relación entre una duplicación de 420 kb en 15q13.3 que incluye el gen *CHRNA7* (implicado en la señalización de las células nerviosas en el cerebro), el TDAH y un trastorno de conducta (un grupo de problemas de comportamiento en el que un niño es agresivo, antisocial y desafiante en un grado mucho mayor del esperado para su edad) (Williams 2012).

Genes localizados en 15q13.3:

MTMR10/TRPM1 / KLF13 / OTUD7A / CHRNA7

31,2 Mb



Aunque la identificación de los genes responsables de las características de una microduplicación 15q13.3 es interesante y probablemente sirva de guía para futuros estudios, es posible que no conduzca directamente a una mejora del tratamiento. Esto es especialmente relevante cuando se tienen en cuenta los diferentes efectos de una microduplicación 15q13.3.

¿Por qué ha ocurrido esto?

Un análisis de sangre para comprobar los cromosomas de ambos padres permite averiguar cómo se produjo la microduplicación 15q13.3. Varios miembros de Unique han heredado la microduplicación del padre o de la madre. Sin embargo, en algunos casos la microduplicación se produjo cuando ambos padres tienen cromosomas normales. Los genetistas llaman a esto "*de novo*", que significa "nuevo". Las microduplicaciones *de novo* en 15q13.3 están causadas por un cambio que se produjo cuando se formaron los espermatozoides de los padres o los óvulos de las madres, o posiblemente durante la formación y la copia de las primeras células tras la unión del óvulo y el espermatozoide. Tanto en los casos heredados como en los *de novo*, no hay nada que usted, como padre, haya hecho para provocar la microduplicación, ni antes ni durante el embarazo. Los padres

deben estar seguros de que ningún cambio en el estilo de vida -ambiental o dietético- lo habría evitado de ocurrir.

¿Puede volver a ocurrir?

Cuando ambos progenitores tienen cromosomas normales, es poco probable que nazca otro niño con una microduplicación 15q13.3 o cualquier otro trastorno cromosómico. En muy raras ocasiones (menos del 1%), ambos progenitores tienen cromosomas normales en un análisis de sangre, pero algunos de sus óvulos o espermatozoides son portadores de la microduplicación 15q13.3. Esto se llama **mosaicismo de la línea germinal** y significa que los padres cuyos cromosomas parecen normales cuando se analiza su sangre pueden tener más de un hijo con la duplicación.

En las familias en las que la microduplicación 15q13.3 se ha heredado de uno de los progenitores, la posibilidad de tener otro hijo -niño o niña- con la microduplicación 15q13.3 aumenta al 50% en cada embarazo. Sin embargo, el efecto de la microduplicación en el desarrollo, la salud y el comportamiento del niño no puede predecirse de forma fiable. Su centro de genética debería poder ofrecerle asesoramiento antes de que tenga otra el embarazo.

Referencias

van Bon BW, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM, Innis JW, de Ravel TJ, Mercer CL, Fichera M, Stewart H, Connell LE, Ounap K, Lachlan K, Castle B, Van der Aa N, van Ravenswaaij C, Nobrega MA, Serra-Juhé C, Simonic I, de Leeuw N, Pfundt R, Bongers EM, Baker C, Finnemore P, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, van Kalmthout M, Elia M, Vandeweyer G, Fryns JP, Janssens S, Foulds N, Reitano S, Smith K, Parkel S, Loeys B, Woods CG, Oostra A, Speleman F, Pereira AC, Kurg A, Willatt L, Knight SJ, Vermeesch JR, Romano C, Barber JC, Mortier G, Pérez-Jurado LA, Kooy F, Brunner HG, Eichler EE, Kleefstra T, de Vries BB.

Delimitación adicional de los síndromes de microdeleción y duplicación 15q13: un espectro clínico que varía desde lo no patógeno hasta un resultado grave.

J Med Genet. 2009 Aug;46(8):511-23. doi: 10.1136/jmg.2008.063412. Epub 2009 Apr 15.

Szafrański P, Schaaf CP, Person RE, Gibson IB, Xia Z, Mahadevan S, Wiszniewska J, Bacino CA, Lalani S, Potocki L, Kang SH, Patel A, Cheung SW, Probst FJ, Graham BH, Shinawi M, Beaudet AL, Stankiewicz P.

Estructuras y mecanismos moleculares de las microduplicaciones comunes de 15q13.3 que implican a CHRNA7: ¿benignas o patológicas?

Hum Mutat. 2010 Jul;31(7):840-50. doi: 10.1002/humu.21284.

Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, Thapar A, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Kent L, Middleton F, Zhang-James Y, Liu L, Meyer J, Nguyen TT, Romanos J, Romanos M, Seitz C, Renner TJ, Walitza S, Warnke A, Palmason H, Buitelaar J, Rommelse N, Vasquez AA, Hawi Z, Langley K, Sergeant J, Steinhausen HC, Roeyers H, Biederman J, Zaharieva I, Hakonarson H, Elia J, Lionel AC, Crosbie J, Marshall CR, Schachar R, Scherer SW, Todorov A, Smalley SL, Loo S, Nelson S, Shtir C, Asherson P, Reif A, Lesch KP, Faraone SV.

Análisis de todo el genoma de las variantes del número de copias en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: el papel de las variantes raras y las duplicaciones en 15q13.3. Am J Psychiatry. 2012 Feb;169(2):195-204

Hermanos con una duplicación 15q13.3:



Notas:

Informar sobre el soporte de la red



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group
(Grupo de apoyo a los trastornos cromosómicos raros)
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. Reino Unido
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Únase a Unique para obtener enlaces familiares, información y apoyo. Unique es una organización benéfica sin financiación gubernamental, que existe enteramente a base de donaciones y subvenciones. Si puede, haga una donación a través de nuestro sitio web en :

www.rarechromo.org/donate

Por favor, ayúdenos a ayudarle.



Este folleto no sustituye al asesoramiento médico personal. Las familias deben consultar a un médico cualificado en todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, la gestión y la salud. Se considera que la información es la mejor disponible en el momento de su publicación. Ha sido recopilada por Unique y revisada por la Dra. Bregje van Bon, del Centro Médico de la Universidad de Radboud Nijmegen, Países Bajos, y el Dr. Nigel Williams, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cardiff, Reino Unido. Revisión cortesía del Dr. Silvio Conedera, MD, PhD, Universitat de València, España

2013 Versión 1 (CW)

Derechos de autor

© Unique 2018