Understanding chromosome disorders

Unique

Síndrome de Microdeleción 15q13,3

rarechromo.org

Fuentes y referencias

Parte de la información de esta guía fue extraída de literatura médica que ha sido publicada. Se indica el primer autor y la fecha de publicación para permitir la búsqueda de los resúmenes o artículos originales en Internet en PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Si lo desea, puede obtener la mayoría de los artículos desde UNIQUE. En adición a esto, este folleto se basa en información procedente de una encuesta realizada en el 2008/9 y en el 2012 a los miembros de UNIQUE. Cuando este folleto se actualizó en enero de 2013 Unique tenía 53 familias miembro con una microdeleción 15q13.3, en un rango de edades comprendidas entre la de un niño hasta un adulto de 62 años de edad.

Síndrome de microdeleción 15q13.3

Una microdeleción 15q13.3 es una condición genética rara causada por la falta de una pequeña parte de uno de los 46 cromosomas del cuerpo, el cromosoma 15. Para un desarrollo saludable, los cromosomas deben contener la cantidad justa de material, ni más ni menos. Hasta una pequeña pedazo de material faltante puede perturbar el desarrollo, aunque no siempre lo hace.

Antecedentes sobre Cromosomas

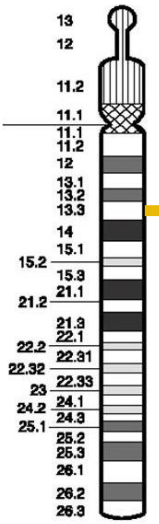
Los cromosomas son estructuras que se encuentran en el núcleo de las células del cuerpo. Cada cromosoma contiene miles de genes que pueden ser considerados como instructivos individuales (o recetas) que contienen toda la información genética que le indica al cuerpo cómo desarrollarse, crecer y funcionar. Los cromosomas (y genes) por lo general se encuentran en pares, donde una mitad de cada par de cromosomas se hereda de cada padre. Los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas, dando un total de 46 cromosomas individuales.

De estos 46 cromosomas, dos son los cromosomas sexuales que determinan el género. Las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. Los 44 cromosomas restantes se agrupan en 22 pares, numerados 1 a 22 aproximadamente desde el más grande al más pequeño. Cada cromosoma tiene brazo corto o petit (p), que se muestra en la parte superior en el diagrama de la página 3, y un brazo largo (q) que es la parte inferior del cromosoma.

Eliminación en los cromosomas

Cada espermatozoide del padre y cada óvulo de la madre lleva sólo una copia de cada cromosoma. Cuando se unen forman una sola célula que ahora lleva dos copias de cada cromosoma. Esta célula debe hacer muchas copias de sí misma (y de todos los cromosomas y del material genético) con el fin de componer todas las células que se forman durante el crecimiento y el desarrollo humano. A veces, durante la formación de los óvulos o del espermatozoide o durante este complicado proceso de copia y reproducción, las partes de los cromosomas pueden romperse o ser dispuestos de manera diferente a la habitual. Las personas con una microdeleción 15q13.3 tienen un cromosoma intacto 15, pero un pedazo del brazo largo de la otra copia se ha perdido. Aunque los números exactos y tipos de genes que se ven afectados por la deleción no siempre se conocen, como algunos genes se han perdido puede evidenciarse efectos en el aprendizaje y en el desarrollo físico de una persona. Por lo tanto, se cree que la mayor parte de las dificultades clínicas son probablemente causadas por tener sólo una copia (en lugar de los dos habituales) de un número de genes. Todavía estamos aprendiendo acerca de los trabajos específicos o funciones de los genes en esta región. Es importante tener en cuenta que los otros genes de un niño, el medio ambiente y la personalidad única también ayudan a determinar el desarrollo, necesidades y logros futuros.

Observando al 15q13.3



Usted no puede ver los cromosomas a simple vista, pero si se tiñen y magnifican bajo un microscopio, se puede ver que cada uno tiene un patrón distintivo de bandas claras y oscuras. Usted puede ver estas bandas en el diagrama a la derecha correspondiente al brazo largo del cromosoma 15. Las bandas están numeradas hacia el exterior a partir del punto en que los brazos cortos se unen con los largos, llamado centrómero. Un número bajo como q11 está cerca del centrómero. Se puede ver que q13.3 está bastante cerca del centrómero.

Aún si se magnifican los cromosomas tanto como sea posible, a alrededor de 850 veces su tamaño natural, un cromosoma 15 con microdeleción en q13.3 parece normal. Se dice que las personas que han perdido material de un cromosoma padecen una deleción pero cuando la cantidad es tan pequeña que no se puede ver incluso bajo un microscopio de alta potencia (como en un estudio de cariotipo) se le llama microdeleción. La microdeleción 15q13.3 sólo puede encontrarse usando tecnología molecular o de ADN, en particular, una técnica que utiliza micro arreglos (array-CGH), estudio que muestra las ganancias y pérdidas de pequeñas cantidades de ADN en todo el genoma y se puede demostrar si algunos genes particulares están presentes o no.

1 par de bases = bp
1,000 par de bases = 1kb
1,000,000 pares de bases = 1Mb

Se cree que los efectos de la microdeleción son causados por la presencia de sólo una copia de estos genes en lugar de dos, como se esperaba.

Su genetista o consejero en genética podrá informarle acerca de los puntos en que el cromosoma de su hijo se ha roto. Con una microdeleción 15q13.3, los resultados se presentarán y leerán como se indica en el siguiente ejemplo:

46,XY.arr cgh 15q13.3q13.3 (RP11-126J1-)de novo

46 El número total de cromosomas en las células de su hijo

XY Los dos cromosomas sexuales: XY para machos; XX para hembras

.arr cgh El análisis fue realizado con Hibridación Genómica Comparada (array-CGH)

15q13.3q13.3 La deleción está en el cromosoma 15. Existen dos puntos de quiebre en el cromosoma, ambos en la banda 15q13.3, indicando una deleción pequeña o microdeleción.

(RP11-126J1-) Un fragmento de DNA de interés conocido como RP11-126JI está faltando o ha sido borrado *de novo* (de nueva procedencia, no por herencia). Habiendo controlado los cromosomas de los padres no se ha encontrado deleción o cambios cromosómicos en relación a 15q13.3. Es muy poco probable que la deleción haya sido heredada y puede afirmarse casi con certeza que esta deleción ha ocurrido por primera vez en la familia en este niño.

de novo La supresión se produjo *de novo* (o como un "nuevo evento"). Los cromosomas de los padres se han comprobado y no se ha encontrado ninguna deleción u otro cambio en 8p23. La deleción es muy improbable que se haya heredado y casi seguro se ha producido por primera vez en esta familia con este niño.

arr[hg19]15q13.2q13.3 (30,971,330-32,439,084)x1

arr — El análisis se realiza por Hibridación Genómica Comparada (array- CGH)

hg19 — Human Genome build 19. Esta es un secuencia de DNA de referencia a la cual el número de par de bases se referencia. A medida que se descubre más información acerca del genoma humano, se realizan nuevas construcciones (builds) y pueden ajustarse los pares de bases

15q13.2q13.3 — El cromosoma involucrado es el 15. El cromosoma tiene dos puntos de ruptura, uno en la banda 15q13.2 y otro en la banda 15q13.3, y el material entre estos dos puntos de ruptura se ha perdido

30,971,330-32,439,084 — Los pares de bases entre 30,971,330 (alrededor de 31Mb) y 32,439,084 (alrededor de 32Mb) han sido eliminados. Restando el segundo número mayor por el primero resulta 1,467,754 (1.5Mb). Este es el número de bases que han sido borradas.

x1 — Esto significa que hay solo una copia de los pares de bases en cada cromosoma, no dos como se hubiera esperado

Variante normal

En algunas personas se ha detectado la falta de una pequeña cantidad de material un poco más cerca del centrómero, a menudo donde ambos puntos de ruptura están dentro de la banda 15q13.2, pero algunas veces ambos puntos de ruptura están dentro de la banda 15q13.3. Algunos de ellos no se ven afectadas por esto, otros tienen algunas dificultades en el desarrollo. Aún no se conoce si la pérdida de una muy pequeña cantidad de material de esta región es una variante inofensiva o una variante que puede perturbar el desarrollo en algunas personas pero no en otras (Sharp 2008).

Síndrome de microdeleción 15q13.3

La primera descripción publicada de una persona con una microdeleción 15q13.3 fue en el 2008. Desde entonces ha habido más de 150 casos reportados en la literatura médica mundial. Cuando un conjunto particular de características relativas al desarrollo se muestra como un patrón reconocible y consistente en suficientes personas, como resultado de una sola causa, la condición se llama un síndrome. Las características de una microdeleción 15q13.3 se producen de esta manera, por lo que el trastorno se conoce a menudo como el síndrome de microdeleción 15q13.3. La deleción se produce con la misma frecuencia en hombres y mujeres (Sharp 2008).

¿Cuánto sabemos?

La comparación de diferentes niños y adultos con deleciones 15q13.3 muestra que algunos efectos parecen ser muy similares en términos generales. Esta guía de información le indica qué se conoce acerca de esos efectos. El comparar los resultados de su hijo con otros tanto en la literatura médica como dentro de Unique puede ayudar a construir un cuadro general de lo que se puede esperar. Pero todavía habrá diferencias, a veces muy marcadas, entre su hijo y otros con un resultado aparentemente similar. En las familias en las cuales hay más de un miembro con microdeleción 15q13.3, los efectos específicos a veces pueden ser muy diferentes. Es muy importante ver a su hijo como un individuo y no hacer comparaciones directas con otros con los mismos resultados de las pruebas cromosómicas. Después de todo, cada uno de nosotros es único.

¿Qué tan común es?

Es sorprendentemente común, encontrado tan a menudo como otros síndromes más conocidos como el de Prader-Willi, Angelman y Williams. Se ha estimado que una persona de cada 30.000 a 40.000 en la población general tiene una microdeleción 15q13.3 aunque otros han sugerido que podría ser aún más común que esto (Sharp 2008; van Bon 2009; Le Pichon 2010; Liao 2011).

Características más comunes

Cada persona con una microdeleción 15q13.3 es única y por ende cada persona tendrá diferentes problemas médicos y de desarrollo. Además, ninguna persona tendrá todas las características que figuran en esta guía de información. Sin embargo, surgen una serie de características comunes:

- En general no hay defectos obvios de nacimiento
- Los niños son propensos a necesitar ayuda en el aprendizaje. La magnitud de la ayuda que necesita cada niño variará
- Convulsiones o resultados anormales en el EEG (electroencefalograma), pero no en todos los niños
- Dificultades conductuales tales como trastornos del espectro autista o trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Algunos adultos y niños, pero no todos, tienen un comportamiento agresivo y rabioso
- Rasgos faciales sutilmente inusuales. Las familias pueden notar similitudes entre sus propios hijos y otros con la misma deleción
- De otra manera, generalmente saludables

¿Hay personas con una microdeleción 15q13.3 que están sanos, no tienen grandes defectos de nacimiento y se han desarrollado con normalidad?

Hay muchas personas con esta microdeleción que parecen normales y no tienen defectos congénitos importantes, los cuales sólo descubrieron que tenían la deleción cuando se detectó en sus hijos. Tanto padres como madres habían transmitido la microdeleción a sus hijos (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Si una persona en una familia con la microdeleción 15q13.3 es afectada levemente, serán otros de la misma familia también afectados de forma leve?

No necesariamente. Hay una gran variación entre los diferentes miembros de una misma familia que tienen la misma microdeleción. Sabemos que si una persona está ligeramente afectada o no afectada, otros familiares pueden estar más gravemente afectados (Sharp 2008 ; Miller 2008 ; Ben-Shachar 2009 ; Pagnamenta 2009 ; van Bon 2009 ; Le Pichon 2010; Masurel-Paulet 2010; Liao 2011; Muhle 2011; Spielman 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Cuáles son las perspectivas?

No podemos estar seguros todavía, pero no parece haber ninguna razón para que las personas que están sanas no disfruten de una esperanza de vida normal; existe un número de individuos adultos tanto en Unique como en la literatura médica publicada (Ver la sección de adultos con síndrome de microdeleción 15q13.3 en la página 15).

Embarazo y parto

La mayoría de los embarazos resultaron sin complicaciones y los bebés nacieron en o cerca de su fecha prevista de parto.

La mayoría de las madres con bebés con una microdeleción 15q13.3 no experimentaron ningún problema durante el embarazo, tuvieron un parto normal y sólo descubrieron que su bebé se vio afectado después del nacimiento. Sin embargo, se han reportado complicaciones del embarazo en algunas madres que gestaban un bebé con una microdeleción 15q13.3. Tres bebés sufrieron retraso del crecimiento intrauterino (IUGR). Este es un término utilizado para describir la situación en que los bebés han retrasado su crecimiento en el útero, lo que resulta en bebés que son más pequeños de lo esperado para el número de semanas de embarazo. Dos bebés mostraron menos movimiento fetal de lo esperado en el útero, y un bebé sometido a ecografías regulares demostró disminución del crecimiento y bajo movimiento fetal en el útero.

Un bebé de Unique mostró riñones agrandados detectados en la ecografía correspondiente a las 20 semanas de gestación y tuvo posteriores exploraciones regulares durante el resto del embarazo. El nacimiento del bebé fue inducido a las 36 semanas debido a pre-eclampsia de la madre (un aumento repentino en la presión arterial y la presencia de exceso de proteína en la orina que de no ser tratada puede tener complicaciones graves para la madre y el bebé). También hay un caso en la literatura médica publicada donde se detectó una anomalía en el corazón en exploraciones prenatales. Un bebé nació antes de tiempo debido al deterioro de su frecuencia cardíaca. Tres madres tuvieron diabetes gestacional, y en una de esas madres sufrió un desprendimiento parcial de la placenta (Sharp 2008; van Bon 2009; Endris 2010; Liao 2011; Muhle 2011; Spielman 2011; Unique).

Dos madres, registradas en la literatura médica publicada, tenían amniocentesis (una prueba durante el embarazo, donde se utiliza una aguja para extraer una muestra del líquido amniótico, el líquido que rodea al bebé en desarrollo en el útero), seguido de cariotipo convencional; una de ellas luego de anomalías detectadas en una ecografía prenatal. En ambos casos los resultados fueron interpretados como normales (debido al pequeño tamaño de la microdeleción). Sin embargo luego sus bebés fueron diagnosticados de portar una microdeleción 15q13.3 (van Bon 2009).

La alimentación y el crecimiento

La alimentación y el crecimiento pueden verse afectadas en los niños con síndrome de microdeleción 15q13.3

Algunos bebés nacen pequeños y livianos para sus fechas de nacimiento. Se observó retraso del crecimiento intrauterino (IUGR) en dos bebés, aunque el tamaño al nacer estaba dentro de los límites normales. La mayoría de los bebés y los niños identificados hasta el momento han mostrado una tasa de crecimiento normal antes y después del nacimiento y las influencias familiares sobre el peso, la talla y el perímetro cefálico parecen más influyentes que cualquier efecto de la microdeleción. Sin embargo, se describieron tres bebés con retraso del crecimiento (van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012).

Dos adultos y dos niños fueron descritos como "bajos de estatura", aunque a otros cuatro se les describe como altos (van Bon 2009; Unique).

De aquellos para los que se conocen los pesos al nacer el promedio fue de 3,24 kilos (7 libras 2onzas), con la mayoría de los bebés en el lado inferior de la media y una minoría más pesada (Sharp 2008 ; van Bon 2009; Unique). Rango de peso al nacer (en o cerca del término): 2 kg (4 libras 6 onzas) de 4,4 kg (9 libras 11 onzas)

Dos bebés fueron alimentados con tubo en el período neonatal temprano a causa de un bajo tono muscular.

Dos bebés fueron alimentados con tubo en el período neonatal temprano a causa de un bajo tono muscular (flacidez) y pérdida de peso. Dos bebés tenían problemas para tragar de bebés; uno a la edad de 3 años prefiere comer alimentos blandos y no le gusta masticar; el otro, de cinco años, consume una variedad limitada de alimentos y tiene dificultades para maniobrar la comida en la boca. Otro bebé de Unique no pudo prenderse al pecho y fue alimentado con mamadera utilizando la leche materna durante tres meses. No fue capaz de tolerar la leche de fórmula y se le dio una fórmula a base de soja en su lugar. Dos bebés en la literatura médica y dos bebés en Unique tuvieron dificultades en la alimentación de recién nacidos; uno de ellos fue alimentado con sonda de alimentación (Sharp 2008, Spielman 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Una niña desarrolló aumento del apetito, comiendo en grandes cantidades y desarrollando sobrepeso, que también sufriera su madre quien portara la misma microdeleción. La niña desarrolló diabetes tipo 2. Sin embargo, su media hermana, que heredó la misma deleción no tenía sobrepeso. Otro niño no parecía saber cuándo estaba satisfecho. Un niño de 5 años de edad y otro de 12 años de edad en la literatura médica fueron descritos con hiperfagia (un aumento del apetito y el consumo de alimentos). Un joven de 17 años de edad, una niña de 12 años de edad y una niña de 14 años de edad fueron descritos como obesos y otros dos fueron descritos con sobrepeso (de Sharp 2008; van Bon 2009; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

"Él prefiere alimentos suaves y viscosos. Él comerá peras, duraznos y mandarinas, panqueques y yogur. No parece gustarle mascar texturas duras"- 3 años de edad

Aprendizaje

Algunos niños con síndrome de microdeleción 15q13.3 tienen dificultades de aprendizaje; la mayoría leves.

Alrededor de la mitad de las personas con síndrome de microdeleción 15q13.3 no tienen discapacidades intelectuales. Para los que se ha observado que tienen una discapacidad en el aprendizaje, generalmente es leve o como máximo de un nivel moderado. De 26 personas con un nivel conocido de dificultad en el aprendizaje, dieciséis fueron descritas con un nivel leve de dificultad mientras que para siete los retos eran moderados y tres tenían graves dificultades de aprendizaje. Cuando fuera asignado un coeficiente intelectual, cuatro individuos tuvieron uno por encima de 70 (en el límite del normal), seis personas tuvieron entre 50 y 70 (dificultades de aprendizaje leves), una tuvo un coeficiente entre 35-50 (dificultades de aprendizaje moderadas) y sólo un niño tuvo 27 (grave). Un niño con un nivel leve de dificultad para aprender luchaba duro en su adolescencia durante la cual su coeficiente intelectual mostró una disminución pasando de 62 a los 4 años a 44 a sus 15 años. Esto ocurrió también con otro niño cuyo IQ mostró una disminución de 74 a 5 los años a 64 a sus 15 años. Entre los adultos los coeficientes intelectuales asignados variaron entre 34 a los 23 años y de 46 a los 28 años, y un coeficiente intelectual de 52 para los 33 años de edad. Un niño tiene dislexia y existen niños descritos como hiperactivos o con facilidad para distraerse o tener una capacidad de concentración pobre, lo que puede hacer que el aprendizaje se convierta en un desafío (ver Comportamiento). Un niño con una discapacidad para el aprendizaje podrá necesitar algún tipo de apoyo en el aprendizaje y asistencia con educación especial (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

"Él se distrae fácilmente" - 3 años

"Su nivel cognitivo está dentro de los límites normales. Sin embargo, él lucha con tareas motoras visuales. Él tiene inconvenientes en su autocontrol y se distrae muy fácilmente. Cuando él está concentrado puede contar, deletrear su nombre, etc. Cuando no se encuentra concentrado él cuenta '1, 2, 3, 17, 17, 20' "- 5 años y medio

"Él tiene dislexia y disgrafía [dificultades de escritura]. Le gusta la ciencia. Tiene dificultades con la concentración. Cuando él está haciendo su tarea puede concentrarse durante unos 45 segundos por vez. Él necesita constante redirección para permanecer en su tarea. Él puede leer pero no leer por placer "- 10 años

"Él es bueno en matemáticas. Él no puede permanecer en discusiones durante más de 25 -30 minutos y no puede comprender pasajes de lectura a menos que se dividan en partes más pequeñas. Él lee cómics, libros de superhéroes, y revistas mensuales para niños "- 15 años

"Él tiene una discapacidad en el aprendizaje moderada. Asistió a la escuela convencional y tuvo ayuda extra en inglés y matemáticas. Él tiene también ayuda extra en la universidad. Él lee libros de Harry Potter, Aventuras de Sarah Jayne y Dr. Who"- 20 años

"Él trascurrió su educación en escuela convencional pero tuvo ayuda extra en inglés y matemáticas. Le gusta leer libros sobre militares "- 22 años

"Él tiene una discapacidad de aprendizaje severa y su educación trascurrió en escuela especial. No lee pero disfruta mirando libros "- 24 años

Habla y retraso en la comunicación

El retraso en el habla y el lenguaje es común en los niños con una microdeleción 15q13.3

El desarrollo del habla y el lenguaje se retrasó en muchos, pero no en todos los niños, pero no se sabe si el retraso está en relación con las capacidades cognitivas del niño. Sin embargo, dos niños tenían habla. El lenguaje expresivo parece ser más retrasado que el lenguaje receptivo: los niños son capaces de entender más de lo que son capaces de expresar.

Muchos niños tienen dificultades en la articulación. La terapia del habla ha demostrado ser muy beneficiosa para muchos niños. Una mujer que tenía retraso en el habla y pobre lenguaje expresivo de niña hablaba bien en la adultez. Dos adolescentes y un niño de 11 años de edad tienen voz nasal (Sharp 2008; Miller 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

"Él es muy bueno para la comunicación . Sabe alrededor de 50 palabras. Usa signos indicando "comer", "abajo", " bicocho " y " pañal sucio '. Señala un montón " - 20 meses

"Él es muy verbal, pero tiene problemas de articulación significativos. Usa las palabras para comunicarse, pero agregará signos, gestos puntuales y da pistas para ayudar a que sus pensamientos se expresen más claramente. Excluye palabras como "está" (" El niño comiendo helado. ¿Por qué papá haciendo eso?'). Mezcla y sustituye sonidos todo el tiempo. Tiene un montón de problemas con los sonidos más difíciles, tales como ' L' y ' S ' - 5 años y medio

"El sonido de su voz es más alto que el típico de un niño. También es más destacado " - 7 años

"Sin problemas de comunicación " - 10 años

"Él es verbal y habla con fluidez a pesar de que puede ser difícil de entender a veces " - 15 años

"Él no tiene problemas de comunicación " - 22 años

Comportamiento

Algunos niños con síndrome de microdeleción 15q13.3 tienen problemas de conducta como el desorden del espectro autista o trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Entre los 74 niños cuyo comportamiento ha sido descripto, 22 sufrían trastornos del espectro autista (TEA) y 20 trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), hiperactividad o problemas de atención. En dos estudios que analizaban los problemas de comportamiento de 25 personas con una microdeleción 15q13.3, ocho individuos tenían algún grado de dificultad con la regulación del estado de ánimo y conductas impulsivas.

De siete individuos estudiados que sufrían ansiedad solo en tres se han descrito comportamientos de auto agresión.

Se describe también a un niño con autismo como tranquilo y cariñoso.

Al menos ocho personas con una microdeleción 15q13.3 tienen un comportamiento agresivo y enfurecimientos.

Un niño, que tenía autismo leve, mostró un comportamiento agresivo y rabietas. Un hombre de 38 años de edad con ADHD tiene rabietas severas y comportamientos agresivos y ha sido diagnosticado con esquizofrenia (un trastorno del cerebro en el que hay una distorsión en la percepción o la expresión de la realidad). La esquizofrenia también se ha descrito en la literatura médica publicada. Dos padres descritos en la literatura médica tenían trastorno bipolar, sin otros problemas de comportamiento. El trastorno bipolar, anteriormente llamada enfermedad maníaco-depresiva, es una condición que afecta a los estados de ánimo de una persona, que puede oscilar de un extremo a otro. Alguien que tiene trastorno bipolar tendrá períodos o episodios de depresión y manía. Los dos extremos se caracterizan como la depresión, donde la persona se siente muy deprimida, y la manía donde la persona se sentirá muy exaltada (Consorcio Internacional de Esquizofrenia 2008; Miller 2008; Sharp 2008; Stefansson 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

"Él es un niño bastante normal - lleno de energía quien siempre está en movimiento, saltando de un juguete a otro sin concentrarse en nada por más de unos pocos minutos. Él es un bebé sonriente y feliz. Él puede ser pegajoso cuando otros niños se le acercan; quiere que yo esté más cerca. Cuando estamos en la plaza de juegos confía en estar más lejos, pero tan pronto como otro niño se le acerca, correrá a mí simplemente para observar a los otros niños. Es más observador que protagonista. Es cariñoso y afectuoso "- 20 meses

"Le encanta jugar con los niños y los adultos. Es muy bueno para el juego imaginario y ama todos los deportes. Ama jugar con los autos y ama la música desde pequeño. Ama a

los animales. Es muy activo y necesita un montón de oportunidades para moverse. Es por lo general bueno."
"En lo que respecta a seguir instrucciones puede ser redirigido con simples indicaciones. Sin embargo, también hay días en los que es muy impulsivo y hace elecciones pobres tras elecciones pobres (siempre disculpándose sinceramente). Puede ser muy emocional y algunas veces podrá reírse inapropiadamente. Él tiene ADHD con comportamientos impulsivos y alta distracción. Trabajamos en calmar su sistema sensorial en la terapia y recibe medicación. Él es muy amable y complaciente con la gente. Se nutre de la alabanza y le encanta ser ayudante"- 5 años y medio

"Ama a los animales y estar en la naturaleza. Es muy activo y dirigido. Él quiere lo que quiere cuando quiere y es impaciente. Se va a enojar y será agresivo si no se sale con la suya "- 10 años

"Le encanta salir con sus amigos y acampar. Tiene un gran sentido del humor y le encanta entretener. Asiste a teatro, drama, una vez a la semana. Sin embargo puede interrumpir, ser grosero y usar palabras poco amables y tiene un terapista conductual y en arte para reducir estos comportamientos. Está bajo tratamiento. También asiste a un grupo de habilidades sociales una vez por semana "- 15 años

"En un día normal, que tiene un comportamiento normal, pero puede agitarse muy fácilmente" - 20 años

"Él tiene un comportamiento normal" - 22 años

"En un día típico su comportamiento puede cambiar. Él puede estar tranquilo un momento, ser agresivo al siguiente y caer en una violenta rabieta "- 24 años

Habilidades motoras (sentarse, moverse, caminar)

Los niños con síndrome de microdeleción 15q13.3 a menudo se retrasan en aprender a sentarse y caminar. Una de las causas de la demora en la movilidad en los niños con una microdeleción 15q13.3 es el bajo tono muscular (hipotonía), informado en un gran número de individuos. Esto hace que un niño o un bebé se sientan flexibles al sostenerlos y manejarlos. Esto mejora en general y pude desaparecer con fisioterapia y ejercicios. Sin embargo, esto significa que podrá tomar un poco más de tiempo para que puedan voltearse, sentarse, gatear y caminar. A partir de la información que está disponible, se sentará sin ayuda entre los 4 meses y 18 meses (en un promedio de 8 ½ meses) y dominará caminar entre los 12 meses y los 3 años (un promedio de 21½ meses) (Sharp 2008; Miller 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Dos niños, descritos en la literatura médica, tienen dificultades con la coordinación y tres miembros de Unique están descritos como de movimientos torpes (Pagnamenta 2009; Unique).

"Durante el último mes comenzó a dar sus primeros pasos . No se movió hasta que tuvo un año. Al año se trasladó haciendo un desplazamiento asimétrico bajo utilizando su mano izquierda para impulsarse hacia delante " - 20 meses

" Él tiene falta de coordinación y equilibrio. Le encanta caminar en el exterior, pero a veces se cae si el terreno es irregular, si no está siendo vigilado. Puede gatear hasta tres pasos sin ayuda, pero aún no puede subir o bajar escalones sin ayuda " - 3 años

"Es totalmente móvil pero bastante torpe. Es capaz de caminar y correr. Sube aferrándose a un riel o a una persona. Está empezando a saltar con los dos pies fuera de la tierra y está aprendiendo a pedalear una bicicleta" - 5 años y medio

"Es muy activo. Montaba una bicicleta a los 2 años. Ahora utiliza patinetas, bicicletas y scoots y puede lanzar duro y rápido " - 10 años

"Se mueve bien, pero puede ser muy torpe e inestable de pie. Cae con bastante facilidad " - 24 años

Habilidades motoras finas y cuidado personal

Las habilidades motoras finas pueden verse afectados en niños con síndrome de microdeleción 15q13.3

Se conoce muy poco acerca de las habilidades de motricidad fina de los niños con síndrome de microdeleción 15q13.3 El uso del sanitario solo se describe en dos niños que lograron el control de la vejiga y de los intestinos a los 3 y 4 años. Un niño logró control de la vejiga, pero intentaba el control intestinal a la edad de 7 años. Un niño de 5 ½ años de edad usaba pañales a la hora de acostarse, pero estaba siendo entrenado para usa el orinal durante el día. Otro niño de 3 años de edad todavía usaba pañales, pero se cepillaba los dientes (con ayuda) y se levantaba y empujaba sus brazos a través de las mangas a la hora de vestirse. Un niño registrado en Unique había desarrollado buenas habilidades de motricidad fina, pero retrocedió y perdió habilidades en la escritura, el dibujo y el uso del inodoro cerca de los 10 años de edad, cuando sus convulsiones se hicieron difíciles de controlar. Actualmente está asistido con terapia ocupacional para tratar de recuperar estas habilidades con buen progreso (Sharp 2008; Unique).

"Está retrasado en la motricidad fina de su mano derecha. Hemos estado trabajando en esto con el terapeuta ocupacional (OT). En el último mes, es capaz de alimentarse con una cuchara " - 20 meses

Apariencia facial

Los niños con síndrome de microdeleción 15q13.3 pueden tener una apariencia facial característica sutil.

Los bebés y los niños con esta microdeleción pueden tener sutilmente diferentes rasgos faciales que sin embargo no los hacen destacar entre una multitud de otros niños. Los genetistas entrenados para observar características inusuales pueden encontrar características como ojos hundidos, amplios y oblicuos hacia arriba, un pliegue de la piel a través de la esquina interna del ojo (un pliegue epicanto), un surco prominente en el labio superior y labios carnosos o un labio superior volcado hacia afuera. En una familia, los miembros con esta deleción tenían un aspecto más demacrado que los que no la portaban (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Unique).

Manos

Los individuos de dos familias y un número de otros individuos no relacionados con la microdeleción 15q13.3 fueron descritos en detalle en la literatura médica. Ciertas

características inusuales de las manos parecen aparecer en algunas familias afectadas, pero las características no se ven regularmente en otras familias o individuos. En una familia las articulaciones del pulgar están sueltas. En otra familia el cuarto metacarpo (el hueso en la mano que une a la muñeca con el dedo anular) es inusualmente corto y esto también se ha descrito en otra persona no relacionada. Dos miembros de esta familia también tienen dedos rígidos, uno tiene un quinto dedo corto y otro no puede abrir completamente los codos. Dieciséis niños no emparentados tienen pequeños dedos que se curvan hacia adentro (quinto dedo, clinodactilia), una característica que es muy común en las personas con un trastorno cromosómico y bastante común en la población general. Otros dos tienen braquidactilia (dedos cortos).

Cinco niños tienen dedos que se estrechan y otro niño se describe como de manos muy flexibles. Un niño tiene dedos y pies "fetales" (las yemas de los dígitos son prominentes dentro del vientre pero por lo general se aplanan antes de nacer). En general, el patrón es de anomalías menores variables en manos y brazos (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Pies

Los problemas en los pies no parecen ser comunes en el síndrome de microdeleción 15q13.3, aunque tres personas se describen como de pies planos; uno con el arco del pie situado en la parte exterior del pie en lugar de estar en el interior como es habitual y otro tiene arcos caídos. Otro niño tiene grandes dedos de los pies, otro tiene un juanete y otro un pie más pequeño que no toca el suelo. Un niño de 2 ½ años de edad, tiene braquidactilia (dedos cortos) y uno de 5 ½ años de edad, tiene dedos que se curvan hacia su dedo gordo del pie y un tobillo débil que gira y tuerce. Especialistas en calzado y plantillas han sido de ayuda para algunos niños (Sharp 2008; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Aspectos importantes relativos a la salud

Convulsiones o patrones EEG anormales

Los niños con síndrome de microdeleción 15q13.3 tienen un mayor riesgo de convulsiones

Alrededor de una cuarta parte (20/86) de los niños y adultos con una microdeleción 15q13.3 sufren convulsiones y otros dos han tenido un solo ataque. La edad de inicio de las crisis es variable: algunos desarrollaron convulsiones en la infancia; otros a través de la infancia y dos adultos comenzaron a tener convulsiones en sus cuarenta años. Los tipos de crisis también son variadas y hay sólo tres informes de convulsiones que resultaron resistentes a ser controladas con medicamentos. Un niño enrolado en Unique tuvo convulsiones que comenzaron a los 34 meses y pudieron ser bien controladas. A la edad de 10 años las convulsiones se habían vuelto más difíciles de controlar y recibía una terapia de estimulación del nervio vago (VNS). Esta terapia (VNS) es un tratamiento para la epilepsia a través del cual se implanta un pequeño generador bajo la piel debajo de la clavícula izquierda. Este está conectado a un cable con tres bobinas en un extremo. Estas bobinas se envuelven alrededor del nervio vago en el lado izquierdo del cuello mediante una operación pequeña. Este dispositivo estimula el nervio vago en intervalos para

reducir la frecuencia y la intensidad de las convulsiones. Otros métodos que esta familia utiliza para ayudar a controlar sus convulsiones son frecuentes aperitivos, una dieta alta en carbohidratos, mucho descanso y la eliminación de alimentos con edulcorantes artificiales y colorantes. Sus ataques están ahora bajo control (Sharp 2008; Ben-Shachar2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Entre 16 personas que han registrado su electroencefalograma (EEG: un examen que registra la actividad cerebral), incluyendo cinco diagnosticados con epilepsia, se encontró un patrón EEG anormal en 11 personas. Una mujer de 19 años de edad tenía crisis de ausencia alrededor de los 5 años que fueron bien controladas con medicamentos. A los 8 años se suspendió el medicamento pero tuvo una recaída en sus crisis en la pubertad con convulsiones y un patrón anormal de EEG a los 14 años de edad. A los 19 años de edad presentó un patrón EEG anormal sin convulsiones. Otro niño que ha tenido un EEG normal y no ha tenido una convulsión tiene períodos en que pierde su mirada en el horizonte, y está en observación actualmente (Miller 2008; Sharp 2008; Mulley 2009; Masurel-Paulet 2010; Muhle 2011; Unique).

Uno de los genes dentro de la región faltante, conocido como *CHRNA7*, sería el responsable de los ataques frecuentes (Ver Investigación relativa a 15q13.3 en la página 15). Un estudio reciente sugiere que el uno por ciento de las personas con epilepsia tienen una microdeleción 15q13.3 que involucra al gen *CHRNA7*, haciendo de esta microdeleción la causa genética identificada más común de epilepsia hasta la fecha (Helbig 2009). Sin embargo, si bien la identificación del gen responsable es interesante, no conduce directamente a la mejora de tratamiento o control de las convulsiones. Es, sin embargo, útil para saber si en su hijo este gen está o no está presente y cuál sería la probabilidad de convulsiones según el caso (Sharp 2008; Unique).

Cerebro

En un número de individuos se han estudiado imágenes del cerebro y solo en siete de ellos se han encontrado anomalías. En una se encontró un cambio irregular en la materia blanca por el ventrículo izquierdo (el espacio lleno de líquido en el cerebro). Un segundo niño tenía áreas del cerebro donde la sustancia blanca era más delgada de lo esperado. Un tercer niño tenía una vaina de mielina menos desarrollada de lo esperado a la edad de 5 años, pero las imágenes a los 13 años eran normales. Dos personas tuvieron hidrocefalia (exceso de líquido en el cerebro) y dos tuvieron un quiste aracnoideo (sacos llenos de líquido ubicados en el cerebro) (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Corazón

Raramente se han reportado problemas cardíacos aunque en un estudio 3 de 18 individuos tenían un defecto cardíaco. Uno tenía la tetralogía de Fallot (una condición cardíaca compleja donde la arteria que lleva la sangre a los pulmones tiene una entrada inusualmente estrecha, estenosis pulmonar, junto con un agujero en el corazón); uno tenía un prolapso de la válvula mitral(la válvula entre las cámaras superior e inferior del lado izquierdo del corazón es inusualmente gruesa y una de las aletas de la válvula del corazón se mueve hacia atrás en la cámara superior cuando el corazón late) y un bebé tenía hipoplasia (subdesarrollo) del lado derecho del corazón. En los tres faltaba el gen

KLF13 (Factor 13 de transcripción de tipo Kruppel) que recientemente ha sido identificado como partícipe del desarrollo cardíaco (van Bon 2009).
Un miembro de Unique tiene una válvula del corazón con fugas sufriendo falta de aire y presión arterial alta (Unique).

Otros

Otros aspectos de interés relativos a la salud que pueden o no estar ligados a la microdeleción incluyen ectasia uretral del riñón derecho (distensión del tubo que lleva la orina desde el riñón derecho a la vejiga) ; hidronefrosis de un riñón (el riñón se ha estrechado, o hinchado, debido a una acumulación de presión cuando la orina no drena fuera del riñón); incontinencia fecal (pérdida del control de los intestinos), que fue corregido por un procedimiento quirúrgico; hernia de hiato (la parte superior del estómago empuja hacia arriba dentro de la abertura en el diafragma), que fue reparado en la infancia, y enteritis (inflamación del intestino delgado). Dos jóvenes han tenido un desarrollo ligero mamario y sus dos hijos tuvieron crecimiento excesivo de vello. Una mujer tenía hipotiroidismo (la glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea) (Sharp 2008; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masurel-Paulet 2010; Unique).

Vista

El estrabismo, donde uno o ambos ojos pueden volverse hacia adentro, hacia afuera o hacia arriba, es el problema de la visión más común. Muchos estrabismo son convergentes (ojos cruzados) y muchos niños necesitan cirugía para volver a alinear los ojos. Al menos tres personas tienen astigmatismo, que es cuando la córnea (la cubierta transparente sobre el iris y la pupila) es anormalmente curvada. El efecto sobre la visión es hacer que los objetos aparezcan borrosos. A veces el cerebro puede compensar el astigmatismo, aunque puede ser demasiado pronunciado para que esto suceda sin utilizar gafas. Raramente se han reportado una serie de problemas de visión.
Un niño tenía un ojo izquierdo pequeño; dos tienen un coloboma (un defecto en el desarrollo de la estructura del ojo), otro tiene un posible coloboma y dos tienen nistagmo (movimientos rápidos involuntarios de los ojos).
Dos adultos son largos de vista. Un hombre de 38 años de edad tiene una visión doble y borrosa (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; van Bon 2009; Masurel-Pollet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Audición

En términos generales los niños han tenido una audición normal. Los niños pequeños tienen con frecuencia pérdida temporal fluctuante de la audición causada por una acumulación de líquido detrás del tímpano (otitis), que superan naturalmente. Si es grave o persistente, se pueden insertar en el tímpano tubos para airear el espacio (el oído medio) detrás de él y mejorar la audición. Un niño enrolado en Unique posee tubos auditivos en sus oídos.

Dientes

En términos generales, los niños con trastornos cromosómicos parecen tener un poco más de problemas dentales que otros. En este grupo había pocas dificultades, aunque cuatro niños reportaron mala alineación de los dientes (maloclusión) (Sharp 2008; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

Anormalidades Genitales

Las anomalías de menor importancia en los genitales son comunes en los bebés con trastornos cromosómicos, y afectan más a menudo a niños. Tres jóvenes de Unique tienen un pene grande y un niño en la literatura médica tenían un escroto mantón (el escroto rodea el pene, se asemeja a un 'chal') (van Bon 2009; Unique).

Pubertad

Existe poca información disponible relativa a la pubertad, tanto en hombres como en mujeres con síndrome de microdeleción 15q13.3. Parece que la pubertad se produce generalmente a la edad habitual y procede normalmente como lo esperado. Sin embargo, una mujer tenía pubertad tardía, que procedió de otra manera a la que se esperaba. Un niño enrolado en Unique desarrolló vello púbico a la edad de 9 años y un niño tuvo una pubertad prematura debido a un exceso de la hormona testosterona (van Bon 2009; Unique).

Adultos con síndrome de microdeleción 15q13.3

Varios adultos han sido descriptos en la literatura y son miembros de Unique. Al menos 36 personas no tienen grandes defectos de nacimiento y parecen sanos y sólo descubrieron la microdeleción después de que se detectara en sus hijos. Un individuo transmitió la deleción a cinco de sus seis hijos. Una mujer de 35 años de edad quien transmitió la microdeleción a su hijo tenía dificultades en la lectura y escritura y asistió a una escuela especial. Había criado a dos hijos y demostrado un comportamiento normal. Una mujer de 33 años de edad, tenía dificultades de aprendizaje y convulsiones bajo control. Un individuo de 44 años de edad, quien había transmitido la deleción a sus tres hijos, desarrolló convulsiones a los 43 años de edad y tomaba medicamentos para la depresión. Una mujer de 42 años de edad, tiene algunos rasgos faciales ligeramente inusuales y retraso leve y ha desarrollado recientemente convulsiones. Dos padres estaban sanos y no tenían dificultades de aprendizaje, pero sufrían de trastorno bipolar. Un padre sólo se descubrió que tenía la microdeleción después de que le fuera diagnosticado a su hija, pero tiene retraso en el desarrollo y problemas de salud mental (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Masural-Paulet 2010; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

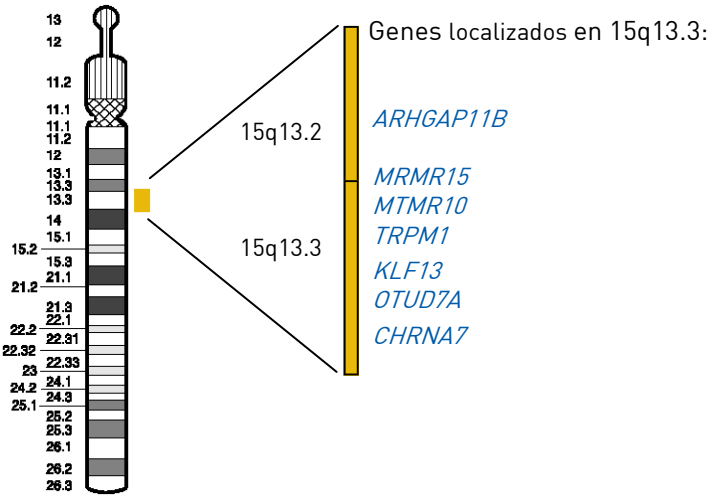
Microdeleción 15q13.3 en ambas copias del cromosoma 15

La gran mayoría de las personas con síndrome de microdeleción 15q13.3 tienen un cromosoma 15 intacto, pero un pedazo del brazo largo de la otra copia está perdido (ver página 2). Sin embargo, se han descrito siete niños en la literatura médica en los que hay pérdidas en la región 15q13.3 de ambas copias del cromosoma 15. Esto se llama una deleción homocigótica. Al menos cuatro de estos niños han heredado la microdeleción de ambos de sus padres, cada uno de los cuales tenía la supresión de un cromosoma. Ellos se ven más afectados que los que tienen el único cromosoma afectado: los siete tienen retraso general significativo e hipotonía severa y ninguno de ellos tiene habla o es capaz de caminar ; todos tienen convulsiones. Al menos tres de ellos tienen discapacidad visual grave (Endris 201 ; Le Pichon 2010; Masurel-Paulet 2010; Liao 2011; Spielman 2011).

Investigaciones relativas al 15q13.3

La mayoría de la gente tiene una deleción de aproximadamente 1.5 a 2 Mb, que contiene siete genes: *ARHGAP11B, MRMR15 , MTMR10 , TRPM1 , KLF13 , OTUD7A* y *Chrna7* , aunque el gen o genes responsables de las características clínicas asociadas con el síndrome de microdeleción 15q13.3 no ha sido claramente identificado. Sin embargo, recientemente se han descrito a varias personas en la literatura médica con muy pequeñas deleciones que contienen sólo el gen *CHRNA7*. Estas personas tienen una serie de características similares a los que tienen deleciones grandes que sugieren que el gen *CHRNA7* podría ser el gen responsable de estas características (Shinawi 2009; Masurel-Paulet 2010; Liao 2011; Mikhal 2011; Hoppman-Chaney 2012).
Se ha sugerido al gen *TRPM1* como responsable de la deficiencia visual grave (Le Pichon 2010; Spielman 2011) .

Se ha notificado recientemente que el gen *KLF13* (factor 13 de transcripción Kruppel) participa en el desarrollo cardíaco (van Bon 2009) .



Es importante recordar que, si bien la identificación del gen o de los genes responsables de ciertas características del síndrome de microdeleción 15q13.3 es valiosa y puede ayudar a guiar los futuros estudios, no conduce directamente a mejoras inmediatas en el tratamiento. Además, incluso si el gen supuestamente responsable faltara no siempre significa que las características asociadas estarán seguramente presentes. Otros factores genéticos y ambientales a menudo tienen un papel fundamental en la determinación de la presencia o ausencia de una característica particular.

¿Cómo sucedió esto?

En muchos casos la microdeleción 15q13.3 fue heredado de un padre (Sharp 2008; Ben-Shachar 2009; Pagnamenta 2009; van Bon 2009; Le Pichon 2010; Liao 2011; Muhle 2011; Spielman 2011; Hoppman-Chaney 2012; Unique).

En algunos casos, la microdeleción 15q13.3 ocurre de repente sin motivo aparente. El término en genética para esto es de novo (dn) y, a primera vista, ambos padres tienen cromosomas normales. Microdeleciones 15q13.3 de novo son causados por un error que

se cree que ocurre cuando se forman los espermatozoides u óvulos de los padres. En un momento de la formación, todos los cromosomas, incluyendo los dos cromosomas 15 se emparejan y se intercambian los segmentos. Para emparejar exactamente, cada cromosoma 'reconoce' a un juego o secuencias de ADN casi coincidentes en su cromosoma pareja. Sin embargo, a lo largo de los cromosomas hay muchas secuencias de ADN que son tan similares que se cree que pueden ocurrir emparejamientos que faltan. Aunque nadie ha visto que esto suceda, se cree que cuando el intercambio de material genético - conocido como 'cruzamiento' - se produce, después del desajuste, de manera desigual, luego puede ocurrir un enlace con la escisión de una longitud del cromosoma.

¿Puede volver a ocurrir?

Cuando ambos padres tienen cromosomas normales, es poco probable que otro niño nazca con una microdeleción 15q13.3 o cualquier otro trastorno cromosómico.
Cuando uno de los padres tiene la misma deleción que el niño, la posibilidad de tener otro hijo con la supresión puede ser tan alta como 50% por ciento en cada embarazo. En las familias donde el padre parece no estar afectado pero el niño sí se ve afectado aún no podemos predecir si otro niño con la supresión se vería afectado por ello o no.
Si lo desean, los padres deben tener la oportunidad de conocer a un asesor en genética para discutir los riesgos de recurrencia específicos y opciones para el diagnóstico genético prenatal y preimplantacional (DGP). El DGP requiere el uso de fertilización in vitro y la biopsia del embrión, y sólo los embriones sanos son transferidos al útero de la madre. Si los padres deciden concebir de forma natural, las opciones de diagnóstico prenatal incluyen el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) y la amniocentesis para probar los cromosomas del bebé. Las pruebas son en general muy precisas, aunque no todas estas pruebas están disponibles en todas partes del mundo.

¿Podría mi hijo con una microdeleción 15q13.3 también tener hijos con la microdeleción?

Sí, esto es perfectamente posible y se ha visto en varias ocasiones. La literatura médica reporta muchos padres que han transmitido la supresión a sus hijos. No hemos sabido de esta condición durante el tiempo suficiente como para tener la certeza de si afecta a la fertilidad, pero es probable que la fertilidad sea normal. En cada embarazo, alguien con la supresión tiene teóricamente un riesgo del 50 por ciento de transmitirla y una probabilidad del 50 por ciento de tener un hijo sin la microdeleción. Su capacidad para cuidar de un niño probablemente esté en estrecha relación con alguna dificultad de aprendizaje que pueden tener ellos mismos.

Hermanos con síndrome de microdeleción 15q13.3

Notas

Ben-Shachar S, Lanpher B, German JR, Qasaymeh M, Potocki L, Nagamani SC, Franco LM, Malphrus A, Bottenfield GW, Spence JE, Amato S, Rousseau JA, Moghaddam B, Skinner C, Skinner SA, Bernes S, Armstrong N, Shinawi M, Stankiewicz P, Patel A, Cheung SW, Lupski JR, Beaudet AL, Sahoo T.
Microdeletion 15q13.3: a locus with incomplete penetrance for autism, mental retardation, and psychiatric disorders. J Med Genet. 2009 Jun;46(6):382-8. PMID: 19289393

Endris V, Hackmann K, Neuhann TM, Grasshoff U, Bonin M, Haug U, Hahn G, Schallner JC, Schröck E, Tinschert S, Rappold G, Moog U.
Homozygous loss of CHRNA7 on chromosome 15q13.3 causes severe encephalopathy with seizures and hypotonia. Am J Med Genet A. 2010 Nov;152A(11):2908-11. doi: 10.1002/ajmg.a.33692. PMID:20979196

International Schizophrenia Consortium.
Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia.
Nature. 2008 Sep 11;455(7210):237-41. PMID: 18668038 Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M,

Fichera M, Franke A, Muhle H, de Kovel C, Baker C, von Spiczak S, Kron KL, Steinich I, Kleefuss-Lie AA, Leu C, Gaus V, Schmitz B, Klein KM, Reif PS, Rosenow F, Weber Y, Lerche H, Zimprich F, Urak L, Fuchs K, Feucht M, Genton P, Thomas P, Visscher F, de Haan GJ, Møller RS, Hjalgrim H, Luciano D, Wittig M, Nothnagel M, Elger CE, Nürnberg P, Romano C, Malafosse A, Koeleman BP, Lindhout D, Stephani U, Schreiber S, Eichler EE, Sander T.
15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy.Nat Genet. 2009 Feb;41 (2):160-2. PMID: 19136953

Hoppman-Chaney N, Wain K, Seger P, Superneau D, Hodge J.
Identification of single gene deletions at 15q13.3: further evidence that CHRNA7 causes the 15q13.3microdeletion syndrome phenotype.
Clin Genet. 2012 Jul 9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01925.x. [Epub ahead of print] PMID: 22775350

Liao J, DeWard SJ, Madan-Khetarpal S, Surti U, Hu J.
A small homozygous microdeletion of 15q13.3 including the CHRNA7 gene in a girl with a spectrum of severe neurodevelopmental features. Am J Med Genet A. 2011 Nov;155A(11):2795-800. doi: 10.1002/ajmg.a.34237. Epub 2011 Oct 11. PMID:21990074

Masurel-Paulet A, Andrieux J, Callier P, Cuisset JM, Le Caignec C, Holder M, Thauvin-Robinet C, Doray B, Flori E, Alex-Cordier MP, Beri M, Boute O, Delobel B, Dieux A, Vallee L, Jaillard S, Odent S, Isidor B, Beneteau C, Vigneron J, Bilan F, Gilbert-Dussardier B, Dubourg C, Labalme A, Bidon C, Gautier A, Pernes P, Pinoit JM, Huet F, Mugneret F, Aral B, Jonveaux P, Sanlaville D, Faivre L.
Delineation of 15q13.3 microdeletions. Clin Genet. 2010 Aug;78(2):149-61. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01374.x. Epub 2010 Feb 9. PMID:20236110

Miller DT, Shen Y, Weiss LA, Korn J, Anselm I, Bridgemohan C, Cox GF, Dickinson H, Gentile J, Harris DJ, Hegde V, Hundley R, Khwaja O, Kothare S, Luedke C, Nasir R, Poduri A, Prasad K, Raffalli P, Reinhard A, Smith SE, Sobeih MM, Soul JS, Stoler J, Takeoka M, Tan WH, Thakuria J, Wolff R, Yusupov R, Gusella JF, Daly MJ, Wu BL.
Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. J Med Genet. 2009 Apr;46(4):242-8. PMID: 18805830

Muhle H, Mefford HC, Obermeier T, von Spiczak S, Eichler EE, Stephani U, Sander T, Helbig I.
Absence seizures with intellectual disability as a phenotype of the 15q13.3 microdeletion syndrome. Epilepsia. 2011 Dec;52(12):e194-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03301.x. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22050399

Mulley JC, Dibbens LM.
Chipping away at the common epilepsies with complex genetics: the 15q13.3 microdeletion shows the way. Genome Med. 2009 Mar 25;1(3):33. PMID: 19341504

Pagnamenta AT, Wing K, Akha ES, Knight SJ, Bölte S, Schmötzer G, Duketis E, Poustka F,

Klauck SM, Poustka A, Ragoussis J, Bailey AJ, Monaco AP; International Molecular Genetic Study of Autism Consortium.
A 15q13.3 microdeletion segregating with autism. Eur J Hum Genet. 2009 May;17(5):687-92. PMID: 19050728

Sharp AJ, Mefford HC, Li K, Baker C, Skinner C, Stevenson RE, Schroer RJ, Novara F, De Gregori M, Ciccone R, Broomer A, Casuga I, Wang Y, Xiao C, Barbacioru C, Gimelli G, Bernardina BD, Torniero C, Giorda R, Regan R, Murday V, Mansour S, Fichera M, Castiglia L, Failla P, Ventura M, Jiang Z, Cooper GM, Knight SJ, Romano C, Zuffardi O, Chen C, Schwartz CE, Eichler EE.
A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. Nat Genet. 2008 Mar;40(3):322-8. PMID: 18278044

Spielmann M, Reichelt G, Hertzberg C, Trimborn M, Mundlos S, Horn D, Klopocki E. Homozygous deletion of chromosome 15q13.3 including CHRNA7 causes severe mental retardation, seizures, muscular hypotonia, and the loss of KLF13 and TRPM1 potentially cause macrocytosis and congenital retinal dysfunction in siblings. Eur J Med Genet. 2011 Jul-Aug;54(4):e441-5. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.04.004. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21596161

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, Perez-Jurado LA, Kooy F, Brunner HG, Eichler EE, Kleefstra T, de Vries BB.
Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: A clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. J Med Genet. 2009 Apr 21. PMID: 19372089

Soporte con Redes de Información

Rare Chromosome Disorder Support Group
G1, The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey RH8 9EE United Kingdom
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Facebook
www.facebook.com - 15q13.3 microdeletion syndrome

Únete a Unique para el contacto entre familias, información y apoyo.
Unique es una organización benéfica sin financiamiento gubernamental, que existe exclusivamente por donaciones y subvenciones.
Si puedes por favor realiza una donación a través de nuestro sitio web en www.rarechromo.org
¡Por favor ayúdanos a ayudarte!

Unique menciona mensajes y sitios web de otras organizaciones para ayudar a las familias que buscan información. Esto no implica que refrende su contenido o tenga responsabilidad alguna por ello.

Este folleto no es un sustituto del asesoramiento médico personal. Las familias deben consultar a un médico clínico calificado para todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, su gestión y la salud.

Se entiende que esta información es la mejor disponible al momento de su publicación. Ha sido compilada por el Dr Evan Eichler, Department of Genome Sciences, University of Washington, USA y por el Profesor Maj Hultén, Professor of Medical Genetics, University of Warwick, UK

2008 Version 1 (SW)
2009 Version 2 .0 (SW)
2013 Version 2.1 (SW)

Copyright © Unique 2008, 2013

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413