

Understanding  
chromosome  
disorders

Unique



# Micro duplicación 15q13.3



[rarechromo.org](http://rarechromo.org)

## Fuentes

La información de esta guía proviene en parte de la literatura médica publicada. El primer autor nombrado y la fecha de publicación se dan para que pueda buscar los resúmenes o artículos originales en el internet o en PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)). Si lo desea, puede obtener la mayoría de los artículos de Unique. Esta guía se basa además, en información procedente de una encuesta entre los miembros de Unique realizadas a mediados de 2012 con referencia 'Unique'. Cuando esta guía se escribió, Unique tenía 13 miembros (siete mujeres/niñas, seis varones) con una micro duplicación 15q13.3 pura (sin otro cromosoma implicado). Estos miembros tenían edades comprendidas entre los 3 y 48 años. Hay 10 personas descritas en la literatura médica, con edades entre los 3 y 20 años al tiempo de publicarse este documento. La base de datos Decipher, [www.decipher.sanger.ac.uk](http://www.decipher.sanger.ac.uk), también enumera aproximadamente a 40 personas con edades entre 1-20 años con la micro duplicación 15q13.3 (aunque la información sobre cada una de estas personas es limitada). La base de datos ECARUCA también cuenta con varias personas en su lista ([www.ecaruca.net](http://www.ecaruca.net)).

La micro duplicación 15q13.3 es una condición genética muy rara en la cual hay un pequeño pedazo de más en uno de los 46 cromosomas - el cromosoma 15. La pieza extra es de la región conocida como q13.3 del cromosoma 15 (ver diagrama). La pieza adicional del cromosoma es muy pequeña y por lo tanto se llama micro duplicación.

Mucho de lo que se conoce sobre la micro duplicación 15q13.3 procede de estudios hechos a personas que han sido remitidos para un estudio genético. Esto puede haber sido debido al retraso en el desarrollo, comportamiento inusual, o un problema de salud; a veces la micro duplicación 15q13.3 se ha identificado en otro miembro de la familia. Esto nos da una muestra sesgada. Si buscamos la micro duplicación 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 la micro duplicación 15q13.3. Todavía hay mucho que aprender, pero esta guía contiene la mejor información disponible hasta la fecha.

## Los genes y cromosomas

El cuerpo humano está formado por trillones de células. La mayoría de las células contienen un conjunto de alrededor de 20.000 genes diferentes; esta información genética le dice al cuerpo cómo desarrollarse, crecer y funcionar. Los genes se encuentran en estructuras llamadas cromosomas, que llevan el material genético, o ADN, que conforma nuestros genes.

Los cromosomas existen generalmente en pares: un cromosoma de cada padre. De los 46 cromosomas, dos son el par de cromosomas sexuales: XX (dos 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 son numerados del 1 al 22 aproximadamente desde el más grande al más pequeño. Cada cromosoma tiene un brazo corto (p), (del francés para pequeño, petit) y un brazo largo (q) (ver diagrama del cromosoma 15 más adelante).

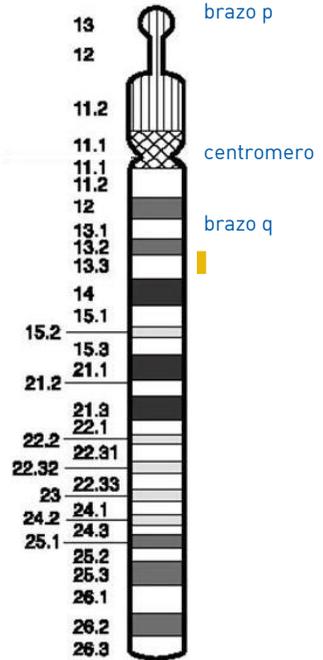
En general, se necesita la cantidad correcta de material genético para el desarrollo correcto - ni más ni menos. El desarrollo de una persona, su personalidad, necesidades y logros, está influenciado por el material genético que él o ella tiene y también el medio ambiente en el que él o ella viven.

## El cromosoma 15q13.3

Los pares de bases son las sustancias químicas en el ADN que forman sus 'peldaños' cuando se compara la estructura del ADN con la de una escalera. En el diagrama del cromosoma 15, las bandas cromosómicas se numeran hacia el exterior a partir del punto en donde el brazo largo se encuentra con el brazo corto. Una duplicación se produce cuando está presente una copia adicional de un segmento de un cromosoma. En los individuos con una duplicación 15q13.3, se repite una parte pequeña del brazo largo (q) del cromosoma 15. Las personas con una duplicación de la banda 15q13.3 típicamente tienen aproximadamente 1,5 millones de pares de bases (Mb) duplicadas (mostrado por la barra amarilla en el diagrama de la derecha). Esto suena como mucho, pero en realidad es bastante pequeño y representa menos del 0,1 por ciento del ADN total de cada célula.

## Las pruebas genéticas

Mirando a los cromosomas con un microscopio, es posible ver a veces el material genético que se ha duplicado, pero sólo si la pieza extra es lo suficientemente grande. Es probable que una micro duplicación 15q13.3 sea demasiado pequeña para ser detectado de esta manera. La tecnología molecular de ADN nos permite una comprensión más precisa del tamaño y la posición de la duplicación. Esto es importante para los científicos poder identificar genes y determinar su posición en los cromosomas.



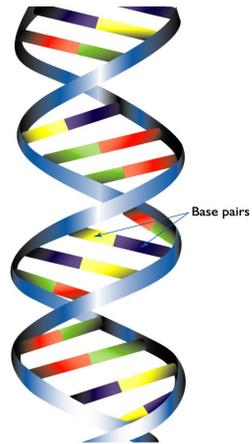
## Las pruebas genéticas

Las técnicas que más se utilizan son el FISH y los microarrays (o chips)

- hibridación fluorescente in situ (FISH) utiliza tintes fluorescentes para visualizar bajo un microscopio el número de copias de pequeñas secciones de cromosomas. Unique publica una guía separada para FISH.

Sin embargo, los trastornos cromosómicos pueden ser causados por cambios sutiles en los cromosomas que son demasiado pequeños para verlos con un microscopio.

- micro arrays de hibridación genómica comparada (CGH array) es una técnica sensible que muestra las ganancias (y pérdidas) de pequeñas cantidades de ADN a lo largo de los cromosomas. CGH arrays identifica ADN duplicado, alterado o ausente. Unique publica una guía separada para matriz CGH.



1 par de bases = pb  
1000 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 microarrays le dirá el tamaño de la duplicación

### arr[hg19] 15q13.3(30,960,781-32,444,196)x3 pat

**arr** El análisis fue por array (arr) hibridación genómica comparada (CGH)  
**hg19** Modelo 19 del Genoma Humano. Esta es la secuencia de ADN a la cual se refiere los números de los pares de bases. Así como se descubre más información sobre el genoma humano, se formula un nuevo 'modelo' del genoma y los números de los pares de bases pueden ser ajustados.

**15q13.3** TheEl cromosoma implicado es el 15, banda 15q13.3  
chromosome involved is 15, band 15q13.3

**30,960,781-32,444,196**

En el brazo largo (q), el segmento de ADN que va desde el par de bases 30,960,781 al 32,444,196 ha sido duplicado. Se ha encontrado un pedazo extra de ADN entre los pares de bases 30960781 y 32444196 [en torno a las megabases (Mb) 31 y 32.4 empezando a contar desde la parte superior del brazo largo 0 Mb]. Restando el primer número del segundo, se obtiene 1.483,415. Este es el número de pares de bases que se han duplicado (aproximadamente 1,48 Mb).

**x3** Hay tres copias de este segmento de la banda 15q13.3, no dos - una en cada cromosoma 15 - como se encontraría normalmente.

**pat** Algunos informes genéticos pondrán 'pat' o 'mat' al final, demostrando que la micro duplicación ha sido heredada del padre (paterna) o la madre (materna). Otros casos de micro duplicación no se heredan y surgen *dn (de novo)*, lo que significa que la micro duplicación se ha producido por primera vez en este individuo.

## Fenotipo emergente: qué esperar

Las características de la duplicación 15q13.3 fueron descritas por primera vez en 2009 en cuatro individuos (*van Bon 2009*). Pocas personas con la micro duplicación 15q13.3 han sido identificadas y de estas, sólo diez casos están descritos en detalle en la literatura médica. Por lo tanto, no se sabe del cierto cuál es la gama completa de posibles efectos de esta micro duplicación. Además las características varían, incluso entre miembros de una misma familia. En algunos casos la micro duplicación 15q13.3 es heredada, pero no siempre. La presencia de una micro duplicación 15q13.3 no afecta a todos y en cualquier individuo las características pueden ser más o menos evidentes.

Las características más comunes son:

- La alimentación y el crecimiento - problemas de succión y alimentación durante la infancia y/o de comer en exceso en algunos niños mayores. El crecimiento puede ser afectado.
- Retraso en el desarrollo - la terapia ocupacional puede ayudar con dificultades en las habilidades motoras; no todos los niños se ven afectados y la motricidad fina (manejo de objetos, etc..) puede verse más afectada que las habilidades motrices básicas (caminar, etc..)
- Aprendizaje (intelectual) discapacitado - apoyo con el aprendizaje puede ser necesario en algunos niños, la cantidad de ayuda varía dependiendo del nivel de discapacidad.

- Dificultades de comunicación, con retraso del habla en algunos niños – la terapia del habla (logopedia) y ocupacional pueden ser beneficiosas.
- Trastornos de conducta y emocionales - trastornos del espectro autista, inestabilidad emocional y/o trastornos de procesamiento sensorial se han descrito en algunos niños, los cuales necesitan apoyo adicional en el hogar y en la escuela.
- Dormir - el insomnio es común y a menudo muy severo, requiriendo medicación y/o terapia de dormir.
- Epilepsia – pueden haber convulsiones requiriendo seguimiento médico y medicación.

Estas características se analizan con más detalle a continuación. Se incluye el número de niños en los cuales se ha visto cada característica, por ejemplo: cinco de cada diez casos publicados (5/10) o seis de los trece miembros de Unique (6/13). No siempre está disponible toda la información en todos los casos conocidos, y esto es reflejado en las cifras. Por ejemplo, cuatro de los nueve miembros de Unique que han proporcionado información (4/9), pueden tener cierta característica.

## Embarazo

La mayoría de los embarazos ocurrieron sin complicaciones, con nacimiento por parto vaginal a las 38-40 semanas.

La mayoría de las madres con bebés con una micro duplicación 15q13.3 no tuvieron ningún problema durante el embarazo, tuvieron un parto normal y sólo descubrieron que su bebé estaba afectado después del nacimiento.

Hay información disponible sobre once embarazos, de los cuales ocho se reportan sin incidentes. Dos bebés nacieron a las 38,5 semanas y una de estas madres había tenido contracciones



de parto temprano y fue puesta en reposo de cama. Una madre tomó suplementos de progesterona para mantener el embarazo después de repetidos abortos involuntarios. Otra madre notó falta de movimiento fetal, mucha cantidad de líquido amniótico, una erupción cutánea llamada PUPPS (pápulas y placas del embarazo de urticaria prurito) y presión arterial alta; el bebé nació por cesárea de emergencia (*van Bon 2009, Unique*).

## La alimentación y el crecimiento

Dificultades de alimentación - incluyendo problemas de succión y/o de alimentación en la infancia y/o de comer en exceso en algunos niños mayores - parecen ser bastante comunes en niños con una micro duplicación 15q13.3. El crecimiento puede verse afectado.

La literatura médica no da detalles sobre la alimentación y el crecimiento, pero nueve miembros de Unique han proporcionado información. Un niño no tuvo problemas de alimentación. Otro no podía comer comida con textura a los 12 meses. Dos bebés no podían amamantarse aunque uno de ellos consiguió succionar de un biberón. Varios miembros de Unique amamantaron sus bebés hasta los 18 meses.

Otro bebé no podía mantener la leche de fórmula en el estómago y a las seis semanas fue diagnosticado con estenosis pilórica (la salida del estómago demasiado estrecha, resultando en vómitos persistentes como síntoma principal) que fue corregida con

cirugía. Este niño y otros cinco miembros de Unique tenían reflujo ácido, sobre todo de bebés. Esto ocurre cuando el ácido del estómago se escapa hacia el tubo de alimentación (esófago), causando acidez y otros síntomas. El mantener las tomas pequeñas, y la medicación para reducir la cantidad de ácido producido en el estómago, pueden ser beneficiosos.

**“ Vomita más que un niño normal de su edad. El vómito es causado por un reflejo nauseoso prominente al comer, o simplemente por toser o reír demasiado ”** - 3 años

Cinco niños, de 6-11 años, tienen problemas de estreñimiento. Cambios en su dieta y medicación diaria han ayudado.

**“ De adolescente tuvo problemas de alimentación- estreñimiento, distensión abdominal y vómitos. Le quitaron la vesícula biliar y el apéndice a los 18 años. Le ofrecieron enemas como tratamiento para el estreñimiento. Es frágil, débil y anémica y tiene que comer varias comidas bajas en grasa al día ”** - 23 años.

Varios niños fueron descritos con “falta de crecimiento”, una frase que describe a los niños cuyo peso o tasa de aumento de peso es significativamente menor que la de otros niños de su edad y género. Diferencias en estatura y peso pueden reflejar el rango observado en la población en general, y niños/as con la micro duplicación 15q13.3 pueden estar dentro de estos rangos normales. Sin embargo, tres fueron descritos como delgados y altos para su edad con, por ejemplo, con un peso del 15-20 por ciento de la media y una altura del 80 por ciento (*van Bon 2009, Unique*).

**“ Es alto para su edad, con el cuerpo de delgado a normal ”** - casi 6 años

Dos niños eran de estatura corta, y a los 6 años y medio, uno tenía una estatura adulta prevista de 1m 42cm (4'8”), mientras que el otro tenía la estatura promedio para su edad, pero por encima del peso medio (*van Bon 2009, Unique*). Dos niños descritos en la literatura médica, ambos de 4 años de edad, fueron reportados como obesos. Comer en exceso es un problema para 3/9 miembros de Unique (de 6, 6 ½ y 11 años) y para un caso descrito en la literatura médica (*van Bon 2009*).

**“ Tiene tendencia a comer en exceso. Si se le permitiera, comería constantemente ”** - 6 años y medio

## Desarrollo: sentarse, moverse, caminar (motricidad gruesa)

Las habilidades motoras gruesas pueden ser afectadas, con 5/13 miembros de Unique teniendo algún retraso en el desarrollo en estas áreas.

Dos adultos, que no se ven afectados por su micro duplicación 15q13.3, tuvieron un desarrollo normal como niños, y seis miembros de Unique, que pueden verse afectados de otras maneras, no tienen ninguna discapacidad de motricidad gruesa. Por ejemplo, un niño se podía sentar sin ayuda a los 8 meses, gateó a los 9, y caminó a los 14 meses (Unique). Cinco miembros de Unique si tuvieron retraso en la adquisición de las habilidades motoras



gruesas. Uno tardó algo en caminar, pero después de hacer ejercicios para relajar los ligamentos y los tendones de la cadera, empezó a caminar después de dos semanas, a los 18 meses. Un niño comenzó a gatear a los dos años y empezó a caminar también con retraso; a los 2 años y medio. Otro niño, con casi tres años de edad, camina de puntitas con los brazos doblados delante de él.

“ Con 1 año, es incapaz de sentarse y no soporta su propio peso muy bien ”

“ Sus piernas aparentan normales, pero no camina tan bien como alguien sin discapacidad. Todos sus terapeutas y médicos describen sus movimientos como bruscos y descoordinados ” - 3 años

“ Es una bailarina maravillosa y baila competitivamente ” - 6 ½ años

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

La literatura médica no proporciona ningún detalle sobre las habilidades motoras gruesas, pero se ha descrito un niño de cuatro años con movimientos rígidos y con hiper laxitud de las articulaciones (*van Bon 2009*).

Un miembro de Unique también tiene hiper laxitud articular la cual es causada por el síndrome de Ehlers Danlos III (una condición heredada rara, que no está asociada con la micro duplicación 15q13.3). Él también tiene hipotonía (bajo tono muscular) por lo que es muy flexible. A pesar de la hipotonía / hiper movilidad, sus hitos de desarrollo, sentarse, caminar, etc.. fueron alcanzados más o menos al mismo tiempo que otros niños no afectados.

Otro niño de Unique también tenía hipotonía y poca masa muscular a los 11 años de edad, pero disfruta del Judo. Tiene las articulaciones de los codos flojas, pero esto no le afecta de ninguna manera.

Dos de los seis casos que se describen en un artículo médico, tenían hipotonía, a los tres y diez años de edad (*Szafanski 2010*).

## Desarrollo: la coordinación ojo-mano y la destreza (habilidades de motricidad fina), y el autocuidado.

La destreza puede verse afectada. .Cinco de los trece (5/13) miembros de Unique tienen dificultades, que pueden ser leves o graves. Los niños pueden tener problemas manejando objetos, tardando más en alcanzar y coger los juguetes, y en sostener un biberón o una taza. Las habilidades motoras gruesas pueden estar más avanzadas que la motricidad fina. Con un año de edad, se describe a una niña con retraso grave de desarrollo ya que no puede enfocar los objetos ni sostener juguetes o un biberón. Un niño de tres años funciona más o menos a un nivel de 18 meses. La mayoría de los miembros de Unique no tienen dificultades con las habilidades motoras finas; los que las tienen describen las experiencias de sus hijos:

“ Tiene problemas usando las manos y tiende a utilizar un alcance rastrillo para recoger las cosas. Es incapaz de aislar o separar los dedos y no señala a objetos o personas. Puede sostener una taza sola o llevar un tenedor o una cuchara a la boca, pero tiene problemas poniendo la comida en el tenedor o en la cuchara por su cuenta. Puede manipular juguetes de tipo infantil: puso los anillos en un anillo-apilador y está aprendiendo a enhebrar cuentas gruesas. Le cuesta mucho dibujar/colorear. Sólo hace señales tenuas en el papel y sostiene el lápiz/la mano boca abajo para hacer las ” - 3 años

“ No pudo sostener una cuchara hasta casi los dos años. Yo simplemente trabajé con él

una y otra vez. Los médicos pensaban que era porque todos hacíamos demasiado por él, pero mi instinto me decía que algo estaba mal ” - 13 años

El cuidado personal se puede retrasar en algunos casos.

“ Todavía lleva pañales y depende totalmente de nosotros. Nos ayuda a vestirla, pero no lo puede hacer por su propia cuenta ” - 3 años

“ Lleva pañales por la noche y sólo aprendió a ir al baño durante el día a los cinco años. Necesita ayuda para vestirse aunque él lo intenta; sin embargo puede cepillarse los dientes/pelo ” - 6 años

“ Sabe cuidarse a sí mismo; se ducha, viste, etc.. Ahora está bien, pero de pequeño llevaba retraso en estas cosas ” - 13 años

## Desarrollo del habla y del lenguaje

Algunos niños (aunque no todos) con una micro duplicación 15q13.3 tienen retraso en la adquisición del habla y del lenguaje.

Siete de once miembros de Unique de quienes tenemos detalles de lenguaje, y dos casos en la literatura médica, tienen retraso en el habla y/o habla que es difícil de entender (*Szafranski 2010, Unique*).

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

Un niño comenzó a decir palabras a los cuatro años, y a los seis su lenguaje se iba desarrollando con el uso de frases cortas. Otra niña comenzó a hablar alrededor de los 2 años, pero el desarrollo del lenguaje ha sido lento:

“ Tiene el lenguaje limitado, y es muy difícil de entender. Usa probablemente 20-50 aproximaciones de palabras, con unas pocas palabras inteligibles como: mochila, morado, galleta, manzana, burbuja, etc.. La mayoría de las palabras son sólo algunas consonantes o vocales, y pueden sonar parecidas. Trabajamos con los terapeutas que ofrecen ejercicios para la boca para aumentar su capacidad de producir sonidos ” - 3 años.

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

“ No habló cuando debía, y empezamos a preocuparnos. Seis infecciones de oído durante su tercer año nos hizo pensar que estaba relacionado con el oído. Se sometió a miringotomía (tubos de ventilación para el tratamiento de las infecciones del oído) en ambos oídos. Su habla siguió sin progresar y empecé a trabajar con él todos los días haciendo frases. Finalmente comenzó a hablar a los cinco años. Su lenguaje sigue retrasado y le cuesta formular la estructura de una frase, o encontrar la palabra correcta para lo que él está tratando de describir o decirme ” - 13 años

El Sistema de Comunicación por Intercambio de Imágenes (PECS) es útil, incluyendo los que son accesible con iPad. Los recursos del internet que se centran en niños con trastornos del espectro autista son también útiles para el desarrollo del lenguaje, por ejemplo, el sitio navegador ZAC (esto es un método de búsqueda del Internet desarrollado específicamente para niños con autismo y otras necesidades especiales). El lenguaje de señas puede ser útil; un niño, empezó con el lenguaje de señas básica a los 15 meses, y todavía lo utiliza a los tres años para indicar 'más', 'mío' y 'por favor', etc.. La logopedia (terapia del habla) se utiliza con regularidad para desarrollar el lenguaje más (*Unique*).

“ Simplemente trabajé uno-a-uno con él todos los días para desarrollar el habla y su vocabulario. Ahora usamos un enfoque basado en la fonética para leer, y esto ha ayudado bastante ” - 13 años

“ Se retrasó en el uso del lenguaje, pero ahora va bien; utiliza gramática, palabras etc.. Correctas ” - 23 años

Otros niños no tienen problemas aparentes del habla o de comunicación (*Unique*).

“ Empezó a hablar a los 9 meses y ahora tiene buenas habilidades de comunicación. No tiene problemas para hacer los sonidos claros ” - 6 ½ años

## El aprendizaje

Algunos niños con la micro duplicación 15q13.3 tienen discapacidad de aprendizaje. Aunque esto cubre una amplia gama de leve a grave, los niños con la micro duplicación se encuentran más frecuentemente 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 pequeños para saber si tienen discapacidad de aprendizaje (intelectual) o, si la hay, poder saber de qué clase. Cinco miembros de Unique describen discapacidades que requieren apoyo de aprendizaje. En los casos más leves, esto se proporciona en una escuela corriente. Aquellos afectados más gravemente, son educados en una escuela especial; ninguno de los actuales miembros de Unique tienen una discapacidad de aprendizaje grave, pero se mencionan dos casos en la literatura médica (*van Bon 2009, Unique*).

A veces hay problemas de comportamiento (vea la página 10) que pueden afectar el aprendizaje del niño: seis miembros de Unique han reportado dificultades para concentrarse, incapacidad de permanecer sentado, ansiedad y frustración. Tres niños han sido diagnosticados con un trastorno del espectro autista y otros muestran síntomas similares.

Algunos demuestran talentos particulares en el arte o la música (*Unique*).

“ Todavía lleva retraso cognitivo, aunque es difícil saber su nivel de habilidad. Esto es debido a su dificultad en mantener la atención y su incapacidad para hablar, pero yo creo que su cognición está entre los 12 y 24 meses. Atiende una guardería corriente, pero asiste a clases de educación especial con un plan de educación individual (IEP). El no tener otras distracciones le ayuda a aprender, [sin ruidos -aparte de la música de fondo-, sin personas de más, sin juguetes, etc].. Para centrarse, necesita estar en una sala/ mesa/habitación tranquila y limpia. ” - 3 años

“ Tiene muy buena memoria y su manejo del ordenador es fantástico. Aprende otros idiomas fácilmente, por ejemplo, el español. Le encanta que le lean. A pesar de que no puede leer aún, reconoce muchas palabras y puede escribir su nombre y dibujar caras



(desde los 5 años). Atiende una escuela corriente pero tenemos 2 horas por semana de apoyo con el aprendizaje. El permanecer sentado puede ser un problema. Para ayudar en esto, tiene una silla 'Disco' que le ayuda a mantener el movimiento mientras está sentado a una mesa durante las actividades de terapia y de clase. La repetición, fotos, canciones, ambientes tranquilos y un enfoque de uno a uno, le ayudan a aprender ” - 6 años

“ Todavía no se ha observado retraso de aprendizaje. Empezó a dibujar/escribir a los 2 años y ahora es experta en ello. Tiene buena memoria; la enseñanza repetitiva le ayuda a aprender. Comenzó a leer a los 6 años y no tiene apoyo de aprendizaje ” - 6 años y medio

“ Atiende una escuela corriente, pero tiene una declaración de las necesidades educativas especiales, con discapacidad de aprendizaje dudosa en algunos áreas, moderada en otros. Con 11 años, suele sacar nota de 'bien', a veces 'insuficiente'. Empezó a leer a los 6 años y a veces ahora lee libros. Tiene muy buena memoria; observando a otros haciendo actividades le ayuda a aprender ” - 11 años

“ Tiene una discapacidad de aprendizaje moderada. No le gusta estudiar a menos que sea algo que le interese. Es muy impaciente, agresivo a veces; tienes que saber cómo trabajar con él para conseguir que se enfoque. A pesar de que puede escribir letras, su caligrafía es todavía básica. Empezó a dibujar y escribir a los cuatro años y a los 8 años ya leía. Le cuesta concentrarse con el trabajo escolar, pero no con los juegos! Le educamos en casa y encontramos que una buena dieta, el dormir bien y la paciencia, le ayudan a aprender ” - 13 años

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

## Comportamiento

Niños con una micro duplicación 15q13.3 pueden ser felices, alegres y cariñosos. Sin embargo, problemas de comportamiento, a menudo dentro del espectro autista, son frecuentes. Socialmente, los niños pueden tener retraso, en relación con sus pares, y ser emocionalmente volátiles.

Entre los 13 miembros de Unique, hay dos que tienen una micro duplicación 15q13.3 pero no tienen ningún problema de comportamiento. En la mayoría de los otros miembros de Unique, se reportan varias características, entre las cuales las más preocupantes son: la frustración, la ansiedad, dificultades de concentración, carácter impulsivo o inquieto, repetitivo, tendencia a poner objetos en la boca y temperamento emocional. Algunas características, como la frustración y la ansiedad pueden estar asociadas con dificultades de comunicación y la capacidad de los niños para aprender puede verse afectada por estos problemas de comportamiento (ver 'aprender' página 9).

La literatura médica no describe el comportamiento en detalle y puede que destaquen sólo los casos más severos. Un individuo con la micro duplicación 15q13.3 fue descrito como agresivo desde la infancia. A los 17 años de edad, fue diagnosticado con Trastorno Bipolar (antes llamado Depresión Maníaca - períodos de comportamiento hiperactivo, excitado, maníaco, alternando con períodos de depresión) y Trastorno Generalizado del Desarrollo, no especificado (TGD - NE). Esta es una condición en la que se observan algunos rasgos de autismo - pero no todos.

También se observaron tendencias autistas en un niño que se comportaba de manera distante a los 4 años de edad, se balanceaba repetidamente y golpeaba la cabeza. Otro niño fue descrito como extremadamente locuaz y preocupado por la comida, pero no tenía mayores problemas de comportamiento (*van Bon 2009*).

Tres personas, de seis que se describen en otra publicación, entran dentro del espectro autista; uno de ellas también tenía trastorno de ansiedad y otra un comportamiento perturbador.

En un caso se observó pica grave (antojos persistentes y compulsivos para comer artículos no alimentarios, tales como papel, tierra o arena). Análisis de otros miembros de la familia mostró que algunos, pero no todos, de los individuos con la misma duplicación estaban afectados con trastornos tales como depresión, trastorno bipolar, ansiedad y alcoholismo (*Szafranski 2010*).

“ Es más tranquila de lo que era, a pesar de que todavía se mueve continuamente y le encanta correr. Ahora puede ir en coche sin disgustarse. Se sienta con nosotros a ver la televisión, algo que no habría hecho hace año y medio. Golpea la cabeza en el suelo o contra la pared de vez en cuando, pero este comportamiento llegó a su máximo entre los 24 y 36 meses; ahora ha disminuido mucho. Es demasiado amistosa con la gente. Por ejemplo, se acerca a cualquier adulto y les coge sus cosas, mira dentro de 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 encanta besar y abrazar y siempre es feliz y optimista, incluso cuando está muy enfermo. Es nuestro pequeño rayo de sol ” - 6 años

“ Es una niña maravillosa, una hermana e 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 para sí mismo cuando fracasa en algo. Tiende a tener tendencias obsesivas compulsivas en relación a sus intereses. Es un niño muy emotivo, con una personalidad dulce y cariñosa, muy cariñoso con los animales y las demás personas ” - 13 años

“ Tiene emociones muy frágiles y puede disgustarse con un comentario o una acción, cuando otros no harían caso ” - 17 años

“ Sus cambios de humor son un



problema. Le gusta socializar con la familia, pero encuentra difícil hacer amigos. Es una persona solitaria, no le gusta estar en público o asistir a eventos sociales. Le encantan las reuniones familiares privadas, vacaciones, etc.." - 23 años

El Trastorno de Hiperactividad y Déficit de Atención (THDA) ha sido considerado como un posible diagnóstico en un caso de Unique. Un estudio reciente encontró a 37 personas con THDA que tenían una micro duplicación 15q13.3, proporcionando una prueba más de que las duplicaciones en el cromosoma 15q13.3 son un factor de riesgo para el THDA. Tres niños han sido diagnosticados con un trastorno del espectro autista (*Williams 2012; Unique*).

“ Tratamos su Síndrome de Asperger leve con una dieta estricta, suplementos de aceite de pescado y un buen sistema de dormir. Sus dificultades han mejorado con el tiempo. Sin embargo, yo diría que mentalmente va un par de años por detrás de su edad física, aunque continua mejorando” - 13 años

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

“ Le cepillamos la piel, hemos probado juguetes de vibración, presión/masaje, tubos masticables, rebotar en una pelota, jugar con cuentas de textura o gel pegajoso etc.. A veces usa un chaleco con 'efecto abrazo' para darle un estímulo adicional ” - 3 años

“ El ruido es un problema: dice 'no ruido, vete', cuando oye niños gritando en un centro comercial. Vemos a un terapeuta ocupacional y estamos probando la terapia de escucha - no se quiere poner los auriculares, por lo que estamos intentando altavoces de sonido envolvente ” - 6 años

“ Mantenemos el ruido lo más bajo posible. Si hay demasiado ruido, se disgusta emocionalmente, y no pueden estudiar, leer o hacer nada. Esta puede ser otra razón por la que no le gusta salir y hacer cosas en público ” - 23 años

## Dormir

Los niños con una micro duplicación 15q13.3 son propensos a tener dificultades en conciliar o mantener el sueño.

Aunque el dormir no se comenta en la literatura médica, el insomnio es frecuente entre los miembros de Unique, con 8/9 que han reportado problemas. La apnea del sueño (interrupción de la respiración) se presenta en dos casos, uno de los cuales también ronca (*Unique*).

“ Su dormir ha mejorado, pero siempre ha tenido problemas para dormir la noche entera. A menudo se mece un rato a cuatro patas en medio de la noche y después se vuelve a dormir. Jamás ha dormido siestas largas. Siempre se despierta después de unos 30 minutos de siesta, llorando, y a menudo no puede volver a dormirse ” - 3 años

“ Tiene problemas para permanecer dormido. Utilizamos una luz de noche o se acuesta con nosotros. Se despierta muy temprano a las 4-5 am (se acuesta a las 7 pm) ” - 6 años

“ Le cuesta dormirse y toma melatonina ” - 7 años

“ Tiene problemas terribles para dormirse; se despierta varias veces y camina alrededor un poco ” - 11 años

“ Sufre insomnio severo que hemos probado resolver de muchas maneras. Conciliar el sueño siempre ha sido un problema para él, desde que era un bebé ” - 13 años

“ Encuentra muy difícil conciliar el sueño. El insomnio es terrible y hemos intentado todo tipo de cosas para hacerle frente ” - 17 años.

La melatonina ha sido recetada a varios niños. Es una hormona que ayuda a regular el sueño. Otros niños pueden formar parte de un estudio del sueño para tratar de identificar formas de ayudarles a dormir mejor.

## Preocupaciones de salud

### ■ Convulsiones

La epilepsia puede ser una característica de la micro duplicación 15q13.3.

La epilepsia es una condición que afecta al cerebro y causa convulsiones repetidas, también conocidas como ataques. La epilepsia se produce cuando grupos de células nerviosas en el cerebro transmiten de manera anormal alguna vez. El electroencefalograma (EEG) del cerebro registra actividad cerebral, y muestras anormales de actividad eléctrica pueden dar lugar a un diagnóstico de epilepsia o predisposición a convulsiones.

Seis de los trece miembros de Unique describen convulsiones o episodios sospechosos. Tres de ellos son familia, lo que sugiere una relación con la micro duplicación 15q13.3 de esa longitud/tipo en particular, u otro componente genético que esa familia comparte.

Tener una convulsión no significa necesariamente que una persona tiene epilepsia. Alrededor de uno de cada 30 niños en la población general tendrá al menos una convulsión febril (un ataque de tipo epiléptico asociado con fiebre) antes de su quinto cumpleaños. La epilepsia se diagnostica por lo general cuando alguien ha tenido dos o más convulsiones.

En un niño de Unique, las convulsiones fueron más evidentes cuando era un bebé. En dos miembros de Unique, los brotes de crecimiento y/o el comienzo de la pubertad han sido asociados con el comienzo o la reaparición de convulsiones. Hay varias formas diferentes de epilepsia. Un miembro de Unique tiene crisis generalizadas (gran mal). Esta es una forma de epilepsia caracterizada por convulsiones tónico-clónicas, que implica dos fases - la fase tónica, en la que el cuerpo se vuelve rígido y la fase clónica, en la que hay sacudidas sin control.

“A los 12 meses, tuvo espasmos infantiles y fue tratada. También sacude la cabeza bruscamente, como un tic o temblor, que se ha reducido desde que ha estado tomando medicamentos” - 6 años

“Ha tenido muchos ataques gran mal. Los ataques focales (convulsiones parciales) han mejorado mucho, pero durante un año ocurrieron diariamente durante todo el día” - 17 años

En los casos más graves, las convulsiones pueden impactar en las actividades diarias, como dormir, aprender, o la capacidad para conducir/trabajar. Un padre comenta que en retrospectiva se dieron cuenta de que se puede vivir una vida normal con la epilepsia, siempre que te adaptes a ella. Medidas para controlar las convulsiones incluyen medicación adecuada, una buena dieta, descanso y dormir lo suficiente.

Un caso en la literatura médica tenía convulsiones mioclónicas generalizadas (una convulsión que se caracteriza por movimientos bruscos) (*Szafrański 2010*).

### ■ Salud general

Los niños y adultos con una micro duplicación 15q13.3 están generalmente sanos y no ven especialistas médicos con regularidad. Algunos son propensos a infecciones de pecho y, en particular, del oído; algunos pueden ver a los médicos especialistas anualmente o con más frecuencia (*van Bon 2009, Unique*).

“ Le sacaron las adenoides y colocaron tubos de ventilación (miringotomía) a los 30 meses. Esto ha disminuido considerablemente el número de infecciones que ha tenido y ha permitido que estas se aclaren más rápidamente ” - 3 años

“ Con dos 2 años de edad había tenido ya seis infecciones del oído. Le colocaron tubos de ventilación a los 2 años para ayudarlo. También visitaba al médico con regularidad para controlar cualquier acumulación de cera. De pequeño hablaba de muy poco a nada, le hicieron pruebas de audición para asegurarse de que no tenía dificultades. A los 5 años llegó a superar sus infecciones recurrentes del oído ” - 13 años

Un miembro de Unique describe una pérdida de audición, que a los 6 años y medio fue tratada sin audífonos.

En la literatura médica, a un niño le hicieron un trasplante de la membrana timpánica en el oído derecho debido a un colesteatoma. Esto es un tipo de quiste cutáneo localizado en el oído medio y el cráneo que provoca una pérdida de audición. (*van Bon 2009*)

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

## Otros problemas médicos

Otros problemas médicos, que pueden o no estar relacionados con la micro duplicación, incluyen:

### ■ Corazón

No hay ningún problema cardíaco en particular que se asocie con la micro duplicación 15q13.3; aunque a muchas personas les han investigado el corazón, la mayoría de estas investigaciones no han revelado ninguna anomalía.

Un miembro de Unique menciona palpitaciones del corazón a los 11 años. Dos miembros tenían un soplo del corazón (oído comúnmente en el latido cardíaco de los niños como un sonido adicional o inusual), en uno de los cuales se resolvió a las seis semanas de edad.

Una persona tiene un defecto septal auricular (DSA), también conocido como un ‘agujero en el corazón’ (*Decipher*). Esto es un defecto cardíaco congénito (presente al nacer) en el cual hay una abertura anormal en la pared divisoria entre las cámaras superiores del corazón. El agujero puede cerrarse por sí solo, poco después de nacer, o ser corregido quirúrgicamente. Un miembro de Unique tiene un determinado tipo de agujero en el corazón llamado un foramen oval permeable (FOP). Necesita descanso, ya que se cansa muy fácilmente y a los 17 años necesita ecocardiogramas con regularidad para ver si se está cerrando.

Otro tipo de defecto de nacimiento que se ha observado, en una persona, es una coartación aórtica, un estrechamiento en parte de la aorta (la mayor arteria que sale del corazón). Esto estaba combinado con el síndrome de corazón izquierdo hipoplástico, en el cual el lado izquierdo del corazón está subdesarrollado (*Szafranski 2010*).

### ■ Cerebro/cabeza

Dos niños tienen quistes cerebrales (colecciones de líquido que pueden producir síntomas con el tiempo; por ejemplo, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, convulsiones, dificultades de equilibrio, etc..) - en un niño el quiste empezó a reducirse a los 11 años. .

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

Un miembro de Unique tiene la cabeza pequeña, menos del 10 por ciento en las tablas de crecimiento a los tres años. Esto va siendo controlado por un pediatra dos veces al año.

## ■ Oftalmología

Tres miembros de Unique llevan gafas - uno las lleva desde los siete años de edad y otra tiene un campo visual sustancialmente reducido, con visión considerablemente afectada en el ojo derecho.

## ¿Cuáles fueron los primeros síntomas?

En algunos adultos que ahora se sabe que tienen la micro duplicación 15q13.3, no han habido características obvias. No tenían idea de que tenían un trastorno cromosómico hasta que se pusieron a prueba para determinar si la micro duplicación de sus hijos había sido heredada (*Unique*).

En niños que nacieron con la micro duplicación y desarrollaron alguna de las características descritas anteriormente, no presentaron ningún signo obvio al nacer. .

La puntuación de Apgar es un sistema de evaluación de la condición física de un recién nacido mediante el control de la frecuencia cardíaca, la respiración, el tono muscular, la respuesta a los estímulos, y el color de la piel. La puntuación de Apgar en la mayoría de casos tuvo un valor alto y el peso de nacimiento cayó dentro del rango normal. Además, la micro duplicación 15q13.3 no suele estar asociada con rasgos faciales particulares o anomalías congénitas que serían evidentes al nacer. Hay una o dos características que se mencionan de vez en cuando como por ejemplo, tres personas tienen hipertelorismo (ojos que están muy separados) y dos tienen microcefalia (cabeza pequeña) (*Szafranski 2010, Decipher, Unique*).

En niños más mayores, retraso del crecimiento, lenguaje, desarrollo y/o convulsiones, pueden ser los primeros indicadores.

Retraso del crecimiento se refiere a un niño cuyo crecimiento es significativamente menor que el de sus pares; una niña fue referida para pruebas genéticas debido a su baja estatura. En individuos afectados, la edad del diagnóstico varía entre 14 meses - 18 años.



## Crecer con una micro duplicación 15q13.3

“En los primeros dos meses llevaba algo de retraso en cada hito del desarrollo. No habló cuando tocaba y empezamos a preocuparnos”- 13 años (diagnosticado a los 10)

## ¿Hay personas con una micro duplicación 15q13.3 que se han desarrollado normalmente y que no tienen dificultades del habla, aprendizaje o salud?

Sí, las hay. La micro duplicación 15q13.3 puede mantenerse en silencio. Algunos padres de niños con la micro duplicación 15q13.3 tienen la misma micro duplicación pero no tienen ninguna característica obvia (*Unique*). El efecto sobre el desarrollo, la salud y el comportamiento de algunos trastornos genéticos varía entre ser apenas perceptible a ser más grave. La razón de esto no está clara, pero parece que otros factores influyen el efecto de tener una micro duplicación 15q13.3. Por ejemplo, otros genes que cada persona tenga, pueden modificar la expresión de genes que están presentes dentro de la micro duplicación 15q13.3.

## Cuál es el pronóstico?

No podemos estar seguros todavía, pero no parece haber ninguna razón para que las personas que están sanas no puedan disfrutar de una vida normal. Unique tiene dos miembros adultos que llevan la duplicación 15q13.3, pero no lo supieron hasta bien entrada la edad adulta. Igualmente, hay personas en la literatura médica que no muestran ningún efecto. Muchos niños con discapacidad de aprendizaje y de desarrollo asociadas con la micro duplicación 15q13.3, no parecen tener problemas de salud importantes.

## La pubertad y la fertilidad

La mayoría de los niños que son miembros de Unique todavía no han pasado por la pubertad. Los miembros adultos, que no muestran ningún efecto de la micro duplicación en el desarrollo/la salud, no reportan haber tenido ningún problema durante la pubertad.

En un miembro de Unique, la pubertad llegó tarde, a los 17 años; problemas de comportamiento y el inicio de la epilepsia fueron asociados con la influencia de los cambios de hormonas.

Tres miembros de Unique, uno de los cuales se ve afectado por la micro duplicación, han tenido hijos. Una de ellas tuvo varios abortos involuntarios, pero no se sabe si esto estuvo relacionado con la micro duplicación, y luego llevó otros bebés a término.



Con su nuevo bebé

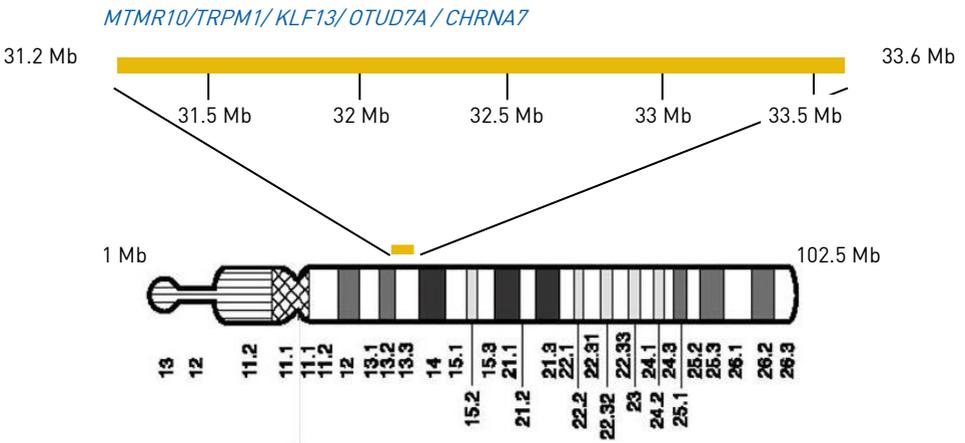
## Investigaciones de 15q13.3 pendientes

El tamaño exacto de la región duplicada de 15q13.3 varía entre aproximadamente 0,5 Mb a 2.5Mb (ver diagrama a continuación), pero es probable que contenga por lo menos seis genes (incluyendo *MTMR10*, *TRPM1*, *KIF13*, *TUD7A* y *CHRNA7*). Se cree que los efectos son causados por la presencia de tres copias de los genes de esta región, en lugar de las dos copias normales. Sin embargo, no está claro cuales genes contribuyen a las características específicas del trastorno.

Ya que algunas personas con la micro duplicación 15q13.3 no presentan signos ni síntomas evidentes, los investigadores creen que otros factores, genéticos o ambientales, también pueden desempeñar un papel.

Por ejemplo, un estudio ha encontrado una posible relación entre la duplicación 15q13.3 420 kb que incluye el gen *CHRNA7* (implicado en el sistema de transmisión entre las células nerviosas del cerebro), THDA y un trastorno de la conducta (un grupo de trastornos que consisten en conducta agresiva, antisocial y desafiante de un grado mucho mayor de lo esperado para la edad del niño) (*Williams 2012*).

Genes localizados en 15q13.3:



Aunque la identificación de los genes responsables de las características observadas en casos de micro duplicación 15q13.3 es interesante, y probablemente guie estudios en el futuro, no puede llevar directamente a mejores tratamientos. Esto tiene mayor relevancia cuando se tienen en cuenta los distintos efectos de una micro duplicación 15q13.3.

## ¿Por qué sucedió esto?

Un análisis de sangre comprobando los cromosomas de ambos padres les permite averiguar cómo se produjo la micro duplicación 15q13.3. Varios miembros de Unique han heredado la micro duplicación de un padre o una madre.

Sin embargo, en algunos casos la micro duplicación ocurrió cuando ambos padres tenían cromosomas normales. Los genetistas llaman a esto '*de novo*', que significa 'nuevo'. Las micro duplicaciones 15q13.3 *de novo* se deben a un cambio que se produjo cuando los espermatozoides/óvulos de los padres se formaron, o posiblemente durante la formación

y reproducción de las primeras células después de que el óvulo y el espermatozoide se unieran.

En cualquier caso, tanto si la micro duplicación es *de novo* o heredada, no hay nada que ustedes, como padres, hicieron para causar la micro duplicación, ni antes ni durante el embarazo. Los padres deben sentirse seguros de que ni un cambio de estilo de vida, ni del medio ambiente ni de la dieta hubiera impedido que esto ocurriera.

## Puede volver a ocurrir?

En familias donde ambos padres se ha comprobado que tienen cromosomas normales, la posibilidad de tener otros hijos con una micro duplicación 15q13.3 no supera la de cualquier otro.

Raramente, ambos padres tienen cromosomas normales mediante un análisis de sangre, pero algunos de sus óvulos o espermatozoides llevan la micro duplicación 15q13.3. Los genetistas llaman a esto 'mosaicismo germinal' y significa que padres cuyos cromosomas son normales cuando su sangre es analizada pueden tener más de un hijo con la duplicación.

Si cualquiera de los padres tiene una micro duplicación 15q13.3, existe un riesgo del 50 por ciento de transmitirla y una probabilidad del 50 por ciento de que cualquier hijo tenga los cromosomas 15 normales. La capacidad de los padres para cuidar de un niño es muy probable que esté relacionada a su propio grado de capacidad de aprendizaje.

Los padres deben tener la oportunidad de ver a un especialista en genética para discutir sus riesgos y su probabilidad específica de recurrencia, y conocer sus opciones para el diagnóstico genético prenatal y pre implantacional (DGP). DGP requiere el uso de la fertilización *in vitro* y la biopsia del embrión; 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 (MVC) y la amniocentesis para probar los cromosomas del bebé. Las pruebas son en general muy precisas, aunque no todas están disponibles en todas partes del mundo.

## 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, Loeyes 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.

Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome.

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.

Structures and molecular mechanisms for common 15q13.3 microduplications involving CHRNA7: benign or pathological?

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

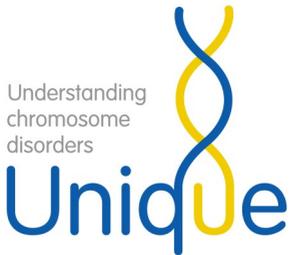
**Williams** NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, Thapar A, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Kent L, Middleton F, Zhang-James Y, Liu L, Meyer J, Nguyen TT, Romanos J, Romanos M, Seitz C, Renner TJ, Walitza S, Warnke A, Palmason H, Buitelaar J, Rommelse N, Vasquez AA, Hawi Z, Langley K, 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. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry*. 2012 Feb;169(2):195-204.

## Hermanos con una micro duplicación 15q 13.3



**Notas:**

## Ayuda e Información



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

Unique es una organización benéfica sin financiación del gobierno, existente en su totalidad de las donaciones y subvenciones. Si usted es capaz de apoyar nuestro trabajo de alguna manera, aunque sea pequeña, por favor haga una donación a través de nuestro sitio web en

[www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp](http://www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp)

Por favor, ayúdanos a ayudarte!

Este folleto no es un sustituto de consejo médico personal. Las familias deben consultar a un médico en todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, la gestión y la salud. La información se cree ser la mejor disponible en el momento de su publicación. Fue compilado por Unique y revisado por el Dr. Bregje van Bon, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Países Bajos y el Dr. Nigel Williams, Escuela de Medicina de la Universidad de Cardiff, Reino Unido.

2013 Versión 1 (CW)

Traducido por Salome Glazebrook

Copyright © Unique 2015