

# Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de cinco casos caracterizados por *microarrays* de polimorfismos de nucleótido único

*Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of five cases characterized by means of single nucleotide polymorphism microarrays*

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi<sup>a</sup>, Dra. Raquel Blanco Lago<sup>b</sup>, Lic. Pilar Barruz Galián<sup>c</sup>, Dr. Pablo Lapunzina Badía<sup>c,d</sup>, Lic. Dianora Araque<sup>a</sup>, Prof. Gloria Da Silva<sup>a</sup>, Prof. María A. Lacruz-Rengel<sup>c</sup>, Prof. Andrea Avendaño<sup>a</sup> y Dr. Julián Nevado Blanco<sup>c,d</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una entidad polimalformativa debida a la microdelección en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), el cual produce una serie de manifestaciones clínicas, que pueden variar dependiendo del tipo y tamaño del defecto genético en este síndrome de genes contiguos. Se presentan cinco pacientes, tres de ellos de sexo femenino, todos con los hallazgos clínicos primordiales, con rasgo facial característico de “apariencia en casco de guerrero griego”, retraso en el crecimiento y del desarrollo psicomotor. Además de la delección parcial en la región distal del brazo corto del cromosoma 4, en dos pacientes, se encontraron alteraciones genéticas adicionales, mediante el uso de *microarrays* de polimorfismos de nucleótido único. Se resaltan las características clínicas del síndrome de Wolf-Hirschhorn con la finalidad de orientar el diagnóstico, brindar una atención médica interdisciplinaria y, a través de su confirmación, brindar un adecuado asesoramiento genético familiar.

**Palabras clave:** síndrome de Wolf-Hirschhorn, análisis por micromatrices, grupo de salud interdisciplinario.

## ABSTRACT

Wolf-Hirschhorn syndrome is a polymalformative entity due to the microdeletion in the distal region of the short arm of chromosome 4 (4p16.3), which produces a series of clinical manifestations that can vary depending on the type and size of the genetic defect in this contiguous gene syndrome. Five patients are presented, three of them female, all with the primary clinical findings, characterized by “Greek warrior helmet appearance” facial feature, growth retardation and psychomotor development delay. In addition to the partial deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4, two additional genetic alterations were found in two patients, through the use of single nucleotide polymorphism arrays. The clinical characteristics of Wolf-Hirschhorn syndrome are highlighted in order to guide the diagnosis, provide interdisciplinary medical care and, through its confirmation, provide adequate family genetic counseling.

**Key words:** Wolf-Hirschhorn syndrome, microarray analysis, interdisciplinary health team.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e406>

**Cómo citar:** Cammarata-Scalisi F, Blanco Lago R, Barruz Galián P, Lapunzina Badía P, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de cinco casos caracterizados por *microarrays* de polimorfismos de nucleótido único. Arch Argent Pediatr 2019;117(4):e406-e412.

- Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
- Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
- Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) e Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdIPaz), Madrid, España.
- Centro de Investigación Biomédica en RED de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España.
- Servicio de Neuropediatría, Departamento de Puericultura y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

## Correspondencia:

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi:  
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-7-2018

Aceptado: 14-2-2019

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH, OMIM #194190) es una entidad polimalformativa, también conocido como 4p-,<sup>1</sup> debido a la microdelección en la región distal del brazo corto del cromosoma 4, específicamente, en 4p16.3.<sup>1-4</sup> La mayoría de estas delecciones ocurre como eventos *de novo* en el 85 % y el resto como translocaciones desequilibradas en dicha zona.<sup>2</sup> Esto trae como consecuencia una serie de manifestaciones clínicas, dependiendo del tipo y del tamaño del defecto genético presentado (síndrome de genes contiguos).<sup>1</sup>

Fue descrito por primera vez en 1961 por Cooper y Hirschhorn; posteriormente, en 1965, por Wolf et al., y Hirschhorn et al.<sup>3,5</sup> Tiene una incidencia estimada de 1 en 20 000-

50 000 nacimientos,<sup>1,2,4,5</sup> con una proporción de sexo femenino-masculino de 2 : 1.<sup>2,5</sup> Presenta un fenotipo determinante (facies en casco de guerrero griego),<sup>1,6</sup> caracterizado por puente nasal amplio que se extiende a la región frontal,<sup>5</sup> cejas arqueadas,<sup>6</sup> hipertelorismo, *filtrum* corto y micrognatia.<sup>5,6</sup> Ocurre con retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, así como del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia,<sup>1,2,4,6</sup> hipotonía generalizada,<sup>2</sup> dificultad en la alimentación,<sup>5</sup> microcefalia,<sup>6</sup> alteraciones en el pabellón auricular, defectos en la línea media, como labio y paladar hendido,<sup>6</sup> y anomalías dentales.<sup>5</sup> Además, se describen deficiencias sensoriales,<sup>1</sup> cardiopatía congénita,<sup>1,4,5</sup> alteraciones esqueléticas<sup>5,6</sup> y genitourinarias.<sup>1,5</sup>

La confirmación diagnóstica se realiza mediante el cariotipo (véase el anexo), la hibridación fluorescente *in situ*, aplicando una sonda específica para la región crítica del SWH,

la *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) y, más recientemente, *microarrays* (véase el anexo), ya sean de hibridación genómica comparada o *arrays* de polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*; SNP, por sus siglas en inglés).<sup>1,5</sup> Estas tres últimas técnicas presentan una sensibilidad del 95-99 %. No obstante, los *microarrays* ofrecen una información más completa y permiten la detección de otras pérdidas o ganancias de material genético en regiones cromosómicas distintas, que puede ser frecuente en estos pacientes.<sup>1</sup> De hecho, los *microarrays* (*Chromosomal Microarray Analysis*) son un ensayo clínico con un alto valor diagnóstico para pacientes con discapacidad intelectual, malformaciones congénitas o trastornos del espectro autista. Esta metodología se ha convertido en un test de primer nivel diagnóstico para este grupo de pacientes, avalado por diferentes guías internacionales.<sup>8-10</sup>

FIGURA 1. Se muestra la típica facies en casco de guerrero griego, caracterizado por puente nasal amplio que se extiende a la región frontal, y se presenta en todos los casos, al igual que la micrognatia. Caso B y D: se evidencian cejas arqueadas; caso A, B y C: *filtrum* corto. El caso A corresponde al caso 1; el B, al caso 2; el C, al caso 3, y el D, al caso 4

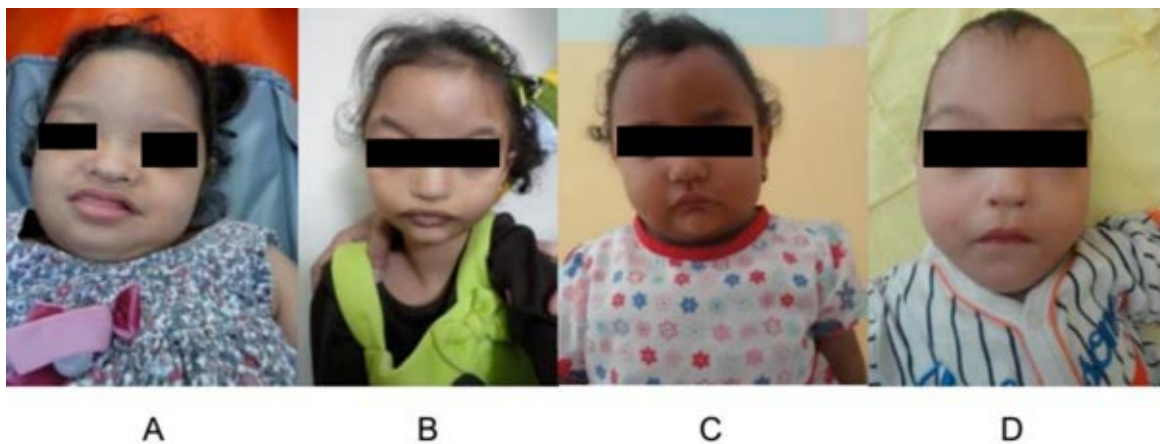


TABLA 1. Características craneofaciales encontradas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4**	Caso 5
Microcefalia (percentil < 3)	+	+	+	+	+
Circunferencia craneana	38,7 cm	43,4 cm	43 cm	39 cm	43,9 cm
Frente amplia	+	+	+	-	-
Frente prominente	+	+	+	+	+
Cejas arqueadas	-	+	-	+	+
Hipertelorismo	+	+	+	-	+
Puente nasal ancho y plano	+	+	+	+	+
<i>Filtrum</i> corto	+	+	+	-	+
Paladar hendido	+	-	-	+	+
Micrognatia	-	+	+	+	+
Alteración en el pabellón auricular	-	+	-	+	+

\* Labio y paladar hendido.

\*\* Hoyuelos preauriculares bilaterales y en el cuello del lado derecho.

En este trabajo, se presenta una serie de cinco casos del SWH en el suroccidente de Venezuela con el objeto de describir las características clínicas y los hallazgos de estudios citogenéticos y de *microarrays*, y se resalta la evaluación médica interdisciplinaria y el asesoramiento genético familiar.

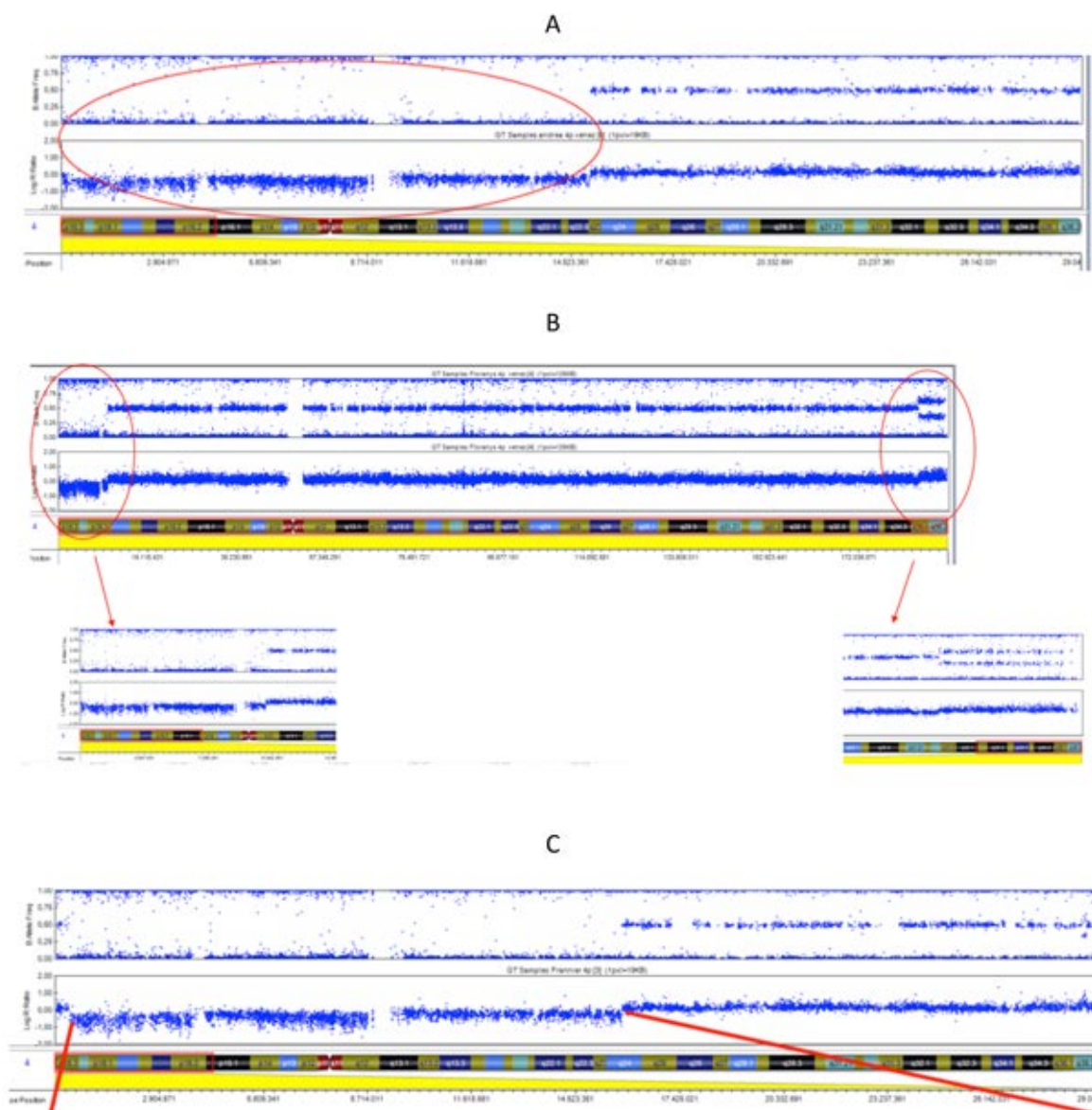
### DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Se estudiaron cinco pacientes, tres de sexo femenino, procedentes de diferentes localidades de tres estados del suroccidente

de Venezuela, Barinas, Mérida y Zulia (sur del lago de Maracaibo). En ningún caso, se presentó el antecedente de consanguinidad parental y cada paciente correspondió con un caso único en su familia, es decir, no se presentaron antecedentes similares a este en la familia de ambos progenitores.

Todos los pacientes fueron, inicialmente, evaluados por el Servicio de Neuropediatria con edades de ingreso que oscilaron entre los 7 y los 22 meses de edad, donde eran referidos a la Unidad de Genética Médica de la

FIGURA 2. Resultados de los estudios de *microarrays*. A corresponde al caso 1, con *deleción terminal*; B, al caso 2, en el cual se evidencia *alteración genética adicional en el brazo largo del cromosoma 4*, y C, al caso 4, en el que se muestra la *deleción intersticial*



Universidad de Los Andes para su evaluación interdisciplinaria. Los hallazgos clínicos para el inicio de la evaluación fueron, en todos los casos, dismorfia facial, retraso del desarrollo psicomotor y pondoestatural. En cuatro casos, los niños fueron producto de primera gesta, cuyas edades maternas oscilaron entre 20 y 34 años de edad al momento de la concepción y, en un caso, fue tercera gesta con edad de 33 años. El diagnóstico prenatal de retraso del crecimiento intrauterino se presentó en dos casos (casos 3 y 4).

Nacieron por cesárea cuatro de los casos y dos de ellos fueron pretérmino. Presentaron microcefalia al momento de nacer todos, excepto el caso 4. Igualmente, todos tuvieron peso y talla al nacer por debajo de 2 en el puntaje de desviación estándar, excepto el caso 3, que fue el único que no ameritó hospitalización en el período neonatal precoz.

En la *Figura 1*, se muestran las características clínicas faciales, que son descritas en la *Tabla 1*. En la *Tabla 2*, se resumen los hallazgos clínicos frecuentes, en los pacientes estudiados.

Según la técnica alcanzada, los estudios citogenéticos de los casos 1-4 fueron normales; no se pudo visualizar ninguna alteración. Por su parte, en el caso 5, el estudio arrojó el diagnóstico de SWH en mosaico 46,XY,4p-[34]/46,XY[6] (40 metafases estudiadas). En la *Tabla 3*, se muestran los resultados de los estudios de *microarrays* y, en la *Figura 2*, se ilustran algunos de los *microarrays* en estos pacientes.

## DISCUSIÓN

El SWH es una entidad infrecuente resultante de la pérdida parcial de la porción distal del brazo corto del cromosoma 4.<sup>11,12</sup> Todos los pacientes estudiados mostraron por completo los hallazgos clínicos primordiales y la única manifestación frecuente en la totalidad de los pacientes fueron las infecciones recurrentes, como se exhibe en la *Tabla 1*. Entre los rasgos faciales exhibidos, como ya se hizo referencia, presentaron en conjunto el típico aspecto de casco de guerrero griego.<sup>5,6,12-14</sup> La presencia de estos hallazgos debe orientar el diagnóstico, por lo cual debe iniciarse un estudio interdisciplinario de las diversas anomalías que forman parte del espectro clínico de la entidad.

Por su parte, las convulsiones asociadas al SWH ocurren, generalmente, entre los 3 y los 23 meses de edad; sin embargo, existen algunos informes de convulsiones neonatales.<sup>4</sup> En todos los casos expuestos en este estudio, se presentaron entre los 7 y los 8 meses de edad. Solo en dos casos, las crisis se han asociado a fiebre y el tipo más frecuente fueron las crisis generalizadas tónicas en dos casos. Cuatro de estos pacientes requirieron el uso de dos o más fármacos para el control de las convulsiones; sin embargo, estas fueron recurrentes. Tres pacientes han presentado diversos estatus epilépticos; dos ellos han requerido atención en Cuidados Intensivos Pediátricos.

Otra característica que puede estar presente en el SWH es la dificultad en la alimentación,<sup>14</sup> que

TABLA 2. Manifestaciones clínicas descritas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn<sup>1</sup>

Hallazgo	%	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Clínica primordial						
Rasgo facial característico	100	+	+	+	+	+
RCIU/retraso en el crecimiento	80-100	+	+	+	+	+
Retraso del desarrollo psicomotor	100	+	+	+	+	+
Epilepsia (inicio-meses)	70-100	+(8 m.)*	+(8 m.)**	+(8 m.)***	+(7 m.)*	+(7 m.)****
Manifestaciones frecuentes						
Alteraciones visuales	30-60	+	-	-	+	+
Alteraciones auditivas	50-60	NP	NP	-	-	NP
Cardiopatía congénita	50	+	+	-	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>
Alteraciones genitourinarias	33-60	-	+ <sup>b</sup>	+ <sup>c</sup>	+ <sup>d</sup>	+ <sup>e</sup>
Alteraciones esqueléticas	20-60	+ <sup>f,g</sup>	+ <sup>h</sup>	+ <sup>f</sup>	+ <sup>f</sup>	-
Infecciones recurrentes	30-60	+	+	+	+	+
Otros						
Hipotonía	-	-	+	+	+	+
Malformaciones en el sistema nervioso central	80	80	+	+	-	++

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; NP: no precisado; % es la frecuencia del hallazgo encontrado en la referencia 1;

\* Crisis generalizadas tónicas; \*\* Crisis de ausencia atípica; \*\*\* Crisis mioclónica/clónica generalizada;

\*\*\*\* Crisis tónico-clónica generalizada; <sup>a</sup> Repercusión hemodinámica; <sup>b</sup> Hipoplasia renal; <sup>c</sup> Microlitiasis renal izquierda;

<sup>d</sup> Criptorquidia bilateral; <sup>e</sup> Hipospadía; <sup>f</sup> Braquidactilia; <sup>g</sup> Pie equino bilateral; <sup>h</sup> Escoliosis.

puede repercutir en su desarrollo pondoestatural. Además, las cardiopatías congénitas pueden estar presentes en el 50 % e incluyen defectos septales, estenosis pulmonar y *ductus* arterioso permeable.<sup>2</sup> Cuatro de los pacientes presentan cardiopatía congénita, todos con comunicación interauricular con gravedad variable, en dos casos, aislados y, en los otros dos casos, asociados a estenosis pulmonar. Los dos casos con repercusión hemodinámica fueron los pacientes de sexo masculino. A nivel renal, en un caso, se evidenció hipoplasia renal bilateral y, en otro, microlitiasis izquierda, ambos de sexo femenino; a nivel genital, en un caso, se presentó criptorquidia bilateral y, en el otro, hipospadia.

El SWH se encuentra asociado con una alta tasa de mortalidad, aproximadamente, del 30 % en los dos primeros años de vida. Las causas más comunes de muerte son infecciones del tracto respiratorio inferior y las complicaciones producidas por las cardiopatías congénitas.<sup>2,11</sup> Todos los pacientes de esta serie de casos se encuentran vivos al momento de escribir este informe, a pesar de las diversas complicaciones descritas.

La región crítica del SWH incluye tres genes candidatos, *WHSC1* (OMIM #602952), *WHSC2* (OMIM #606026) y *LETM1* (OMIM #604407). Los pacientes con una microdeleción en 4p16.3 menor 5 Mb son poco frecuentes y representan menos del 3 % de los casos.<sup>14</sup> Dos de los casos acá expuestos mostraron este tipo de alteración (2 y 3) y, en los casos 2 y 5, se encontró otro tipo de alteración estructural (Tabla 2). Como se mencionó, los estudios de *microarrays* permiten la detección de

otras alteraciones de material genético en regiones cromosómicas distintas, evento que puede ser muy frecuente en este síndrome (alrededor del 40-45 %).<sup>1</sup> El estudio de este grupo de pacientes fue iniciado por citogenética convencional por bandas G, a pesar de la clínica presentada; solo el caso 5 presentó alteración distintiva para el SWH. Es por ello por lo que se emplearon *microarrays*, que, además de confirmar el diagnóstico, como ya se hizo referencia, podían describir otras alteraciones estructurales.

El caso 3 presentó la alteración estructural más pequeña y aislada, y, aunque mostró todos los hallazgos clínicos primordiales, no hubo alteraciones visuales, auditivas y cardiopatía congénita, además de ser el único que realizaba marcha.

Se presenta una serie de cinco casos de SWH y se resaltan sus características clínicas, ya que, a través de estas, se puede orientar el diagnóstico inicial, con el objeto de brindar una atención médica interdisciplinaria que pueda evaluar las diferentes alteraciones, así como las complicaciones que pueden exhibir y brindarle el adecuado tratamiento médico, terapéutico o quirúrgico. El diagnóstico debe ser confirmado a través de las técnicas disponibles ya mencionadas, y, con el posterior estudio a los progenitores, se podrá brindar el adecuado asesoramiento genético familiar. ■

Agradecemos a la Asociación Española de Síndrome de Wolf-Hirschhorn (AESWH) y en especial a Doña Natalia Graña. El soporte para los estudios de *microarrays* de SNPs

TABLA 3. Listado de reordenamientos genómicos encontrados en los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

Casos	Deleción 4p Tamaño (Mb) Fórmula	Alteraciones adicionales Tamaño (Mb) Fórmula
Caso 1	15,08 arr (GRCh37) 4p16.3 - p15.32 (49450 - 15079533) x 1	-
Caso 2	3,76 arr (GRCh37) 4p16.3 (49450 - 3765977) x 1	Trisomía 4q de 6,09 4q35.1-q35.2 (184876413 - 190963766) x 3
Caso 3	3,76 arr (GRCh37) 4p16.3 (49450 - 3767394) x 1	-
Caso 4	15,40* arr (GRCh37) 4p16.3 - p15.32 (410015 - 15814814) x 1	-
Caso 5	7,58 arr (GRCh37) 4p16.3 - p16.1 (49450 - 7586924) x 1	Trisomía 10q de 0,24 10q26.3 (135234580 - 135477883) x 3

\* Deleción intersticial.

proceden del convenio firmado entre la AESWH y el INGEMM (a través de la FIBHULP; PI-2734; PI Dres. Lapunzima y Nevado) y Fondo de Investigaciones Sanitarias ISCIII, PI FIS 18/1433 IP Dr. Nevado).

A la Licenciada Rosalía Gumina F., directora de la Biblioteca del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes.

## REFERENCIAS

1. Blanco-Lago R, Malaga-Dieguez I, Granizo-Martínez JJ, Carrera-García L, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de una cohorte española de 51 casos y revisión de la literatura. *Rev Neurol*. 2017; 64(9):393-400.
2. Gamble JF, Kurian DJ, Udani AG, Greene NH. Airway management in a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Case Rep Pediatr*. 2016; 2016:7070125.
3. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015; 169(3):216-23.
4. Go H, Haneda K, Maeda H, Ogasawara K, et al. Early postnatal seizures in a neonate with Wolf-Hirschhorn syndrome. *AJP Rep*. 2016; 6(4):e427-9.
5. Ho KS, South ST, Lortz A, Hensel CH, et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet*. 2016; 53(4):256-63.
6. Rutherford EL, Lowery LA. Exploring the developmental mechanisms underlying Wolf-Hirschhorn Syndrome: Evidence for defects in neural crest cell migration. *Dev Biol*. 2016; 420(1):1-10.
7. Solari AJ. Cariotipo humano y cromosomopatía. En: Solari AJ. *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina*. 4.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011. Págs.423-56.
8. Vermeesch JR, Fiegler H, De Leeuw N, Szuhai K, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15(11):1105-14.
9. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010; 86(5):749-64.
10. Cigudosa García JC, Lapunzina Badía P. Consenso para la implementación de arrays (CGH y SNP-arrays) en la Genética Clínica. 2012. [Consulta: 15 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/158/juan\\_c\\_cigudosa\\_pablo\\_lapunzina\\_coords\\_consenso\\_para\\_la\\_implementacion\\_de\\_los\\_arrays\\_cgh\\_y\\_snp\\_arrays\\_en\\_la\\_genetica\\_clinica](https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/158/juan_c_cigudosa_pablo_lapunzina_coords_consenso_para_la_implementacion_de_los_arrays_cgh_y_snp_arrays_en_la_genetica_clinica).
11. Tsukamoto M, Yamanaka H, Yokoyama T. Anesthetic considerations for a pediatric patient with Wolf-Hirschhorn syndrome: a case report. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017; 17(3):231-3.
12. Deeb A. Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis in a Child with Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Case Rep Endocrinol*. 2017; 2017:3892467.
13. Cammarata-Scalisi F, Callea M, Araque D, Lacruz-Rengel M, et al. Características clínicas y citogenéticas en el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos. *Avan Biomed*. 2015; 4(2):48-55.
14. Chen CP, Chen CY, Chern SR, Wu PS, et al. Prenatal diagnosis of a 1.6-Mb 4p16.3 interstitial microdeletion encompassing *FGFR1* and *TACC3* associated with bilateral cleft lip and palate of Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphism and short long bones. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56(6):821-6.

## ANEXO

### Estudio citogenético convencional

Se utilizaron linfocitos de sangre periférica, a la cual se le agregó solución de heparina a razón de 500 UI, como anticoagulante. La muestra se sembró en un frasco de cultivo RPMI 1640 y se agregó fitohemaglutinina como mitógeno. Los cultivos permanecieron 72 horas en estufa a 37 °C. Después de este tiempo, se agregó colchicina para detener la mitosis en metafase. Posteriormente, se sometieron las células a un “choque hipotónico” con CIK 0,075 M. Los preparados se realizaron con fijador (3 : 1 de etanol/ácido acético) y luego se goteó la suspensión celular sobre un portaobjetos y se secó al aire. Se utilizó tripsina y el colorante de Giemsa para obtener el patrón de bandeo G, utilizado como estándar.<sup>7</sup> Se analizaron 50 metafases por paciente.

### Microarrays de polimorfismos de nucleótido único de alta densidad

Las muestras de ácido desoxirribonucleico (ADN) han sido extraídas a partir de sangre depositada en la tarjeta The Perkin Elmer Spot Saver RUO Card #226-1005 utilizando Masterpure de Epicentre (Illumina, San Diego, CA, USA). Estas muestras se cuantificaron usando PicoGreen (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA). El estudio genético se desarrolló por *microarrays* de SNP en cada paciente (CytoSNP 850K Infinium BeadChip, de 850 000 sondas de Illumina, San Diego, USA), de acuerdo con las especificaciones del fabricante, y se indicó la localización cromosómica, el tamaño de la deleción y el tipo de alteración genética presente: deleción aislada, asociada a duplicación u otros reordenamientos complejos presentes. Los datos de la imagen se analizaron usando la herramienta Chromosome Viewer contenida en Genome Studio (Illumina, San Diego, CA, USA). Todas las posiciones genómicas se basaron en NCBI Build 37 (dbSNP versión 130).

En los casos con reordenamientos adicionales terminales, estos fueron validados mediante *multiplex ligation-dependent probe amplification*, siguiendo las especificaciones del fabricante (kit SALSA: p264; con 10 sondas que cubrían 5,1 Mb del telómero del brazo largo del cromosoma 4 y el p286; con 13 sondas que cubrían 5,6 Mb del telómero del brazo largo del cromosoma 10, MRC-Holland, The Netherlands). Adicionalmente, el caso con reordenamiento intersticial fue validado mediante el kit SALSA p358, que contenía 17 sondas que cubrían 3 Mb en el telómero del brazo corto del cromosoma 4).