

Caracterización molecular y descripción fenotípica de dos casos con aberraciones cromosómicas recíprocas en la región de los síndromes de microdelección/microduplicación 3q29

Inés Quintela, Francisco Barros-Angueira, Laura Pérez-Gay, David Dacruz, Manuel Castro-Gago, Ángel Carracedo, Jesús Eirís-Puñal

Introducción. Los síndromes de microdelección y microduplicación 3q29 se caracterizan por una marcada heterogeneidad fenotípica, y el retraso del desarrollo y la discapacidad intelectual de grado leve-moderado son las manifestaciones clínicas más frecuentes.

Casos clínicos. Dos pacientes con aberraciones cromosómicas recíprocas en la región 3q29. La paciente con la microdelección 3q29 presenta dificultades de aprendizaje, microcefalia límite, dismorfismo facial leve, déficit atencional e impulsividad, y rasgos ansiosos y obsesivos. El paciente con la microduplicación 3q29 recíproca presenta dificultades de aprendizaje, dismorfismo facial leve y un perfil conductual disruptivo no asociado previamente con esta duplicación.

Conclusión. Se comparan los fenotipos de estos pacientes y se revisa la bibliografía de pacientes pediátricos con microdelecciones y microduplicaciones 3q29.

Palabras clave. Discapacidad intelectual. Síndrome de microdelección 3q29. Síndrome de microduplicación 3q29. SNP. Trastorno negativista desafiante. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

Introducción

El síndrome de microdelección 3q29 (OMIM 609425) se caracteriza por una marcada heterogeneidad fenotípica, si bien la mayoría de los pacientes presenta discapacidad intelectual o retraso del desarrollo leve-moderado y dismorfismo facial leve [1-10]. Otros fenotipos incluyen autismo o rasgos autistas, trastornos psiquiátricos [2,7-12] y anomalías congénitas [6,13-15]. También se han descrito pacientes [11-13] y padres portadores [4,5,13,14] con capacidad intelectual normal. El tamaño de la microdelección 3q29 es variable, aunque las alteraciones típicas se sitúan en 1,61 Mb [2-14,16,17]. La presencia de duplicaciones segmentarias adyacentes a los puntos de rotura de las deleciones típicas sugiere que el mecanismo de formación de estas variantes en el número de copias es la recombinación homóloga no alélica [2,4,10,13]. Así, se han identificado individuos con el síndrome de la microduplicación 3q29 recíproca (OMIM 611936) [4,18-21], caracterizado por un fenotipo variable, y la discapacidad intelectual leve a moderada es la manifestación clínica más frecuente [4,18,19,21].

Los ADN de los dos pacientes y de la madre del caso 1 se obtuvieron de sangre periférica y se geno-

tiparon con el panel de SNP Affymetrix CytoScan High-Density (Affymetrix, Santa Clara, CA). La muestra paterna del caso 1 y la de los padres del caso 2 no estuvieron disponibles. El análisis del número de copias se realizó utilizando la versión 3.0 del programa Chromosome Analysis Suite (Affymetrix, Santa Clara, CA), y los resultados se presentan en la versión del genoma humano hg19 (Figura).

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 13 años, segunda hija de padres sanos y no consanguíneos y evaluada por primera vez en la consulta de neurología pediátrica a los 8 años por sospecha de posible discapacidad intelectual. Nació tras gestación a término, con oligoamnios y mediante cesárea por presentación podálica. Pesó 2.700 g, y el período neonatal y el cribado metabólico fueron normales. Presentó varios episodios convulsivos a los 5 meses, en el marco de un episodio febril coincidente con varicela. Se menciona en su desarrollo la presentación de episodios de cefalea de naturaleza migrañosa, y de enuresis y encopresis.

King Abdulaziz University; Center of Excellence in Genomic Medicine Research; Jeddah, Arabia Saudí (A. Carracedo). Grupo de Medicina Xenómica; Universidade de Santiago de Compostela; Centro Nacional de Genotipado, Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos, Instituto de Salud Carlos III, CeGen-PRB2-ISCIII (I. Quintela, F. Barros-Angueira, A. Carracedo). Grupo de Medicina Xenómica-USC; CIBERER; Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-SERGAS (A. Carracedo). Departamento de Pediatría; Unidad de Neurología Pediátrica; Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (L. Pérez-Gay, D. Dacruz, M. Castro-Gago, J. Eirís-Puñal). Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correspondencia:

Dr. Jesús Eirís Puñal. Unidad de Neurología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Edif. Consultas Externas, planta 1. Hospital Clínico Universitario. Travesía da Choupana, s/n. E-15706 Santiago de Compostela (A Coruña).

E-mail:

jesus.eiris.punal@sergas.es

Financiación:

Los servicios de genotipado fueron proporcionados por el CeGen-PRB2-ISCIII.

Aceptado tras revisión externa:

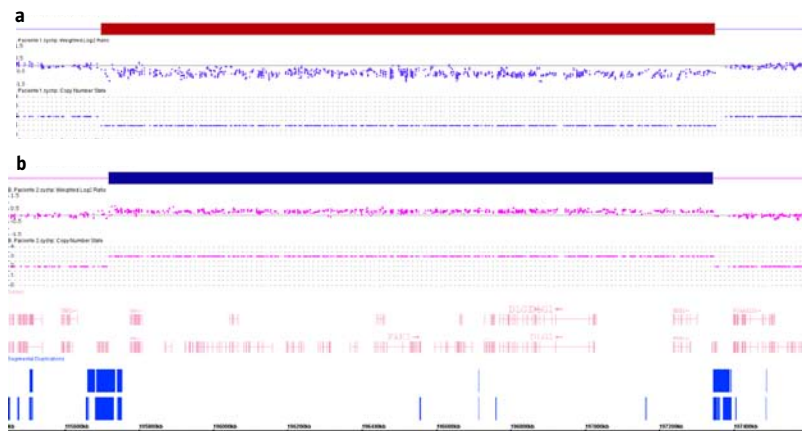
07.04.15.

Cómo citar este artículo:

Quintela I, Barros-Angueira F, Pérez-Gay L, Dacruz D, Castro-Gago M, Carracedo A, et al. Caracterización molecular y descripción fenotípica de dos casos con aberraciones cromosómicas recíprocas en la región de los síndromes de microdelección/microduplicación 3q29. Rev Neurol 2015; 61: 255-60.

© 2015 Revista de Neurología

Figura. a) Imagen de la deleción 3q29 (3:195.690.227-197.356.334 pb; hg19) en el caso 1; b) Imagen de la duplicación 3q29 (3:195.718.745-197.344.176 pb; hg19) en el caso 2.



Presentó un retraso en su desarrollo psicomotriz. Deambuló a los 18 meses y no emitió sus primeras palabras hasta los 3 años. Presentó alteraciones en su motricidad, con torpeza, caídas frecuentes y dificultades en la relación con sus iguales, a pesar de mostrar interés en establecer contactos sociales. Actualmente es consciente de que no genera simpatías y de que la insultan y rechazan, lo que condiciona una tendencia al aislamiento y a actividades solitarias. Reacciona con agresividad física y verbal ante situaciones de frustración. Es muy susceptible, inquieta e inatenta. Su capacidad de atención sostenida es muy baja, la presentación de sus trabajos escolares es muy descuidada y tiene dificultades en el aprendizaje. Repitió un curso académico y precisa intervención pedagógica escolar y extraescolar. Tiene dificultades manipulativas, disortografía y dificultades específicas para el cálculo matemático. Recibe tratamiento satisfactorio con metilfenidato para paliar su trastorno atencional e impulsividad. Es muy ansiosa, con fobia específica a los perros y a las alturas, y se siente agobiada en ambientes multitudinarios, llegando a reaccionar con conductas de huida y bloqueo.

En la exploración física destacan facies alargada, perfil craneofacial ovalado, órbitas profundas, hendiduras palpebrales grandes, leve oblicuidad antimongoloide, pirámide nasal grande y prominente, *filtrum* corto, labio superior fino, incisivos grandes y separados, malposición dentaria, paladar ojival y microrretrognatia. Hábito corporal alargado con manos grandes y dedos finos. Peso: 42 kg (p10-25); ta-

lla: 154 cm (p50); perímetro craneal: 51,8 cm (-2 DE). Fueron normales el perfil de hemograma y bioquímica convencionales, el perfil hormonal tiroideo, los aminoácidos en sangre y orina, las acilcarnitinas en sangre, la resonancia magnética cerebral, el electroencefalograma, la exploración oftalmológica, la ecografía abdominal, la exploración cardiológica y el cariotipo.

Una valoración inicial a los 9 años detectó un desfase de tres años entre su edad cronológica y su edad mental. La valoración de su capacidad intelectual mediante la escala de inteligencia de Wechsler para niños, cuarta edición (WISC-IV), a los 13 años mostró los siguientes resultados: cociente intelectual total, 101; comprensión verbal, 114; razonamiento perceptivo, 100; memoria de trabajo, 99, y velocidad de procesamiento, 91.

El análisis de variantes en el número de copias objetivó una deleción heterocigota de 1,67 Mb en el cromosoma 3q29 (3:195.690.227-197.356.334 pb; hg19) (Figura, a) que abarca 25 genes (*SDHAP1*, *TFRC*, *LOC401109*, *ZDHHC19*, *OSTalpha*, *PCYT1A*, *TCTEX1D2*, *TM4SF19*, *UBXN7*, *RNF168*, *C3orf43*, *WDR53*, *FBXO45*, *LRRC33*, *C3orf34*, *PIGX*, *PAK2*, *SENP5*, *NCBP2*, *LOC152217*, *PIGZ*, *MFI2*, *DLG1*, *BDH1* y *LOC220729*). Se descartó la deleción en la madre, pero el patrón de herencia no pudo completarse al no estar disponible la muestra paterna.

Caso 2

Varón de 10 años evaluado por primera vez a los 4 años por comportamiento muy inquieto y conductas disruptivas. Nació tras una gestación a término, mal controlada y mediante parto instrumentalizado con ventosa. Preciso reanimación profunda por sufrimiento perinatal; su Apgar fue de 2 y 5 al minuto 1 y 5, respectivamente. Se detectó una hidronefrosis bilateral masiva que precisó nefrostomía percutánea bilateral a las 24 horas de vida, y una pieloplastia izquierda y derecha a los 1 y 1,5 meses de vida, respectivamente. A los 13 meses se realizó una nefrectomía derecha. Durante su primer año se crió en un ambiente deficientemente estructurado y con un bajo nivel de estimulación, y hasta los 3 años permaneció en una institución de acogida. No se dispone de detalles concretos sobre su desarrollo psicomotor. Fue adoptado a los 3 años, edad a la que mostraba una gran inquietud motriz y comprendía bien las instrucciones, pero hablaba muy rápido y con muchas dislalias, con un lenguaje poco comprensible. En su primera evaluación se alertaba por un comportamiento extremadamente inquieto, dificultades para relacionarse con sus com-

pañeros, tendencia a conductas disruptivas, como protestar, desobedecer instrucciones y pegar, pellizcar o morder como método de resolución de conflictos o para efectuar demandas. Exploraba de forma desorganizada su entorno, cambiaba continuamente de actividad, hablaba de forma constante sin adecuación al contexto y exhibía conductas de negativismo y desafío a la autoridad del adulto. Mostraba una facies alargada con dorso nasal ancho, estrechamiento bifrontal y redundancia periorbitaria. Su peso se situaba en p40; su talla, en p97, y su perímetro craneal, en p30. Una valoración mediante la escala de Batelle [22] mostró un desarrollo por debajo del esperable para su edad en todas las habilidades evolutivas, con mayor afectación en las áreas de coordinación motriz fina y gruesa, atención, percepción visual, colaboración y rol social. A los 4,5 años se inició tratamiento con metilfenidato, que, de forma evolutiva, recibió en diferentes dosis y formulaciones, y terminó por retirarse al no conseguirse una eficacia significativa y por aumentar su irascibilidad. Del mismo modo, un tratamiento transitorio con risperidona, aripiprazol y atomoxetina fue considerado poco eficaz por su familia. Persistieron las conductas disruptivas relevantes y un importante deterioro en su aprendizaje a pesar de la aplicación de técnicas psicoeducativas regladas, apoyos escolares e intervenciones pedagógicas específicas. Cumplía los criterios de trastorno por déficit de atención/hiperactividad combinado y de trastorno negativista desafiante, y la hostilidad, los comportamientos agresivos y los ataques de ira fueron los principales problemas percibidos. Desde los 9 años, se aprecia una mejoría relevante en su conducta y aprovechamiento escolar tras la administración de clonidina. A pesar de ello, sigue sin poder centrarse de forma apropiada en las actividades que exigen un esfuerzo intelectual mantenido. Su cociente intelectual total valorado mediante la WISC-IV a los 9 años es de 70.

A los 10 años, destaca un perfil craneofacial alargado y rectangular, frente estrecha, hendiduras palpebrales estrechas, puente nasal recto, *filtrum* prominente y paladar muy ojival. Se muestra empático y colaborador, aunque cambia con mucha rapidez de foco atencional; lee a nivel silábico y habla rápido, aunque estructura bien la conversación. Entre las exploraciones complementarias se señala la normalidad del perfil bioquímico y hemograma convencionales, función tiroidea, aminoácidos en sangre y orina, resonancia magnética cerebral, evaluación cardiológica, serie ósea completa, exploración oftalmológica y cribado de síndrome X frágil.

Tabla I. Rasgos clínicos de la microdelección 3q29 del caso 1 y de pacientes de la bibliografía ($n = 39$) [1,2, 4-7,9-15,17].

	Caso 1	Bibliografía ^a	Frecuencia
Discapacidad intelectual/retraso del desarrollo	Sí	31/35	88,89%
Puente nasal elevado	Sí	20/34	60,00%
Microcefalia	Sí	17/33	52,94%
<i>Filtrum</i> corto	Sí	14/33	44,12%
Deambulacion retardada	Sí	14/33	44,12%
Orejas grandes, de implantación baja y luego rotadas	No	12/33	35,29%
Autismo/rasgos autistas	No	10/34	28,57%
Alteraciones en la marcha/ataxia	Sí	7/29	26,67%
Trastorno psiquiátrico ^b	Sí	8/34	25,00%
Facies larga y estrecha	Sí	6/33	20,59%
Clinodactilia digital	No	7/33	20,59%
Deformidades de la cavidad torácica	No	7/34	20,00%
Anomalías oftalmológicas	No	6/33	17,65%
Defectos cardíacos congénitos	No	5/33	14,71%
Voz nasal	Sí	3/32	12,12%
Paladar arqueado elevado	Sí	4/33	11,76%
Infecciones del oído medio recurrentes	No	3/28	10,34%
Paladar/labio hendido	No	3/29	10,00%
Anomalías genitourinarias	No	3/34	8,57%
Anomalías gastrointestinales	No	2/33	5,88%
Pigmentación de la piel anómala	No	2/33	5,88%
Macrocefalia	No	1/33	2,94%

^a No todos los rasgos clínicos pudieron evaluarse en todos los pacientes; ^b Trastornos psiquiátricos en pacientes pediátricos (psicosis, ansiedad, comportamientos agresivos y autoagresivos, depresión, hiperactividad, trastorno obsesivo-compulsivo).

El paciente presentó una ganancia heterocigota de 1,62 Mb en el cromosoma 3q29 (3:195.718.745-197.344.176 pb; hg19) (Figura, b), que afecta a los mismos genes que la delección del caso 1, con excepción de *SDHAP1*.

Tabla II. Rasgos clínicos de la microduplicación 3q29 del caso 2 y de pacientes de la bibliografía ($n = 13$) [4,18,19,21]

	Caso 2	Bibliografía ^a	Frecuencia
Discapacidad intelectual/retraso del desarrollo ^b	Sí	11/13	85,71%
Anomalías de las fisuras palpebrales	Sí	5/9	60,00%
Microcefalia	No	6/12	46,15%
Anomalías dentales	Sí	5/12	46,15%
Obesidad	No	6/13	42,86%
Anomalías oftalmológicas	No	2/4	40,00%
Anomalías musculoesqueléticas	No	5/12	38,46%
Anomalías del paladar	Sí	4/13	35,71%
Defectos cardíacos congénitos	No	4/13	28,57%

^a No todos los rasgos clínicos pudieron evaluarse en todos los pacientes; ^b Dos pacientes eran demasiado pequeños para evaluar su capacidad intelectual.

Discusión

Las características clínicas del caso 1 se detallan en la tabla I, donde también se revisa la bibliografía y se constata que el síndrome de la delección 3q29 es una condición fenotípicamente variable definida, mayoritariamente, por discapacidad intelectual o retraso del desarrollo de grado leve a moderado, microcefalia y rasgos faciales dismórficos leves no específicos (destaca el puente nasal elevado y el *filtrum* corto, también en el caso 1). Las malformaciones estructurales congénitas son relativamente leves, variables y están presentes en una pequeña proporción de pacientes (ninguna en el caso 1). Se han descrito frecuentemente pacientes con autismo o rasgos autistas, fenotipos no manifestados por el caso 1, quien sí presenta otras alteraciones neuropsicológicas (déficit de atención e impulsividad, y manifestaciones ansiosas y obsesivas). Son frecuentes las descripciones de otras manifestaciones psiquiátricas de inicio en la infancia en el síndrome de la microdelección 3q29 [1,2,4-7,9-15,17]. El hallazgo de un padre portador de la delección con retraso del desarrollo leve en la infancia, pero intelectualmente normal de adulto, hizo sugerir la posibilidad de que el retraso del desarrollo asociado a esta delección podría ser leve y transitorio, posiblemente con una función cognitiva normal en la edad adulta [13]. Otros dos varones con delecciones 3q29 *de novo* y

capacidad intelectual normal [11,12] apoyan que la discapacidad intelectual no es una característica constante en el síndrome de la delección 3q29.

Las características clínicas del caso 2 se resumen en la tabla II, donde también se revisan las publicaciones previas y se muestra que el síndrome de la microduplicación 3q29 está caracterizado principalmente por discapacidad intelectual/retraso del desarrollo (también en nuestro caso 2) y microcefalia (no en nuestro caso 2). Otros rasgos frecuentes, también presentes en el caso 2, son anomalías en las fisuras palpebrales y dentarias [4,17-19]. El caso 2 asocia trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno negativista desafiante, perfil conductual no descrito previamente en este proceso.

Algunos de los genes del intervalo 3q29 afectado por alteraciones de dosis en nuestros pacientes se han propuesto como potenciales genes candidatos de los fenotipos observados. Así, *DLG1* y *PAK2* son los candidatos más referenciados, principalmente porque son los homólogos autosómicos de los genes de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X *DLG3* (MRX90, OMIM 300189) y *PAK3* (MRX30/47, OMIM 300142), respectivamente, y por su papel en la función del receptor de glutamato postsináptico. El gen *DLG1* pertenece a la familia de genes *MAGUIK* (*membrane-associated guanylate kinase*), que intervienen en la regulación, proliferación y polaridad celulares, sinaptogénesis, organización del citoesqueleto y elongación morfológica del embrión [23]. La proteína SAP97, codificada por *DLG1*, es un componente de la membrana postsináptica, y se ha sugerido que la pérdida de *DLG1* podría participar en el retraso cognitivo de los pacientes [2,8]. Complementariamente, se sabe que *dlg* se expresa en células epiteliales, mesenquimales, neuronales, endoteliales y hematopoyéticas durante la embriogénesis, y que se requiere para el desarrollo craneofacial normal en ratones. Además, ratones homocigotos para mutaciones *dlg* exhiben retraso del crecimiento prenatal, paladar hendido y mueren perinatalmente [24]. Las proteínas *PAK2* y *PAK3* pertenecen a una familia de cinasas ubicuamente expresadas y activadas por p21 y que tienen diversas funciones celulares, entre las que se incluyen la regulación del citoesqueleto neuronal. *PAK2* interviene en la regulación de la morfología de las sinapsis y en la localización de los complejos del receptor de glutamato en las sinapsis [25]. Además, *PAK2* se expresa ampliamente en el cerebro fetal, donde podría estar implicado en la diferenciación neuronal, en concreto en el desarrollo dendrítico de las neuronas corticales embrionarias [26].

Otro de los candidatos, *ZDHHC19*, es también homólogo de un gen de discapacidad intelectual ligado al cromosoma X, *ZDHHC9*, cuyas mutaciones causan discapacidad intelectual síndromica tipo Raymond ligada al cromosoma X (OMIM 300646), por lo que se sugiere que la alteración de dosis de *ZDHHC19* podría contribuir al déficit cognitivo asociado a la microdelección/microduplicación 3q29. Pertenece a una familia de genes que codifican palmitoililtransferasas, proteínas que producen una modificación postraduccional (palmitoilación) que es importante para la actividad, la estabilidad, el tráfico y la localización de ciertas proteínas de membrana [27,28].

Otros genes candidatos con dosis alterada son: *C3orf43*, un gen que interacciona con diversos micro-ARN y que se ha propuesto como candidato por el potencial papel de los micro-ARN en los trastornos del neurodesarrollo [8]; *RNF168*, que codifica una proteína ubiquitina ligasa que funciona como modificadora de la cromatina, que es crítica para la reparación de roturas de ADN de doble cadena y cuyas mutaciones recesivas causan el síndrome de inmunodeficiencia RIDDLE (*radiosensitivity, immunodeficiency, dysmorphic features, and learning difficulties*, OMIM 612688) [29]; y *FBX045*, un gen relacionado con funciones sinápticas que participa, junto con *DLG1* y *PAK2*, en la regulación de la liberación del glutamato a la membrana postsináptica y en la señalización de *PTEN*, por lo que la haploinsuficiencia de estos tres genes se ha sugerido para explicar la disfunción de la conectividad sináptica en la etiología del autismo [7].

Bibliografía

- Rossi E, Piccini F, Zollino M, Neri G, Caselli D, Tenconi R, et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformations. *J Med Genet* 2001; 38(6): 417-20.
- Willatt L, Cox J, Barber J, Cabanas ED, Collins A, Donnai D, et al. 3q29 microdeletion syndrome: clinical and molecular characterization of a new syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 154-60.
- Krepisch-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Jehes FS, Passos-Bueno MR, Knijnenburg J, Szuhai K, et al. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. *Cytogenet Genome Res* 2006; 115: 254-61.
- Ballif BC, Theisen A, Coppinger J, Gowans GC, Hersh JH, Madan-Khetarpal S, et al. Expanding the clinical phenotype of the 3q29 microdeletion syndrome and characterization of the reciprocal microduplication. *Mol Cytogenet* 2008; 1: 8.
- Digilio MC, Bernardini L, Mingarelli R, Capolino R, Capalbo A, Giuffrida MG, et al. 3q29 Microdeletion: a mental retardation disorder unassociated with a recognizable phenotype in two mother-daughter pairs. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1777-81.
- Tyshchenko N, Hackmann K, Gerlach EM, Neuhann T, Schrock E, Tinschert S. 1.6Mb deletion in chromosome band 3q29 associated with eye abnormalities. *Eur J Med Genet* 2009; 52: 128-30.
- Quintero-Rivera F, Sharifi-Hannauer P, Martinez-Agosto JA. Autistic and psychiatric findings associated with the 3q29 microdeletion syndrome: case report and review. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2459-67.
- Dasouki MJ, Lushington GH, Hovanes K, Casey J, Gorre M. The 3q29 microdeletion syndrome: report of three new unrelated patients and in silico 'RNA binding' analysis of the 3q29 region. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1654-60.
- Citta S, Buono S, Greco D, Barone C, Alfei E, Bulgheroni S, et al. 3q29 microdeletion syndrome: cognitive and behavioral phenotype in four patients. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 3018-22.
- Sagar A, Bishop JR, Tessman DC, Guter S, Martin CL, Cook EH. Co-occurrence of autism, childhood psychosis, and intellectual disability associated with a de novo 3q29 microdeletion. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 845-9.
- Cobb W, Anderson A, Turner C, Hoffman RD, Schonberg S, Levin SW. 1.3 Mb de novo deletion in chromosome band 3q29 associated with normal intelligence in a child. *Eur J Med Genet* 2010; 53: 415-8.
- Nava C, Keren B, Mignot C, Rastetter A, Chantot-Bastaraud S, Faudet A, et al. Prospective diagnostic analysis of copy number variants using SNP microarrays in individuals with autism spectrum disorders. *Eur J Hum Genet* 2014; 22:71-8.
- Li F, Lisi EC, Wohler ES, Hamosh A, Batista DA. 3q29 interstitial microdeletion syndrome: an inherited case associated with cardiac defect and normal cognition. *Eur J Med Genet* 2009; 52: 349-52.
- Petrin AL, Daack-Hirsch S, L'Heureux J, Murray JC. A case of 3q29 microdeletion syndrome involving oral cleft inherited from a nonaffected mosaic parent: molecular analysis and ethical implications. *Cleft Palate Craniofac J* 2010; 48: 222-30.
- Masarweh M. Chromosome 3q29 deletion with gastrointestinal malformation: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 285.
- Pollazzon M, Grosso S, Papa FT, Katzaki E, Marozza A, Mencarelli MA, et al. A 9.3 Mb microdeletion of 3q27.3q29 associated with psychomotor and growth delay, tricuspid valve dysplasia and bifid thumb. *Eur J Med Genet* 2009; 52: 131-3.
- Wincent J, Anderlid BM, Lagerberg M, Nordenskjold M, Schoumans J. High-resolution molecular karyotyping in patients with developmental delay and/or multiple congenital anomalies in a clinical setting. *Clin Genet* 2010; 79: 147-57.
- Goobie S, Knijnenburg J, Fitzpatrick D, Sharkey FH, Lionel AC, Marshall CR, et al. Molecular and clinical characterization of de novo and familial cases with microduplication 3q29: guidelines for copy number variation case reporting. *Cytogenet Genome Res* 2008; 123: 65-78.
- Lisi EC, Hamosh A, Doheny KF, Squibb E, Jackson B, Galczynski R, et al. 3q29 interstitial microduplication: a new syndrome in a three-generation family. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 601-9.
- McGoey R, Varma A, Lacassie Y. Siblings with phenotypic overlap with Toriello-Carey syndrome and complex cytogenetic imbalances including 3q29 microduplication and 6p25 microdeletion: review of the literature and additional evidence for genetic heterogeneity. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 3068-73.
- Aleixandre F, Manchón I, Forniés MJ, Alcaraz LA, Pico N, Galán F. 3q29 microduplication syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 409-12.
- De la Cruz MV, González M. *Inventario de desarrollo de Batelle*. Madrid: TEA Ediciones; 1998.
- Dimitratos SD, Woods DF, Stathakis DG, Bryant PJ. Signaling pathways are focused at specialized regions of the plasma membrane by scaffolding proteins of the MAGUK family. *Bioessays* 1999; 21: 912-21.
- Caruana G, Bernstein A. Craniofacial dysmorphogenesis including cleft palate in mice with an insertional mutation in the discs large gene. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 1475-83.
- Kreis P, Barnier JV. PAK signalling in neuronal physiology. *Cell Signal* 2009; 21: 384-93.
- Demyanenko GP, Halberstadt AI, Rao RS, Maness PF.

- CHL1 cooperates with PAK1-3 to regulate morphological differentiation of embryonic cortical neurons. *Neuroscience* 2009; 165: 107-15.
27. Mitchell DA, Vasudevan A, Linder ME, Deschenes RJ. Protein palmitoylation by a family of DHHC protein S-acyltransferases. *J Lipid Res* 2006; 47: 1118-27.
28. Baumgart F, Corral-Escariz M, Pérez-Gil J, Rodríguez-Crespo I. Palmitoylation of R-Ras by human DHHC19, a palmitoyl transferase with a CaaX box. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1798: 592-604.
29. Stewart GS, Panier S, Townsend K, Al-Hakim AK, Kolas NK, Miller ES, et al. The RIDDLE syndrome protein mediates a ubiquitin-dependent signaling cascade at sites of DNA damage. *Cell* 2009; 136: 420-34.

Molecular characterisation and phenotypic description of two patients with reciprocal chromosomal aberrations in the region of the 3q29 microdeletion/microduplication syndromes

Introduction. The 3q29 microdeletion and microduplication syndromes are characterised by a marked phenotypic heterogeneity, and delayed development and a mild-moderate degree of intellectual disability are the most frequent clinical manifestations.

Case reports. Two patients with reciprocal chromosomal aberrations in the 3q29 region. The patient with 3q29 microdeletion presented learning disabilities, borderline microcephaly, mild facial dysmorphism, attentional deficit and impulsiveness, and anxious and obsessive traits. The patient with reciprocal 3q29 microduplication presented learning disabilities, mild facial dysmorphism and a disruptive behavioural profile that was not previously associated with this duplication.

Conclusions. The phenotypes of these patients are compared and the literature about paediatric patients with 3q29 microdeletions and microduplications is reviewed.

Key words. 3q29 microdeletion syndrome. 3q29 microduplication syndrome. Attention deficit hyperactivity disorder. Intellectual disability. Oppositional defiant disorder. SNP.