

Esta sección contiene parte de las conferencias dictadas anualmente en el marco del programa de Educación Continua de la Sociedad de Pediatría.

Síndromes por Microdelección

Cecilia Mellado S.¹

Las microdeleciones consisten en la pérdida de material cromosómico, que comprende, en la mayoría de los casos entre 1 a 3 millones de pares de bases de DNA, las cuales no pueden ser detectadas por análisis cromosómico convencional. La pérdida de estas secuencias genómicas pueden ser demostradas usando técnicas de FISH (Hibridación In Situ Fluorescente).

Ha sido identificado un número de síndromes por microdelección como por ejemplo el síndrome de Williams. Aunque estos síndromes tienen características clínicas distintivas que permiten muchas veces sospechar la microdelección subyacente, tienden a tener en común la condición de ser esporádicos, sin embargo, ocasionalmente pueden ser transmitidos como un rasgo autosómico dominante. Esto es explicado porque la mayoría de las veces las delecciones ocurren espontáneamente, pero los individuos que tienen la alteración, si tienen capacidad reproductiva, tienen un riesgo de 50% de transmitir la delección a sus hijos.

Las microdeleciones generalmente resultan en la pérdida simultánea de un bloque de genes contiguos y se ha asumido que los fenotipos complejos observados en estos síndromes son el resultado de la acción en conjunto de múltiples genes. La tabla 1 muestra algunos de los síndromes por microdelección descritos a la fecha y la disponibilidad de sondas para su estudio en nuestro país.

A continuación se describirán algunos de estos síndromes clínicos correspondientes a microdeleciones.

Síndrome Smith Magenis

El Síndrome Smith Magenis tiene una incidencia de 1 en 25 000 recién nacidos y corresponde a una delección en el cromosoma

17 banda p11.2 (17p11.2). Se caracteriza por múltiples anomalías congénitas y retardo mental. El fenotipo característico incluye: braquicefalia, hipoplasia mediofacial, mandíbula prominente, voz ronca, alteraciones del sueño, compulsión por las uñas y por introducción de cuerpos extraños.

Su estudio se realiza con el examen de FISH utilizando sondas específicas que identifican la región deletada 17p11.2.

Síndrome de Miller Dieker

Este síndrome es producido por una microdelección en el cromosoma 17p13.3 en 90% de los casos. Se caracteriza por retardo mental severo y convulsiones; el fenotipo incluye: lisencefalia, facies característica con diámetro bifrontal estrecho, frente alta, nariz pequeña, narinas antevertidas, labio superior fino y cardiopatía.

El estudio se realiza con FISH para la región 17p13.3.

Tabla 1. Síndromes por microdelección

Síndrome	Región cromosómica deletada
Williams-Beuren*	(7q11.23)
Prader-Willi*	(15q11-13)
Angelman*	(15q11-13)
Smith Magenis*	(17p11.2)
Miller-Dieker*	(17p13.3)
DiGeorge*	(22q11.2)
Wolf-Hirschhorn	(4p16.3)
Cri du Chat	(5p15)
Rubinstein-Taybi	(16p13.3)
Kallmann	(Xp22.3)
Ictiosis	(Xp22.3)

*Sondas para estudio FISH disponibles actualmente en nuestro país.

1. Genetista Clínico, Unidad de Genética. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Síndrome de Prader Willi (SPW)

El Síndrome de Prader Willi tiene una incidencia de 1:10 000 a 15 000 recién nacidos vivos y es causado por la ausencia de contribución paterna de la región sometida a *imprinting* en el cromosoma 15q11.2q11.3. Esta falta de contribución puede estar determinada por una serie de mecanismos genéticos (figura 1) como: delección en 70%, disomía uniparental en 25%, defecto en el centro del *imprinting* en menos de un 5%, y en un 1% la causa se desconoce.

En alrededor de un 1% se puede detectar la presencia de una translocación cromosómica que involucra la región 15q11.2q11.3.

Las características de la enfermedad incluyen hipotonía severa y dificultad para alimentarse durante el periodo de lactante, seguido por la aparición dentro del año y los 6 años de vida de hiperfagia con desarrollo gradual de obesidad mórbida. Todos los pacientes tienen algún grado de déficit cognitivo. Existe hipogonadismo en ambos sexos, trastorno de conducta y talla baja. En 1993, se desarrolló un consenso diagnóstico para SPW (tabla 2), que ha probado ser bastante certero; se utilizan criterios mayores y menores, que dan uno y 0,5 puntos respectiva-

mente, necesitándose en niños bajo 3 años 5 puntos para el diagnóstico (con al menos 4 criterios mayores) y en niños de 3 y más años 8 puntos (con al menos 5 mayores). Existen también criterios de apoyo que sirven tanto como para aumentar o disminuir la sospecha diagnóstica.

Aunque existe un consenso de criterio diagnóstico clínico, el principal método diagnóstico que detecta el 99% de los casos es el estudio de metilación del DNA. Este estudio molecular metilación específica es importante para confirmar el diagnóstico en el SPW, especialmente en pacientes muy pequeños o en los casos atípicos. Una vez que el diagnóstico molecular de SPW está establecido por análisis de metilación, se requiere estudios adicionales para determinar la causa de la alteración (delección, DUP, defecto del *imprinting*) esto con el propósito de consejo genético. Por otra parte, es importante realizar estudio cromosómico convencional para descartar la presencia de una translocación. En la tabla 3 se muestran los métodos para el diagnóstico de SPW y su sensibilidad. La figura 2 muestra un diagrama de flujo en el diagnóstico de SPW.

El manejo del SPW depende de la edad

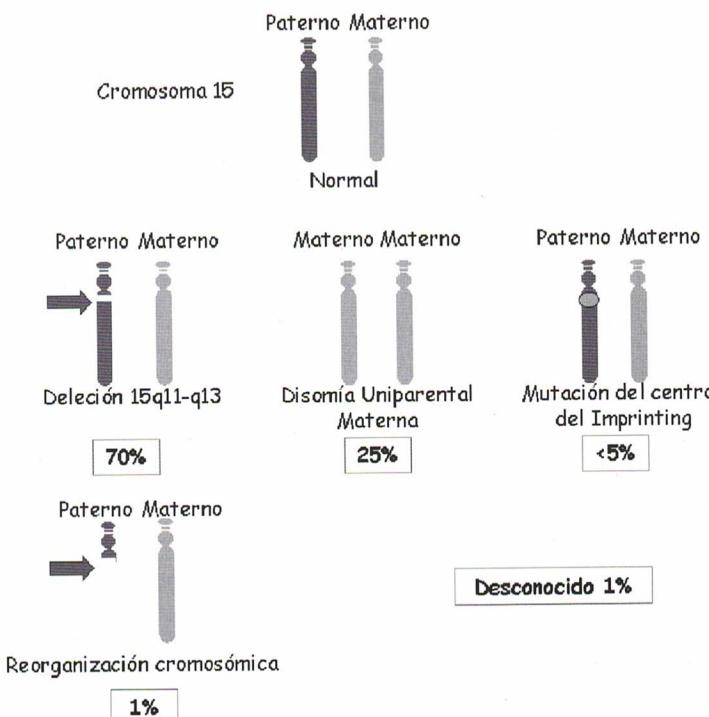


Figura 1. Mecanismos de producción de Síndrome de Prader Willi.

del paciente: durante el período de lactante hay que poner atención en las técnicas de alimentación, hacer intervención precoz, manejo de la criotorquidia y del estrabismo. Durante la niñez se ha demostrado que el reemplazo GH normaliza la estatura e incre-

menta la masa muscular, siendo además beneficioso para el manejo de la obesidad, lo que debe también ir acompañando de una dieta balanceada y ejercicios. Debe haber un plan de educación apropiado y manejar los trastornos de conducta. En el adulto la

Tabla 2. Criterios diagnósticos en Síndrome de Prader Willi

Criterios mayores (1 punto cada uno)

- Hipotonía central neonatal y de lactante con mala succión que mejora con la edad
- Trastorno de alimentación con mal ascenso pondoestatural de lactante con necesidad de SNG o técnicas especiales de alimentación
- Rápida ganancia de peso entre 1 a los 6 años, generando obesidad central
- Hiperfagia
- Características faciales: diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca con comisuras hacia abajo
- Hipogonadismo

Criterios menores (0,5 puntos)

- Disminución de movimientos fetales y letargia post natal, que mejora con la edad
- Trastorno de conducta típica, temper tantrums, conducta obsesiva compulsiva, rígidos, roban, mienten
- Trastorno/apnea del sueño
- Talla baja en relación a la familia
- Hipopigmentación
- Manos pequeñas con borde cubital recto
- Esotropia, miopia
- Salva espesa, viscosa
- Defecto de articulación de la palabra
- Prurito de la piel

Hallazgos de apoyo

- Alto umbral al dolor
- Disminución de vómitos
- Escoliosis o cifosis
- Adrenarquia temprana
- Osteoporosis
- Capacidad inusual de resolver puzzles
- Estudio neuromuscular normal

Tabla 3. Métodos diagnósticos en SPW

Defecto	% Pacientes	Métodos Diagnósticos
Metilación Anormal	99	Test de metilación
Deleción*	70	FISH
DUP**	25	Estudio de UPD
Defecto del imprinting	< 5	Análisis de mutación

Adaptado de genetests

* Cariograma (alterados: 1%)

** Disomía Uniparental.

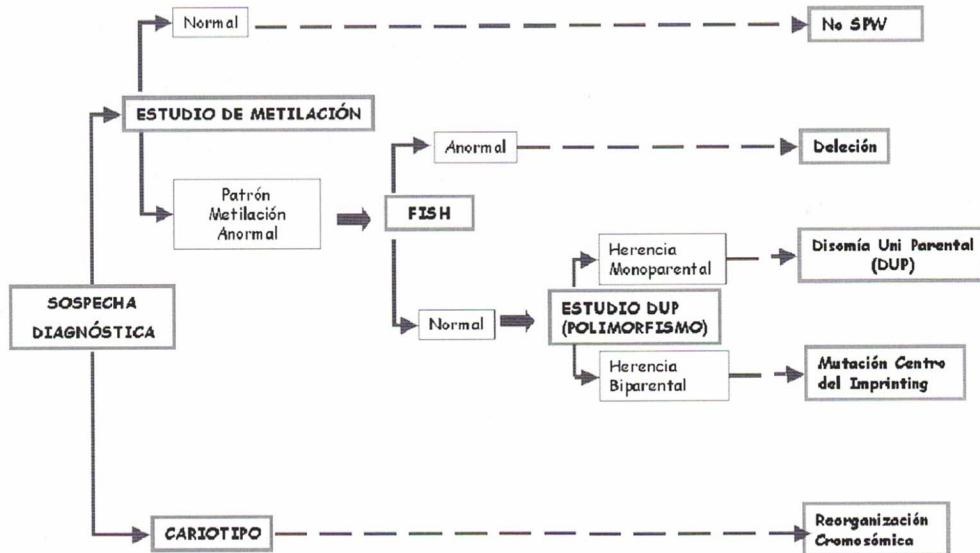


Figura 2. Estrategia diagnóstico en Síndrome de Prader Willi.

atención debe ser puesta en la prevención o control de la obesidad, de la diabetes mellitus, la tromboflebitis y en el manejo habitual de los trastornos de conducta o psiquiátrico que pueda aparecer.

El riesgo de recurrencia de SPW depende del mecanismo genético subyacente lo que resulta en la ausencia de la región 15q11.3-q13 derivada del padre. Si el caso afectado tiene una delección de la zona o una DUP el riesgo de recurrencia es menor de 1%, si tiene un defecto en el centro del imprinting el riesgo es de 50% y de un 25% si una translocación cromosómica está presente en la familia, si es una translocación de novo el riesgo es cercano al 1%.

Síndrome de Angelman (SA)

Este síndrome tiene una incidencia 1:12 000-20 000 RNV, es causado por la ausencia de la contribución materna de la región sometida a *imprinting* genético en el cromosoma 15q11.2q11.3. Hay una serie de mecanismos genéticos (figura 3) comprometidos: delección en 68%, disomía uniparental en 7%, defecto en el centro del imprinting en 3%, mutación del gen UBEA3 en 11% y desconocido en 11%. En alrededor de un 1% de los pacientes se puede detectar la presencia de

una translocación cromosómica que involucra la región 15q11.2q11.3.

El SA se caracteriza por retardo mental severo, ausencia de lenguaje, movimientos atáxicos/temblor de las extremidades, conducta especial, microcefalia y convulsiones. En más de 90% de los pacientes existe una historia prenatal y de recién nacido normal, perfil metabólico normal, SNC estructuralmente normal, RDSM entre los 6 y los 12 meses de edad, trastorno del lenguaje, movimientos anormales, ataxia, temblor, conducta especial con episodios de risa frecuente, actitud alegre e hiperactividad. 80% de los pacientes presentan crecimiento lento de la circunferencia craneana, con microcefalia alrededor de los 2 años de edad y convulsiones a los 3 años con EEG anormal. En 20 a 80% de los pacientes se encuentra occipucio plana, estrabismo, hipopigmentación de piel y ojos, protrusión lingual, alteración de la succión-deglución, problemas de la alimentación, boca amplia, dientes separados, mandíbula prominente, brazos flectados en la marcha, aumento a la sensibilidad del calor, alteraciones del sueño y atracción por el agua.

El diagnóstico del SA está basado en la combinación de las características clínicas y es estudio molecular y/o citogenético. El

análisis del *imprinting* metilación parental específica detecta un 78% de los casos incluyendo aquellos con delección, DUP, defecto del *imprinting* y alteración cromosómica. El análisis de mutación del gen UBE3A, involucrado en el SA, detecta otro 11%, por lo que los distintos análisis moleculares de-

tectan alrededor de un 90% de los casos. Los casos restantes presentan mecanismos genéticos no identificados por el momento. Ya que el estudio de metilación no distingue el mecanismo subyacente se deben realizar otros estudios para determinarlo, con propósitos de consejo genético. En alrede-

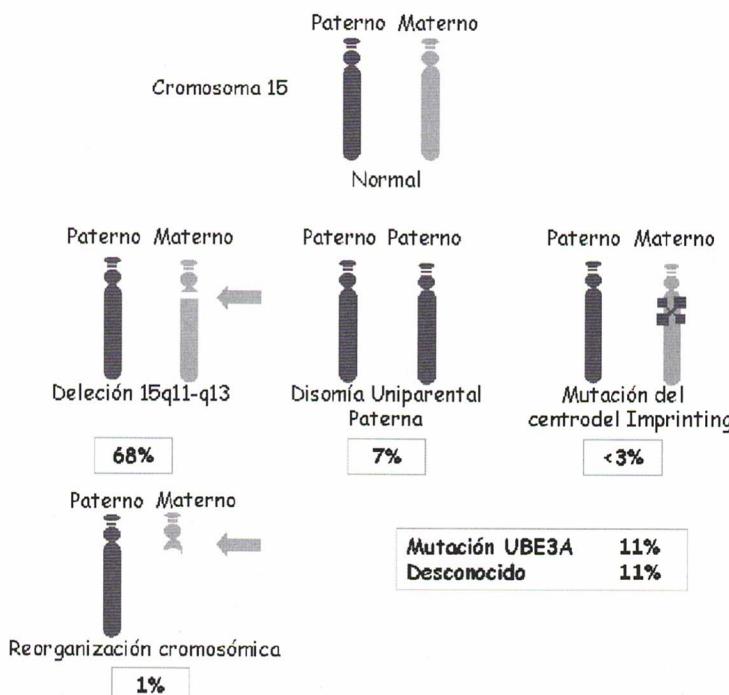


Figura 3. Mecanismos de producción de Síndrome de Angelman.

Tabla 4. Métodos diagnósticos en SA

Métodos Diagnósticos	Mutaciones	%
Análisis de Metilación Alterado	FISH	*Deleción 3-5 Mb 15q11.2-q13 ~68
	Estudio disomía uni parental	DUP ~7
	Análisis mutación	Defecto imprinting ~0,5
	Ninguno	~2,5
	Análisis de secuencia	Mutación UBE3A ~11
	Ninguno	Desconocido ~11

Adaptado de genetests

* Cariograma (alterados 1%)

** Disomía Uni Parental.

dor de 1% existe una alteración cromosómica, por lo que es importante realizar estudio citogenético convencional.

El riesgo de recurrencia en los hermanos de un paciente con AS depende del mecanismo subyacente, siendo tanto como para la delección como para la DUP menos de 1%. Existe riesgo de 50% para las mutaciones del centro del imprinting y para las mutaciones de UBE3A. Cuando existe una alteración cromosómica, el riesgo puede ser de menos de 1% hasta 25% o más, dependiendo si la alteración es de novo o es heredada.

El manejo de las convulsiones, la hiperactividad y el retardo mental severo con ausencia de lenguaje, son los síntomas de mayor preocupación. Muchos y diferentes tipos de anti-convulsivantes han sido usado para tratar las convulsiones en pacientes con SA, ninguna droga ha probado ser mejor, aunque generalmente se prefiere terapia única. El RDSM/RM debe ser manejado con terapia educacional especial, del lenguaje, física, ocupacional. En ocasiones es necesario el uso de sillas y espacios especiales. Los trastornos del sueño son frecuentes y muchas veces se requiere sedación.

El trastorno de succión deglución en el periodo de recién nacido, puede requerir de técnicas especiales, como chupetes apropiados para lograr buena succión. El reflujo gastroesofágico, estrabismo y los problemas ortopédicos deben ser manejados con tratamientos habituales.

Síndrome de Williams (SW)

El síndrome de Williams tiene una incidencia 1:20 000 recién nacidos vivos. Es causado por una microdelección en el cromosoma 7q11.23 en el 99% de los casos. Esta delección compromete a los genes ELN (elastina) y LIMK1 entre otros.

Es un cuadro esporádico, que se caracteriza por tener déficit cognitivo con un perfil específico, con retardo mental leve (75%) a severo, habilidades en área verbal más que visuoespacial, con una personalidad especial son amistosos, ansiosos.

Tienen una facies característica, tosca, diámetro bifrontal estrecho, estrabismo, protrusión peri orbitaria, nariz pequeña, hipoplasia malar, labios gruesos y boca amplia. Presentan alteración cardiovascular (arteriopatía elastina) con estenosis supravalvular aórtica en 75% de los casos, aunque cualquier ar-

teria puede estar estrechada. Anomalías del tejido conectivo caracterizado por voz ronca, hernias, piel y articulaciones laxas. Alteraciones endocrinológicas con hipercalcemia/hipercalciuria y talla baja; presentan además alteración renal (20%).

En más de 99% de los casos con diagnóstico clínico de SW, se encuentra la delección de genes contiguos en la región crítica (locus cromosómico 7q11), que incluye el gen ELN, utilizando método de FISH.

El manejo de SW debe incluir un examen físico y neurológico completo, usar curvas de crecimiento específicas; evaluación cardiológica, toma de presión arterial en las 4 extremidades, ecocardiograma-doppler; evaluación del sistema urinario con ultrasonografía renal y vesical, evaluación de niveles nitrógeno ureico y creatinina; determinaciones de calcio sérico, calcio/creatinina urinaria periódico, cada dos años. En los casos con hipercalcemia se debe hacer un manejo nutricional, derivar a nefrólogo, en caso de nefrocalcinosis, hipercalcemia o hipercalciuria persistentes; evaluación de función tiroidea y oftalmológica; en general requieren un equipo multidisciplinario que incluya fonoaudiología, otorrinolaringología, terapia motora, social, cognitiva, de habilidades vocacionales, etc.

El SW es un cuadro esporádico, no se requiere estudio de los padres, y el riesgo de recurrencia para hermanos es menor de 1% y para los hijos de individuos afectados es de 50%.

Síndrome de Microdelección 22q11.2

Este tiene una incidencia 1: 4 000 a 6 400 RNV. Es un cuadro con expresión variable, que incluye los síndromes de DiGeorge, Velocardiofacial y Facies-anomalía conotruncal. Es causado por una delección submicroscópica en 22q11.2 en 95% de los casos. Se sospecha en pacientes con alguna combinación de cardiopatía especialmente del tipo conotruncal, anomalías del paladar como insuficiencia velo faringea (IVF), hipocalcemia, inmunodeficiencia, trastorno del aprendizaje y facies característica. En las tablas 5a, 5b y 5c se muestra las características clínicas más frecuentes, las cardiopatías y anomalías palatinas encontradas en este síndrome.

Se ha reportado también delección 22q11.2 en pacientes portadores de arco aórtico interrumpido tipo b (en 50% de los casos), en

Tabla 5a. Microdeleción 22q11.2.
Características clínicas

Alteración	Pacientes afectados (%)
• Cardiopatía	74
• Anomalías palatinas	69
• Facies características	> 90
• Trastorno de aprendizaje	70-90
• Alteración inmunológica	77
• Hipocalcemia	50
• Anomalías renales	37
• Dificultad alimentación	30
• Inestabilidad cervical	26
• Hipoacusia, déficit GH, desorden autoinmune, alteraciones esqueléticas	

Tabla 5c. Hallazgos en paladar en 181 pacientes con del 22q11 (69%)

Hallazgos	% de pacientes
Incompetencia velofaríngea (IVF)	27
Fisura palatina submucosa	16
Fisura palatina abierta	11
Uvula bifida	5
Fisura labio/fisura labio palatina ¹	2
IVF en lactante ²	8
Necesidad de seguimiento ³	14
Normal	17

Tomado de McDonald-McGinn, Genet Test 1999; 1: 99-108.

pacientes con tronco arterioso (en 34,5% de los casos), en defectos septales tipo cono-truncal (en 33% de los casos) y en tetralogía de Fallot (en 16% de los casos) (Golmuntz, J Med Genet, 30: 807-812, 1993).

El diagnóstico se detecta con FISH, usando sondas específicas para esa zona en 95% de los pacientes. Menos del 5% de los casos con características clínicas del cuadro tienen estudio citogenético y FISH normales, ellos pueden tener delecciones variantes o mutaciones puntuales que podrían detectarse con métodos diagnósticos especiales. Se recomienda realizar estudio cromosómico

Tabla 5b. Anomalías cardíacas en 222 pacientes con Del 22q11 (74%)

Hallazgo	% de pacientes
Tetralogía de Fallot	22
Arco aórtico interrumpido	15
Defecto septal ventricular	13
Tronco arterioso	7
Anillo vascular	5
Defecto septal auricular	3
Arco aórtico anómalo	3
DSV; DSA	4
Otros 1	4
Normal	26

1. Hipoplasia de corazón izquierdo, estenosis de válvula pulmonar; doble salida de ventrículo derecho/arco aórtico interrumpido; válvula aórtica bicúspide; heterotaxia/canal A-V/arco aórtico interrumpido.

(Tomado de McDonald-McGinn , Genet Couns, 10:11-24, 1999)

convencional para detectar reordenamientos cromosómicos estructurales en los casos de sospecha de microdeleción 22q11.2, ya que se ha reportado alteraciones de este tipo en un < 1% de los casos. La tabla 6 muestra los métodos diagnósticos para esta microdeleción.

El Síndrome de microdeleción 22q11.2, es de herencia autosómica dominante; en el 93% de los casos la deleción es de novo y en 7% la deleción es heredada, por lo que debe realizarse FISH en ambos padres. En padres con FISH normal el riesgo de recurrencia es menor de 1%, determinado por mosaicismo germinal y somático, y cuando este está alterado el riesgo es de un 50% para su descendencia, siendo el mismo riesgo para los hijos de los probandos.

Dependiendo de la edad y de los problemas que se presenten se requiere manejo por un equipo multidisciplinario. Durante el período neonatal se debe realizar calcemias, suplementación de calcio en los casos en que estos niveles sean bajos y evaluación por endocrinología; recuento de linfocitos, evaluación de subpoblaciones T y B, derivación inmunólogo en los casos que se requiera, no usar vacunas vivas (polio) en los

Tabla 6. Síndrome de delección 22q11.2, métodos diagnósticos

Mecanismo genético	%	Test	Disponibilidad
Delección 22q11.2 DGCR	> 95	FISH	Clínico
Delecciones pequeñas 22q11.2 o mutaciones puntuales	< 5	FISH	Investigación
Translocación	< 1	Cariograma	Clínico
Tomado de genetests			

niños con alteraciones inmunológicas, los que necesitarían reevaluaciones periódicas de su estado inmunológico para recibir estas vacunas más adelante. Dado la incidencia de 37% de anomalías renales se recomienda estudio ecográfico, en ocasiones se presentan anomalías vertebrales las que se estudian con estudio radiográfico de columna.

Todos los pacientes con sospecha de esta microdelección requieren una evaluación cardiológico.

El manejo incluye también mejorar las dificultades de alimentación, incluyendo la posición de la cuchara, tratar el RGE y el estreñimiento con medidas habituales. En pacientes con talla baja referir a evaluación endocrinológica; realizar intervención educacional temprana y terapia fonoaudiológica al año de vida, para el manejo tanto del trastorno de aprendizaje como del lenguaje. Descartar anomalía palatina o incompetencia velo faríngea, referir a otorrinolaringología, cirugía plástico o máxilo-facial. En pacientes candidatos a cirugía faringea se recomienda estudio de angio resonancia para la identificación de arterias carótidas internas ectópicas. Por la inestabilidad de columna cervical se sugiere estudio radiográfico dinámico sobre los 5 años.

REFERENCIAS

- 1.- Gorlin RJ, Cohen M, Hennekam R: En *Syndromes of Head and Neck*: Oxford University Press, 2002; 107-108, 729-731, 758-760, 419-424, 907-911,1032-1038.
- 2.- OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man) <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
- 3.- Genetests: <http://www.genetests.org>
- 4.- Greenberg F, Guzzetta V, Montes de Oca-Luna R, et al: Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous-gene syndrome associated with del (17) (p11.2). Am J Hum Genet 1991; 49: 1207-18.
- 5.- Greenberg F, Lewis RA, Potocki L, et al: Multidisciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). Am J Med Genet 1996; 62: 247-54.
- 6.- Juyal RC, Greenberg F, Mengden GA, et al: Smith-Magenis syndrome deletion: a case with equivocal cytogenetic findings resolved by fluorescence in situ hybridization. Am J Med Genet 1995; 58: 286-91.
- 7.- Allanson JE, Greenberg F, Smith AC: The face of Smith-Magenis syndrome: a subjective and objective study. J Med Genet 1999; 36: 394-7.
- 8.- Cardoso C, Leventer RJ, Ward HL, et al: Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. Am J Hum Genet 2003; 72: 918-30.
- 9.- De Rijk-van Andel JF, Catsman-Berrevoets CE, Halley D JJ, Wesby-van Swaay E, Niermeijer MF, Ooststra BA: Isolated lissencephaly sequence associated with a microdeletion at chromosome 17p13. Hum Genet 1991; 87: 509-10.
- 10.- Dhellemmes C, Girard S, Dulac O, Robain O, Choiset A, Tapia S: Agyria-pachygyria and Miller-Dieker syndrome: clinical, genetic and chromosome studies. Hum Genet 1988; 79: 163-7.
- 11.- Kohler A, Hain J, Muller U: Clinical and molecular genetic findings in five patients with Miller-Dieker syndrome. Clin Genet 1995; 47: 161-4.
- 12.- Dobyns WB, Truwit CL: Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. Neuropediatrics 1995; 26: 132-47.
- 13.- Williams CA, Zori RT, Hendrickson J, et al: Angelman syndrome. Curr Probl Pediatr 1995; 25: 216-31.
- 14.- Cassidy SB, Dykens E, Williams CA: Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. Am J Med Genet 2000; 97: 136-46.
- 15.- Jiang Y, Lev-Lehman E, Bressler J, Tsai TF,

- Beaudet AL: Genetics of Angelman syndrome. Am J Hum Genet 1999; 65: 1-6.
- 16.- Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM Jr, Lalande M, Latt SA: Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. Am J Med Genet 1989; 32: 285-90.
- 17.- Buiting K, Dittrich B, Gross S, et al: Sporadic imprinting defects in Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome: implications for imprint-switch models, genetic counseling, and prenatal diagnosis. Am J Hum Genet 1998; 63: 170-80.
- 18.- Nicholls RD: Genomic imprinting and uniparental disomy in Angelman and Prader-Willi syndrome: A review. Am J Med Genet 1993; 46: 16-25.
- 19.- Nicholls RD, Knoll Jhm, Buttler Mg, Karam S, Lalande M: Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader – Willi syndrome. Nature 1989; 342: 281-5.
- 20.- Buiting K, Saitoh S, Gross S, et al: Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting center on human chromosome 15. Nat Genet 1994; 9: 395-400.
- 21.- Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD: Genetic imprinting: Potential function and mechanisms revealed by the Prader Willi and Angelman syndromes. Mol Hum Reprod 1997; 3: 321-32.
- 22.- Clayton-Smith J, Pembrey ME: Angelman syndrome. J Med Genet 1992; 29: 412-5.
- 23.- Clayton-Smith J, Laan L: Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. J Med Genet 2003; 40: 87-95.
- 24.- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB: The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Pediatrics 2001; 108: 92.
- 25.- Williams CA, Lossie A, Driscoll D: Angelman syndrome: mimicking conditions and phenotypes. Am J Med Genet 2001; 101: 59-64.
- 26.- Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D: Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. Lancet 2002; 359: 135-6.
- 27.- Clarke D: Prader-Willi syndrome and psychotic symptoms 2. A preliminary study of prevalence using the Psychopathology Assessment Schedule for Adults with Developmental Disability checklist: J Intellect Disabil Res 1998; 42: 451-4.
- 28.- Zeschnigk M, Lich C, Buiting K, Doerfler W, Horsthemke B: A single-tube PCR test for the diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome based on allelic methylation differences at the SNRPN locus. Eur J Hum Genet 1997; 5: 94-8.
- 29.- Santa María L, Curotto B, Cortés F, Rojas C, Allende MA: Diagnóstico Molecular de los Síndromes de Prader Willi y Angelman: test de metilación, citogenética y FISH. Rev Med Chile 2001; 129: 367-74.
- 30.- Buiting K, Gross S, Lich C, Gillessen-Kaesbach G, el-Maari O, Horsthemke B: Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. Am J Hum Genet 2003; 2: 571-7.
- 31.- American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee: Diagnostic testing for Prader-Willi and Angleman syndromes: Report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Committee. Am J Hum Genet 1996; 58: 1085-8.
- 32.- Stalker HJ, Williams CA: Genetic counseling in Angelman syndrome: the challenges of multiple causes. Am J Med Genet 1998; 77: 54-9.
- 33.- Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C: A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl [letter]. Dev Med Child Neurol 1999; 41: 789-90.
- 34.- Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K: Prevalence estimation of Williams syndrome. J Child Neurol 2002; 17: 269-71.
- 35.- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, et al: Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. Nat Genet 1993; 5: 11-6.
- 36.- Bayes M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez Jurado LA: Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. Am J Hum Genet 2003; 73: 131-51.
- 37.- Gosch A, Pankau R: Social-emotional and behavioral adjustment in children with Williams-Beuren syndrome. Am J Med Genet 1994; 53: 335-9.
- 38.- Eronen M, Peippo M, Hippala A, et al: Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. J Med Genet 2002; 39: 554-8.
- 39.- Lowery MC, Morris CA, Ewart A, et al: Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. Am J Hum Genet. 1995; 57: 49-53.
- 40.- Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL: Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. J Pediatr 1988; 113: 318-26.
- 41.- American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. Pediatrics 2002; 109: 329.
- 42.- McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al: The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. Genet Couns 1999; 10: 11-24.
- 43.- Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, et al: Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velo-

- cardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993; 30: 813-7.
- 44.- *McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, et al:* Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide Fishing net *Genet Med* 2001; 3: 23-9.
- 45.- *Ming JE, McDonald-McGinn DM, Megerian TE, et al:* Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *Am J Med Genet.* 1997; 72: 210-5.
- 46.- *Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW:* Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome [letter] *Am J Med Gent* 1992; 42: 141-2.
- 47.- *Thomas JA, Graham JM Jr:* Chromosomes 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1997; 36: 253-66.
- 48.- *Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, Thomas T, Srivastava D:* A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects. *Science* 1999; 283: 1158-61.
- 49.- *Yan W, Jacobsen LK, Krasnewich DM, et al:* Chromosome 22q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and "multidimensionally impaired". *Am J Med Genet* 1998; 81: 41-3.
- 50.- *Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al:* Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804.