

## Microdelección 12p12 que incluye el gen *SOX5*: un nuevo síndrome con alteración del neurodesarrollo

Ignacio Arroyo-Carrera, M. Solo de Zaldívar-Tristancho, Rebeca Martín-Fernández, Raquel Hernández-Martín, Amparo López-Lafuente, Laia Rodríguez-Revenga

**Introducción.** El gen *SOX5* codifica un factor de transcripción implicado en la regulación de la condrogenia y el desarrollo del sistema nervioso.

**Caso clínico.** Niña de 10 años con discapacidad intelectual, alteración conductual y malformaciones menores de este nuevo síndrome con alteración en el neurodesarrollo, con una delección 12p12 que incluye el gen *SOX5*.

**Conclusiones.** Se revisan los casos publicados tanto de delecciones intragénicas de *SOX5* como de delecciones más grandes que incluyen este gen, y se analizan las correlaciones genotipo-fenotipo y los genes implicados en esta paciente.

**Palabras clave.** Delección intersticial. Delección intragénica. Discapacidad intelectual. *Microarray*. Problemas de conducta. *SOX5*.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER (I. Arroyo-Carrera, L. Rodríguez-Revenga). Servicio de Bioquímica y Genética Molecular; Hospital Clínic; Barcelona (L. Rodríguez-Revenga). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS; Barcelona (L. Rodríguez-Revenga). Servicio de Pediatría; Hospital San Pedro de Alcántara; Cáceres, España (I. Arroyo-Carrera, M.S. de Zaldívar-Tristancho, R. Martín-Fernández, R. Hernández-Martín, A. López-Lafuente).

### Correspondencia:

Dr. Ignacio Arroyo Carrera. Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Avda. Pablo Naranjo, s/n. E-10003 Cáceres.

### Fax:

+34 927 256 202.

### E-mail:

iarroy@telefonica.net

Aceptado tras revisión externa: 06.03.15.

### Cómo citar este artículo:

Arroyo-Carrera I, De Zaldívar-Tristancho MS, Martín-Fernández R, Hernández-Martín R, López-Lafuente A, Rodríguez-Revenga L. Microdelección 12p12 que incluye el gen *SOX5*: un nuevo síndrome con alteración del neurodesarrollo. Rev Neurol 2015; 60: 453-6.

© 2015 Revista de Neurología

### Introducción

Actualmente se identifica un origen genético en más del 50% de los pacientes con discapacidad intelectual. Este porcentaje ha ido aumentando en los últimos años por las nuevas técnicas que estudian el genoma completo con mayor resolución. El *array* de hibridación genómica comparada ha permitido identificar microdelecciones/microduplicaciones causales en un 12% de pacientes con discapacidad intelectual y es, actualmente, la prueba diagnóstica de elección [1,2] excepto en casos con elevada sospecha clínica que puedan confirmarse por otra técnica. Las nuevas técnicas de genoma completo han permitido identificar alteraciones en genes nuevos causales de patología del neurodesarrollo [3].

En el año 2012 se asoció la haploinsuficiencia del gen *SOX5*, localizado en 12p12.1, con discapacidad intelectual, problemas neuroconductuales y malformaciones menores [4].

Se presenta una niña con retraso del neurodesarrollo, alteración conductual y malformaciones menores, portadora de una delección de 8,4 Mb que afecta a la región 12p12.3p12.1 e incluye el gen *SOX5*, con un punto centromérico de rotura intragénico que incluye la mayor parte del gen desde el extremo 3'.

### Caso clínico

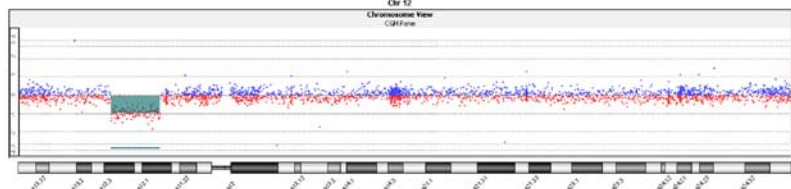
Niña de 10 años con diagnóstico de discapacidad intelectual, remitida para valoración a la consulta

de genética clínica. Peso: percentil 10-25. Talla: percentil 25. Perímetro cefálico: percentil 3-10. Fenotipo: hipertelorismo leve, pliegues epicánticos incompletos, nariz bulbosa, pliegue palmar transversal único incompleto derecho, nevo melanocítico sobrelevado de 0,5 cm de diámetro en la región claviclar derecha, malposición del segundo-quinto dedos de los pies, prominencia de la base de los quintos metatarsianos, conducta inmadura, déficit de atención, sin hiperactividad, comportamientos obsesivos con rituales (coloca los objetos en fila, no soporta que las puertas estén abiertas), dificultades en la interacción social sin cumplir los criterios de trastorno del espectro autista, conductas de auto-agresión (se muerde y golpea los dedos), sin hetero-agresividad ni estereotipias.

Antecedentes familiares: madre de 36 años al nacimiento, padre de 34. Sin consanguinidad. En la rama materna, bisabuela, abuela, madre y tres hermanos maternos diagnosticados clínica y neurofisiológicamente de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth sin confirmación genética; la madre presenta clínica poco expresiva; el abuelo materno, epilepsia; el resto, sin interés.

Antecedentes personales: embarazo controlado, amenaza de aborto en el primer trimestre sin tratamiento farmacológico. Ecografías prenatales normales. Parto eutócico a las 39 semanas de edad gestacional. Apgar de 10 al minuto y a los 5 minutos. Peso en el momento del nacimiento: percentil 10-25. Talla: percentil 3. Perímetro cefálico: percentil 50. Intervenida de quiste dermoide de localización su-

**Figura 1.** Array de hibridación genómica comparada del cromosoma 12 del paciente donde se identifica la delección en la región 12p12.3p12.1: arr12p12.3p12.1(15734965-24164840)x1 dn (hg 18).



praesternal a los dos años. Diagnosticada de estrabismo con buena evolución, tratado sólo con oclusión, que no precisó cirugía ni otros tratamientos, sin anomalías asociadas en el estudio oftalmológico, incluyendo el fondo de ojo. Sin anomalías óseas ni escoliosis. Exploración cardíaca y hemodinámica normal, sin soplos. Marcha a los 18 meses. Diagnosticada inicialmente de retraso psicomotor. Acude a un programa de atención temprana desde los dos años. Recibe apoyo curricular escolar y logopedia, está repitiendo curso. En el último año se ha hecho más manifiesta la alteración conductual descrita. Reconocida una discapacidad del 37%.

Resonancia magnética cerebral: normal. Electroencefalograma: trazado con mediana organización basal que traduce retraso madurativo en relación con su edad. Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral: hipoacusia transmisiva leve bilateral menor de 15 dB. Aminoácidos en sangre y orina, y ácidos orgánicos en orina, normales. Cariotipo (550 bandas): 46,XX. Radiografía de columna y parrilla costal: normal. Ecografía abdominal, incluida renal: normal.

Se solicita *array* de hibridación genómica comparada: qGenomics (qChipCM, 8x60K), con una resolución de 350-500 kb a lo largo de todo el genoma, de 100-125 kb en las regiones subtelo méricas y pericentroméricas, y de 30 kb en las regiones asociadas a patología constitucional. El resultado del *array* de hibridación genómica comparada muestra una delección *de novo* de 8,4 Mb que afecta a la región 12p12.3p12.1, arr12p12.3p12.1(15734965-24164840)x1 dn (hg 18) e incluye 23 genes (*STRAP*, *MGST1*, *LMO3*, *SKP1P2*, *PIK3C2G*, *PLCZ1*, *PEPP2*, *PDE3A*, *SLCO1C1*, *SLCO1B3*, *SLCO1B1*, *SLC21A3*, *IAPP*, *RECQL*, *GOLT1B*, *GYS2*, *LDHB*, *KCNJ1*, *ABCC9*, *CMAS*, *SIAT8*, *ETNK1* y *SOX5*) (Fig. 1). El punto de rotura centromérico de la delección se localiza en el intrón 4 del gen *SOX5* y da lugar a la pérdida de la mayor parte de la secuencia codificante del gen

(exones 5 a 18, NM\_152989). No se identifican otras variantes descritas como causales o de significado clínico incierto. En el *array* de hibridación genómica comparada realizado a los padres no se ha identificado la delección 12p12.3p12.1 encontrada en la hija ni otras variaciones del número de copia no polimórficas.

## Discusión

La familia de genes *SOX* de los factores de transcripción está entre los genes que se expresan más precozmente durante el desarrollo embrionario y están implicados en múltiples tejidos, incluyendo el cartílago, el cristalino, los músculos, los vasos sanguíneos, el folículo piloso, el intestino, las células B y el sistema nervioso [5]. En concreto, *SOX5* interviene en la regulación de la condrogenia y el desarrollo del sistema nervioso. Se expresa específicamente en las neuronas corticofugales de la subplaca y en las capas VI y V, y controla el tiempo de diferenciación de los subtipos específicos de las neuronas corticotalámicas, de la subplaca y de las proyecciones corticales [6,7]. No es de extrañar que una alteración en su función con haploinsuficiencia origine, fundamentalmente, alteración en el neurodesarrollo.

Lamb et al [4] describieron 16 pacientes con haploinsuficiencia del gen *SOX5*, con un caso con una translocación recíproca con uno de los puntos de rotura intragénico en *SOX5* con delección de 9 pb, ocho casos con delección intragénica en *SOX5* y siete con delecciones más amplias de 12p12 que incluían el gen *SOX5*, dos de ellas con el punto de rotura intragénico como nuestra paciente, aunque afectaba al extremo 5' en lugar del extremo 3' como en nuestro caso. Todos los pacientes presentaban discapacidad intelectual y, muy frecuentemente, problemas del lenguaje, alteraciones conductuales y rasgos dismórficos. El efecto fenotípico puede estar condicionado por la localización de la delección, con expresión en función de cuál o cuáles de las tres isoformas de la proteína *SOX5* se afectan. Dichos autores postulan que *SOX5* es un gen importante del desarrollo, sensible a la dosis.

Respecto a la comparación entre los pacientes con delecciones intragénicas y los pacientes con delecciones más grandes que incluyen el gen *SOX5*, no hay diferencias en la afectación neurológica. Estos últimos sí presentan un porcentaje más alto de anomalías menores faciales y musculoesqueléticas, la mayoría frecuentes, inespecíficas y no constantes entre los diferentes pacientes, que no definen un patrón malformativo.

**Tabla.** Manifestaciones clínicas de los pacientes con delección de *SOX5*.

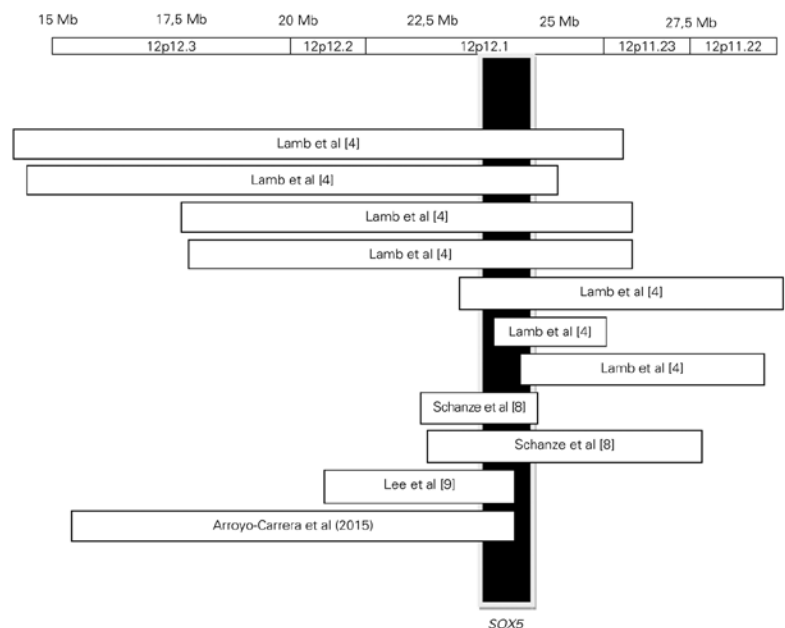
	Bibliografía [4,8,9] (n = 21)	Arroyo-Carrera et al (2015)
Tamaño de la delección	53 kb a 12,09 Mb	8,4 Mb
Retraso madurativo	21	+
Retraso del lenguaje	20	+
Alteración conductual	11	+
Malformación cerebral	7	-
Convulsiones	3	-
Dismorfia facial <sup>a</sup>	16	+
Anomalías de las manos/pie <sup>b</sup>	10	+

<sup>a</sup> Frente prominente, frente estrecha, braquicefalia, pliegues epicánticos, ojos hundidos, raíz nasal plana, raíz nasal prominente, nariz bulbosa, narinas antevertidas, columela larga, hipoplasia mediofacial, filtro corto, paladar estrecho, comisuras bucales con inclinación hacia abajo; <sup>b</sup> Clinodactilia de los quintos dedos, braquidactilia, sindactilia, pliegue palmar único transversal, uñas hiperconvexas, hipoplasia tenar, pies planos, pies valgus, malposición/desviación de los dedos de los pies, primeros dedos de los pies anchos, pies zambos.

Posteriormente se han comunicado cinco pacientes más [8,9], dos con delecciones intragénicas y tres con delecciones más amplias que incluyen el gen *SOX5*, todos con discapacidad intelectual, donde el que presenta la mayor afectación corresponde a la delección intragénica más pequeña de todos los casos de la literatura [9]. La tabla resume las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes descritos [4,8,9]. La figura 2 representa de forma esquemática las delecciones de estos pacientes [4,8,9].

Es importante resaltar que los puntos de rotura de estas delecciones no son recurrentes, a diferencia de los síndromes con microdelección/microduplicación por variación en el número de copias originadas por otros mecanismos genéticos, como la recombinación homóloga no alélica en la meiosis.

La delección es *de novo* en ocho de dichos pacientes [4,8,9]; es heredada de uno de los padres con discapacidad intelectual en dos [4], y de un padre y una abuela aparentemente sanos en un caso con expresión clínica leve [4]. En éste, la delección intragénica de *SOX5* sólo afecta a dos exones que no se traducen, por lo que podría no afectar a la expresión del gen. Por tanto, en este caso, el fenotipo podría no estar causado por la delección de *SOX5* o atribuirse a penetrancia incompleta o expresividad variable.

**Figura 2.** Representación esquemática de las delecciones grandes de la bibliografía que incluyen el gen *SOX5*. Además, hay 11 pacientes con delecciones intragénicas.

En los casos con delecciones grandes que afectan a genes contiguos al *SOX5*, podría postularse que otros genes pueden contribuir al fenotipo, aunque la comparación genotipo-fenotipo de los pacientes publicados [4,8,9] no permite atribuir a otros genes específicos determinadas manifestaciones clínicas.

La delección de nuestro caso incluye 23 genes, de los cuales cinco, además del *SOX5*, se han asociado a patología. Cuatro de ellos con patología descrita en homocigosis o heterocigosis compuesta (mutaciones en *SLCO1B3* y *SLCO1B1* en pacientes con síndrome de Rotor, en *LDHB* en pacientes con deficiencia de lactato deshidrogenasa B, y en *GYS2* en pacientes con glucogenosis tipo 0). El quinto, *ABCC9*, tiene mutaciones en heterocigosis descritas en pacientes con cardiomiopatía dilatada de tipo 10, fibrilación auricular familiar 12 y síndrome de Cantú que cursa con hipertricosis congénita, osteocondrodisplasia y cardiomegalia. Nuestra paciente, hasta la fecha, no presenta ninguna manifestación clínica relacionada con la alteración de estos genes, incluidas las que se manifiestan en heterocigosis.

Además del modelo de haploinsuficiencia propuesto, podría considerarse también la existencia de factores epigenéticos que regularan la expresión de los genes y condicionaran el fenotipo.

Previamente existen otros casos en la bibliografía con deleciones intersticiales grandes del brazo corto del cromosoma 12 que incluyen el gen *SOX5* [10-13], aunque en un número escaso, por ser una localización poco frecuente de alteraciones cromosómicas constitucionales. Todos estos pacientes presentan discapacidad intelectual y otras anomalías asociadas no presentes en los pacientes con deleciones más pequeñas referidos previamente, entre ellas cardiopatía, arrinencefalia, agenesia del pulgar, riñón multiquístico, distrofia torácica asfíxica-displasia condroectodérmica, talla baja, microcefalia y fisura labiopalatina. Estas manifestaciones se deben probablemente a otros genes también delecionados en estas deleciones grandes, motivo por el que no analizamos a estos pacientes conjuntamente.

En resumen, se presenta un caso con deleción 12p12 que incluye el gen *SOX5*, con discapacidad intelectual, alteración conductual y malformaciones menores. En nuestro conocimiento, se trata del primer caso descrito en España de esta nueva causa de alteración del neurodesarrollo.

#### Bibliografía

1. Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134: e903-18.
2. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, 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: 749-64.
3. Rauch A, Wiczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012; 380: 1674-82.
4. Lamb AN, Rosenfeld NJ, Neill ME, Talkowski I, Blumenthal S, Girirajan D, et al. Haploinsufficiency of *SOX5* at 12p12.1 is associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. *Hum Mut* 2012; 33: 728-40.
5. Aza-Carmona M, Shears DJ, Yuste-Checa P, Barca-Tierno V, Hisado-Oliva A, Belinchón A, et al. *SHOX* interact with the chondrogenic transcription factors *SOX5* and *SOX6* to activate the aggrecan enhancer. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1547-59.
6. Kwan KY, Lam MM, Krsnik Z, Kawasawa YI, Lefebvre V, Sestan N. *SOX5* postmitotically regulates migration, post-migratory differentiation, and projections of subplate and deep-layer neocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16021-6.
7. Lai T, Jabaudon D, Molyneaux BJ, Azim E, Arlotta P, Menezes JR, et al. *SOX5* controls the sequential generation of distinct corticofugal neuron subtypes. *Neuron* 2008; 57: 232-47.
8. Schanze I, Schanze D, Bacino CA, Douzgou S, Kerr B, Zenker M. Haploinsufficiency of *SOX5*, a member of the *SOX* (*SR*-related *HMG*-box) family of transcription factors is a cause of intellectual disability. *Eur J Med Genet* 2013; 56: 108-13.
9. Lee RWY, Bodurtha J, Cohen J, Fatemi A, Batista D. Deletion 12p12 involving *SOX5* in two children with developmental delay and dysmorphic features. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 317-20.
10. Lu HY, Cui YX, Shi YC, Xia XY, Liang Q, Yao B, et al. A girl with distinctive features of borderline high blood pressure, short stature, characteristic brachydactyly, and 11.47 Mb deletion in 12p11.21-12p12.2 by oligonucleotide array CGH. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2321-3.
11. Stumm M, Klopocki E, Gasiorek-Wiens A, Knoll U, Wirjadi D, Sarioglu N, et al. Molecular cytogenetic characterization of an interstitial deletion 12p detected by prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2007; 27: 475-8.
12. Gläser B, Rossier E, Barbi G, Chiaie LD, Blank C, Vogel W, et al. Molecular cytogenetic analysis of a constitutional de novo interstitial deletion of chromosome 12p in a boy with developmental delay and congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2003; 116A: 66-70.
13. Nagai T, Nishimura G, Kato R, Hasegawa T, Ohashi H, Fukushima Y. Del(12)(p11.21p12.2) associated with an asphyxiating thoracic dystrophy or chondroectodermal dysplasia-like syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 16-8.

#### Microdeletion 12p12 involving *SOX5* gene: a new syndrome with developmental delay

**Introduction.** The *SOX5* gene encodes a transcription factor involved in the regulation of chondrogenesis and the development of the nervous system.

**Case report.** We report a 10 years-old girl with developmental delay, behavior problems and dysmorphic features of this new syndrome with developmental delay. She had a 12p12 deletion involving *SOX5*.

**Conclusions.** We review the reported cases, intragenic *SOX5* deletions and larger 12p12 deletions encompassing *SOX5*. We analyze the genotype-phenotype associations and the genes involved in our patient.

**Key words.** Behaviour problems. Developmental delay. Interstitial deletion. Intragenic deletion. Microarray. *SOX5*.