

## Retraso global del desarrollo y microcefalia posnatal: síndrome de Bainbridge-Ropers con una nueva variante *de novo* en *ASXL3*<sup>☆</sup>



### Global developmental delay and postnatal microcephaly: Bainbridge-Ropers syndrome with a new mutation in *ASXL3*

Sr. Editor:

La secuenciación exómica elucida síndromes genéticos hasta en un 25% de los individuos con condiciones genéticas sin diagnóstico posterior a múltiples estudios genéticos<sup>1,2</sup>. Recientemente (2013), Bainbridge y Ropers reportaron variantes *de novo* por mutaciones truncas en el gen *Additionale sex combs-like 3* (*ASXL3*, locus 18q12.2, 12 exones)

en 4 pacientes con retraso psicomotor grave, dificultad en el aprendizaje y para la alimentación<sup>3</sup>.

Se evaluó a un masculino de 3 años de edad, cuarto hijo de padres sanos, no consanguíneos y mexicanos con 3 hermanos sanos. Posterior a un embarazo normal, nació vía vaginal a término (longitud: p > 97; peso: p > 85; OFC: p 97; Apgar: 7,9). Alcanzó sostén cefálico a los 6 meses y la sedestación al año. A los 36 meses se observa retraso del desarrollo neurológico grave, sin lenguaje y marcha. Cursa con microcefalia (−4,35 DE), talla baja (−3,5 DE) y pobre ganancia de peso (−4,6 DE). El fenotipo facial incluye frente prominente, hipertelorismo, implantación anterior del cabello alta, cejas delgadas, ligera sinofridia, narinas antevertidas con hipoplasia de alas nasales, paladar arqueado y orejas prominentes de implantación baja. También se observan almohadillas dactilares, primer dedo ancho en manos y en pies y criptorquidia (fig. 1). LA IRM cerebral demostró atrofia cortical. El cariotipo (46,XY) y la hibridación genómica comparativa (400k) fueron normales. En Baylor Miraca Genetics Laboratories se realizó secuenciación exómica completa a partir del DNA genómico purificado



**Figura 1** Fenotipo clínico del propósito: A y B) Frente amplia, cresta metópica prominente, boca permanentemente abierta y orejas de implantación baja con rotación posterior. C) Almohadillas dactilares. D y E) Dedos anchos, especialmente el primer dedo y orjejo.

<sup>☆</sup> Este trabajo se presentó como trabajo libre en modalidad cartel en el XL Congreso Nacional de Genética Humana en Monterrey, Nuevo León, 11-14 de noviembre de 2015.

**Tabla 1** Comparación de las características clínicas de los pacientes con síndrome de Bainbridge-Ropers con variantes en ASXL3 y los pacientes reportados con BOS

| Fenotipo                                       | Bainbridge et al., 2013 <sup>3</sup> ;<br>Dinwiddie et al., 2013 <sup>8</sup> ;<br>Hori et al., 2016 <sup>10</sup> ;<br>Srivastava et al., 2016 <sup>11</sup> | Reporte<br>actual | BOS<br>Hastings<br>et al.,<br>2011 <sup>12</sup> |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Prenatal</i>                                |                                                                                                                                                               |                   |                                                  |
| Retraso de crecimiento intrauterino            | 5/9                                                                                                                                                           | No                | 11/14                                            |
| <i>Neurológico</i>                             |                                                                                                                                                               |                   |                                                  |
| Retraso global del desarrollo                  | 9/9                                                                                                                                                           | Sí                | 14/14                                            |
| Hipotonía                                      | 8/9                                                                                                                                                           | Sí                | 7/14                                             |
| Dificultad para la alimentación                | 8/9                                                                                                                                                           | Sí                | 14/14                                            |
| Retraso de lenguaje                            | 6/9                                                                                                                                                           | Sí                | —                                                |
| Crisis convulsivas                             | 2/9                                                                                                                                                           | Sí                | —                                                |
| <i>Craneofacial</i>                            |                                                                                                                                                               |                   |                                                  |
| Microcefalia                                   | 5/9                                                                                                                                                           | Sí                | 14/14                                            |
| Frente prominente                              | 5/9                                                                                                                                                           | Sí                | —                                                |
| Cejas arqueadas                                | 5/9                                                                                                                                                           | Sí                | —                                                |
| hipertelorismo                                 | 1/9                                                                                                                                                           | Sí                | 9/14                                             |
| Narinas antevertidas/hipoplásicas              | 6/9                                                                                                                                                           | Sí                | 8/14                                             |
| Orejas de implantación baja/rotación posterior | 6/9                                                                                                                                                           | Sí                | 8/14                                             |
| <i>Postura BOS</i>                             | 0/9                                                                                                                                                           | No                | 14/14                                            |

BOS: síndrome de Bohring-Opitz.

de sangre periférica del paciente. Se realizó fragmentación por sonicación y ligamiento con adaptadores de secuencia multiplex de la plataforma Illumina<sup>4</sup>. El proceso de mejora/captura se obtuvo hibridando el microarreglo personalizado por NimbleGen (VC Rome 2.1)<sup>5</sup>, así como sondas adicionales para 3,650 genes mendelianos y de genoma mitocondrial<sup>6</sup>. El análisis se realizó con el sistema Illumina HiSeq 2000 (cobertura media exómica del 95% y nucleotídica >100X). El llamado de variantes y las anotaciones se realizaron utilizando Atlas-SNP/SNP-anno y Atlas-indel/HGSC-anno desarrolladas internamente por Baylor College of Medicine. Las variantes *de novo* y las predicciones *in silico* para cambios sin sentido se reportaron de acuerdo al American College of Medical Genetics<sup>7</sup>. Se detectó una delección de 4pb en el cromosoma 18:31320359, en forma heterocigota, NM\_030632.2 (ASXL3): c.2992-2995del, p.(E998fs) en el exón 11, el cual causa un cambio en el marco de lectura que produce una proteína aberrante que se predice deletérea. La secuenciación Sanger del gen ASXL3 en los padres fue normal por lo que se infiere que la variante fue *de novo* en el paciente.

Hasta la fecha se describen pocos pacientes con el BRS (MIM: 615485). El fenotipo sutil y variable deriva en que el diagnóstico se establece con la secuenciación completa del genoma o del exoma<sup>3,8-11</sup>. Las características clínicas comunes, retraso psicomotor grave, dismorfias faciales, falla del crecimiento y dificultades para la alimentación se confunden con otros síndromes como el síndrome de Bohring-Opitz (BOS, MIM # 605039) (tabla 1)<sup>12,13</sup>. El BOS se asocia a variantes génicas en ASXL1 y no se han detectado variantes en ASXL3 por lo que se considera que estos síndromes pudieran ser 2 entidades distintas<sup>3,12</sup>. La mayoría de las variantes descritas en ASXL3 son *de novo* y pro-

ducen codones de terminación prematura o cambio del marco de lectura en la región codificante del gen ASXL3 y se agrupan en una región en el exón 11<sup>3,8,9</sup>. El síndrome de Bainbridge-Ropers representa un desafío para el diagnóstico molecular mediante pruebas de un solo gen o paneles multigénicos, por lo cual, la incorporación reciente de técnicas de secuenciación genómica completa o de secuenciación exómica, son útiles para continuar la pesquisa de la etiología de los trastornos del neurodesarrollo.

## Agradecimientos

Agradecemos a los familiares del paciente por el interés genuino de compartir la información de su hijo con fines de ampliar el conocimiento científico.

## Bibliografía

1. Yang Y, Muzny DM, Reid J, Bainbridge M, Willis A, Ward PA, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2013;369:1502–11.
2. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare mendelian disorders. *JAMA*. 2014;312:1880–7.
3. Bainbridge MN, Hu H, Muzny DM, Musante L, Lupski JR, Graham BH, et al. De novo truncating mutations in ASXL3 are associated with a novel clinical phenotype with similarities to Bohring-Opitz syndrome. *Genome Med*. 2013;5:11.

4. Illumina, Inc. Multiplexing Sample Preparation Guide (Part # 1005361 Rev. D). 2011.
  5. Roche NimbleGen, Inc. NimbleGen SeqCap EZ Exome Library SR User's Guide (Version 2.2). 2010.
  6. Bainbridge MN, Wang M, Wu Y, Newsham I, Muzny DM, Jefferies JL, et al. Targeted Enrichment beyond the consensus coding DNA sequence exome reveals exons with higher variant densities. *Genome Biol.* 2011;12:pp12.
  7. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al., Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med.* 2008;10:294–300.
  8. Dinwiddie DL, Soden SE, Saunders CJ, Miller NA, Farrow EG, Smith LD, et al. De novo frameshift mutation in ASXL3 in a patient with global developmental delay, microcephaly, and craniofacial anomalies. *BMC Med Genomics.* 2013;6:6–32.
  9. Zhu X, Petrovski S, Xie P, Ruzzo EK, Lu YF, McSweeney KM, et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: Interpreting 119 trios. *Genet Med.* 2015;17:774–81.
  10. Hori I, Miya F, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Ando N, et al. Novel splicing mutation in the ASXL3 gene causing Bainbridge-Ropers syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170:1863–7.
  11. Srivastava A, Ritesh KC, Tsan YC, Liao R, Su F, Cao X, et al. De novo dominant ASXL3 mutations alter H2A deubiquitination and transcription in Bainbridge-Ropers syndrome. *Hum Mol Genet.* 2016;25:597–608.
  12. Hastings R, Cobben JM, Gillissen-Kaesbach G, Goodship J, Hove H, Kjaergaard S, et al. Bohring-Opitz (Oberklaid-Danks) syndrome: clinical study, review of the literature, and discussion of possible pathogenesis. *EUR J Hum Genet.* 2011;19:513–9.
  13. Hoischen A, van Bon Bregje WM, Rodríguez-Santiago B, Gilissen C, Vissers LEL, de Vries P, et al. De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome. *Nat Genet.* 2011;43:729–31.
- S.N. Contreras-Capetillo<sup>a,\*</sup>, Z.H. Vilchis-Zapata<sup>a</sup>,  
J. Ribbón-Conde<sup>b</sup> y D. Pinto-Escalante<sup>a</sup>
- <sup>a</sup> Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Mérida, Yucatán, México  
<sup>b</sup> Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital General Regional #1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, México
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [silvina.contreras@uady.mx](mailto:silvina.contreras@uady.mx)  
(S.N. Contreras-Capetillo).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.022>  
0213-4853/  
© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

## Ganglión intraneural del nervio ciático poplíteo externo. Una posible causa de pie caído



### Intraneural ganglion cyst of the external popliteal sciatic nerve: A possible cause of foot drop

Sr. Editor:

Los gangliones intraneurales son lesiones benignas muy infrecuentes que afectan por lo general a nervios periféricos, en su mayoría al nervio ciático poplíteo externo (CPE), pudiendo causar sintomatología de carácter neuropático y comenzando en numerosas ocasiones como una parálisis del mismo, que nos obliga a realizar el diagnóstico diferencial con otras muchas dolencias tales como traumatismos, síndromes de compresión, lesión discal lumbar o tumoral<sup>1</sup>, pero a la par sabiendo que es preciso un diagnóstico temprano, pues una demora conlleva un daño axonal nervioso que puede ocasionar la denervación muscular<sup>2</sup> que en caso del tibialis anterior y fibularis longus y brevis, encargados de la dorsiflexión y eversión del pie, puede ser irreparable. Desde la primera descripción de un ganglión intraneural del nervio CPE en 1809, la fisiopatología y por ende los diversos tratamientos propuestos han sido debatidos constantemente, apoyándose igualmente en unos resultados clínicos que no eran regulares además de porcentajes altos de recurrencia. No ha

sido hasta 2003 cuando se ha propuesto la teoría por el momento más aceptada, la teoría articular de Spinner<sup>3,4</sup>, según la cual el autor explica la formación del ganglión a partir de la articulación tibioperonea superior, desde la cual se drena contenido en la rama articular del nervio CPE con la que está conectada, y por un mecanismo univalvular, ese contenido mucinoso va rellenando y disecando en sentido proximal el nervio<sup>5–7</sup>. Los aspectos más contundentes de esta teoría han sido los clínicos, observándose una disminución de las tasas de recurrencia al introducir en el tratamiento quirúrgico la ligadura o desconexión de esta rama articular<sup>8–11</sup>.

Se presenta una serie de 2 casos de ganglión intraneural del nervio CPE y se describen las manifestaciones clínicas y de neuroimagen junto a su tratamiento y evolución, haciendo una revisión de la literatura hasta la fecha.

### Caso 1

Varón de 52 años de edad sin antecedentes personales de interés. Acude por disminución de sensibilidad en dorso de pie y cara externa de la pierna derecha, junto con una marcha en estepaje de 4 meses de evolución. A la exploración se objetiva pérdida de fuerza (2/5) de la flexión dorsal del pie y de la extensión del hallux derecho, ausencia de dolor lumbar a la palpación y reflejos osteotendinosos presentes. El signo de Tinel del nervio CPE a la altura de la cabeza del peroné resultó negativo. Seguidamente se lleva a cabo el estudio neurofisiológico, que da como resultado