

## Genética Comunitaria

### ARTÍCULO CIENTÍFICO

# Aberraciones cromosómicas en pacientes con sospecha de Síndrome Prader Willi

## Chromosomal aberrations in patients with suspected Prader Willi syndrome

Damarys García Gómez<sup>1</sup>  , Michel Soriano Torres<sup>1</sup> , Lainet Santos Merencio<sup>1</sup> , Teresa Collazo Mesa<sup>1</sup> , Anduriña Barrios Martínez<sup>1</sup> , Enny Morales Rodríguez<sup>1</sup> , Odalis Molina Gamboa<sup>1</sup> , Arlay Castelví López<sup>1</sup> , Estela Morales Peralta<sup>2</sup> , Araceli Lantigua Cruz<sup>3</sup> , Alina García García<sup>4</sup> , Luis Alberto Méndez Rosado<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico Centro Habana. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Pediátrico Juan Manuel Marqués. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Hospital Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

Citar como: García Gómez D, Soriano Torres M, Santos Merencio L, Collazo Mesa T, Barrios Martínez A, Morales Rodríguez E et al. Aberraciones cromosómicas en pacientes con sospecha de Síndrome Prader Willi. Sal. Cienc. Tec. Serie Conf. 2023; 2(3):250. Disponible en: <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023250>

Recibido: 10-03-2023

Revisado: 22-03-2023

Aceptado: 07-05-2023

Publicado: 08-05-2023

### RESUMEN

**Introducción:** el Síndrome Prader-Willi, causado por la ausencia de expresión de la región 15q11-13 paterna, es el primer desorden por defectos de impronta descrito en humanos. Con una incidencia de 1 en 10000-15000, su fenotipo clínico caracterizado por hipotonía, obesidad e hipogonadismo se sobrelapa a un grupo de síndromes genéticamente heterogéneos definidos como síndrome similar a Prader Willi o Prader Willi like. En este grupo se reportan la delección 1p36, delección 2p, delección 6q, entre otras.

**Objetivo:** identificar aberraciones cromosómicas en el cariotipo convencional de pacientes con sospecha de síndrome Prader Willi.

**Métodos:** se analizaron los resultados del cariotipo convencional en linfocitos, estudios moleculares de FISH y reacción en cadena de la polimerasa basado en metilación de 112 pacientes remitidos durante el periodo 2010-2019 por sospecha de Síndrome Prader Willi.

**Resultados:** se confirmó el síndrome Prader Willi en el 45,5 % de los pacientes. El 5,3 % de los casos presentaron aberraciones cromosómicas fuera de la región 15q11.13 que incluyeron: anillo del cromosoma 22, mosaico de trisomía 21, adición 6p, sexo reverso e inversión del cromosoma 21.

**Conclusiones:** en pacientes con fenotipo Prader Willi muchas veces la sospecha clínica no es confirmada por los estudios moleculares. El cariotipo convencional puede revelar síndrome similar a Prader Willi por aberraciones en sitios involucrados en el control neuroendocrino fuera de la región 15q11.13. En estos casos el diagnóstico cromosómico resulta esencial para lograr estrategias de prevención más efectivas como parte del asesoramiento genético a pacientes y familiares.

**Palabras clave:** Síndrome Prader Willi; Síndrome Similar a Prader Willi.

## ABSTRACT

**Introduction:** Prader-Willi syndrome, caused by the absence of expression of the paternal 15q11-13 region, is the first imprinting defect disorder described in humans. With an incidence of 1 in 10000-15000, its clinical phenotype characterized by hypotonia, obesity and hypogonadism overlaps with a group of genetically heterogeneous syndromes defined as Prader Willi-like syndrome or Prader Willi like. In this group, deletion 1p36, deletion 2p, deletion 6q, among others, are reported.

**Objective:** to identify chromosomal aberrations in the conventional karyotype of patients with suspected Prader Willi syndrome.

**Methods:** we analyzed the results of conventional karyotyping in lymphocytes, FISH molecular studies and methylation-based polymerase chain reaction of 112 patients referred during the period 2010-2019 for suspected Prader Willi syndrome. Results: Prader Willi syndrome was confirmed in 45,5 % of the patients. Chromosomal aberrations outside the 15q11.13 region were found in 5,3 % of cases including: chromosome 22 ring, trisomy 21 mosaic, 6p admixture, reverse sex and chromosome 21 inversion.

**Conclusions:** In patients with Prader Willi phenotype, clinical suspicion is often not confirmed by molecular studies. Conventional karyotyping may reveal Prader Willi-like syndrome due to aberrations at sites involved in neuroendocrine control outside the 15q11.13 region. In these cases chromosomal diagnosis is essential for more effective prevention strategies as part of genetic counseling for patients and families.

**Keywords:** Prader Willi syndrome; Prader Willi-like syndrome.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Prader Willi (SPW), descrito por Prader-Labarth en 1956, es una enfermedad neuroendocrina con una incidencia de 1 en 10 000-15000 nacidos vivos. Los afectados pueden presentar hipotonía al nacer, retardo motor y del lenguaje, apetito excesivo, obesidad, hipogonadismo, alteraciones de la conducta y discapacidad intelectual de grado variable.<sup>(1,2,3,4)</sup>

Esta región improntada contiene genes normalmente expresados solo por vía paterna, debido a efectos de impronta genómica con silenciamiento en el cromosoma materno por metilación CpG del promotor. La ausencia de expresión de genes paternos se produce por 3 mecanismos: delección paterna 15q11-q13 (75 % de los casos), ausencia del cromosoma paterno por disomía uniparental materna (DUPmat) (25 %), o mutaciones del sitio de la impronta en el cromosoma 15 paterno. El 1 % de los casos es causado por un desarreglo cromosómico como una translocación o inversión que puede causar delección de alguno de los genes de la región crítica del PW.<sup>(5,6,7,8,9,10)</sup>

Los criterios diagnósticos del SPW propuestos por Holm et al en 1993 fueron actualizados por Aygun et al en 2001 en base a las características clínicas según las edades en pacientes con diagnóstico molecular confirmado del SPW. El diagnóstico clínico muchas veces resulta difícil por la presencia de signos inespecíficos que involucran diferentes sistemas y su variación, de manera que algunos signos desaparecen y aparecen otros secuencialmente con la edad.<sup>(11)</sup>

Por otra parte, el fenotipo PW se sobrelapa a síndromes definidos como síndrome similar a Prader Willi o síndrome Prader-Willi like (SPWL) que se producen por mutaciones de genes situados fuera de la región 15q11-q13 dentro las que se reportan síndrome Temple, delección 1p36, delección 2p, delección 6q, duplicación 6q, delección 15q, duplicación 15q, delección 19p, síndrome frágil X y duplicación Xq.<sup>(12)</sup> En este trabajo se identificaron aberraciones cromosómicas en un grupo de pacientes remitidos al Centro nacional de Genética de Cuba, por sospecha de síndrome Prader Willi.

## MÉTODOS

La muestra estuvo constituida por 112 pacientes con sospecha de SPW estudiados en los laboratorios de Citogenética y Genética Molecular del CNGM en el periodo 2010-2019. Se analizaron los resultados del cariotipo convencional en linfocitos, hibridación in situ fluorescente (FISH) de la región 15q11-13 y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basado en metilación acorde con el algoritmo diagnóstico aplicado en el departamento (13). Se calculó el porcentaje de pacientes con diagnóstico SPW confirmado y no confirmado en dos momentos: etapa 2010 a 2016, cuando se estudiaron a través del FISH y etapa 2017-2019 en la que se aplicó el test de PCR basado en metilación, además del FISH.

Para el diagnóstico cromosómico se realizó el cariotipo convencional en linfocitos en 112 muestras de sangre periférica según modificaciones realizadas en el laboratorio a partir del Manual del Laboratorio de Citogenética.<sup>(14)</sup>

Se observaron como mínimo 15 metafases a una resolución de 400-500 bandas G. Los resultados del cariotipo convencional se clasificaron en cariotipo normal, aberración cromosómica de número, aberración cromosómica estructural y sexo reverso.

Ética: Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. A cada paciente le es asignado un código de entrada en la base de datos para proteger su anonimato. Dicho código fue mantenido durante todo el procesamiento de la muestra con los diferentes métodos diagnósticos utilizados. Las muestras de los pacientes fueron eliminadas una vez concluido el diagnóstico.

## RESULTADOS

Se confirmó el defecto genético relacionado con ausencia de expresión de la región paterna 15q11-13 en el 45,5 % de los pacientes con sospecha clínica de SPW. En el 54,5 % el SPW no fue confirmado.

En la primera etapa 2010-2016 se analizaron 52 casos. El 50 % presentaron la delección 15q11.2-q13 en el estudio de FISH locus específico de la región 15q11-13, el resto no fueron confirmados. En la segunda etapa 2017-2019 se estudiaron 60 casos a través de la técnica PCR basado en metilación, el 42 % de los casos con sospecha clínica fueron confirmados. En el 58 % de los casos se descartaron los 3 mecanismos moleculares de producción del SPW. En 11 casos confirmados por PCR a los que se aplicó además la técnica de FISH, el 54 % presentó la delección 15q11.2-q13 como mecanismo de producción del SPW.

**Tabla 1.** Método de estudio de SPW y porcentaje de casos confirmados y no confirmados en las etapas 2010-2016, 2017-2019

Período	No de casos	Método	Resultado
2010-2016	52	FISH	-Confirmados 26 (50 %) -No confirmados 26 (50 %)
2017-2019	60	PCR basado en Metilación y FISH	- Confirmados 25 (42 %) -No confirmados 35(58 %)
2010-2019	112		-Confirmados 51(45,5 %) -Noconfirmados 61(54,5 %)

En el estudio del cariotipo convencional 5 casos (5,3%) presentaron cromosómicas cromosómicos fuera de la región 15q11-13. (Tabla 2)

En 2 casos (1,8 %) se detectaron aberraciones cromosómicas que involucraron al cromosoma 15, uno de ellos presentó la delección 15q 11-13 visible en el cariotipo convencional y otro fue resultado de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 15 y 22. El 92,85 % de los casos presentaron fórmula cromosómica normal.

<b>Tabla 2. Diagnóstico cromosómico en pacientes con sospecha clínica de Síndrome Prader Willi</b>	
Fórmula Cromosómica	Diagnóstico Cromosómico
Caso 1: 46,XX, r (22)(q13.3)	Aberración cromosómica estructural Anillo del cromosoma 22
Caso 2: Mos 47,XX+21(5)/46,XX(20)	Aberración cromosómica de número, mosaicismo de trisomía 21
Caso 3: 46,XY, add (6p)(?)	Aberración cromosómica estructural, Adición 6p
Caso 4: 46,XY	Sexo reverso o disgenesia gonadal Y, fenotipo femenino, cariotipo masculino
Caso 5: 46,XX, inv (21)(p11.2 q21.1)	Aberración cromosómica estructural, Inversión pericéntrica del cromosoma 21

### Limitaciones del estudio

En el periodo 2010-2016 no se disponía de la técnica PCR basado en metilación por lo que en los 26 casos con sospecha de SPW no confirmada no se descartaron los mecanismos DUP 15 mat o mutación del sitio de la impronta. No se obtuvo el cariotipo de los padres en los casos con aberraciones estructurales en el resultado del estudio cromosómico convencional.

En el motivo de indicación de los estudios citogenéticos y moleculares no aparecen signos clínicos detallados de los casos, por lo que no se realizó la relación clínico-citogenética.

### DISCUSIÓN

El fenotipo del Síndrome Prader Willi se sobrelapa a entidades definidas como síndromes parecidos a PW o Síndrome Prader Willi like (SPWL) causadas por mutaciones fuera de la región 15q11-q13. Sus principales manifestaciones incluyen hipotonía, obesidad, extremidades cortas y retardo en el desarrollo.<sup>(15)</sup> En el estudio se observaron aberraciones cromosómicas diferentes a las ya reportadas en pacientes con síndrome parecidos a PW.

#### Caso 1:46,XX, r (22)(q13.3)

El anillo del cromosoma 22 produce la pérdida heterocigótica de la porción distal del brazo largo del cromosoma 22 o síndrome de deleción 22q13.3. Esta entidad conocida como síndrome Phelan-McDermid tiene una incidencia de 1 en 1 000 000 y presenta gran variabilidad clínica debido al tamaño de la deleción y gran cantidad de genes involucrados.<sup>(16)</sup> Usualmente el anillo del cromosoma 22 se origina por un evento de Novo, aunque se reportan casos familiares, algunos de ellos sin manifestaciones fenotípicas donde no ocurre pérdida o ganancia suficiente de material genético para la aparición de signos clínicos.<sup>(17)</sup> Los casos afectados presentan retardo en el neurodesarrollo y el lenguaje, microcefalia, hipotonía, dismorfias faciales leves, nariz grande y bulbosa, trastornos psicológicos y de conducta como agresividad, hiperactividad, agresividad, desorden bipolar, TEA.<sup>(18)</sup>

#### Caso 2: Mos47,XX+21(5)/46,XX(20) mosaicismo de Trisomía 21

Los síndromes Prader Willi y Down o trisomía 21 presentan signos clínicos y trastornos funcionales comunes como hipotonía muscular, obesidad, hiperlaxitud ligamentosa y discapacidad intelectual. La hipotonía y el exceso de peso afecta el desarrollo motor en ambas entidades.

En este caso se observaron líneas celulares euploides y líneas celulares trisómicas para el cromosoma 21, evento que se define como mosaicismo cromosómico por la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas originadas a partir de un solo cigoto a causa de un evento postcigótico durante las divisiones mitóticas o un error meiótico seguido por un evento mitótico de rescate de trisomía. Este último evento pudiera generar DUP en las líneas euploides al mantenerse los cromosomas 21 del mismo origen parental. El mosaicismo de trisomía 21 incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas

desde el fenotipo S Down clásico hasta manifestaciones mínimas como hipotonía, obesidad, hiperlaxitud y discapacidad intelectual que coinciden con las principales manifestaciones clínicas del SPW.<sup>(19,20)</sup>

La frecuencia estimada de mosaicismo de trisomía 21 varía de 1 en 16670 a 1 en 41670, aproximadamente del 1,3 al 5 % de todas las personas que tienen alguna forma de Síndrome Down. En un estudio poblacional Devlin y Morrison hallaron que solo el 37,5 % de los casos de mosaicismo de trisomía 21 se detectaron mediante el examen clínico. De igual forma, es probable que exista un subregistro en la frecuencia estimada de la entidad durante la etapa prenatal, ya que los fetos con mosaicismo de trisomía 21 presentan menos hallazgos ultrasonográficos que aquellos fetos con trisomía 21 en línea pura.<sup>(21,22)</sup>

#### **Caso 3:46,XY, add (6)(p?)**

La presencia de un segmento extra en el cromosoma 6 en el resultado del cariotipo en este caso significa una trisomía parcial de alguna región del genoma humano posiblemente asociado a obesidad y retardo del neurodesarrollo/discapacidad intelectual. La trisomía 6p es una aberración poco frecuente con una prevalencia de menos de 1 en 1 millón. Los hallazgos fenotípicos son variables, incluyen dismorfias faciales, defectos cardiacos, anomalías del tracto urinario, deficiencia del crecimiento, retardo en el lenguaje y discapacidad intelectual.<sup>(23,24)</sup>

En el caso 4 se desconoce el origen del material adicional observado en el brazo corto del cromosoma ya que no fueron empleadas herramientas de citogenética molecular. Se recomienda el cariotipo a los padres para descartar una translocación o inversión de un cromosoma 6 en uno de los progenitores originando el derivativo 6 heredado por el paciente.

#### **Caso 4: Sexo reverso o disgenesia gonadal XY**

La discordancia de sexo cromosómico y fenotípico se conoce como sexo reverso o disgenesia gonadal. El desarrollo femenino en XY (disgenesia gonadal XY) se ha asociado a diferentes aberraciones cromosómicas como deleciones del cromosoma Y, duplicaciones de Xp21, deleción del brazo corto del cromosoma 9, rearrreglos que involucran 17 q24.3q25.1 y deleción del brazo largo del cromosoma 10.<sup>(25,26)</sup>

Los pacientes con SPW presentan hipogonadismo de diferentes grados de severidad entre sus signos clínicos. El desarrollo puberal suele estar ausente en algunos pacientes y retardado en otros y la hipoplasia genital puede ser detectada desde el nacimiento. Las pacientes femeninas afectadas suelen tener hipoplasia del clítoris, labios menores y mayores, y los varones criptorquidia uni o bilateral, escroto poco desarrollado y micropene.<sup>(27)</sup>

Un estudio de hibridación genómica comparada (CGH) en pacientes con disgenesia gonadal XY revela el loci 1p36 como posible candidato para disgenesia gonadal XY, la deleción de esta misma región que se asocia al SPWL.<sup>(28)</sup> Otro sitio del genoma involucrado en disgenesia gonadal se halla en el brazo largo del cromosoma 10. La deleción 10q26 fue reportada por Lukusa and Fryns en un paciente con un cuadro compatible con SPW que presentaba succión pobre e historia de disminución de los movimientos fetales, hipotonía, hipogonadismo, retardo motor, dismorfias faciales.<sup>(29)</sup>

Las técnicas de citogenética molecular pudieran definir si el origen de la disgenesia gonadal en este caso se relaciona con alguno de las regiones genómicas implicadas en el origen de ambas entidades mencionadas.

#### **Caso 5: 46,XX, inv (21)(p11.2 q21.1)**

Las aberraciones cromosómicas balanceadas generalmente no causan manifestaciones fenotípicas en los portadores, no obstante, en las inversiones pericéntricas existe riesgo de generar duplicaciones de novo, deleciones de novo o una combinación de ambos rearrreglos a consecuencia de un número de eventos de recombinación desigual dentro del lazo de inversión durante la meiosis que llevan a la formación de cromosomas recombinantes desbalanceados. Además, pueden ocurrir otros rearrreglos menos frecuentes

debido a la inversión parental como entrecruzamiento desigual, formación de lazo en U, ruptura y reunión desigual de las cromátidas hermanas dentro del lazo de inversión, formación de cromosoma en anillo.<sup>(30)</sup>

Las inversiones pericéntricas del cromosoma 21 con puntos de ruptura p11.2q 21.1y p12q22.3 son eventos poco frecuentes, se han visto asociadas con trastornos de fertilidad. Eventos de recombinación desigual en un portador de una inversión heredada pudieran generar gametos con duplicación de la región crítica 21q22 u otras regiones, originando en la descendencia manifestaciones como hipotonía, obesidad, hiperlaxitud y discapacidad intelectual, características que se superlapan con las principales manifestaciones clínicas del SPW.<sup>(20)</sup>

## CONCLUSIONES

En pacientes con fenotipo Prader Willi la sospecha clínica muchas veces no es confirmado por los estudios moleculares. El cariotipo convencional puede revelar síndrome Prader Willi like por aberraciones en sitios involucrados en el control neuroendocrino fuera de la región 15q11.13. En estos casos el diagnóstico cromosómico resulta esencial para una adecuada estimación del riesgo de aberración cromosómica y trazar estrategias de prevención más efectivas como parte del asesoramiento genético a pacientes y familiares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(4):235-46.
2. Butler MG, Kimonis V, Dykens E, Gold JA, Miller J, Tamura R, et al. Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018;176(2):368-75.
3. Driscoll D, Miller J, Schwartz S, Cassidy S. *Prader-Willi Syndrome*. 2017.
4. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-willi syndrome. *Genetics in medicine*. 2012;14(1):10-26.
5. Ohta T, Gray T, Rogan P, Buiting K, Gabriel J, Saitoh S, et al. Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;64(2):397-413.
6. Glenn CC, Deng G, Michaelis RC, Tarleton J, Phelan MC, Surh L, et al. DNA methylation analysis with respect to prenatal diagnosis of the Angelman and Prader-Willi syndromes and imprinting. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2000;20(4):300-6.
7. Rossi E, Giorda R, Bonaglia MC, Candia SD, Grechi E, Franzese A, et al. De novo unbalanced translocations in Prader-Willi and Angelman syndrome might be the reciprocal product of inv dup (15) s. *Plos one*. 2012;7(6):e39180.
8. Henkhaus RS, Kim S-J, Kimonis VE, Gold J-A, Dykens EM, Driscoll DJ, et al. Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification and identification of deletion genetic subtypes in Prader-Willi syndrome. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2012;16(3):178-86.

9. Reis A, Dittrich B, Greger V, Buiting K, Lalande M, Gillessen-Kaesbach G, et al. Imprinting mutations suggested by abnormal DNA methylation patterns in familial Angelman and Prader-Willi syndromes. *American journal of human genetics*. 1994;54(5):741.

10. Xefteris A, Sekerli E, Arampatzi A, Charisiou S, Oikonomidou E, Efstathiou G, et al. Expanded Prader-Willi Syndrome due to an Unbalanced de novo Translocation t (14; 15): Report and Review of the Literature. *Cytogenetic and Genome Research*. 2019;159(3):109-18.

11. 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(5):e92-e.

12. Rocha C, Paiva C. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. *Genet Mol Res*. 2014;13(1):2290-8.

13. Méndez-Rosado LA, García D, Molina-Gamboa O, García A, de León N, Lantigua-Cruz A, et al. Algorithm for the diagnosis of patients with neurodevelopmental disorders and suspicion of a genetic syndrome. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(1):52-5.

14. Barch MJ, Barch, Knutsen, Spurbeck. *AGT Cytogenetics Laboratory Manual*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 1997.

15. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-like syndrome. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2016;21(3):126-35.

16. Mitz AR, Philyaw TJ, Boccuto L, Shcheglovitov A, Sarasua SM, Kaufmann WE, et al. Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan McDermid syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2018;26(3):293-302.

17. Phelan K, Rogers RC, Boccuto L. Phelan-mcdermid syndrome. *GeneReviews*@[internet]. 2018.

18. Burdeus-Olavarrieta M, José-Cáceres S, García-Alcón A, González-Peñas J, Hernández-Jusado P, Parellada-Redondo M. Characterisation of the clinical phenotype in Phelan-McDermid syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2021;13(1):1-14.

19. Papavassiliou P, York TP, Gursoy N, Hill G, Nicely LV, Sundaram U, et al. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues. *American journal of medical genetics Part A*. 2009;149(4):573-83.

20. Cimolin V, Galli M, Grugni G, Vismara L, Albertini G, Rigoldi C, et al. Gait patterns in Prader-Willi and Down syndrome patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2010;7:1-8.

21. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167(1):26-39.

22. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Archives of toxicology*. 2016;90(12):2917-29.

23. Molina-Gamboa O, Barrios-Martinez A, García-García A, Maceira L, Méndez-Rosado LA. Essentially pure partial trisomy 6 (p21. 31-p25)(case report and literature review). 2021.

24. Peterman LA, Vance GH, Conboy EE, Anderson K, Weaver DD. An Adolescent with a Rare De Novo Distal Trisomy 6p and Distal Monosomy 6q Chromosomal Combination. *Case Reports in Genetics*. 2020;2020.

25. Breehl L, Caban O. Genetics, gonadal dysgenesis. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2021.

26. White S, Ohnesorg T, Notini A, Roeszler K, Hewitt J, Daggag H, et al. Copy number variation in patients with disorders of sex development due to 46, XY gonadal dysgenesis. *PloS one*. 2011;6(3):e17793.

27. Noordam C, Höybye C, Eiholzer U. Prader-willi syndrome and hypogonadism: A review article. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2705.

28. Ledig S, Hiort O, Scherer G, Hoffmann M, Wolff G, Morlot S, et al. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Human reproduction*. 2010;25(10):2637-46.

29. J Dasouki M, L Youngs E, Hovanes K. Structural chromosome abnormalities associated with obesity: report of four new subjects and review of literature. *Current Genomics*. 2011;12(3):190-203.

30. Liehr T, Weise A, Mrasek K, Ziegler M, Padutsch N, Wilhelm K, et al. Recombinant chromosomes resulting from parental pericentric inversions—Two new cases and a review of the literature. *Frontiers in Genetics*. 2019; 10:1165.

### **CONFLICTOS DE INTERESES**

Los Autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **AGRADECIMIENTOS**

Los autores agradecen la colaboración de especialistas en Genética, Másteres en Asesoramiento Genético, enfermeras y personal que labora en los hospitales y centros de Genética provinciales. De igual forma hacemos extensivo el reconocimiento al colectivo de trabajadores de los laboratorios de Citogenética y Genética Molecular, al Departamento de Asistencia Médica del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba, a los pacientes y familiares.