

## Deleciones intragénicas *NRXN1*: aportación de tres nuevos casos y revisión del fenotipo

Francisco Galán-Sánchez, Vanessa Esteban-Cantó, Pedro Blaya-Fernández, Rocío Jadraque-Rodríguez, Irene Manchón-Trives, Luis Alcaraz-Más

**Objetivo.** Aportar datos sobre el fenotipo determinado por las microdeleciones de los exones  $\alpha$  del gen *NRXN1*.

**Casos clínicos.** Se estudian tres casos neuropediátricos con microdeleciones intragénicas *NRXN1*  $\alpha$ . El fenotipo en estos tres casos es inespecífico, con retraso mental leve-moderado, trastornos de comportamiento y escasos rasgos dismórficos o malformaciones.

**Conclusión.** El fenotipo encontrado en las microdeleciones de los exones  $\alpha$  del gen *NRXN1* es claramente distinguible del fenotipo encontrado en las microdeleciones de los exones  $\beta$ , con macrocefalia, epilepsia y retraso mental.

**Palabras clave.** Array-CGH. Autismo. Microdelección. Neurexinas. *NRXN1*. Rasgos dismórficos.

### Introducción

Las neurexinas son moléculas de adhesión neuronales que se localizan presinápticamente e interactúan con las neuroliguinas postsinápticas para formar un complejo transináptico, necesario para una neurotransmisión eficiente [1].

Las neurexinas están codificadas por tres genes (*NRXN1*, *NRXN2* y *NRXN3*), cada uno con dos promotores independientes: las  $\alpha$ -neurexinas se transcriben a partir de un promotor situado delante del exón 1, mientras que las  $\beta$ -neurexinas lo hacen a partir de un promotor intragénico situado detrás del exón 17. Además, el *splicing* alternativo conduce a la formación de cientos de isoformas, localizadas en la superficie neuronal [2]. La estructura de estas isoformas es similar, con un extremo C-terminal citoplasmático y un dominio transmembrana, variando el tamaño del extremo N-terminal extracelular responsable de la unión a otras moléculas (Fig. 1).

*NRXN1*, situado en 2p16.3, es uno de los genes humanos conocidos de mayor tamaño (1.1 Mb; 23 exones). Recientemente, deleciones y mutaciones en este gen se han asociado con un amplio espectro de trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo, que incluyen esquizofrenia [3,4], trastornos del espectro autista [5], retraso mental inespecífico [6] y epilepsia idiopática [7]. La delección homocigota de *NRXN1* produce un grave fenotipo Pitt-Hopkins-like, con retraso mental grave, ausencia de lenguaje, estereotipias y rasgos autistas [8]. El uso creciente de array-CGH ha permitido detectar pequeñas deleciones intragénicas [8-10] que afectan preferentemente al

extremo N-terminal (codificado por los cinco primeros exones). El estudio comparado de las escasas descripciones de casos de ambos grupos (deleciones de los extremos N y C-terminal, respectivamente) pone de manifiesto ciertas diferencias fenotípicas, como la frecuente presencia de macrocefalia y epilepsia en el grupo de las deleciones del extremo C-terminal o la aparición de un fenotipo inespecífico con retraso mental leve-moderado, hipotonía y rasgos autistas en el extremo N-terminal [6].

### Casos clínicos

Comparamos nuestros tres pacientes con otros casos de delección del extremo N-terminal del gen *NRXN1* descritos en la bibliografía. Para la recogida de datos hemos empleado el *Clinical Questionnaire for NRXN1 deletion cases*, recomendado por Schaaf et al [2]. Para el estudio de array-CGH se ha empleado un *microarray* Citochip Oligo ISCA (60K) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA), basado en la construcción de la secuencia del genoma hg18. En todos los casos se realizó un estudio citogenético convencional (nivel de bandeado 400-550) y estudio X frágil previo al array:

– *Caso 1.* Varón de 8 años nacido a término. Parto eutócico, sin complicaciones pre y posnatales. Edad de los progenitores: madre, 33 años; padre, 35 años. Somatometría normal. Vista y audición normales. No hay retraso de crecimiento, ni malformaciones, ni rasgos dismórficos. Exploración neurológica normal. No hay convulsiones. En la eva-

Bioarray; Crevillente, Alicante (L. Alcaraz-Más). Centro de Genética Humana (F. Galán-Sánchez, I. Manchón-Trives). Servicio de Neuropediatría; Hospital de Vinalopó (V. Esteban-Cantó). Servicio de Neuropediatría; Hospital Vega Baja (P. Blaya-Fernández). Servicio de Neuropediatría; Hospital General Universitario (R. Jadraque-Rodríguez). Alicante, España.

Correspondencia:  
Dr. Francisco Galán Sánchez.  
Plaza de los Luceros, 3, entlo. C.  
E-03001 Alicante.

Fax:  
+34 965 204 894.

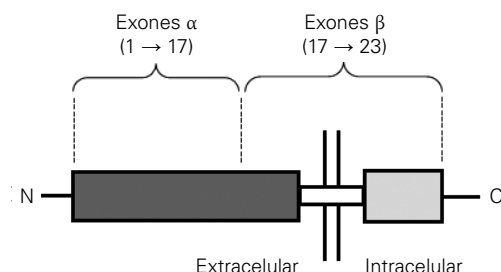
E-mail:  
fgalan@  
centrodegeneticahumana.com

Aceptado tras revisión externa:  
02.12.14.

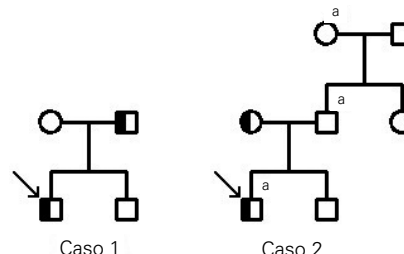
Cómo citar este artículo:  
Galán-Sánchez F, Esteban-Cantó V, Blaya-Fernández P, Jadraque-Rodríguez R, Manchón-Trives I, Alcaraz-Más L. Deleciones intragénicas *NRXN1*: aportación de tres nuevos casos y revisión del fenotipo. Rev Neurol 2015; XX: XXX-XXX.

© 2015 Revista de Neurología

**Figura 1.** Esquema de la estructura molecular de las neurexinas.



**Figura 2.** Estudios familiares en los casos 1 y 2. ■ ○: portadores de delección *NRXN1*, con patología neurocognitiva. <sup>a</sup> Sujetos con macrocefalia en la familia del caso 2.



luación cognitiva presenta un cociente intelectual de 40, con un retraso en el desarrollo manifiesto en la esfera del lenguaje, y necesita refuerzo escolar. El paciente cumple los criterios diagnósticos de autismo. En el *array-CGH* (60K) se detecta una delección 2p16.3 (0,477 Mb) (chr2: 50982404-51459792) que afecta a los exones 1 a 5 del gen *NRXN1*. En el estudio familiar, la misma delección está presente en el padre, que refiere disfonías en edad infantil. Su hermano tiene un retraso madurativo leve, pero con un *array* normal (Fig. 2).

- **Caso 2.** Varón de 9 años nacido a término, sin complicaciones. Edad de los progenitores al nacimiento: madre, 26 años; padre, 24 años. Macrocefalia (percentil 97). No hay malformaciones ni rasgos dismórficos. Hay un retraso del desarrollo, más manifiesto en el área del lenguaje. Tiene un cociente intelectual de 55, y necesita educación especial. Vista y audición normales. No hay historia de convulsiones, no cumple criterios de autismo y las pruebas de imagen son normales. En el *array-CGH* (60K) se detecta una delección 2p16.3 (1,128 Mb) (chr2: 50655625-51783315) que afecta a los exones 1 a 5 del gen *NRXN1*. En el estudio familiar, la madre tiene un déficit intelectual y presenta la misma delección 2p16.3. Tiene una hermana sana, y tanto el padre como la abuela paterna tienen macrocefalia (Fig. 2).
- **Caso 3.** Varón de 8 años nacido a término. Parto sin complicaciones. Edad de los progenitores al nacimiento: madre, 27 años; padre, 24 años. Somatometría normal. No hay malformaciones ni rasgos dismórficos, excepto una leve escoliosis. Vista y audición normales. Pruebas de imagen normales. Hay un retraso del desarrollo, más manifiesto en el área del lenguaje. Tiene un cociente intelectual de 65. Con un diagnóstico de trastor-

no del espectro autista no específico, necesita estimulación y apoyo psicopedagógico. La historia familiar no presenta datos de interés. En el *array-CGH* (60K) se detecta una delección 2p16.3 (0,058 Mb) (chr2: 50953916-51011804) que afecta a los exones 4 y 5 del gen *NRXN1*. Además de la microdelección *NRXN1*, se detecta una microduplicación 2q12.3-q13 (1,793 Mb) (chr2: 107945241-109738644). Esta duplicación no aparece descrita en la base de datos como polimorfismo de número de copia.

En la tabla I figuran los porcentajes de delecciones intragénicas *NRXN1* en distintos grupos, comparándolos con controles. Si el grupo que se estudia es homogéneo (autismo, epilepsia, esquizofrenia), se obtienen porcentajes del 0,4-0,2% (entre 20 y 10 veces superiores a los controles). Por el contrario, si el grupo no es homogéneo (retraso mental inespecífico), el porcentaje de delecciones se sitúa en torno al 0,1% (cinco veces superior a los controles). Los casos personales incluidos en la tabla ( $n = 925$ ) forman un grupo neuropediátrico heterogéneo (no se han incluido estudios familiares, estudios prenatales, casos sindrómicos ni malformados), y se detecta un porcentaje del 0,3%, intermedio al encontrado en los grupos con patología específica.

En la tabla II podemos observar los rasgos fenotípicos descritos en los escasos pacientes diagnosticados de delección intragénica *NRXN1* (exones α), comparándolos con los encontrados en nuestros tres pacientes. Como se puede observar, el cuadro clínico se centra en la esfera neurocognitiva, con escasos rasgos dismórficos. Las malformaciones más frecuentes son las que afectan al sistema esquelético (15/55: 27,2%), como ocurre en nuestro caso 3 o en el paciente descrito por Zahir et al [11] con anomalías vertebrales y rasgos autistas.

**Tabla I.** Porcentaje de deleciones intragénicas *NRXN1* en distintos grupos con patologías neurocognitivas y en controles (modificado de [9]).

	<i>n</i>	Deleciones
Autismo	3.328	10 (0,45%)
Epilepsia idiopática	1.569	5 (0,31%)
Esquizofrenia	12.944	26 (0,22%)
Retraso mental inespecífico	46.593	54 (0,12%)
Datos personales	925	3 (0,32%)
Controles	59.372	14 (0,02%)

## Discusión

A diferencia de las deleciones *NRXN1* que afectan a exones  $\beta$  (que codifican para la región transmembrana y el extremo C-terminal intracelular), y que producen un fenotipo con macrocefalia, retraso mental y epilepsia, las deleciones intragénicas *NRXN1* que afectan a exones  $\alpha$  (que codifican para el extremo aminoterminal extracelular, responsable de la unión a otras moléculas) dan lugar a un fenotipo inespecífico, con retraso mental leve-moderado, rasgos autistas y, por lo general, escasos rasgos dismórficos o malformaciones (más frecuentemente esqueléticas).

Los tres casos descritos con deleciones *NRXN1* que afectan a exones  $\alpha$  se enmarcan claramente en este esquema. La macrocefalia observada en el caso 3 no se transmite con la deleción (de origen materno), sino por vía paterna, por lo que pensamos que no está en relación con la deleción de los exones 4 y 5.

Diversos estudios moleculares, analizando la secuencia de los puntos de rotura en las deleciones [12,13], detectan secuencias de microhomología próximas a los puntos de rotura, así como pequeñas repeticiones invertidas y un mayor contenido en adenina-timina en la región. Estos hallazgos indican una mayor inestabilidad de esta región y, por lo tanto, una mayor susceptibilidad a roturas y errores en la replicación, transformando esta zona en un 'punto caliente' (*hot spot*) del genoma, en el que son frecuentes las deleciones/duplicaciones que, afectando total o parcialmente a un gen (*NRXN1*) implicado en el neurodesarrollo, dan lugar a distintas patologías neurocognitivas [14].

Estas microdeleciones tienen una expresividad muy variable, de modo que resulta frecuente la existencia de sujetos portadores con manifestaciones le-

**Tabla II.** Manifestaciones clínicas presentes en las microdeleciones intragénicas *NRXN1*  $\alpha$ .

	Casos publicados	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Total
Talla baja	7/43	-	-	-	7/46 (15,2%)
Bajo peso	8/44	-	-	-	8/47 (17%)
Microcefalia	3/42	-	-	-	3/45 (6,6%)
Macrocefalia	6/42	-	+	-	7/45 (15,5%)
Retraso mental	42/47	+	+	+	45/50 (90%)
Retraso en el habla	34/43	+	+	+	37/46 (80,4%)
Hipotonía	22/50	-	-	-	22/53 (41,5%)
Sordera	5/51	-	-	-	5/54 (9,2%)
Convulsiones	12/48	-	-	-	12/51 (23,5%)
Anomalías cerebrales	8/20	-	-	-	8/23 (34,7%)
Diagnóstico autista	18/43	+	-	+	20/46 (43,5%)
Problemas de comportamiento	38/47	+	-	+	40/50 (80%)
Estrabismo	8/48	-	-	-	8/51 (15,6%)
Rasgos dismórficos faciales	14/49	-	-	-	14/52 (27%)
Cardiopatías	11/52	-	-	-	11/55 (20%)
Anomalías esqueléticas	14/52	-	-	+	15/55 (27,2%)
Anomalías renales	2/51	-	-	-	2/54 (3,7%)
Anomalías genitourinarias	6/51	-	-	-	6/54 (11,1%)
Asma, alergias	10/51	-	-	-	10/54 (18,5%)

ves y es importante un estudio familiar encaminado a localizar estos portadores subclínicos.

## Bibliografía

1. Sudhof TC. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 2008; 455: 903-11.
2. Schaaf CP, Boone PM, Sampath S, Williams C, Bader PI, Mueller JM, et al. Phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations of *NRXN1* exon deletions. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 1240-7.
3. Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P, et al. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1497-503.
4. Reichelt AC, Rodgers RJ, Clapcote SJ. The role of neuroligins in schizophrenia and autistic spectrum disorder. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1519-26.
5. Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietiläinen OPH, Barnes MR,

- Touloupoulou T, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 988-96.
6. Ching MSL, Shen Y, Tan WH, Jeste SS, Morrow EM, Chen X, et al. Deletions of NRXN1 (neurexin-1) predispose to a wide spectrum of developmental disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 937-47.
  7. Møller RS, Weber YG, Klitten LL, Trucks H, Muhle H, Kunz WS, et al. Exon-disrupting deletions of NRXN1 in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 256-64.
  8. Zweier C, De Jong EK, Zweier M, Ourico A, Ousager LB, Collins AL, et al. CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive. Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in *Drosophila*. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 655-66.
  9. Dabell MP, Roseufeld JA, Bader P, Escobar LE, El-Khechen D, Vallee SE, et al. Investigation of NRXN1 deletions: clinical and molecular characterization. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 717-31.
  10. Bena F, Bruno DL, Eriksson M, Van Ravenswaaij-Arts C, Stark Z, Dijkhuizen T, et al. Molecular and clinical characterization of 25 individuals with exonic deletions of NRXN1 and comprehensive review of the literature. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013; 162B: 388-403.
  11. Zahir FR, Baross A, Delaney AD, Eydoux P, Fernandes ND, Pugh T, et al. A patient with vertebral, cognitive and behavioral abnormalities and a de novo deletion of NRXN1 $\alpha$ . *J Med Genet* 2008; 45: 239-43.
  12. Chen X, Shen Y, Zhang F, Chiang C, Pillalamarri V, Blumenthal I, et al. Molecular analysis of a deletion hotspot in the NRXN1 region reveals the involvement of short inverted repeats in deletion CNVs. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 375-86.
  13. Hoeffding LK, Hansen T, Ingason A, Doung L, Thygesen JH, Møller RS, et al. Sequence analysis of 17 NRXN1 deletions. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014; 165: 52-61.
  14. Fernández-Jaén A, Cigudosa JC, Martín Fernández-Mayoralas D, Suela-Rubio J, Fernández-Perrone AL, Calleja-Pérez B, et al. Genética aplicada a la práctica clínica en trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2014; 58 (Supl 1): S65-70.

## Title

## Introduction.

## Key words.