



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado - Medicina

Título:

SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 16p11.2

16p11.2 Microdeletion Syndrome

Autora:

Ana Villalba Magallón

Director:

Prof. Feliciano Ramos Fuentes

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y
Salud Pública (Área Pediatría)

Curso 2023-2024

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
1.1 Objetivos.....	3
1.2 Palabras clave.....	3
2. ABSTRACT.....	3
2.1 Purpose.....	4
2.2 Keywords.....	4
3. ABREVIATURAS Y SINÓNIMOS.....	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. INTRODUCCIÓN.....	5
6. RESULTADOS.....	6
6.1 Epidemiología.....	6
6.2 Genética.....	6
A) Comparación entre eliminación y duplicación del segmento 16p11.2.....	7
6.3 Patología molecular.....	7
6.4 Clínica.....	7
A) Manifestaciones clínicas.....	7
B) Hallazgos en neuroimagen.....	9
6.5 Diagnóstico.....	10
A) Diagnóstico diferencial.....	11
B) Diagnóstico prenatal.....	11
6.6 Tratamiento.....	11
A) Tratamiento de los trastornos motores.....	12
B) Tratamiento del retraso del desarrollo.....	12
C) Tratamiento de las alteraciones sociales y conductuales.....	12
6.7 Pronóstico.....	12
7. PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS.....	12
7.1 Caso clínico 1.....	12
7.2 Caso clínico 2.....	17
8. DISCUSIÓN.....	21
9. COMENTARIOS FINALES.....	24
10. BIBLIOGRAFÍA.....	26

1. RESUMEN

El Síndrome de microdelección 16p es una enfermedad genética en la que se produce una pérdida de material genético de unos 593 Kb en el brazo corto del cromosoma 16 (16p), específicamente en la región 11.2, donde se encuentran genes cruciales para el funcionamiento adecuado del organismo y el desarrollo del cerebro. La prevalencia de este síndrome es de 1-5/10.000.

La sintomatología de esta enfermedad es amplia, debido a la penetrancia incompleta y la expresividad variable, lo que dificulta establecer una relación directa entre el genotipo y el fenotipo. Todo ello condiciona que haya pacientes con diferentes grados de discapacidad, los hay desde déficit intelectual o diversas anomalías genéticas hasta un fenotipo normal. Los síntomas que aparecen más frecuentemente son Trastorno del Espectro Autista (TEA), trastornos motores, del lenguaje, cognitivos, sociales, psiquiátricos o de conducta, así como una tendencia a la obesidad y rasgos dismórficos. También pueden aparecer alteraciones vertebrales, sobrepeso u obesidad, convulsiones, macrocefalia hipoacusia o malformaciones cardíacas.

La mayoría de los casos son *de novo*, es decir, no se heredan de los padres, aunque un pequeño porcentaje tiene una herencia autosómica dominante. Los métodos de diagnóstico más utilizados incluyen la técnica de FISH y CGH-a; en los casos *de novo*, se pueden estudiar a los progenitores para confirmar el diagnóstico. Se incluyen muchas patologías en el diagnóstico diferencial debido a su penetrancia incompleta y expresividad variable.

El tratamiento y pronóstico varían en función del grado de afectación de cada paciente, basando ello en el manejo global de cada paciente y en la integración de todas las patologías presentes para poder fomentar un mejor desarrollo del individuo.

1.1 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el Síndrome de delección 16p11.2, abordando aspectos relacionados con la etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y opciones terapéuticas. Asimismo, se pretenden reflejar las recomendaciones genéticas actuales.

Además, se presentan dos casos clínicos, exponiendo su diagnóstico, estado clínico al nacimiento, evolución y situación actual; comparando las manifestaciones clínicas de ambos casos con la literatura actual.

1.2 PALABRAS CLAVE

- Delección 16p11.2
- Retraso cognitivo
- Trastorno del espectro autista
- Variabilidad clínica

2. ABSTRACT

Deletion 16p syndrome is a genetic disorder characterized by the loss of genetic material spanning approximately 593 Kb on the short arm of chromosome 16 (16p), specifically in the 11.2 region, where crucial genes for proper organism function and brain development are located. The prevalence of this syndrome is 1-5/10,000.

The symptoms of this disorder are broad, due to incomplete penetrance and variable expressivity, making it difficult to establish a direct relationship between genotype and phenotype. This results in patients exhibiting varying degrees of disability, ranging from intellectual deficits or various genetic anomalies to a normal phenotype. The most frequently

observed symptoms include Autism Spectrum Disorder, motor, language, cognitive, social, psychiatric, or behavioral disorders, as well as a tendency towards obesity and dysmorphic features. Additionally, vertebral alterations, overweight or obesity, seizures, macrocephaly, hearing loss, or cardiac malformations may also occur.

The majority of cases are de novo, meaning they are not inherited from parents, although a small percentage have autosomal dominant inheritance. The most commonly used diagnostic methods include FISH and CGH-array techniques; in de novo cases, parents can be studied to confirm the diagnosis. Many pathologies are included in the differential diagnosis due to incomplete penetrance and variable expressivity.

Treatment and prognosis vary depending on the degree of each patient's involvement, based on the comprehensive management of each patient and the integration of all present pathologies to promote better individual development.

2.1 PURPOSE

The aim of this work is to carry out a literature review on the 16p11.2 deletion syndrome, addressing aspects related to etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Additionally, the current genetic recommendations are reflected.

Likewise, two clinical cases are presented, exposing their diagnosis, clinical status at birth, progression, and current condition; comparing the clinical manifestations of both cases with the current literature.

2.2 KEYWORDS

- 16p11.2 deletion
- Cognitive delay
- Autism spectrum disorder
- Clinical variability

3. ABREVIATURAS Y SINÓNIMOS

A lo largo de este estudio se han empleado diferentes abreviaturas y sinónimos empleadas habitualmente en el ámbito de la medicina. Algunos de las palabras equivalentes son:

- Delección 16p11.2, delección recurrente 16p11.2, Del(16)(p11,2) proximal, síndrome de microdelección 16p11.2, síndrome de delección 16p11.2
- CGH-Arrays, aCGH, hibridación genómica comparada basada en microarrays

Tabla 1: Abreviaturas

APLV	Alergia a las proteínas de la leche vaca
CGH- Arrays o aCGH	Hibridación genómica comparada basada en microarrays
Cm	Centímetros
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPC	Discinesia paroxística cinesigénica
FISH	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
ICCA	Síndrome de convulsiones infantiles con coreoatetosis paroxística
IMC	Índice de masa corporal
Kb	Kilobases
Mb	Megabases
MLPA	<i>Multiplex Ligation Probe Amplification</i>

P	Percentil
PCR	Reacción de cadena de la polimerasa
RN	Recién nacido
Sd.	Síndrome
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA	Trastorno del espectro autista
TOC	Trastorno obsesivo compulsivo

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El material usado para elaborar este trabajo consta de una revisión bibliográfica de diferentes artículos y revisiones sistemáticas publicadas en PubMed, así como la información existente en Orphanet (base de datos europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos) respecto al Síndrome de delección 16p11.2.

Para llevar a cabo la discusión se han empleado dos casos clínicos con los datos totalmente anonimizados seguidos en la Consulta de Genética del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

La metodología empleada está basada en un análisis y discusión de toda la información recopilada a través de los materiales mencionados anteriormente.

Se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de bibliografía en PubMed filtrando progresivamente con los términos principales de “16p11.2 recurrente deletion” y “16p11.2 deletion” incluyendo ambos en el título, después acotando el tiempo desde 2004 hasta 2024, con texto completo disponible y finalmente en los artículos publicados los últimos diez años obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en PubMed con el número de resultados.

BÚSQUEDA	Nº RESULTADOS
<i>(16p11.2 recurrent deletion [Title]) OR (16p11.2 deletion [Title])</i>	89
Acotado por tiempo: 2004-2024	89
<i>Free full text</i>	63
Últimos 10 años	60

5. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de microdelección 16p11.2 es una alteración genética localizada en el brazo corto del cromosoma 16 (16p) en la que se pierde una pequeña porción de material genético, en concreto en la región 11.2. En dicha región se almacenan genes especialmente importantes para el desarrollo y correcto funcionamiento del cerebro.

La clínica de esta enfermedad abarca un amplio abanico de alteraciones debido a la penetrancia incompleta y a la expresividad variable, siendo difícil establecer una relación genotipo-fenotipo

definida. Este síndrome se caracteriza principalmente por trastornos motores, del habla, cognitivos, sociales, psiquiátricos o de conducta, tendencia a la obesidad y rasgos dismórficos.

Las personas con deleción 16p11.2 presentan una gran diversidad clínica, desde el déficit intelectual o diversas anomalías genéticas hasta un fenotipo normal. La gran mayoría presentan retraso en el desarrollo en cierto grado, pero sin llegar a padecer discapacidad intelectual. También se caracterizan por tener sobrepeso, convulsiones, macrocefalia, malformaciones cardiovasculares, problemas auditivos o alteraciones en las vértebras.

La mayoría de los casos son “*de novo*”, siendo un pequeño porcentaje de casos de herencia autosómica dominante. Los métodos diagnósticos más empleados con la técnica de FISH y CGH-a; en los casos de novo de procederá a estudiar a los progenitores para poder confirmarlo.

El tratamiento y pronóstico dependerá del grado de afectación de cada paciente.

6. RESULTADOS

6.1 EPIDEMIOLOGÍA

Presenta una prevalencia de 1-5/10.000, siendo la edad de aparición en la infancia. Esta enfermedad es más frecuente entre los afectados por trastornos de espectro autista (TEA) con una probabilidad pretest de 1/150.

6.2 GENÉTICA

Se trata de una deleción de unos 593 Kb en la localización cromosómica 29,5-30,1 Mb comprendiendo un total de 25 genes. Todavía no existe una asociación específica entre genotipo y fenotipo (1).

En el 93% de los casos la deleción es “*de novo*” y el 7% restante procede de uno de los progenitores, siguiendo un patrón de **herencia autosómica dominante**. Debido a ésta última posibilidad, aunque rara, siempre se debe realizar el estudio de segregación de los progenitores, por si uno de ellos tuviera la deleción. En muchos casos el progenitor con deleción 16p11.2 es normal o presenta una clínica muy leve que hasta entonces pudo haber pasado desapercibida. El estudio de los hermanos del paciente, si los hubiere, se efectuará siempre que se haya identificado la deleción en uno de los progenitores.

Cuando se identifica la deleción en uno de los progenitores, es posible plantearse el diagnóstico prenatal en futuros embarazos, así como estudios genéticos preimplantacionales (2).

Se ha descrito que el fenotipo puede variar significativamente entre los individuos afectados, incluso en sujetos con la deleción pertenecientes a una misma familia. Por otro lado, no están definidos los genes de la región afectada en la deleción que predisponen a las alteraciones neurológicas y al retraso del desarrollo (3).

A) COMPARACIÓN ENTRE ELIMINACIÓN Y DUPLICACIÓN DEL SEGMENTO 16P11.2

El área del genoma humano 16p11.2 puede sufrir diversas alteraciones, como pueden ser la deleción o la duplicación.

En los individuos que presentan la duplicación del segmento 16p11.2, la cual se **hereda en torno a un 75%** de los casos. Además, presentan menor sintomatología que los pacientes con eliminación de dicho segmento (4,5).

6.3 PATOLOGÍA MOLECULAR

En la deleción 16p11.2 se inactivan algunos o todos de los 25 genes localizados en dicha región cromosómica, cuyo tamaño habitual suele ser de 593 Kb en las coordenadas 29.-5-30.1 del genoma humano. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en el tamaño de la deleción, desde 200 Kb hasta 28 Mb (1).

Para identificar la deleción 16p11.2 son necesarias técnicas más sofisticadas, ya que no es posible discernirla con las empleadas habitualmente como el análisis de cromosomas con bandas G.

Además, puede ser necesario un estudio específico para otras enfermedades relacionadas con la pérdida de función de algunos de los genes ubicados en 16p11.2:

- **TBX6**→ relacionado con alteraciones vertebrales (escoliosis).
- **PRRT2**→ se asocia a tres trastornos paroxísticos alélicos: Discinesia Paroxística Cinesigénica (DPC) 38,7%, Epilepsia Infantil Familiar Benigna 41,7%, Sd. de Convulsiones infantiles y Coreoatetosis 14,3% (2,6,7).
- **KCTD13**→ relacionado con alteraciones en el desarrollo neurológico (2).

6.4 CLÍNICA

El Sd. de Deleción Recurrente 16p11.2 es una de las causas más frecuentes de los trastornos del desarrollo neurológico.

A) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de este síndrome son las siguientes, ordenadas según su frecuencia:

Retraso en el desarrollo, alteraciones psiquiátricas o de conducta, trastorno motor del habla, trastorno del lenguaje, obesidad, problemas de coordinación motora, trastorno de espectro autista, convulsiones, anomalías vertebrales, déficits auditivos, discinesia paroxística cinesigénica (DPC) y alteraciones cardiacas (8).

- **Retraso en el desarrollo:** La mayoría de los niños afectados por este trastorno genético poseen algún grado de retraso en el desarrollo, con diversos grados de afectación. En términos generales se caracterizan por tener una capacidad cognitiva y de aprendizaje inferior a la media, pero sin llegar a considerarse discapacidad intelectual en muchos de

ellos. El coeficiente intelectual medio es aproximadamente de 82,7, por encima de 70, que es el límite para catalogarlo como discapacidad intelectual.

- **Enfermedades psiquiátricas y trastornos de conducta:** Estos pacientes tienen mayor probabilidad de presentar ciertas alteraciones psiquiátricas, entre las que destaca el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) presente en un 35%. Otros trastornos menos frecuentes son el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de ansiedad, de conducta, esquizofrenia, u otros (2,9).

En torno a la mitad de los pacientes presenta al menos una alteración psiquiátrica, superando la prevalencia poblacional. Existe mayor probabilidad de poseer déficit cognitivo si la deleción ha sido heredada y no adquirida *de novo*. Además, se ha encontrado mayor asociación entre el sexo masculino y probabilidad de tener un trastorno psiquiátrico, discapacidad intelectual o TEA en individuos con deleción 16p11.2 (10,11).

- **Trastornos motores del lenguaje:** Hasta un 80% de los pacientes con esta deleción tienen algún tipo de alteración motora del habla, como pueden ser disartria, apraxia del lenguaje en la infancia (77%), trastornos fónicos o de la articulación de la palabra. Por otro lado, los déficits expresivos y/o receptivos están presentes en la mayoría de estos niños (80%) (2). El retraso cognitivo está relacionado con alteraciones del lenguaje más graves; sin embargo, se ha demostrado que las alteraciones del lenguaje también pueden aparecer en pacientes que no presenten TEA ni retraso del desarrollo. Dichas alteraciones son una de las principales características clínicas del Sd. de deleción 16p11.2, por ello se debe prestar especial atención a este problema y realizar una evaluación exhaustiva del lenguaje para llegar al diagnóstico más preciso y precoz posible (12,13).

- **Obesidad:** Se considera que la deleción 16p11.2 aumenta la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños afectados (14).

- **Trastorno de espectro autista:** La gran mayoría de pacientes presentan rasgos TEA, pero sólo alrededor del 20% cumplen los criterios para su diagnóstico; de todas formas, cabe destacar que la probabilidad de padecer TEA es significativamente superior con respecto a la población general (1/54). Son frecuentes los comportamientos repetitivos, escaso interés por su entorno, problemas en las habilidades sociales, así como en la comunicación (2,15).

Estos niños presentan dificultades sensoriales en el procesamiento de la información táctil u oral, como por ejemplo distinguir los sabores o diferentes olores. Sin embargo, esta dificultad es semejante a la que presentan los niños con TEA sin deleción 16p11.2. Otras alteraciones sensoriales que pueden padecer son la alteración de la postura corporal (16–18).

- **Problemas neurológicos:** Hasta un 25% de estos pacientes pueden presentar convulsiones. La Discinesia Paroxística Cinesigénica (DPC) se produce por una variante patogénica en el gen *PRRT2*, (proteína transmembrana rica en prolina 2), ubicada también en la región 16p11.2. Dicha enfermedad también puede provocar la Convulsiones Benignas en la Infancia o el Síndrome de Convulsiones Infantiles con Coreoatetosis Paroxística (ICCA) (2). Algunas de las alteraciones que se pueden observar son dificultad en la agilidad (47%), hipotonía simétrica (50%), temblor esencial (25%) e hiperreflexia (13%) (4).
- **Otras alteraciones menos frecuentes:**
 - Anomalías vertebrales, entre las que destaca la escoliosis.
 - Déficits auditivos: hipoacusia neurosensorial y de transmisión.
 - Problemas cardíacos
 - Neuroblastoma
 - Talla baja
 - Macrocefalia en un 17% de los individuos y hasta en un 43% de los pacientes que además tienen sobrepeso. La macrocefalia no es secundaria a hidrocefalia.
 - Craneosinostosis
 - Rasgos dismórficos craneofaciales, sin un patrón característico reconocible.

B) HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN

En las pruebas de neuroimagen se pueden observar ciertas alteraciones que nos ayuden a discernir la clínica de estos pacientes y orientarnos al posible diagnóstico. Algunas de ellas son las siguientes:

- Alteraciones en la fosa posterior y/o en la unión craneocervical, como puede ser la malformación de Chiari I, platibasia o ectopia de la amígdala cerebelosa.
- Aumento del volumen del cerebro (macroencefalia), siendo más prominente en la sustancia blanca y en el tálamo. Es frecuente que estos niños al nacer tengan un perímetro cefálico en percentiles bajo; no obstante, entorno a los dos años se puede observar macrocefalia hasta en un 17% de los afectados.(2,4)

Tabla 3: Porcentajes de las afectaciones más frecuentes del Sd deleción 16p112 (2).

Alteración	% pacientes afectados	Aclaraciones
Retraso del desarrollo	>98%	El grado de afectación es muy variable.
Problemas de conducta o psiquiátricos	>90%	Más del 50% tienen más de un trastorno psiquiátrico/conductual.
Trastornos motores del habla	80%	Se incluyen apraxia y disartria, siendo la mayoría de ellos leves o moderados.

Trastornos le lenguaje	80-90%	Las áreas más afectadas son las de la recepción, expresión y pragmática del lenguaje.
Sobrepeso/Obesidad	75%	Suele aparecer al comienzo de la adolescencia y puede estar presente en la edad adulta.
Alteraciones de la coordinación motora	60%	
Trastorno de espectro autista (TEA)	20-25%	
Convulsiones	25%	
Anomalías en la columna	21%	Se puede asociar a escoliosis
Hipoacusia	<11%	Hipoacusia de transmisión o neurosensorial
Discinesia Paroxística Cinesigénica (DPC)	<9%	Aquí se incluyen las Convulsiones Infantiles Familiares Benignas, y la DPC con convulsiones infantiles.
Malformaciones cardiacas	6%	

6.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha de esta enfermedad está basado inicialmente en la clínica que presenta el paciente, y se puede confirmar o descartar solicitando posteriormente las correspondientes pruebas genéticas, entre las que destacan la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación genómica comparada basada en microarrays (aCGH) y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). En casos de convulsiones, se puede incluir un electroencefalograma (EEG) como parte del proceso diagnóstico.

Es necesario hacer una exploración física completa y detallada para identificar los posibles signos y síntomas que incluye este síndrome. No deben olvidarse las áreas motoras (fina y gruesa), la conducta adaptativa, las áreas cognitivas y del lenguaje. Asimismo, se recomienda añadir una valoración neuropsiquiátrica para detectar los posibles rasgos TEA y TDAH u otros datos psiquiátricos relevantes, así como una evaluación auditiva por la posible hipoacusia neurosensorial relacionada con la enfermedad. También estaría indicada la realización de una resonancia magnética cerebral para identificar posibles anomalías cerebrales relacionadas con los trastornos distónicos, un ecocardiograma para detectar posibles malformaciones cardiacas y una radiografía de columna para identificar posibles anomalías vertebrales.

Por otro lado, hay que calcular el IMC para comprobar si hay sobrepeso u obesidad. En el área de laboratorio, debe solicitarse una analítica sanguínea que incluya glucemia en ayunas y hemoglobina A1c para orientar nuestro manejo terapéutico, especialmente en pacientes con

sobrepeso u obesidad, intentando prevenir la aparición de diabetes o, en su defecto, diagnosticarla precozmente.

Por último, no podemos olvidar, una vez que el estudio genético haya confirmado el diagnóstico, la importancia de realizar un asesoramiento genético adecuado, en dependencia si la deleción es *de novo* (muy bajo riesgo de recurrencia) o heredada (50% de riesgo de transmisión a futuros hermanos).

A) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del Sd. Deleción 16p11.2, dada su gran variabilidad clínica y su penetrancia incompleta, abarca un amplio abanico de enfermedades genéticas. Principalmente estarían incluidos trastornos que incluyen discapacidad intelectual (leve o moderada), con o sin TEA, y/o rasgos dismórficos poco llamativos.

B) DIAGNÓSTICO PRENATAL

En los casos en los que existan antecedentes familiares, se puede llevar a cabo un diagnóstico prenatal utilizando pruebas invasivas como la biopsia de vellosidades coriales o la amniocentesis en las que se obtienen muestras fetales para el análisis genético. Es importante tener en cuenta que un resultado positivo en el estudio prenatal no predice con exactitud el fenotipo clínico postnatal del feto afectado.

Alternativamente, también sería posible un diagnóstico pre-implantacional, que requiere la práctica de técnicas de fertilización 'in vitro', con el que se implantarían sólo los embriones que no tuvieran la deleción (1,2).

6.6 TRATAMIENTO

NOTA: En el momento de hacer este trabajo, no existen guías de práctica clínica publicadas.

El tratamiento y manejo de cada paciente dependerá de su grado de afectación, ya que la Deleción 16p11.2 es un trastorno que presenta una gran variabilidad clínica. Se establecerá seguimiento con los diferentes especialistas que requiera el paciente (manejo multidisciplinar).

Se debe controlar la dieta y la realización de ejercicio frecuentemente para combatir el sobrepeso o la obesidad, tratando de prevenir diabetes tipo II asociada.

Es fundamental el manejo y apoyo psicológico y/o psiquiátrico, tanto del paciente como de su familia. También será preciso el seguimiento por parte del neuropediatra para vigilar las posibles convulsiones y distonía asociadas. En caso de diagnóstico de DPC, se pueden recetar dosis bajas de carbamazepina o fenitoína.

La fisioterapia, terapia ocupacional y rehabilitación juegan un papel fundamental en el tratamiento y mejoría de los trastornos motores.

En caso de alteraciones vertebrales como la escoliosis, se requerirá tratamiento ortopédico para evitar progresión. Además, el otorrinolaringólogo evaluará la función auditiva para detectar hipoacusia y el cardiólogo intervendrá en caso de malformaciones cardíacas.

Por último, en caso necesario, se requerirá la intervención de los servicios y trabajo social.

A) TRATAMIENTO TRASTORNOS MOTORES

La fisioterapia, terapia ocupacional y rehabilitación son de vital importancia en el tratamiento de los trastornos motores para mejorar la movilidad. Para los trastornos del tono muscular, como puede ser la distonía, se pueden usar fármacos antiparkinsonianos.

B) TRATAMIENTO DEL RETRASO DEL DESARROLLO

Estas son las recomendaciones en cuanto al tratamiento del retraso del desarrollo psicomotor según la edad del paciente.

- 0 a 3 años: Se recomienda la estimulación global de estos pacientes por parte de múltiples servicios, como por ejemplo Atención Temprana, así como terapia ocupacional, salud mental infantil y personal especializado en discapacidad sensorial.
- 3 a 5 años: Se aconseja la inclusión del paciente en un colegio que disponga de equipos de educación individualizada.
- De 5 años en adelante: Es de vital importancia el seguimiento con un pediatra especializado en trastornos del desarrollo para incluir al paciente en todos los programas existentes basados en la estimulación y ayuda para mejorar la evolución y desarrollo de su capacidad intelectual y motora, tales como Atención Temprana o terapia ocupacional.
Si fuera necesario, se considerará la opción de educación 'adaptada' o, en los casos más graves, programas o colegios de educación especial.

C) TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES SOCIALES Y CONDUCTUALES

El manejo de las alteraciones sociales y/o conductuales, donde destaca el TEA, se basa en el seguimiento del paciente por parte de un neuropediatra, de vital importancia para guiar a los progenitores y la familia con el manejo y cuidados del paciente. También es importante la labor del psiquiatra infantil en casos de comportamientos anormales o agresivos graves.

6.7 PRONÓSTICO

Debido a la gran variabilidad clínica del síndrome, ocurre lo mismo con su pronóstico, depende en gran medida de la afectación de cada paciente (2).

7. PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

7.1 CASO CLÍNICO 1

MOTIVO CONSULTA

Lactante remitida por el servicio de Neonatología con el diagnóstico genético de “Delección 16p11.2”.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Madre: 33 años, 4 gestaciones hasta el momento (2 partos y 2 abortos), hipotiroidismo adquirido, enfermedad de Addison, síndrome poliglandular autoinmune, diabetes gestacional insulino dependiente, *Streptococo Agalactiae* desconocido en el momento del parto y rotura prematura de membranas.
- Abuela materna: hipotiroidismo.
- Resto de antecedentes familiares sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Parto: Macrosomía fetal, rotura prematura de membranas amnióticas, parto pretérmino vaginal eutócico (35⁺¹ semanas), presentación cefálica espontánea y test de Apgar 9/10.
- Se llevó a cabo alimentación con lactancia materna y la recién nacida presentó alergia a proteínas de la leche de vaca, además de fetopatía diabética.

Tabla 4: Antropometría caso clínico 1 en el momento del nacimiento

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)
Resultados	3,690 (>P95)	45 (P90-95)	31,5 (P25-50)

ENFERMEDAD ACTUAL Y EXPLORACIÓN FÍSICA

NEONATOLOGÍA

- En el momento del nacimiento la paciente fue ingresada en unidad de Neonatología por prematuridad y fetopatía diabética. En la exploración física destacaba discreta micrognatia, glosoptosis, labio superior levemente evertido e hipotonía axial con reflejos conservados y simétricos.
- Requirió oxigenoterapia con mascarilla a 0,25 litros durante las 3 primeras horas de vida por leve dificultad respiratoria, plétora y aleteo nasal. Durante la primera semana necesitó aportes elevados de glucosa por hipoglucemia de hasta 13 mg/Dl. También tuvo problemas de succión y obstrucción vía aérea debido a la micrognatia y glosoptosis.
- A los 20 días de vida se solicitó estudio CGH-Array desde Neonatología por RN hipotónico y rasgos dismórficos, que impresionaba de Sd. Down.
- Se dio de alta de Neonatología a los 29 días de vida ya con el diagnóstico de Sd. Delección 16p11.2.

GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

Estuvo en seguimiento por la alergia a las proteínas de la leche de vaca diagnosticada a los pocos días de vida. Fue dada de alta a los 2 años tras desaparecer dicha alergia. Cabe destacar que sus otros dos hermanos también presentaron APLV, posteriormente resuelta sin complicaciones.

LOGOPEDIA Y REHABILITACIÓN

Comenzó el seguimiento por parte de rehabilitación desde el momento del alta tras el nacimiento. Con un año de edad, realizada dos horas semanales de rehabilitación centrada en la psicomotricidad; posteriormente, con dos años se pasó a una hora de rehabilitación y otra hora de logopedia para fomentar el lenguaje.

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

- 6 días de vida: Se le detectó en ecografía hipertrofia septal interventricular.
- 4 meses: En posterior ecografía se identificó una insuficiencia mitral leve.
- 11 meses: Revisión con mismo estado que consultas anteriores.
- 2 años: Normalidad cardiovascular aparente y fue dada de alta.

PEDIATRÍA GENÉTICA

- 3 meses y 17 días de edad: Presentaba fenotipo con leves aspectos distintivos: *philtrum* alargado, narinas antevertidas, leve retrognatia, microcefalia límite, paladar normal, sin malformaciones en dedos de las manos y tono axial conservado (sujeta la cabeza).

Tabla 5: Antropometría caso clínico 1 a los 3 meses

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)
Resultados	4,720 (P3-10)	58,5 (P25)	37,5 (<P2)

OFTALMOLOGÍA

- 4 meses y 25 días: Buen seguimiento de la luz, motilidad ocular normal. Exploración oftalmológica dentro de la normalidad.

SITUACIÓN ACTUAL

Tabla 6: Antropometría caso clínico 1 a los 4 años y 6 meses

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)	Envergadura (cm)
Resultados	16,3 (P25)	103,1 (P20)	49,9 (P30)	104,3

ANTECEDENTES PERSONALES

No ha sido sometida a intervenciones quirúrgicas ni ha tenido enfermedades que hayan requerido ingreso hospitalario.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Los rasgos faciales que presenta la paciente actualmente son fisuras parpebrales horizontales con relleno infraorbitario, nariz antevertida, diastema dental y paladar elevado.
- La auscultación cardiaca es normal.
- El abdomen es blando, depresible, no doloroso y sin masas ni megalias palpables.
- Exploración genital dentro de la normalidad, con genitales prepuberales.
- Ninguna de las cuatro extremidades presenta malformaciones aparentes.
- En cuanto al tono muscular, se observa una leve hipotonía, con reflejos osteotendinosos presentes y simétricos. También tiene hiperlaxitud generalizada.

- Pies zambos.
- En la palma de mano derecha posee línea horizontal.

ESTADO GENERAL

Come bien, tiene hambre constantemente, pero realiza alimentación muy saludable y los padres le marcan los horarios de las comidas, evitando comer a deshora. Ya no tiene alergia a las proteínas de la leche de vaca. Actualmente sin problemas para la succión ni para tragar.

Heces y orina normales en este momento. Llevó pañal hasta casi los 4 años, retrasándose su retirada. Duerme mucho y muy bien.

En el ámbito escolar, fue valorada por Atención Temprana para considerar el tipo de colegio que le sería más apropiado, concluyendo la elección de un centro ordinario. Ahora cursa 2º de Educación Infantil realizando las mismas actividades y objetivos académicos que el resto de los niños de su edad. Se está planteando la necesidad de realizar apoyos individuales. En el área social presenta buena interacción con sus compañeros.

Con respecto al lenguaje continúa en seguimiento por Atención Temprana y logopeda privado. Se expresa muy bien y tiene una buena comunicación diaria con su entorno, aunque durante la consulta habla muy poco, pero mantiene una actitud colaboradora. Tiene dificultades para pronunciar algunas letras como la “rr”, pero mantiene una buena comprensión verbal y si alguna palabra no sabe decirla se hace entender adecuadamente buscando alternativas semánticas.

Presenta trastorno por déficit de atención sin hiperactividad, siendo una niña muy tranquila, pero perdiendo la atención fácilmente.

En cuanto a lo motor tiene hiperlaxitud y tiende a sentarse con las piernas hacia afuera en forma de “W”, los padres están muy pendientes de ello y la intentan corregir rápidamente. Se le han realizado radiografías de ambas articulaciones coxofemorales, resultando ambas dentro de la normalidad. Comentan que la madre también se sentaba de forma similar cuando era pequeña; de hecho, actualmente la progenitora de la misma manera tiene cierto grado de hiperlaxitud. Madre e hija, ambas diagnosticadas de pie zambo, que podría justificarse por la hiperlaxitud que poseen.

Tabla 7: Revisiones, seguimiento actual y servicios dados de alta caso clínico 1

REVISIONES Y SEGUIMIENTO ACTUAL	SERVICIOS DADOS DE ALTA
<ul style="list-style-type: none"> • Atención temprana y logopeda: semanal • Rehabilitación: cada seis meses • Neonatología: anual • Genética: anual 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiología pediátrica • Gastroenterología pediátrica • Oftalmología pediátrica

ESTUDIO GENÉTICO

Caso “*de novo*”, CGH-Array de ambos progenitores normal, no se estudia a los otros dos hijos de la pareja por este motivo.

- Solicitud del estudio a los 20 días de vida en el que se detectó una delección de 528 Kb en la región cromosómica 16p11.2 que afectaba a 74 sondas, localizada en las coordenadas genómicas **CHR16:29664618-30192346**
- Fórmula cromosómica: **arr[GRCh37] 16p11.2 (29664618_30192346)x1**

Figura 1: Árbol genealógico caso clínico 1

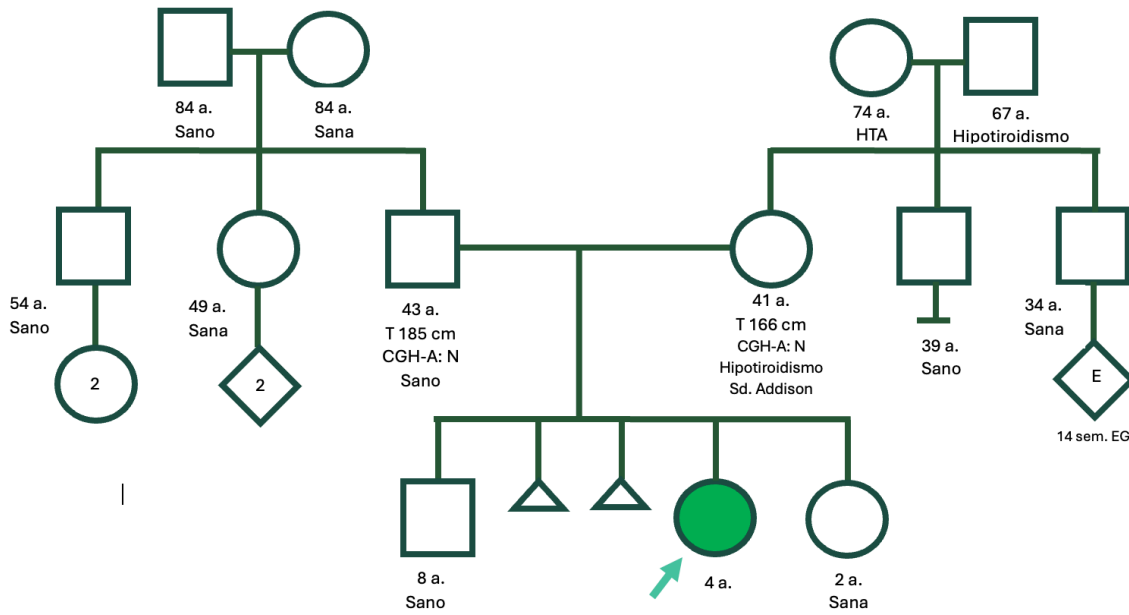
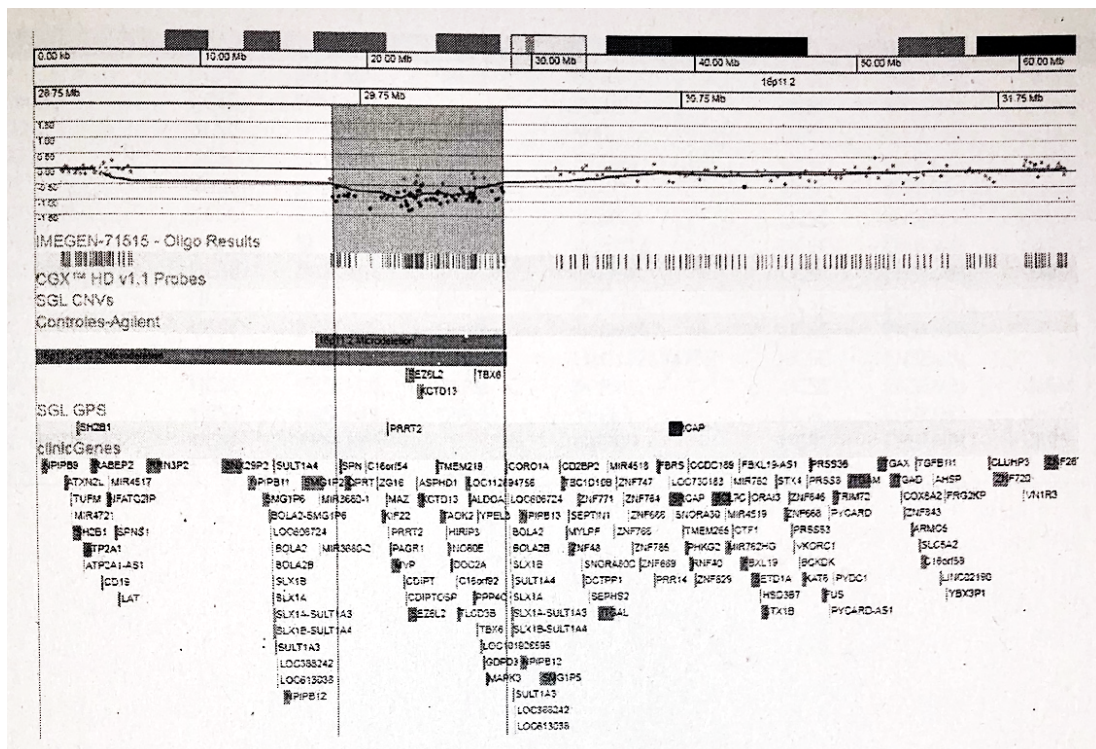


Figura 2: Detalle del cariotipo molecular con la alteración de la deleción de 528 Kb en la región 16p11.2



7.2 CASO CLÍNICO 2

MOTIVO CONSULTA

Lactante remitido desde el área de Neonatología con diagnóstico **prenatal** de Síndrome de delección 16p11.2.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Madre: polialergia y depresión durante el embarazo tras el diagnóstico prenatal de su hijo.
- Tío materno: esquizofrenia.
- Abuela materna: DM2.
- Abuelo paterno: cáncer de vejiga.
- Resto de antecedentes familiares sin interés.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Gestación: En la ecografía de la semana 20⁺⁴ se descubrió una ectasia renal bilateral de 5 mm por lo que se realizó la amniocentesis en la semana 21 obteniendo un resultado sin incidencias. En controles posteriores la ectasia renal aumentó a 15mm y finalmente fue de 10mm. Se decidió realizar CGH-Arrays obteniendo el diagnóstico de microdelección 16p11.2 prenatalmente.
- Parto: Vaginal eutócico, edad gestacional 40 semanas, test de Apgar 9/10. Lactancia mixta durante los cuatro primeros meses, sin incidencias.

Tabla 8: Antropometría caso clínico 2 al momento del nacimiento

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)
Resultados (25/4/18)	3,220 (P25-50)	47,1 (P5-10)	34 (P10-25)

ENFERMEDAD ACTUAL Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente en seguimiento por el área de Pediatría-Genética tras diagnóstico prenatal de microdelección 16p11.2.

PEDIATRÍA GENÉTICA

- Exploración física a los 3 meses: El paciente era capaz de sostener la cabeza y tenía sonrisa social. El lactante era risueño y tranquilo y balbuceaba. Poseía nariz antevertida y corta, labio superior fino, boca de carpa. La fuerza y el tono eran normales y los reflejos osteotendinosos conservados.
- Revisión con 7 meses: perímetro cefálico 46,7cm (P90).
- Revisión con 19 meses:
 - Retraso del crecimiento.
 - Exploración física: leves rasgos dismórficos y retraso del lenguaje.
 - Exploración cardiopulmonar: roncus y sibilancias bilaterales por bronquitis recurrentes.

Tabla 9: Antropometría caso clínico 2 a los 19 meses

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)
Resultados	9,700 (<P3)	78,5 (<P3)	49,2 (P50-60)

- 4 años y 4 meses: Tenía orexia regular y selectiva, orinaba de forma irregular y dormía bien.

Tabla 10: Antropometría caso clínico 2 a los 4 años y 4 meses

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)	Envergadura (cm)
Resultados	16 (P25)	101 (P10)	52,2 (P70)	99

- Exploración física: Presentaba un fenotipo similar a consultas anteriores; doble remolino occipital, frente amplia por implantación alta del cabello, nariz antevertida, labio superior fino, diastema dental, paladar algo elevado, leve retrognatia, hiperpigmentación cutánea en mitad inferior del tronco e hidrocele. Tenía hiperlaxitud generalizada, hipotonía leve-moderada, reflejos osteotendinosos exaltados.
- Con respecto al lenguaje no quería hablar en la consulta, pero sí obedecía órdenes básicas y su comportamiento era tranquilo.
- Inició 2º de Educación Infantil, además acudía a Atención Temprana y Terapia Ocupacional.
- Retraso psicomotor incluyendo lenguaje (solo decía frases con dos palabras).
- Bronquitis alérgicas (polisensibilizado) de repetición.
- Reflujo vésico-ureteral grado III.
- Discapacidad del 33% y grado II de dependencia.

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

- En una ecografía abdominal durante la gestación se observó un derrame pericárdico de 5-7 mm.
- 9 meses: En seguimiento por cardiología pediátrica se le diagnosticó de un soplo fisiológico, con una mínima lámina de derrame pericárdico de 3 mm 15 días más tarde se repitió ecocardiograma para valorar evolución del derrame y se encontraba en resolución.
- 11 meses: Se observó **normalidad cardiovascular**.

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

- Ectasia renal bilateral de diagnóstico prenatal con dilatación de la vía urinaria no obstructiva. diagnosticada prenatalmente que resultó ser de 10 mm al nacimiento.
- En el control con 1 mes la ecografía abdominal se continuaba observando la ectasia piélica renal bilateral, la pelvis renal derecha estaba dilatada de 15 mm y la izquierda de 14 mm. Del mismo modo, se objetivaba una dilatación calicial, siendo imposible la visualización de los uréteres.
- Control con 3 meses y medio: nueva ecografía en la que persistía la ectasia renal bilateral.
- Control con 10 meses: en la ecografía se seguía observando ectasia piélica bilateral (lado derecho 9x17 mm e izquierdo 8x18 mm), ambos riñones con poca dilatación calicial y la cortical bien conservada.
En el renograma diurético se veían ambos riñones en localización ortotópica con morfología y tamaños conservados, así como correcta captación parenquimatosa del trazador, aunque la incorporación de este en el riñón izquierdo estaba enlentecida. Existía importante dilatación pielocalicial de forma bilateral, con predominio izquierdo.
- Control con 2 años y 9 meses: en la ecografía renovesimal se objetivaba ectasia piélica izquierda de 29 mm y el riñón derecho se encontraba dentro de los límites de la normalidad. En el renograma diurético se evidenciaba retención de trazador en sistema pielocalicial por estenosis pieloureteral con función renal conservada. Riñón derecho normal. Finalmente, se le diagnosticó de estenosis renal izquierda con completa recuperación del riñón derecho.

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

- Con 13 meses: El paciente tenía bronquitis de repetición en tratamiento con Montelukast. Realizaba heces blandas y muy malolientes, se había descartado enfermedad celíaca. Presentaba buena orexia y orina dentro de la normalidad. No había desarrollado las habilidades del lenguaje, pero veía y oía correctamente, entendiendo todo.

Tabla 11: Antropometría caso clínico 2 a los 13 meses

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)
Resultados	8,870	74	48

ATENCIÓN TEMPRANA

Comenzó la terapia cuando tenía 1 año y 2 meses. Seis meses después se constató una buena evolución, pero continuaba sin ser capaz de mantener la bipedestación o realizar marcha autónoma con 1 año y 8 meses, solo se arrastraba por el suelo. El ámbito del lenguaje era escaso; sin embargo, conservaba un buen lazo social con su entorno.

TERAPIA OCUPACIONAL

Con 2 años y 9 meses presentaba:

- Hipotonía de miembros inferiores y poca estabilidad de estas.
- Dificultades de procesamiento propioceptivo, ya que recibía con menor intensidad la información desde sus músculos, articulaciones y tendones. Tenía una pobre conciencia corporal con escaso control postural y equilibrio, así como pobre patrón flexor y una menor fluidez en los movimientos.
- A nivel vestibular no integraba adecuadamente los estímulos, por lo que no realizaba las respuestas ópticas a las órdenes.
- Dificultad en la discriminación táctil.
- Todas las dificultades de procesamiento propioceptivo, vestibular y táctil afectaban negativamente en las habilidades de praxis, planificación y ejecución de los movimientos. Sus respuestas motoras eran menos eficaces, conllevando más esfuerzo y tensión muscular llegando a cansarle en sobremanera.

NEUROPEDIATRÍA

- Con 2 años y 8 meses, en el ámbito del lenguaje decía muchas palabras sueltas y era capaz de enlazar dos palabras. Sabía subir y bajar escaleras agarrándose.

SITUACIÓN ACTUAL

Tabla 12: Antropometría caso clínico 2 en la actualidad

ANTROPOMETRÍA	Peso (kg)	Longitud (cm)	Perímetro cefálico (cm)	Envergadura (cm)
Resultados	23,3 (P60)	107,9 (P5)	53,5 (P80)	107,5

EXPLORACIÓN FÍSICA

- El fenotipo continúa siendo similar a las consultas anteriores.
- Exploración cardiopulmonar es adecuada.

- El abdomen en blando, depresible, no doloroso y sin masas ni megalias palpables.
- Exploración genital dentro de la normalidad, con genitales prepuberales.
- Ninguna de las cuatro extremidades presenta malformaciones aparentes.

ESTADO GENERAL

Actualmente tiene 5 años, cursa 3º de Educación Infantil y el próximo curso comenzará Educación Primaria. Tiene una orexia conservada, orina y heces normal (excepto cuando se encuentra en lugares desconocidos que lo realiza en la ropa interior). Duerme bien, pero todas las noches se despierta al menos una vez, tras la cual vuelve a conciliar el sueño.

En el ámbito motor el desarrollo motor grueso y fino se encuentran retrasados, siendo incapaz de seguir el ritmo de los niños de su edad y realiza dibujos todavía muy primitivos. En cuanto al equilibrio y coordinación no se aprecian alteraciones. El tono muscular está levemente disminuido, siendo más acentuada la hipotonía en tronco y extremidades superiores; por otro lado, tiene los reflejos osteotendinosos ligeramente exaltados. También cabe resaltar que presenta cefaleas con elevada frecuencia sin llegar a alterar su calidad de vida; sin embargo, en algunas ocasiones debe acostarse y termina durmiéndose.

El lenguaje está prácticamente dentro de la normalidad y la lectura muy buena. Ha sido dado de alta en logopedia, fisioterapia, Atención Temprana y terapia ocupacional. Por otro lado, ha estado en seguimiento por Neumología y Alergología Infantil por rinoconjuntivitis alérgicas.

Continúa en seguimiento por parte de Urología Infantil del HUMS por reflujo vesicoureteral del riñón izquierdo, pendiente de cirugía en la que también se intervendrá el hidrocele.

Los psicólogos del colegio del paciente sugieren que presente TEA por la falta de iniciativa en las relaciones personales, siendo su principal problema la comunicación y socialización con el resto.

Tabla 13: Revisiones, seguimiento actual y servicios dados de alta caso clínico 2

REVISIONES Y SEGUIMIENTO ACTUAL	SERVICIOS DADOS DE ALTA
<ul style="list-style-type: none"> • Urología infantil: cada 6 meses • Genética: anual 	<ul style="list-style-type: none"> • Atención Temprana • Terapia Ocupacional • Fisioterapia • Logopedia • Neumología infantil • Alergología infantil

ESTUDIO GENÉTICO

Paciente diagnosticado de Síndrome de deleción 16p11.2 de manera prenatal y postnatalmente se confirmaba el diagnóstico mediante un nuevo CGH-Array, resultando de nuevo patológico.

- Se encontró una deleción de un tamaño de 545 Kb en la banda cromosómica 16p11.2, alterando más de 20 genes.
- Fórmula cromosómica: **arr[GRGh37]16p11.2(29652999_30198600)x1**

Como antecedentes personales de los niños, el parto del primer paciente a estudiar fue pretérmino (35⁺¹ semanas), vaginal y eutócico con macrosomía fetal y rotura prematura de membranas. El test de Apgar fue 9/10. El RN presentó fetopatía diabética como consecuencia de la diabetes gestacional de su madre, lo que explicaría también la macrosomía fetal. A los 20 días de vida fue cuando se le solicitó el estudio CGH-a desde el Servicio de Neonatología, ya que presentaba hipotonía y rasgos dismórficos y fue entonces cuando se obtuvo el diagnóstico de Sd. de microdelección 16p11.2.

Con respecto al segundo niño, fue un parto a término (40 semanas), vaginal y eutócico. El test de Apgar fue 9/10. Como se puede comprobar, ambos RN obtuvieron la misma puntuación en el test de APGAR en el momento del nacimiento.

En el seguimiento del embarazo, en concreto en la ecografía de la semana 20⁺⁴ se detectó una ectasia renal bilateral de 5 mm, por lo que se realizaron controles posteriores en los que se vio que la ectasia finalmente fue de 10 mm. Debido a esta alteración diagnosticada prenatalmente es por lo que se decidió realizar en un primer momento una amniocentesis y posteriormente un estudio de CGH-a, donde se relevó la delección 16p11.2.

Comparando los antecedentes personales con la literatura encontrada, el caso número uno contaría con macrosomía fetal lo que posteriormente podría evolucionar hacia sobrepeso u obesidad relacionada con los portadores de esta delección. Sin embargo, los percentiles a los tres meses eran bajos, se encontraba en P3-10 de peso, P25 de talla y <P2 de perímetro cefálico; no obstante, actualmente ha recuperado el decalaje que presentaba y es una niña que ha crecido armónicamente sin sobrepeso encontrándose entorno al P20-30 en todos los aspectos, mejorando notablemente el perímetro cefálico.

El momento en el que realizó el estudio de CGH-a y se obtuvo el diagnóstico de Sd. de microdelección 16p11.2 fue diferente en ambos sujetos. En el primer caso se hizo de forma postparto cuando la lactante se encontraba en el Servicio de Neonatología y en el segundo caso se hizo de manera prenatal tras el diagnóstico de la ectasia renal bilateral en una ecografía durante el embarazo. Los dos pacientes presentaron la enfermedad *de novo*, ya que los padres de cada uno de ellos fueron estudiados y el estudio genético de CGH-a resultó sin incidencias en los cuatro progenitores.

Los resultados del estudio CGH-a en el primer sujeto relevaron que era portador de una delección de 528 Kb en las coordenadas genómicas CHR16:29664618-30192346, en la localización cromosómica 16p11.2 afectando a 74 sondas. En el estudio del segundo sujeto se encontró una delección de un tamaño de 545 Kb, localizado dentro del genoma en CHR16:29652999-30198600, en la región 16p11.2 viéndose afectados unos 20 genes.

Como se puede comprobar los tamaños de la deleción fueron similares, con una diferencia de 17 Kb. Actualmente, se han descrito deleciones de dimensiones desde 200 Kb hasta 28 Mb, por lo que los dos sujetos a estudio se tienen deleciones de pequeño tamaño.

Tabla 14: Tamaño, coordenadas genómicas, tipo de herencia y diagnóstico de la deleción 16p11.2 en ambos casos clínicos

Caso clínico	Tamaño de la deleción	Coordenadas genómicas	Tipo de herencia	Diagnóstico
1	528 Kb	CHR16:29664618-30192346	<i>De novo</i>	Postnatal
2	545 Kb	CHR16:29652999-30198600	<i>De novo</i>	Prenatal

El retraso del desarrollo (98%) es la característica más frecuente de los afectados por la deleción 16p11.2, de forma que nuestros dos sujetos a estudiar también lo tienen.

Otros de los principales trastornos que caracteriza este síndrome son el retraso del lenguaje (80%), alteraciones de la coordinación motora (60%) y malformaciones cardíacas (6%) y todos ellos están presentes en los dos casos de nuestro estudio. Cabe destacar que las alteraciones cardíacas que les detectaron en el periodo neonatal posteriormente evolucionaron favorablemente hasta la normalidad cardiovascular en ambos pacientes.

La macrocefalia está presente en un 17% de los individuos afectados y hasta en un 43% de los pacientes que además de la deleción tienen sobrepeso, como podría ser el caso del paciente del número uno que nació con macrocefalia debido a la diabetes gestacional materna y a la posterior fetopatía diabética; sin embargo, a los tres meses presentaba percentiles bajos con respecto al perímetro cefálico que se han recuperado hasta la actualidad, posicionándose en un percentil 30 de perímetro cefálico. En el segundo caso también se puede observar en cuanto a la antropometría, que el peso y la longitud se encuentran en percentiles bajos durante el crecimiento; no obstante, el perímetro cefálico se encuentra en percentiles por encima de la media poblacional para su edad a lo largo de su crecimiento. Actualmente está en un percentil 5 de longitud y un percentil 80 de perímetro cefálico, notándose claramente las diferencias entre ambos.

Los problemas neurológicos afectan aun 25% de estos pacientes, algunas de las posibles alteraciones son las siguientes: menor agilidad y estabilidad, hipotonía, temblor esencial e hiperreflexia.

Con respecto a la paciente del primer caso, con 4 años y medio continúa con leve hipotonía e hiperlaxitud generalizada que no le impiden realizar las actividades psicomotrices igual que sus compañeros en el colegio. Además, el sujeto del segundo caso también presentaba alteraciones propioceptivas, vestibulares y táctiles afectando en la praxis, planificación y ejecución de los movimientos; así como hiperlaxitud generalizada e hiperreflexia.

Como se puede observar, ambos coinciden en la presencia de hipotonía en grado leve e hiperlaxitud en el momento del nacimiento y su continuación hasta la actualidad que tienen 4,5 y 6 años, respectivamente.

Ambos pacientes comparten rasgos fáciles característicos como son la retrognatia, nariz antevertida, diastema dental o paladar algo elevado. Sin embargo, presentan una exploración cardiopulmonar, abdominal y genital dentro de la normalidad.

Tabla 15: Comparación de alteraciones clínicas descritas en la literatura científica y en los dos casos clínicos a estudio

Alteración	% pacientes afectados	Casos clínicos
Retraso del desarrollo	>98%	1 y 2
Problemas de conducta o psiquiátricos	>90%	Ninguno
Trastornos motores del habla	80%	1 y 2
Trastornos le lenguaje	80-90%	1 y 2
Sobrepeso/Obesidad	75%	Ninguno
Alteraciones de la coordinación motora	60%	1 y 2
Trastorno de espectro autista (TEA)	20-25%	2
Convulsiones	25%	Ninguno
Anomalías en la columna	21%	Ninguno
Hipoacusia	<11%	Ninguno
Discinesia Paroxística Cinesigénica (DPC)	<9%	Ninguno
Malformaciones cardiacas	6%	1 y 2

Por otro lado, se recomienda un tratamiento integral, multidisciplinar y generalizado para abordar todas las esferas del paciente, ayudando de tal modo al progreso del desarrollo del individuo. Los dos pacientes de los casos clínicos acudieron a Atención Temprana y terapia ocupacional, viéndose notablemente beneficiados por la mejoría en sus habilidades cotidianas y respuesta a estímulos.

9. COMENTARIOS FINALES

A la hora de realizar este estudio se han encontrado algunas limitaciones. Se trata de una enfermedad con una prevalencia de 1-5/10.000, lo que hace que sea un síndrome no muy relevante dentro del mundo médico en general, por lo que actualmente no hay gran cantidad de estudios a los que acceder para recopilar información y queda mucho por descubrir.

Por otro lado, los pacientes de los casos clínicos expuestos presentan una corta edad todavía, por lo que sería posible en los próximos años llegaran a desarrollar más alteraciones típicas de este síndrome o acentuarse otros rasgos ya presentes. Otro de los problemas presentados es la falta de tiempo para realizar algunas pruebas complementarias a los pacientes, como por

ejemplo el coeficiente de desarrollo del caso clínico 2, ya que los resultados continuaban pendientes a la hora de finalizar este trabajo.

Gracias a las técnicas actuales de diagnóstico genético es posible diagnosticar esta enfermedad rara de manera más precoz, siendo posible incluso el diagnóstico prenatal, pudiendo proporcionar más información a las familias de los fetos afectados. En los casos de diagnóstico prenatal, también es posible estudiar con rapidez a ambos progenitores, consiguiendo descubrir posibles casos hereditarios no conocidos hasta ese momento en la familia. Cabe destacar que el diagnóstico precoz de la enfermedad posibilita un tratamiento integral y multidisciplinar desde el momento inicial abordando todas las áreas afectas del paciente, lo que conlleva a un mejor desarrollo del niño y a un manejo más temprano de las posibles complicaciones que pudieran aparecer.

Sin embargo, toda la información de este trabajo se encuentra limitada por los conocimientos que se disponen actualmente. Quizá con el paso del tiempo y la ampliación del estudio genético del fragmento cromosómico implicado en esta enfermedad se podrían llegar a conocer mejor las relaciones genotipo-fenotipo y conocer la concordancia entre la presencia de la delección 16p11.2 y otros hallazgos clínicos, aumentando de tal modo la variabilidad fenotípica del Sd. de microdelección 16p11. Otro de los retos del avance de la genética podría ser la mayor aproximación del fenotipo de cada paciente afectado en relación con el tamaño, coordenadas genómicas y tipo de herencia de la delección.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Orphanet: Síndrome de microdelección proximal 16p11.2 [Internet]. [citado 19 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=261197
2. Taylor CM, Smith R, Lehman C, Mitchel MW, Singer K, Weaver WC, et al. 16p11.2 Recurrent Deletion [Internet]. GeneReviews®. 1993. 1993-2023 p. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704777>
3. Woodbury-Smith M, D'Abate L, Stavropoulos DJ, Howe J, Drmic I, Hoang N, et al. The Phenotypic variability of 16p11.2 distal BP2-BP3 deletion in a transgenerational family and in neurodevelopmentally ascertained samples. *J Med Genet*. 1 de diciembre de 2023; 60(12):1153-60.
4. Chung WK, Roberts TP, Sherr EH, Snyder LG, Spiro JE. 16p11.2 deletion syndrome. *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. junio de 2021; 68:49-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959437X21000204>
5. Hannes FD, Sharp AJ, Mefford HC, De Ravel T, Ruivenkamp CA, Breuning MH, et al. Recurrent reciprocal deletions and duplications of 16p13.11: the deletion is a risk factor for MR/MCA while the duplication may be a rare benign variant. [citado 30 de abril de 2024]; Disponible en: <http://jmg.bmj.com/content/vol46/issue4http://jmg.bmj.com/info/unlocked.dtl>
6. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain*. diciembre de 2015; 138(Pt 12):3476-95.
7. Li J, Zhu X, Wang X, Sun W, Feng B, Du T, et al. Targeted genomic sequencing identifies PRRT2 mutations as a cause of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *J Med Genet*. febrero de 2012; 49(2):76-8.
8. Fetit R, Price DJ, Lawrie SM, Johnstone M. Understanding the clinical manifestations of 16p11.2 deletion syndrome: a series of developmental case reports in children. *Psychiatr Genet*. octubre de 2020; 30(5):136-40.
9. Hanson E, Bernier R, Porche K, Jackson FI, Goin-Kochel RP, Snyder LG, et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry*. 1 de mayo de 2015; 77(9):785-93.
10. Niarchou M, Chawner SJRA, Doherty JL, Maillard AM, Jacquemont S, Chung WK, et al. Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Transl Psychiatry* [Internet]. 16 de enero de 2019; 9(1):8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0339-8>
11. R A Chawner SJ, Owen MJ, Holmans P, Lucy Raymond F, Skuse D, Hall J, et al. Genotype-phenotype associations in children with copy number variants associated with high neuropsychiatric risk in the UK (IMAGINE-ID): a case-control cohort study. 2019 [citado 30 de abril de 2024]; 493. Disponible en: <http://imagine-id.org/healthcare->

12. Kim SH, Green-Snyder L, Lord C, Bishop S, Steinman KJ, Bernier R, et al. Language characterization in 16p11.2 deletion and duplication syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* [Internet]. 11 de septiembre de 2020; 183(6):380-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.32809>
13. Bishop DVM, Snowling MJ, Thompson PA, Greenhalgh T, and the CATALISE-2 consortium. Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *J Child Psychol Psychiatry*. octubre de 2017; 58(10):1068-80.
14. Kostopoulou E, Dastamani A, Caiulo S, Antell H, Flanagan SE, Shah P. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: A new presentation of 16p11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mayo de 2019; 90(5):766-9.
15. Green Snyder L, D'Angelo D, Chen Q, Bernier R, Goin-Kochel RP, Wallace AS, et al. Autism Spectrum Disorder, Developmental and Psychiatric Features in 16p11.2 Duplication. *J Autism Dev Disord*. agosto de 2016; 46(8):2734-48.
16. Smith H, Lane C, Al-Jawahiri R, Freeth M. Sensory processing in 16p11.2 deletion and 16p11.2 duplication. *Autism Research* [Internet]. 2 de noviembre de 2022; 15(11):2081-98. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aur.2802>
17. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA, et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet*. 15 de febrero de 2008; 17(4):628-38.
18. Bishop SL, Farmer C, Thurm A. Measurement of nonverbal IQ in autism spectrum disorder: scores in young adulthood compared to early childhood. *J Autism Dev Disord*. abril de 2015; 45(4):966-74.