

Delección 16 p11.2. Reporte de un caso clínico

Deletion 16 p11.2. Clinical case report

M.^a Yamina Romero-Barzola^a, Lucía Sierra-Santos^b y Carolina Martínez-Esteban^c

^a Especialista en Medicina Familiar. Médica del Servicio de Urgencias y Emergencias Médicas de la Comunidad de Madrid. SUMMA 112. Madrid (España). Miembro del Grupo de Trabajo de Neurología de la semFYC

^b Especialista en Medicina Familiar. Consultorio de San Agustín de Guadalix. Madrid (España)

^c Especialista en Medicina Familiar. Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid (España)

CORREO ELECTRÓNICO:

M.^a Yamina Romero Barzola.
 mariyasrb1603@gmail.com

Recibido el 29 de abril de 2023.
 Aceptado para su publicación el 18 de diciembre de 2023

RESUMEN

El síndrome de delección 16p11.2 es una rara condición genética, aunque se considera uno de los trastornos genómicos más comunes que predisponen a problemas del neurodesarrollo, neuropsiquiátricos y que ha sido asociado con los trastornos del espectro autista (TEA), existiendo una gran variabilidad clínica en su presentación. Se presenta el caso de un niño de 7 años que, a los 5 meses de edad tuvo episodios de convulsiones tónico-clónicas en un solo día, sin asociar patología infecciosa y por los que precisó ingreso hospitalario. Posteriormente, se observó macrocefalia, hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor y alteraciones del lenguaje. Desde los 2 años ha recibido apoyo en logoterapia y psicomotricidad, con lo que ha presentado una evolución favorable. El estudio genético ha descubierto una delección 16p11.2 y el estudio genético de los padres ha sido negativo.

Palabras clave: delección cromosómica, cromosoma 16, trastornos del neurodesarrollo, convulsión.

ABSTRACT

16p11.2 deletion syndrome is a rare genetic condition, although it is considered one of the most common genomic disorders that predispose to neurodevelopmental and neuropsychiatric problems and has been associated with autism spectrum disorders, with major clinical variability in its presentation. We report the case of a 7-year-old boy who, at 5 months of age, had episodes of tonic-clonic seizures on a single day, without associated infectious pathology and who required hospital admission. Subsequently, macrocephaly, hypotonia, delayed psychomotor development and language disorders were observed. Since he was 2 years old, he has received support in logotherapy and psychomotricity, with which he has presented favourable clinical course. The genetic study has revealed a 16p11.2 deletion and the genetic study of the parents was negative.

Keywords: chromosome 16, chromosome deletion, neurodevelopmental disorders, seizure.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de microdelección 16p11.2 proximal es una anomalía cromosómica relacionada con TEA caracterizada por un retraso en el desarrollo y el lenguaje, niveles variables de discapacidad intelectual, rasgos dismórficos leves y predisposición a la obesidad^{1,2}. Este síndrome presenta dificultades diagnósticas relacionadas con la interpretación de la variación genética y la variabilidad clínica de presentación. Además, su manejo es multidisciplinar.

CASO CLÍNICO

Presentamos a un niño de 7 años, primogénito, de padres sanos no consanguíneos cuya gestación fue controlada, con nacimiento a las 38 semanas por cesárea urgente por sospecha de pérdida de bienestar fetal que no precisó reanimación con antropometría normal al nacimiento. A los 5 meses presentó, durante un día, 5 episodios de crisis tónico-clónicas generalizadas, de 1-3 minutos de duración, que cedieron con la administración de diazepam rectal, con períodos poscríticos de menos de 1 hora sin fiebre. Se mantuvo ingresado en la planta de pediatría durante 4 días con analítica



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

sanguínea, estudio de líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma y tomografía computarizada (TC) cerebral sin hallazgos patológicos. Posteriormente, fue dado de alta con diagnóstico de crisis clónicas generalizadas y macrocefalia benigna del infante (perímetro cefálico 45 p90) y se pautó trileptal. Tras ello no volvió a presentar convulsiones y al año se le retiró el tratamiento anticonvulsivante.

Todos los estudios de control posteriores han sido normales, aunque durante el seguimiento en neurología se objetiva hipotonía y retraso global del neurodesarrollo (sedestación a los 9 meses, inicia la marcha a los 19 meses y primeros bislabos referenciales con 2 años), por lo que se deriva a rehabilitación y en Atención Primaria se indica evaluación en el Centro Regional de Coordinación y Valoración Infantil (CRECOVI), donde recibe apoyo en logoterapia y psicomotricidad hasta ahora. En este momento tiene reconocido un grado de discapacidad del 20% y se encuentra escolarizado en colegio ordinario. No ha precisado adaptación curricular y no se han objetivado alteraciones del comportamiento.

Hace 1 año es derivado a consulta de genética tras objetivar en consultas de neurología y pediatría de Atención Primaria macrocefalia (54,5 cm p98) (figuras 1 y 2) y rasgos faciales sutiles (hendiduras palpebrales cortas, pestañas largas). Se le hizo estudio de hibridación genómica comparada con array de 60.000 oligonucleótidos y se detectó un intervalo de material genómico en la región cromosómica 16p 11.2, de un tamaño aproximado de 524.5 kb, que se encuentra en un número de copias correspondiente a una deleción en mosaico. También se amplió el estudio a sus progenitores con resultado negativo.

DISCUSIÓN

La microdeleción 16p11.2 es una rara condición genética cuya prevalencia alcanza una prevalencia en la población general del 0,01%³⁻⁵. La base de datos europea Orphanet estima una prevalencia de este síndrome en 1/5.000 en la población general y señala que es una etiología común en las personas con TEA, estimada en aproximadamente 1:150 individuos diagnosticados con TEA². Es una alteración que se expresa de forma heterogénea y que abarca distintos grados del espectro autista, así como retraso del neurodesarrollo, retraso del lenguaje, convulsiones y tendencia a la obesidad. Su manifestación es irregular al tener penetrancia incompleta y expresividad variable³, y es más tenue en personas con mosaicos.

Estas personas pueden presentar una facies característica con macrocefalia, orejas de implantación baja, rostro plano, pliegue transversal, clinodactilia del quinto dedo de las manos, micrognatia o retrognatia, hipertelorismo, cuello corto y sindactilia del segundo y tercer dedo de los pies³. Además, pueden aparecer malformaciones cardíacas, hemivértebras, alteraciones del tracto urinario y digestivas.

Existen dos variantes de la microdeleción del 16p11.2: la típica o más común que afecta aproximadamente a 593 kilobases y la atípica o menos frecuente que es adyacente o distal a la primera y afecta a 22 kilobases.

Figura 1. Curva de crecimiento del perímetro cefálico del paciente durante el primer año. Se observa que a los 12 meses ya alcanzó más de dos desviaciones estándar para su sexo y edad

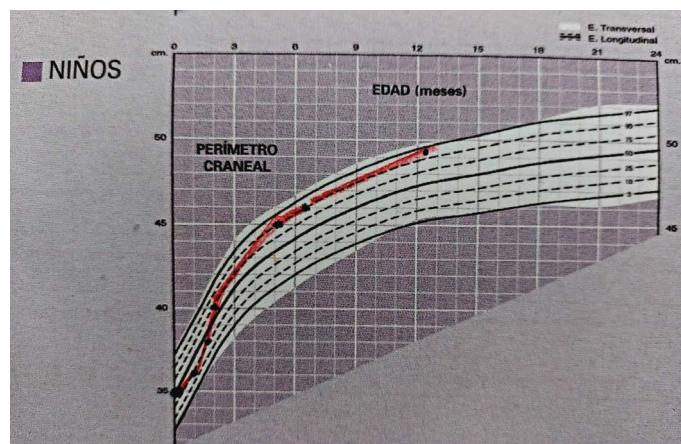


Figura 2. Fotografía del paciente a los 6 años. Se puede observar una ligera macrocefalia, medida del perímetro cefálico 54,5 cm correspondiente a un percentil 98



Esta microdeleción se hereda de forma autosómica dominante, aunque en la mayoría de los casos es una mutación *de novo*^{3,6} y las características más frecuentes son retraso del habla y del desarrollo del lenguaje, dificultad del aprendizaje, aumento en la susceptibilidad a alteraciones del espectro autista, rasgos faciales leves, tono muscular débil, tendencia al sobrepeso y ocasionalmente convulsiones⁷.

La deleción típica se describió en 2007 y afecta a 29 genes. Hasta un 70%, tienen algún rasgo autista y la epilepsia se manifiesta en un 20% de los pacientes⁸. El diagnóstico está basado en la sospecha clínica y en la evaluación en la unidad de genética mediante estudios genómicos capaces de identificar un número de copias como la hibridación genómica comparativa en microarreglos conocida como array CGH⁶. El tratamiento es multidisciplinar y conlleva seguimiento por diversas especialidades, así como estimulación precoz, logopedia y manejo nutricional para evitar la obesidad².

En cuanto al asesoramiento genético, a pesar de que esta deleción mayormente aparece *de novo*, puede ser heredada de padres afectados, por lo que se debe aconsejar a los padres del caso índice (sobre todo si desean más descendencia)^{8,9}.

El papel del personal médico/pediatría de Atención Primaria es importante como observadores del cuadro clínico, para orientar a la familia y derivarla a los recursos que sean necesarios. Además, la prevalencia basada en reportes internacionales hace pensar que es posible que estemos infradiagnosticando en nuestra población esta entidad, por lo que ha de sospecharse en paciente con déficit intelectual y sobre todo si existe retraso del desarrollo, convulsiones y macrocefalia.

AGRADECIMIENTOS

Se obtuvo el consentimiento escrito del padre del paciente para la publicación del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. UpToDate. Bacino CA. [base de datos en Internet]. Microdeletion syndromes (chromosomes 12 to 22). [Fecha de acceso 22 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www-](https://www-uptodate-com.bvcsdm.a17.csinet.es/contents/microdeletion-syndromes-chromosomes-12-to-22?search=delecion%20del%20cromosoma%2016&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

2. Orphanet [sede web] Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos ; 2013 [fecha de acceso 22 de abril de 2023]. Síndrome de microdeleción proximal 16p11.2. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=261197
3. Castro-Gago M, Pérez-Gay L, Gómez-Lado C, Dacruz D, Barros- Angueira F. Microdeleción 16p 11.2 asociada a convulsiones benignas de la primera infancia. Rev Neurol 2013;56:125-7. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5602.2012501>
4. Chung WK, Roberts TP, Sherr EH, Snyder LG, Spiro JE. 16p11.2 deletion syndrome. Curr Opin Genet Dev. 2021 Jun;68:49-56. doi: 10.1016/j.gde.2021.01.011. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667823
5. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. N Engl J Med. 2008; 358(7):667-5.
6. Tardivo A, Masotto B, Espeche L, Solari AP, Nevado J, Rozental S. Microdeleción 16p 11.2: primeros casos reportados en argentina. Arch Argent Pediatr. 2017;115(6):449-53.
7. Miller D, Hulten M. Microdeleciones 16p11.2 [Internet] Unique 2012 [consultado el 20 de abril de 2023]. Disponible en <https://www.rarechromo.org/media/translations/Espanol/16p11.2%20Microdeleciones%20Spanish%20FTNW.pdf>
8. Roda D, Gabau E, Baena N, Guitart M. Variabilidad fenotípica en 13 casos de deleción 16p 11.2 Anales de Pediatría. 2018;89(1): 62-3.
9. Taylor CM, Smith R, Lehman C, Mitchel MW, Singer K, Weaver C et al. 16 p 11.2 Recurrent deletion. 2009 S [fecha de acceso 20 de abril de 2023]. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11167/>