



Understanding Chromosome & Gene Disorders

16p11.2 microduplicaciones



rarechromo.org

Fuentes y referencias

La información de esta guía se ha extraído de lo publicado en la literatura médica sobre personas con una duplicación de 16p11.2. Se indica el nombre del primer autor y la fecha de publicación para que pueda buscar los resúmenes o los artículos originales en Internet en PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Si lo desea, puede obtener los artículos en *Unique*. La guía también se basa en la información de la base de datos de Unique.

Cuando se publicó por primera vez en 2011, la base tenía 7 miembros con una duplicación 16p11.2. En 2020, tenía más de 200 miembros con la misma duplicación (Marshall 2008; Weiss 2008; McCarthy 2009; Bedoyan 2010; Bochukova 2010; Fernández 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Walsh 2011; Niarchou 2019, Cunningham 2019, *Unique*).

“Es un placer estar con ella. Nos ha enseñado mucho. La forma en que ve el mundo sin preocupaciones y sin miedo es inspiradora.”

“De niño, tenía la naturaleza más hermosa y honesta. Aunque tenía discapacidad intelectual, tenía una naturaleza tan dulce, sin comprensión ni capacidad de ser mezquino.”

“Tiene un sentido del humor seco, cariñoso a su manera, no lo cambiaría ni un poco. Su valentía y su coraje son increíbles.”

Descubrir

¿Qué significa que alguien de su familia tenga una microduplicación 16p11.2? La persona con la microduplicación tiene una pequeña cantidad de material genético duplicado (extra) en las células de su cuerpo. En general, para que el desarrollo se produzca como se espera, se necesita la cantidad adecuada de material genético: ni demasiado ni muy poco.

Algunas personas con microduplicación 16p11.2 tienen dificultades en el habla, el comportamiento y el aprendizaje; la salud y el desarrollo también pueden verse afectados. Sin embargo, otras personas parecen no verse afectadas por el material genético adicional; las razones de esto no se comprenden del todo pero es probable que estén relacionadas con la composición genética propia de cada persona.

¿Qué hace la región 16p11.2

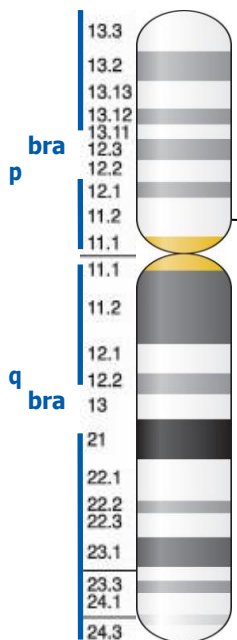
¿Qué significa microduplicación?

Una microduplicación 16p11.2 es una duplicación de material genético de una región llamada 11.2 en el brazo p de el cromosoma 16.

La mayoría de nuestras células contienen cromosomas. Normalmente tenemos 23 pares de cromosomas. Los pares están numerados del 1 al 22 y el 23º par comprende dos cromosomas X (mujer) o un cromosoma X y un cromosoma Y (hombre).

Los cromosomas están formados por hebras muy largas de ADN fuertemente empaquetado.

La posición y el tamaño de los fragmentos de ADN que se encuentran duplicados se cuentan en "pares de bases". Los pares de bases suelen mostrarse como los "peldaños" de una escalera de ADN, como en la imagen.



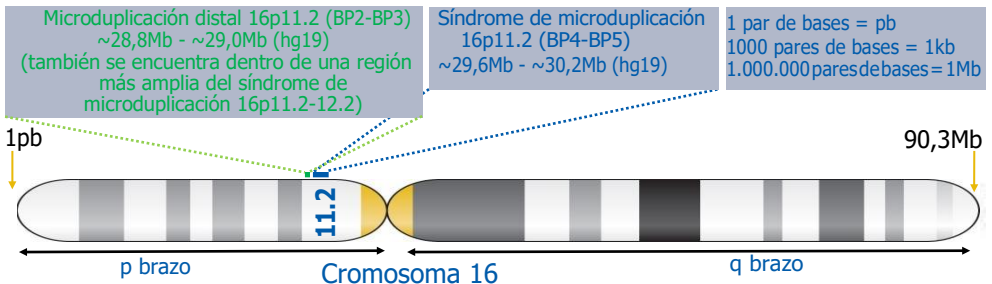
Cromosoma 16

¿Todas las personas con una microduplicación 16p11.2 tienen exactamente la misma porción de material genético extra?

No, se han identificado personas con diferentes duplicaciones en 16p11.2. Algunas duplicaciones parecen ser únicas, pero otras se han encontrado en varias personas diferentes. Actualmente hay dos microduplicaciones 16p11.2 diferentes que se han identificado en muchas personas.

Muchas personas tienen material genético extra que se estima que se encuentra aproximadamente entre los pares de bases número 29.670.000 y 30.200.000 del cromosoma 16, según la información disponible cuando se escribió esta guía por primera vez en el año 2011 (compilación 19 del genoma humano). Dado que la secuencia del genoma humano todavía contiene lagunas y se actualiza continuamente, las coordenadas de los pares de bases cambian con el tiempo. La posición de esta misma duplicación según la información de 2020 (compilación 19 del genoma humano) estaba entre los pares de bases 29.606.852 y 30.199.855. Esta porción de ADN incluye 27 genes conocidos, sabemos lo que hacen algunos de estos genes pero la investigación está en curso). A las personas con esta microduplicación en particular se les conoce ahora como **síndrome de microduplicación 16p11.2**. Muchas personas tienen un síndrome diferente conocido como síndrome de microdelección 16p11.2, en el que este segmento del cromosoma 16 no está duplicado sino que falta. *Unique* publica una guía de información independiente sobre las microdelecciones 16p11.2.

Se ha identificado que muchas otras personas tienen una microduplicación de una parte diferente de 16p11.2 (véase la imagen de abajo). Esta duplicación se denomina **microduplicación distal de 16p11.2** (distal significa más cerca del final del cromosoma). En 2020, la microduplicación distal de 16p11.2 estaba situada entre los pares de bases 28.824.857 y 29.051.191 (según la compilación 19 del genoma humano).



Para saber si usted y/o su hijo tienen un "síndrome de microduplicación 16p11.2", una "microduplicación distal 16p11.2" o una duplicación diferente en esta región puede revisar la información que aparece en el informe genético, preguntar a *Unique* o a su genetista. Aunque no se sabía mucho sobre la duplicación distal cuando se escribió esta guía por primera vez, cada vez hay más información disponible y más personas reciben este resultado en la prueba genética.

Posición de las microduplicaciones 16p11.2

Esta guía cubre principalmente el **síndrome de microduplicación 16p11.2** (que a veces también se denomina **BP4-BP5** en la literatura médica, ya que hay "puntos de rotura" comunes en el cromosoma donde suele surgir la duplicación). El objetivo de *Unique* es además proporcionar más información, cuando sea posible, sobre la **microduplicación distal** (esta duplicación se denomina a veces **BP2-BP3**). En 2020, más de 50 personas

con una microduplicación [distal de 16p11.2](#) (y ningún diagnóstico genético adicional) habían sido reportadas en DECIPHER, una base de datos utilizada por la comunidad clínica para compartir y comparar características asociadas con diferentes resultados de pruebas genéticas (<https://decipher.sanger.ac.uk/>). A partir de esta información, se han descrito las características asociadas en la página 6.

[En su familia, ¿la microduplicación 16p11.2 es hereditaria o no?](#)

Las microduplicaciones de 16p11.2 pueden producirse de forma inesperada o pueden ser heredadas de uno de los padres. Los estudios realizados en 2010 sugieren que la mayoría de las veces se heredan de uno de los padres (Fernández 2010; Rosenfeld 2010; Niarchou 2019). La única manera de estar seguros es comprobar los cromosomas de ambos padres, aunque no estén clínicamente afectados. Si uno de los padres tiene la misma microduplicación, se puede suponer que se ha transmitido a su hijo.

Si ambos progenitores tienen cromosomas no afectados, la microduplicación 16p11.2 es con toda probabilidad un hecho nuevo. El término genético para esto es *de novo* (*dn*). Una nueva microduplicación 16p11.2 se produce en el momento de la formación de los espermatozoides o de los óvulos de los padres, o bien en los primeros días después de la fecundación.

Las microduplicaciones son un hecho natural, los pequeños cambios en los cromosomas se producen en muchas personas y sólo cuando se ven afectados genes importantes se observan efectos en la salud y el desarrollo. Como padre, no hay nada que pueda hacer para evitar que esto ocurra. No se conoce ningún factor ambiental, dietético o de estilo de vida que provoque las microduplicaciones 16p11.2. No hay nada que ninguno de los padres haya hecho antes o durante el embarazo que haya provocado la microduplicación: nadie tiene la culpa y no hay motivo para que nadie se sienta culpable.

[¿Hay personas con una microduplicación 16p11.2 que no tienen dificultades de comportamiento, de aprendizaje, del habla o de salud?](#)

Sí, las hay. Las microduplicaciones 16p11.2 pueden ser "silenciosas". Algunos miembros de la familia de niños con una microduplicación 16p11.2 tienen la misma microduplicación pero no presentan ningún rasgo inusual evidente ni retraso en el desarrollo (Fernández 2010). Los signos en otras personas con la duplicación también pueden ser tan sutiles que apenas se notan. Por razones que no se comprenden del todo, el efecto sobre el desarrollo, la salud y el comportamiento de muchos trastornos genéticos oscila entre ser apenas perceptible y ser bastante obvio, las duplicaciones 16p11.2 no son una excepción. Los genetistas llaman a esto "expresividad variable", es decir, que los síntomas pueden variar, y "penetrancia incompleta", es decir, que no todos los que tienen la anomalía genética están clínicamente afectados. Una investigación reciente que estudia las capacidades cognitivas, ocupacionales y sociales de los portadores de duplicaciones en el "público general" (Kendall 2019) descubrió que un número significativo de personas con la duplicación del [síndrome de microduplicación 16p11.2](#) que se supone que no están afectadas, tienen dificultades sutiles y desventajas en el logro educativo y la capacidad de obtener ingresos en la vida adulta. Se encontraron asociaciones similares para las personas portadoras de la [microduplicación distal 16p11.2](#), pero en menor medida y en menos personas.

[Si una persona de una familia con una microduplicación 16p11.2 está levemente afectada, ¿lo estarán también otras personas de la misma familia?](#)

No necesariamente. Hay mucha variación entre los distintos miembros de una misma familia que tienen la misma microduplicación. Sabemos que, aunque una persona está levemente afectada otras pueden estarlo de forma más grave y evidente.

¿Puede volver a ocurrir?

Cuando ambos padres tienen cromosomas no afectados, es poco probable que nazca otro niño con una microduplicación 16p11.2 en esa familia. En muy raras ocasiones (menos del 1% de las veces), ambos progenitores tienen cromosomas no afectados identificados mediante un análisis de sangre, pero algunos de sus óvulos o espermatozoides son portadores de la microduplicación 16p11.2. Esto se llama **mosaicismo de la línea germinal** y significa que, aunque cuando se analiza su sangre los cromosomas parezcan normales, pueden tener más de un hijo con la duplicación.

En las familias en las que la microduplicación 16p11.2 se ha heredado de uno de los padres, la posibilidad de tener otro hijo, ya sea niña o niño, afectado con la microduplicación 16p11.2 es del 50% en cada embarazo. Sin embargo, no se puede predecir el efecto de la microduplicación en el desarrollo, la salud y el comportamiento del niño. Su centro de genética debería poder ofrecerle asesoramiento si está planeando ampliar su familia. Unique también publica una guía "Planificar su próximo hijo".

¿Mi hijo con una microduplicación 16p11.2 tendrá riesgo de tener niños con la misma afectación?

De adulto, su hijo con una microduplicación 16p11.2 puede planear tener sus propios hijos. Es probable que la microduplicación no afecte a la fertilidad. En cada embarazo, quien tenga la microduplicación tiene teóricamente un 50% de posibilidades de transmitirla y un 50% de posibilidades de tener un hijo sin la duplicación.

Informe de Array CGH

El laboratorio que encuentra la **microduplicación 16p11.2** enviará un informe que suele tener el siguiente aspecto para una duplicación **del síndrome de microduplicación 16p11.2**:

arr(hg19) 16p11.2 (29674061- 30235818)x3

arr El análisis fue por hibridación genómica comparativa (arr)
hg19 Genoma humano construido 19. Esta es la secuencia de ADN de referencia para los números de los pares de bases. A medida que se va encontrando más información sobre el genoma humano, se hacen nuevas "construcciones" del genoma y los números de pares de bases pueden ajustarse

16p11.2 El cromosoma implicado es el 16 y la posición de la duplicación está en lavanda p11.2

29674061-30235818

Se ha demostrado que los pares de bases entre 29674061y 30235818 están duplicados. Si se resta el primer número del segundo, se obtiene 561.757 (o 562kb o 0,562Mb). Este es el número de pares de bases que se repiten.

x3 Significa que hay tres copias de estos pares de bases, no dos - uno en cada cromosoma 16 - como se esperaría normalmente

Un informe de array para una **microduplicación distal de 16p11.2** tendrá un aspecto muy similar pero con números de pares de bases diferentes. La numeración será menor, aproximadamente 28-29 Mb, por ejemplo: **arr(hg19) 16p11.2 (28837450-29042118) x3**

¿Qué tan común es tener una microduplicación 16p11.2?

En 2008 se estimó que, por cada 10.000 personas de la población general, tres tienen una microduplicación 16p11.2. Se descubrió que era ligeramente más común entre las personas que tienen un trastorno del lenguaje o psiquiátrico, encontrándose en cuatro de cada 10.000 personas (Weiss 2008). Análisis genéticos más recientes a gran escala de cientos de miles de personas en la "población general" (investigación del BioBanco del Reino Unido:

Crawford 2019 y Kendal 2019) proporcionan una estimación similar de algo más de 3 personas por cada 10.000.

Características más probables (síndrome de microduplicación 16p11.2)

Las características clínicas varían, incluso entre los miembros de una misma familia. No afectan a todos por igual y en cualquier individuo pueden ser más o menos evidentes. Las características más comunes son:

- Retraso en el inicio del habla y en el desarrollo del lenguaje
- Dificultades de aprendizaje o discapacidad intelectual
- Rasgos faciales o físicos inusuales, posiblemente muy leves
- Algún retraso en el desarrollo de la capacidad de sentarse, moverse y caminar
- Dificultades de coordinación motora
- Alguna necesidad de apoyo en el aprendizaje
- Aumento de la probabilidad de comportamientos difíciles
- Mayor susceptibilidad a los problemas de salud mental, incluidos el TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad) y el TEA (trastorno del espectro autista)
- En unos pocos, alguna anomalía de nacimiento que podría causar problemas de salud
- Posible tendencia al bajo peso
- Posible vulnerabilidad a las convulsiones

(Bedoyan 2010; Fernández 2010; Jacquemont 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010)

Las características que se han reportado asociadas a [las duplicaciones distales de 16p11.2](#), al igual que para el síndrome de microduplicación de 16p11.2, incluyen retraso en el desarrollo y aprendizaje, dificultades cognitivas o discapacidad intelectual, TEA, TDA (trastorno por déficit de atención), trastornos del habla, retraso y dificultades en el lenguaje. Sin embargo, se ha observado que algunos niños con microduplicaciones distales también presentan retraso en el crecimiento y baja estatura. Esto no suele observarse en los niños con [síndrome de microduplicación 16p11.2](#).



Los chicos de la foto de arriba tienen un [Síndrome de microduplicación distal 16p11.2](#).

Los niños de la foto de la derecha son gemelos de siete años. El niño de la derecha tiene una [microduplicación distal 16p11.2](#), su gemelo, que es más alto, no.



■ Retraso en el inicio del habla y en el desarrollo del lenguaje

El retraso en el habla y el lenguaje es muy común, aunque no universal, y puede ser el primer signo de retraso en el desarrollo. Los padres pueden notar que su bebé no balbucea o que su hijo pequeño no dice palabras. El retraso suele afectar tanto al habla (lenguaje expresivo) como a la comprensión. Los niños suelen sonreír a tiempo, pero no dicen sus primeras palabras reconocibles hasta los 16 meses o los 4-5 años. En algunos casos, las palabras pueden surgir incluso más tarde. En todos los casos conocidos por *Unique* los niños han empezado a hablar, aunque algunos de ellos utilizan signos, gestos, objetos o imágenes para reforzar su significado y su discurso puede no ser completamente claro (Fernández 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Niarchou 2019, *Unique*).

" Sonreía a los 2 meses, pero a los 6 no balbuceaba como la mayoría de los bebés y parecía que sólo oía las vocales, no las consonantes. A los 2½ años, ya emitía muchos más sonidos consonantes y podía decir *mamá, adiós, Baba* (por Barney) y *libro* cuando se lo pedían. Hoy en día puede decir algunas palabras sueltas, pero también utiliza los signos, los gestos y los ruidos vocales para transmitir su significado. No tiene ningún retraso en el lenguaje receptivo. Entiende mucho más de lo que puede decir. Los sonidos que le resultan difíciles de pronunciar son aquellos en los que la lengua debe moverse hacia la parte superior de la boca, como *da, ta, etc.*" - 4 años

" De pequeño parecía entender la mayor parte de lo que se decía, pero no era capaz de convertir sus pensamientos en discurso. Sonreía cuando se le esperaba, pero balbuceaba tarde y no empezó a hablar hasta los 4 ó 5 años. Al principio "arrastraba las palabras". Un pariente recuerda que tenía un vocabulario de 75-200 palabras antes de dejar de hablar abruptamente. Hoy en día, como joven adulto, entiende y responde al habla y tiene un amplio vocabulario activo. Sin embargo, su comunicación social es deficiente: tiende a invadir el espacio personal de la gente y puede ser molesto en voz alta o quedarse atascado en un tema o una pregunta. También habla muy rápido, lo que dificulta su comprensión" - 22 años

■ Algunos bebés con una microduplicación 16p11.2 nacen con un cambio estructural o funcional en su cuerpo, aunque no ocurre en la mayoría de los casos.

La mayoría de los bebés con una microduplicación 16p11.2 nacen completamente sanos. Algunos otros nacen con un cambio estructural y/o funcional en su cuerpo que puede ser menor o de mayor gravedad y que puede afectar a cualquier parte del cuerpo. Sólo se han notificado anomalías de nacimiento en unos pocos pacientes con una microduplicación 16p11.2 y no existe un patrón consistente, por lo que es posible que no estén causadas por la duplicación.

Los investigadores han estudiado las posibles diferencias en la estructura cerebral de las personas con el síndrome de microduplicación 16p11.2 y se han observado algunos hallazgos significativos en la IRM (imagen por resonancia magnética). Se ha encontrado la presencia de una disminución de la materia blanca (el tejido a través del cual pasan los mensajes cerebrales), un cuerpo calloso delgado (el tracto nervioso que conecta los hemisferios izquierdo y derecho del cerebro) y/o un aumento del tamaño de los ventrículos (las cavidades llenas de líquido en el centro del cerebro). Se ha asociado con una disminución de las puntuaciones de coeficiente intelectual a escala completa y verbal (Owen 2018).

Los problemas "funcionales" más comunes asociados a las duplicaciones de 16p11.2 son de naturaleza gastrointestinal, como el reflujo gastrointestinal, el estreñimiento y la diarrea. Algunos bebés con una microduplicación 16p11.2 también han nacido con una

afección cardíaca, pero no se ha identificado ninguna asociación consistente.

Cuando se elaboró inicialmente esta guía, se sabía que dos bebés habían nacido con una hernia y otros dos con paladar hendido (una abertura en el paladar, que suele cerrarse quirúrgicamente).

También se han identificado anomalías urogenitales en varias personas con el síndrome de microduplicación 16p11.2, pero los diagnósticos varían. En cuatro bebés los riñones y el sistema de drenaje de la orina estaban afectados. Un bebé tenía un "riñón en herradura", en el que los puntos inferiores de los dos riñones, normalmente separados, están unidos. En otro bebé se detectó un doble juego de tubos que salen de los riñones. Dos bebés tenían reflujo renal, en el que la orina vuelve a fluir desde la vejiga hacia los riñones. Unos pocos bebés pueden nacer con un pecho de forma inusual [hueco (pectus excavatum) o "pecho de paloma" (pectus carinatum)]. En otros pocos, la columna vertebral está afectada, pero de forma diferente. La escoliosis también puede desarrollarse en años posteriores. Varios portadores de la duplicación del síndrome 16p11.2 tienen un hoyuelo sacro [una pequeña hendidura en la parte baja de la espalda (Steinman 2016)]. Un número de personas afectadas por su duplicación 16p11.2 también experimentan temblores (contracciones musculares involuntarias que provocan un movimiento muy pequeño). (Bedoyan 2010; Fernández 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; Schaaf 2011; Steinman 2016, *Unique*)

■ Retraso en el aprendizaje de sentarse, moverse y caminar

El retraso en la adquisición de los hitos del bebé es aparentemente común, aunque no lo era entre los miembros de Unique cuando se escribió esta guía por primera vez. Las familias informaron que sus hijos generalmente se sentaban, gateaban y caminaban cerca de la edad esperada. Es probable que los niños más gravemente afectados sean los que van al hospital, por lo que la información de la literatura médica puede estar ligeramente sesgada hacia más retrasos en el desarrollo de los que en verdad ocurren. Hasta ahora todos los niños que tienen la microduplicación han caminado, a menudo sólo un poco más tarde de lo que lo hace un niño de desarrollo típico.

Algunos bebés, aunque no todos, tienen un tono muscular bajo y se sienten flácidos al sostenerlos; esto se conoce como hipotonía y es una de las causas de su lento progreso para alcanzar los hitos de movilidad. La hipotonía también se ha relacionado con dificultades de agilidad.

También se han reportado articulaciones inusualmente flexibles (laxas) que pueden necesitar apoyo. Los niños *de Unique* caminaban de forma independiente entre los 11 y los 18 meses y subían escaleras alrededor de los 2 años. En las primeras etapas de la marcha, los niños pequeños solían ser descoordinados y tropezaban con facilidad. Los que tenían un tono muscular bajo se cansaban con facilidad y su forma de caminar inusual podía persistir hasta la edad adulta. Sin embargo, lograron disfrutar de una amplia gama de actividades físicas (Fernández 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Se sentaba desde los 8 meses pero no intentaba gatear a los 9 meses. Ella consiguió esto una semana antes de su primer cumpleaños. Empezó a caminar a los 18 meses y a los 2 años y medio ya se había puesto al día físicamente y podía correr bien, pero seguía teniendo problemas para bajar escalones. Ahora camina de forma muy estable y durante largas distancias y disfruta columpiándose, trepando, deslizándose y bailando - 4 años

“ De niño tenía una postura extremadamente erguida, pero de adulto es normal. Sigue teniendo un tono muscular bajo, nunca ha sido activo ni ha mostrado ningún deseo de

serlo. Cuando camina al aire libre, tiene una forma de andar un tanto inusual que no se nota en el interior. No sabe montar en bicicleta - 22 años

Un estudio más reciente (Cunningham 2019) identificó que todos los niños afectados por la duplicación 16p11.2 experimentaron dificultades en una serie de funciones motoras gruesas (y finas)

■ **Alguna necesidad de apoyo en el aprendizaje**

Existe un amplio espectro de necesidades de apoyo especial al aprendizaje. Normalmente, la capacidad intelectual de los afectados oscila entre la normalidad y un retraso leve y, cuando se ha medido el CI, éste se ha situado en la franja de 50-110, siendo 100 la media de la población general. Sin embargo, esto probablemente subestima el rango de capacidad, ya que las pruebas de CI serían más probablemente realizadas en las personas con retraso en el desarrollo que en las personas sin retraso, aún con la microduplicación. La experiencia de Unique es que la mayoría de los niños pueden aprender a leer, escribir y utilizar un ordenador. Un estudio reciente (Niarchou 2019) identificó que el 34% de los niños afectados por el **síndrome de duplicación 16p11.2** tiene discapacidad intelectual. Dependiendo de las escuelas locales, algunos niños comienzan su educación en un entorno ordinario, normalmente trabajando en un grupo pequeño, y pasan a un entorno de aprendizaje más favorable para completar su educación (Fernández 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

“ Tiene una gran memoria y le ayuda a aprender. Es testaruda y decidida - 4 años

“ Tiene una memoria excepcional, escribe, lee periódicos, internet y revistas y hace dibujos meticulosos. También se maneja muy bien con el ordenador. Asiste a clases de preparación para la vida después de la escuela, pero las abandona porque tiene miedo físico de otro alumno - 22 años

■ **Mayor probabilidad de padecer una enfermedad mental**

Varios estudios han encontrado dificultades de comportamiento e inestabilidad del humor en una minoría de jóvenes con el **síndrome de microduplicación 16p11.2**. Lo más habitual es que los afectados sean hiperactivos y con poca capacidad de atención (TDAH/trastorno por déficit de atención e hiperactividad), pero se han encontrado otros tipos de dificultades de comportamiento. Cuando se escribió esta guía por primera vez, se había identificado TDAH en 2/7 niños de *Unique*. Un niño de un grupo de 15 tenía un trastorno de ansiedad que respondía bien a la medicación y en un estudio 4 jóvenes (de un grupo de 10) tenían estallidos de agresividad (Weiss 2008, Fernández 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

Más recientemente, un estudio más amplio sobre las condiciones de salud mental asociadas con el **síndrome de duplicación 16p11.2** encontró que el 63% de los niños afectados por una copia extra de esta parte del cromosoma 16, tienen al menos un trastorno asociado con la salud mental [por ejemplo, TEA, TDAH, TOC (trastorno obsesivo compulsivo) o un trastorno de ansiedad], apoyando la importancia y la necesidad de un reconocimiento temprano. El diagnóstico y el tratamiento temprano pueden influir positivamente en el desarrollo del niño (Niarchou 2019). El mismo estudio descubrió que el 42% de los niños afectados por la microduplicación tenían un diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

“ Cuando tenía 2½ años, le encantaba morder cosas y ansiaba la estimulación oral. No tenía miedos y le encantaba el agua, era muy sociable, saludando a todo el mundo y queriendo ser el centro de atención. A los 4 años, ha desarrollado un TDAH y toma

medicación (Focalin/dexmetilfenidato) para ayudarla a concentrarse en las actividades - 4 años

“ De niño, carecía de interacciones sociales con otros niños y jugaba junto a ellos más que con ellos, incluso en la adolescencia. Actualmente, a los 22 años, otros miembros de la familia lo consideran obsesivo/compulsivo. Solía tomar medicamentos para el TDAH: Strattera/atomoxetina y Ritalin/metilfenidato, pero ha dejado de hacerlo porque dice que le hacen sentir "raro".

“ Le gusta escuchar música, ver la televisión, el ordenador y leer. Pasa mucho tiempo en el ordenador, viviendo en mundos imaginarios e imaginando que es un personaje deportivo profesional. También muestra ahora algunos comportamientos sociales inusuales y muy difíciles, como repetir constantemente las mismas preguntas, situarse muy cerca de los demás cuando hace preguntas, hablar en voz alta, hablar consigo mismo y utilizar repetidamente palabras "malsonantes" que recuerdan al síndrome de Tourette - 22 años

El **síndrome de microduplicación 16p11.2** se encuentra a menudo en niños y adultos diagnosticados de autismo o de un trastorno del espectro autista, como el síndrome de Asperger, más que entre la población general. Sin embargo, sólo una minoría de las personas con esta microduplicación 16p11.2 presenta autismo o rasgos autistas. En 2014 se observaron rasgos autistas en alrededor de la mitad de los miembros de *Unique*, todos ellos varones.

Los reordenamientos de 16p11.2 -tanto deleciones como duplicaciones- representan el segundo trastorno cromosómico más frecuente asociado al autismo, pero hasta ahora no se han identificado los genes específicos responsables.

Actualmente se cree que tener el **síndrome de microduplicación 16p11.2** aumenta el riesgo de autismo, pero es probable que se necesiten factores adicionales para que se desarrolle. Lo mismo ocurre con las personas, especialmente niños y hombres, con una microdeleción 16p11.2. La sugerencia subyacente es que una red de genes dentro de la región está interrumpida, lo que posiblemente causa cambios en el desarrollo del cerebro que pueden manifestarse como retraso en el desarrollo o autismo. Entre estos genes se encuentran los que participan en la señalización entre células y otros tipos de interacción celular (Marshall 2008; Weiss 2008; Fernández 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Único*).

“ Nunca ha sido diagnosticado de autismo pero los miembros de la familia están de acuerdo en que muestra signos compatibles.

Aumento de la susceptibilidad a otras condiciones de salud mental

El **síndrome de microduplicación 16p11.2** se encuentra con más frecuencia entre los niños y adultos diagnosticados de enfermedades mentales que entre la población general. Sin embargo, sólo una minoría de personas con la microduplicación padece una enfermedad mental. Se han detectado casos de ansiedad, depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia. Actualmente se cree que tener el síndrome de microduplicación 16p11.2 aumenta el riesgo de padecer trastornos mentales, pero se necesitan otros factores para que se desarrollen (McCarthy 2009; Marshall 2017; Kushima 2018; *Únique*).

■ Posible tendencia al bajo peso

Los datos preliminares sugieren que las personas con **síndrome de microduplicación 16p11.2** tienen tendencia a tener un peso inferior al normal. Los primeros datos de *Únique* apoyan esta afirmación, ya que los individuos se describen como relativamente altos pero proporcionalmente delgados o con "falta de masa corporal".

En cambio, se ha identificado una tendencia al sobrepeso y la obesidad en casi la

mitad de los niños y adultos con la microdelección 16p11.2 equivalente, lo que convierte a la microdelección en la segunda causa genética más común de obesidad (Bochukova 2010; Jacquemont 2010; *Unique*).

■ Posible vulnerabilidad a las convulsiones

La mayoría de los niños con el **síndrome de microduplicación 16p11.2** nunca ha tenido una crisis convulsiva o un episodio similar. Sin embargo, una minoría -hasta un 15%- sí lo ha tenido. Esto ha llevado a sugerir que existe una asociación entre la microduplicación y la vulnerabilidad a las convulsiones, aunque el tipo de convulsión y su gravedad varían mucho.

Normalmente, las crisis comienzan antes de los 12 meses de edad, se controlan fácilmente con medicación antiepiléptica y tienden a resolverse o a disminuir su gravedad durante la infancia. A un bebé se le diagnosticó un tipo raro de epilepsia llamado crisis parciales migratorias malignas de la infancia. Sus convulsiones comenzaron el primer día de vida; al principio fueron difíciles de controlar, pero se trataron con éxito hacia los 5 meses de vida. Otro niño tiene racimos de crisis parciales simples que se controlan con medicamentos antiepilépticos.

Entre los genes que están duplicados en el **síndrome de microduplicación 16p11.2**, se ha sugerido que tres están implicados en el desarrollo cerebral y posiblemente en las convulsiones. Estos genes son *QPRT*, *DOC2A* y *SEZ6L2* (Bedoyan 2010; Rosenfeld 2010; Shinawi 2010; *Unique*).

También se han notificado convulsiones en algunos niños con una **microduplicación distal de 16p11.2**.

Sugerencias para el cribado y la gestión

Se recomienda que cualquier persona con un diagnóstico de microduplicación 16p11.2 se someta a un examen clínico, una revisión general de todos sus sistemas orgánicos y una evaluación del desarrollo. Si hay síntomas que sugieren convulsiones, se recomienda una consulta con un neurólogo y un EEG. Si hay algún síntoma neurológico relacionado con la columna vertebral, también se puede realizar una resonancia magnética de la columna vertebral (Schaaf 2011), pero no es una recomendación general para todos.

Las terapias introducidas tempranamente suelen ayudar a los niños a alcanzar su máximo potencial. La logopedia, en particular, debe introducirse tan pronto como sea posible y la comunicación asistida o aumentativa debe iniciarse si es necesaria. Posteriormente, debe realizarse una evaluación y un cribado rutinario del desarrollo del niño.

Los adultos

Una investigación reciente que estudia los efectos médicos de las duplicaciones de ADN en portadores no afectados en etapas posteriores de la vida (entre los 40 y los 69 años) (Crawford 2019) identificó a trece portadores de la duplicación del **síndrome de microduplicación 16p11.2** con síndrome de intestino irritable (unas tres veces más de lo esperado) y a 28 personas con ciática (unas dos veces más de lo esperado en función de la frecuencia del diagnóstico en todo el grupo de investigación). No se encontraron hallazgos significativos de aparición tardía para los portadores de la **microduplicación distal 16p11.2**.

Informar sobre el soporte de la red



Rare Chromosome Disorder support Group
(Grupo de apoyo a los trastornos cromosómicos raros)
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. Reino Unido
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Understanding Chromosome & Gene Disorders

En www.simonsearchlight.org hay una comunidad en línea para las familias afectadas por las deleciones y duplicaciones de 16p11.2, una breve hoja informativa sobre la duplicación de 16p11.2 y resúmenes de artículos recientes de revistas relevantes.

Únase a UniquE para obtener enlaces familiares, información y apoyo.

UniquE es una organización benéfica sin financiación gubernamental, que existe enteramente a base de donaciones y subvenciones. Si puede, haga una donación a través de nuestra página web en :

www.rarechromo.org/donate

Por favor, ayúdenos a ayudarle a usted.



UniquE menciona los tableros de anuncios y sitios web de otras organizaciones para ayudar a las familias que buscan información. Esto no implica que respaldemos su contenido ni que tengamos ninguna responsabilidad sobre el mismo.

Esta guía no sustituye al asesoramiento médico personal. Las familias deben consultar a un médico cualificado en todo lo relacionado con el diagnóstico genético, la gestión y la salud. Se considera que la información es la mejor disponible en el momento de su publicación. La información sobre los cambios genéticos es un campo que evoluciona muy rápidamente y, aunque la información de esta guía se considera la mejor disponible en el momento de su publicación, algunos hechos pueden cambiar posteriormente. *UniquE* hace todo lo posible por mantenerse al corriente de los cambios en la información y por revisar sus guías publicadas según sea necesario. Esta Guía fue compilada por *UniquE* y revisada por el Dr. David Miller, MD PhD Genetista Clínico y Genetista Molecular Clínico, Hospital de Niños, Boston, EE.UU. y por el Profesor Maj Hultén, Profesor de Genética Reproductiva, Universidad de Warwick, Reino Unido. Esta guía fue actualizada y revisada por el Profesor MBM van den Bree, la Dra. Maria Niarchou y el Dr. Samuel Chawner, de la División de Medicina Psicológica y Neurociencias Clínicas, del Centro de Genética y Genómica Neuropsiquiátrica del Consejo de Investigación Médica, de la Universidad de Cardiff, Cardiff, Reino Unido y (AP) de *UniquE* en 2020. La traducción de la guía fue edificada por la Dra. Florencia Bevilacqua, M.D., Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS Malbrán, Buenos Aires, Argentina. (AP).

2011 Versión 1.0 (PM); 2014 Versión 1.1 (SW); 2020 Versión 1.2 (AP)

Copyright © UniquE 2020