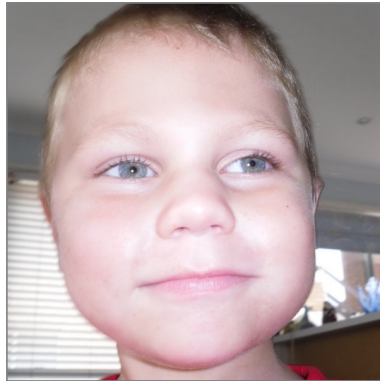


Microduplicaciones 16p13.11



¿Qué es la microduplicación 16p13.11 y qué la causa?

Una microduplicación 16p13.11 es un raro ejemplo de un trastorno cromosómico estructural. Los trastornos estructurales ocurren cuando hay una rotura en el cromosoma y se incluyen las duplicaciones, deleciones, inversiones, translocaciones y cromosomas en anillo.

La mayoría de trastornos estructurales, incluyendo las duplicaciones, resultan en las llamadas variaciones del número de copias (VNC), que simplemente significa que hay un aumento o una disminución de la parte del cromosoma afectado en comparación con uno normal. En el caso de la microduplicación 16p13.11 hay una copia extra de una pequeña parte del cromosoma 16 cerca de la región central, en un lugar llamado p13.11. Esa parte extra suele ser tan pequeña que se suele llamar microduplicación.

El cromosoma 16 es uno de los 23 pares de cromosomas de las células del cuerpo que llevan el material genético. Los cromosomas están hechos de ADN, que contiene las instrucciones genéticas para el desarrollo y funcionamiento. El ADN tiene una estructura en forma de escalera, estando los peldaños formados por estructuras químicas conocidas como pares de bases. La parte superior

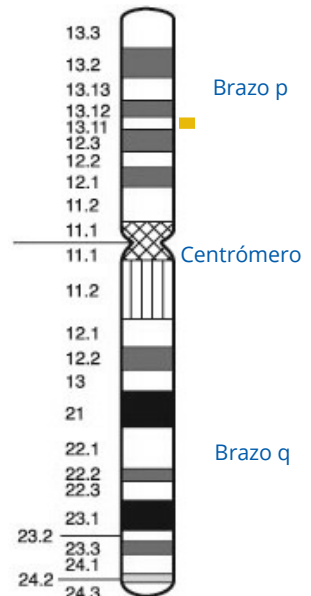
La parte superior del cromosoma hasta la sangría en el diagrama es el brazo corto del cromosoma 16 y se conoce como el brazo "p". La parte inferior es el brazo "q" más largo.

El tamaño de esa pequeña parte en 16p13.11 se mide en pares de bases. Hay millones de pares de bases en un cromosoma, por lo que los números generalmente se acortan. Un millón de pares de bases se llama megabase y se escribe como 1Mb. La banda 16p13.11 contiene alrededor de 2Mb. Esto parece mucho, pero en realidad es bastante pequeño y solo representa el 2% del ADN en el cromosoma 16. El cromosoma 16 tiene alrededor de 89 millones de pares de bases y representa aproximadamente el 3% del total del ADN en nuestras células. La mayoría de las personas que tienen una microduplicación en 16p13.11 tiene un tamaño de entre 1.1 Mb y 1.65Mb.

Cuando un trastorno cromosómico particular da un patrón similar y consistente de problemas en las personas afectadas, se denomina síndrome. Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome de microduplicación 16p13.11. Se entiende que las características asociadas con el síndrome de microdeleción 16p13.11 están causadas por la presencia de tres copias de los genes en esta región en lugar de las dos copias normales.

¿Por qué ha pasado esto?

Reciente investigaciones han demostrado que 16p13.11 es un llamado "punto de acceso" para reordenamientos estructurales. Si bien algunos casos de microduplicaciones de 16p13.11 son de novo (dn), lo que significa que son nuevos y que se producen cuando ambos padres tienen cromosomas "normales" y hay un cambio que ocurrió cuando se formaron los espermatozoides o los óvulos de los padres, o posiblemente durante la formación y copia de las células tempranas después de que el óvulo y el espermatozoide se



1 Par de bases = bp
1,000 Pares de bases = 1kb
1,000,000 Pares de bases = 1Mb

unieran, hay un número significativo de niños que heredan la microduplicación de sus padres, los cuales a menudo tienen afectación leve o aparentemente no están afectados. Existe evidencia que sugiere que existe un sesgo hacia los niños en el número de casos de novo.

El hecho de que haya tantos casos donde la microduplicación 16p13.11 ha sido heredada de padres que aparentemente no están afectados, lo que significa que uno de los padres tiene la microduplicación pero no tiene ningún síntoma notable, y que individuos de la misma familia con la misma microduplicación 16p13.11 puede variar desde severamente afectada a completamente no afectada, se cree ahora que se debe a fenómenos genéticos llamados penetrancia incompleta y expresividad variable. Esto llevó a muchos a creer durante mucho tiempo que las microduplicaciones 16p13.11 eran de hecho benignas. Se ha sugerido que un mecanismo que podría llevar a que algunos individuos se vean más afectados que otros es el denominado modelo de "doble golpe" en el que las CNV adicionales en las que hay exceso o defecto de material en otras partes del cromosoma 16 o incluso en otros cromosomas, podrían actuar junto con la copia adicional de 16p13.11 para provocar algunas de las características asociadas con las microduplicaciones 16p13.11; Sin embargo, son necesarias más investigaciones en esta área.

¿Puede volver a ocurrir?

Ya sea que la microduplicación sea heredada o de novo, como padre no hizo nada para causar la microduplicación 16p13.11 y nada de lo que podría haber hecho hubiera evitado que ocurriera en su bebé. No se conocen factores ambientales, dietéticos o del estilo de vida que causen estos cambios cromosómicos. No hay nada que ninguno de los padres haya hecho antes o durante el embarazo que causara la microduplicación, por lo que nadie tiene la culpa y no hay razón para que alguien se sienta culpable.

La posibilidad de tener otro embarazo con una microduplicación 16p13.11 depende de los cromosomas de los padres. Si ambos padres tienen cromosomas normales en un análisis de sangre, la posibilidad de tener otro niño con una microduplicación de 16p13.11 es casi seguro que no es más alta que la de cualquier otro (menos del 1% de riesgo). Sin embargo, existe una posibilidad muy pequeña de que la duplicación haya ocurrido durante la formación del óvulo o las células espermáticas en un padre.

Cuando esto ocurre, existe una pequeña posibilidad de que los padres con cromosomas aparentemente normales puedan tener otro embarazo afectado.

En las familias donde la microduplicación ha sido heredada de un padre, la posibilidad de tener otro hijo con la microduplicación aumenta a aproximadamente el 50 por ciento en cada embarazo. Su centro de genética debería poder ofrecerle asesoramiento antes de que tenga otro embarazo. Las opciones de diagnóstico prenatal incluyen muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) y amniocentesis para examinar los cromosomas del bebé. Las pruebas son generalmente muy precisas, aunque no todas estas pruebas están disponibles en todas partes del mundo.

¿Cuáles son las principales características del síndrome de microduplicación 16p13.11?

La mayor parte de lo que sabemos sobre las microduplicaciones de 16p13.11 proviene de estudiar a personas que tienen una razón para realizarse una prueba genética. La razón puede ser un retraso en el desarrollo, un comportamiento inusual o un problema de salud, o quizás la microduplicación 16p13.11 se ha encontrado en alguien más en su familia. Esto nos da una muestra sesgada; sin embargo, lo que está claro es que el efecto en un portador de una microduplicación de 16p13.11 puede variar desde

"silencioso", lo que significa que no hay características inusuales evidentes, a ser mucho más obvio y grave, incluso dentro de la misma familia.

Las características más comunes son:

■ **Algún grado de dificultad de aprendizaje** - Los niños pueden necesitar apoyo con el aprendizaje. Mientras que algunos niños no tienen ninguna dificultad de aprendizaje, otros tienen una dificultad de aprendizaje que va de leve a profunda. La cantidad de apoyo que necesita cada niño variará, aunque la mayoría se beneficia de los servicios de apoyo para necesidades especiales. Varios niños tienen dislexia, por lo que requieren apoyo adicional.

■ **Retraso en el desarrollo** - Si bien las habilidades motoras gruesas, como rodar, sentarse, gatear y caminar a menudo no se ven afectadas, una de las primeras señales puede ser un retraso en alcanzar estos hitos. Un número de niños sufre de mala coordinación o "torpeza". La movilidad a menudo se ve afectada por el tono muscular anormal y algunos niños son descritos como de tono alto (hipertonía) o más comúnmente de tono bajo (hipotonía). Los bebés con bajo tono muscular al nacer se sienten flácidos y tienen un retraso de la cabeza evidente. El tono muscular bajo generalmente mejora con la madurez, pero aún puede estar presente en los adultos. La fisioterapia regular ayuda, y el uso de aparatos ortopédicos como botas de apoyo también puede ayudar a aumentar la movilidad.

“Anda, corre y escala, pero puede ser torpe” – 5 años

■ **Trastornos emocionales y del comportamiento** - Si bien muchos niños son descritos como felices y cariñosos, una de las características más comunes de las microdeleciones 16p13.11 son los trastornos del comportamiento y emocionales. El más común de estos, ciertamente entre los miembros de Unique, es un trastorno del espectro autista (TEA) y/o un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). El diagnóstico puede ser extremadamente útil para acceder a los servicios y adaptar la terapia educativa y conductual para satisfacer las necesidades específicas de un niño con autismo o TDAH.

Los TEA incluyen el autismo y el trastorno de Asperger y se asocian con habilidades sociales deficientes, problemas con la comunicación y la necesidad de llevar a cabo conductas repetitivas y restrictivas (trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)).

El TDAH se caracteriza por inquietud, poca capacidad de atención e impulsividad. También existe una asociación entre el TDAH y los problemas para dormir y el aumento excesivo de peso.

También se ha propuesto que las duplicaciones de 16p13.11 aumentan el riesgo de esquizofrenia. La esquizofrenia es una condición de salud mental que causa una variedad de síntomas psicológicos, que incluyen alucinaciones (escuchar o ver cosas que no existen) y delirios (creer en cosas que no son ciertas). La esquizofrenia se puede tratar con una combinación de tratamientos médicos, como medicamentos antipsicóticos e intervenciones psicológicas, como la terapia cognitiva conductual.

Se han mencionado otras alteraciones de comportamiento en la literatura médica y entre las familias de Unique, entre ellas: la depresión; una vulnerabilidad a la frustración, que es común entre los niños con una dificultad de comunicación; extrema sensibilidad al tacto y una pequeña minoría que sucumbe a las rabietas, las agresiones y las condiciones relacionadas con la ansiedad.

“Vive en su propio mundo y le es difícil jugar y comunicarse con otras personas. Es muy sensible al ruido.” – 5 años

Los trastornos conductuales y emocionales muestran un sesgo masculino en la población general, lo que significa que los niños y los hombres tienen más probabilidades de verse afectados que las niñas y las mujeres. Existe evidencia que sugiere que este sesgo masculino también se observa en casos de autismo y esquizofrenia asociados con microduplicaciones de 16p13.11.

Los genes NDE1 y NTAN1 se expresan en el cerebro y se han propuesto como candidatos para el TEA, el TDAH, las dificultades de aprendizaje y / o los diagnósticos de esquizofrenia, aunque un estudio reciente ha cuestionado el papel de la NDE1.

■ **Retraso en el lenguaje en algunos niños** - Algunos niños con una microduplicación de 16p13.11 tienen un retraso en adquirir habilidades del habla y del lenguaje.

Mientras que para muchos niños el habla se retrasa, Unique tiene varios miembros que son descritos como no verbales y hay algunos casos en los que los niños han experimentado una regresión en su nivel de habla. Hay muchas razones para el retraso del habla, incluido el vínculo entre la capacidad de aprender y la capacidad de hablar. Cuando se sospecha un retraso en el habla, las preocupaciones de los padres deben ser tratadas con anticipación para asegurar que se proporcione terapia en el hogar o en la escuela. La terapia del habla puede resultar extremadamente efectiva.

Otras características menos comunes incluyen:

■ **Problemas con alimentación** - Las dificultades para alimentarse no parecen ser comunes, pero hay una cantidad de casos de bebés y niños que son muy quisquillosos a la hora de comer. Varios bebés experimentaron reflujo ácido. En los casos donde las dificultades de alimentación se relacionaron con un "retraso en el desarrollo", con un aumento de peso deficiente o con un retraso en el crecimiento físico durante un período de tiempo, algunos niños han necesitado sonda nasogástrica (donde se inserta una sonda a través de la nariz que proporciona nutrición directamente al estómago) durante varias semanas o meses.

Otros niños se benefician de ver a un dietista. Hay varios casos de estreñimiento crónico que requieren tratamiento, incluido el uso de laxantes. Varios niños son descritos como afectados de intolerancias alimentarias y alergias.

“ Fue amamantado hasta los 11 meses de edad. Se atragantaba con los alimentos sólidos de bebé y todavía se atraganta con algunas comidas ” - 5 años

■ **Defectos cardíacos** - En algunos casos, se ha identificado un defecto cardíaco en bebés con una microduplicación de 16p13.11. Estos incluyen un bebé con una estenosis pulmonar (un estrechamiento de la válvula pulmonar: una estructura que permite que la sangre fluya en una dirección, lo que significa que el corazón tiene que trabajar más para bombear la sangre, lo que resulta en falta de aliento), que el cardiólogo espera que se resuelva por sí mismo. Un bebé con Tetralogía de Fallot, que es una afección cardíaca compleja que involucra un agujero en el corazón y una obstrucción justo debajo de la válvula en la arteria que conduce a los pulmones. La sangre azul (desoxigenada) no puede llegar fácilmente a los pulmones para recoger oxígeno y parte de ella fluye a través del orificio hacia la otra cámara de bombeo, desde donde se bombea alrededor del cuerpo. La mayoría de los bebés con Tetralogía de Fallot se someten a cirugía en el primer año de vida. Un bebé tenía una enfermedad cardíaca compleja que involucraba varios orificios en el corazón, coartación aórtica (un estrechamiento de la aorta: la arteria principal que sale del corazón) y la transposición de las grandes arterias (TGA: donde las dos arterias principales están invertidas) . Un bebé tenía un síndrome del corazón izquierdo hipoplásico donde la cámara de bombeo inferior izquierda (ventrículo izquierdo) del corazón no se desarrolla

adecuadamente, lo que significa que es mucho más pequeña de lo normal y afecta el flujo de sangre a través del corazón.

Varios adultos con una microduplicación de 16p13.11 han desarrollado una afección cardíaca tardía llamada disección de aneurisma aórtico torácico (TAAD, por sus siglas en inglés). La aorta es la arteria más grande del cuerpo y es el vaso sanguíneo que transporta la sangre rica en oxígeno desde el corazón a todas las partes del cuerpo. La sección de la aorta que atraviesa el tórax se llama aorta torácica y, a medida que la aorta se mueve hacia abajo a través del abdomen, se denomina aorta abdominal. Un aneurisma de aorta torácica es cuando la pared de una arteria en la aorta se debilita y la pared se expande o se abomba anormalmente a medida que la sangre se bombea a través de ella. La disección aórtica ocurre cuando las capas de la aorta se rasgan y se separan unas de otras. El gen MYH11 está ubicado en 16p13.11 y se ha sugerido como el gen candidato más importante para la predisposición a TAAD.

■ **Convulsiones** - Las convulsiones (epilepsia) parecen afectar a algunas de las personas con una microduplicación de 16p13.11. Unique tiene seis miembros que han sufrido convulsiones que van desde un incidente aislado hasta incidentes más graves y continuos que requieren tratamiento con medicamentos antiepilépticos. En un caso, un niño que sufrió numerosas convulsiones durante la infancia fue tratado con varios medicamentos antiepilépticos antes de que se encontrara un tratamiento exitoso que lo dejara libre de convulsiones.

■ **Anomalías esqueléticas** - Varios niños sufren de escoliosis, donde hay una curvatura espinal lateral. Estos casos fueron generalmente descritos como leves. Subyacente a la curva puede haber anomalías en el tono muscular y, en algunos casos, los huesos de la columna vertebral (vértebras) pueden estar fusionados o formados incorrectamente. La curvatura se puede tratar con fisioterapia y ejercicios, o se puede necesitar un soporte de apoyo. Si la curva se marca, es posible enderezar la columna usando varillas.

Articulaciones hiperflexibles - Siete niños que son miembros de Unique y varios niños en la literatura médica tienen articulaciones extremadamente móviles y flexibles. Esto significa que pueden mover sus extremidades a posiciones que otros encuentran imposibles. Si bien esto no puede causar problemas, la hipermovilidad a veces se asocia con dolor y rigidez en las articulaciones y músculos, articulaciones que se dislocan (salen de posición) fácilmente y lesiones, incluso esguinces. Miembros de Unique informan que sus hijos con articulaciones hipermóviles son propensos a caerse fácilmente cuando están cansados y sufren fatiga.

Anormalidades del cráneo - Cuatro bebés tienen microcefalia (una cabeza pequeña), uno de los cuales tiene una frente grande y suave. Una persona tenía macrocefalia (una cabeza más grande). Un bebé tenía braquicefalia (una cabeza plana) y dos bebés tenían craneosinostosis (una forma anormal de la cabeza causada por la fusión prematura de los huesos del cráneo).

Otras anomalías - un bebé nació con un pecho hundido (pectus excavatum). Otro bebé tenía el síndrome de la médula atada (la médula espinal está anormalmente unida a los tejidos alrededor de la columna vertebral, lo que significa que la médula espinal no puede moverse libremente, lo que limita el movimiento).

■ **Problemas con los ojos y la visión** - Varios niños tienen problemas en los ojos. Dos niños registrados en Unique tienen hipermetropía, lo que en un caso se describe como grave. Un niño tiene astigmatismo (la córnea, la cubierta transparente sobre el iris y la pupila, tiene una curvatura anormal, lo que hace que los objetos parezcan borrosos) y varios niños tienen un estrabismo (donde el ojo gira hacia adentro, hacia afuera,

hacia arriba o hacia abajo), que en un caso mejoró después de la cirugía en los músculos del ojo. Un niño tenía nistagmo, donde hay un movimiento continuo e incontrolado de los ojos.

■ **Anomalías en el cerebro, riñones, sistemas genitales y urinarios** - La información es limitada, pero la RMN ha detectado varios casos de anomalías cerebrales asociadas con microduplicaciones de 16p13.11. Estos incidentes son esporádicos y no parece haber una característica consistente. Estas anomalías incluyen un cuerpo calloso pequeño (el haz de fibras nerviosas que une los hemisferios izquierdo y derecho del cerebro), un quiste (saco lleno de líquido) en el cerebro y un caso de anomalías más complejas.

Dos bebés tenían una hernia inguinal, donde el tejido adiposo o una parte del intestino, como el intestino, se introduce en la ingle en la parte superior del muslo. En un caso, esto fue en conjunción con una hernia umbilical donde la debilidad que conduce a la protuberancia está cerca del ombligo.

Un bebé Unique tiene laringomalacia (la laringe es particularmente suave y floja) pero no ha afectado su respiración ni su alimentación.

Un niño tenía un riñón en forma de herradura donde los dos riñones se fusionan en el extremo inferior. Existen al menos otros cuatro casos en la literatura médica de individuos con una microduplicación 16p13.11 en los que se han presentado trastornos del sistema urogenitario, incluida una persona que solo tenía un riñón (agenesia renal unilateral) y dos hermanos con enfermedad renal crónica; sin embargo, no fue posible decir de manera definitiva que estos fueron causados por la duplicación.

Dos niños registrados en Unique tienen un paladar hendido donde hay una división o un espacio en el labio superior, el techo de la boca u ocasionalmente ambos. Se produce una hendidura si, al principio del embarazo, las partes separadas de la cara del bebé en desarrollo no se unen correctamente. Esto ocurre en ~ 1 en 700 nacimientos y es el problema congénito más común relacionado con la cara. La cirugía es el tratamiento más común. Dependiendo del tipo de hendidura, los niños también pueden requerir terapia del habla y del lenguaje y tratamiento de ortodoncia para sus dientes.

Varios niños tienen también un temblor. Los temblores ocurren cuando hay una sacudida o temblor incontrolable de parte del cuerpo. Aunque no hay cura para un temblor, la medicación puede ayudar en muchos casos.

■ **Manos o pies inusualmente formados** -Varios niños y adultos tienen formas y pies inusualmente formados. Estos incluyen varios casos de polidactilia (uno o más dedos adicionales), un niño con manos grandes e hinchadas con uñas pequeñas; otro tiene pliegues profundos en las palmas y un quinto dedo incurvado (clinodactilia). Otro niño tiene acracnodactilia ("dedos de araña", donde los dedos son inusualmente largos y delgados). Un niño tiene dedos de los pies con una membrana entre dos de ellos y dos personas tienen pies planos (pes planus).

Adultos con microduplicación 16p13.11

Se ha reportado en la literatura médica un número cada vez mayor de adultos con microduplicaciones 16p13.11 y Unique tiene al menos 12 miembros adultos con la microduplicación. Muchos no tienen retrasos en el desarrollo ni problemas de salud y solo descubrieron que llevaban la microduplicación después de que su hijo fue diagnosticado. Una madre tuvo dificultades de aprendizaje leves y control de mal genio, aunque su hermana que también tenía la microduplicación no parecía afectada. Un número de miembros adultos de Unique viven una vida independiente después de haber completado con éxito su educación y haber trabajado en una variedad de ocupaciones, incluyendo enfermería y administración.

Red de apoyo



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Únete a Unique para contactos con familias, información y apoyo.

Unique es una fundación no gubernamental, existiendo enteramente gracias a donaciones y subvenciones. Si puedes, por favor, haz una donación a través de nuestra web en www.rarechromo.org

¡Por favor, ayúdanos a ayudarte!

www.16p1311.org – Una página web para cualquiera afecto de una microduplicación 16p13.11

Unique cita mensajes externos y páginas web con la intención de ayudar a las familias a encontrar información y ayuda. Ello no implica que respaldemos el contenido de las mismas o tengamos alguna responsabilidad sobre ellas.

La información de esta guía no es un sustituto para el asesoramiento médico personal. Las familias deberían consultar con un clínico cualificado todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, manejo y salud. La información relativa a la genética es un campo cambiante y, mientras que la información de esta guía se cree que es la mejor disponible en el momento de la publicación, algunas cuestiones pueden cambiar con el tiempo. Unique se esfuerza en estar al tanto de cualquier nueva información y revisa las guías publicadas según la necesidad.

La información en este folleto ha sido extraída parcialmente de la literatura médica (Kriek 2006; Ullmann 2007; International Schizophrenia Consortium 2008; Itsara 2009; Kirov 2009; Mefford 2009; Hannes 2009; Ikeda 2010; Williams 2010; Cooper 2011; Ingason 2011; Kuang 2011; Nagamani 2011; Ramalingam 2011; Tropeano 2013; Delicado 2014; Johnstone 2015; Houcinat 2015; Quintela 2015; Bădescu GM 2016; Fujitani 2017). Esta guía rápida ha sido revisada por Dr Francisco Barros, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica Edif. Consultas planta -2, Hospital Clínico Universitario 15,707 Santiago de Compostela, Spain. Version 1.0 (CA). Traducido al español (CA) por y verificado por Dr. Álvaro López Soto, Prenatal Diagnosis Unit, HGU Santa Lucía, Cartagena.

Copyright © Unique 2017

Traducido Copyright © Unique 2018