

## Apoyo e información



**Rare Chromosome Disorder Support Group,**  
PO Box 2189, Caterham, Surrey CR3 5GN, UK  
Tel/Fax: +44(0)1883 330766  
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Email grupo de apoyo: familyofchromosome17disorders@yahoo.com  
Sitio Web: [www.chromo17.com](http://www.chromo17.com)

Grupo de apoyo en Europa  
[www.chromo17europe.webs.com](http://www.chromo17europe.webs.com)

UniquE incluye mensajes de otras organizaciones asesoras y sitios web para ayudar a la familias a encontrar información. Ésto no implica que nosotros refrendemos el contenido o nos responsabilicemos de él.

Este folleto no sustituye el asesoramiento medico personalizado. Las familias deberían consultar a un profesional médico especializado tanto en el diagnóstico genético como el manejo sanitario consecuente.

La información incluida pretende ser la más reciente en el momento de la publicación y has sido revisada por la Dra Serena Nik-Zainal, Genetista Clínico en el Hospital Addenbrooke de Cambridge, y por el asesor médico jefe de UniquE, Profesor Maj Hultén, Profesor de Genética Médica de la Universidad de Warwick, 2007.

Revisado en 02/2008; 08/2008; 05/2009.  
Copyright © UniquE 2007



# Microdeleciones

## 17q21.31



## Microdeleciones 17q21.31

Una microdeleción 17q21.31 es una alteración genética muy rara que se caracteriza por la pérdida de una pequeña porción de uno de los 46 cromosomas. Esta pequeña pérdida aumenta la probabilidad de que se produzcan alteraciones del desarrollo y el habla, así como dificultades de aprendizaje. Aunque se ha observado bastante variación interindividual.

Los cromosomas son estructuras del núcleo celular que transportan la información genética que le dice al cuerpo cómo desarrollarse y funcionar.

Los cromosomas se heredan en parejas, una de cada progenitor, y se numeran del 1 al 22, de mayor a menor según su tamaño. Cada cromosoma tiene un brazo corto (p) y un brazo largo (q).

## Hablemos del cromosoma 17

No puedes ver los cromosomas a simple vista, pero si se tiñen y aumentan al microscopio, puede verse que cada uno tiene un patrón característico de bandas claras y oscuras. Pero incluso aumentando los cromosomas al límite de resolución, alrededor de 850 veces su tamaño, un cromosoma 17 con una microdeleción en q21.31 parece normal. La pequeña porción perdida sólo puede detectarse utilizando técnicas moleculares como el FISH o los microarrays.

Técnicas como el FISH (hibridación in situ fluorescente, una técnica que muestra los cromosomas en colores fluorescentes), MLPA (que en inglés significa amplificación múltiple de sondas de dependientes de unión) o microarrays – una herramienta que permite el análisis de miles de fragmentos diferentes de DNA al mismo tiempo – pueden enfocarse hacia zonas específicas de los cromosomas y mostrar si determinados genes están presentes o no.

El fragmento ausente en las microdeleciones 17q21.31 incluye cuatro o cinco genes conocidos y parte de un sexto. Entre estos genes perdidos se incluye MAPT, que se ha observado que juega un papel en el desarrollo del cerebro y el sistema nervioso central. Aun no sabemos si es la pérdida de uno de los genes, como MAPT, o la combinación de varios de ellos, lo que genera los problemas que tienen que afrontar las personas con una microdeleción en 17q21.31.

### Fuentes y referencias principales

La información que contiene este folleto se basa en seis publicaciones clave que abordan el síndrome de microdeleción en 17q21.31.

Phenotypic Expansion and Further Characterisation of the 17q21.31 Microdeletion Syndrome  
Tan TY et al Journal of Medical Genetics doi: 10.1136/jmg.2008.065391

Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome Koolen DA et al Journal of Medical Genetics doi: 10.1136/jmg.2008.058701

A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism Koolen D A et al Nature Genetics Sep. 2006 38(9) 999-1001.

Microdeletion encompassing MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability Shaw-Smith C et al Nature Genetics Sep. 2006 38(9): 1032-7.

Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome Sharp A J et al Nature Genetics Sep. 2006 38(9): 1038-42.

A 17q21.31 microdeletion encompassing the MAPT gene in a mentally impaired patient Varela MC et al Cytogenetic and Genome Research 2006 114(1): 89-92.

También se basa en la base de datos de miembros de Unique con una microdeleción en 17q21.31.

## Piel y dientes

Pueden aparecer ciertas afecciones cutáneas, como eccema, y keratosis pilaris (piel seca, engrosada y escamosa). Los dientes en algunos niños son pequeños y están separados; en otros casos tanto los dientes de leche como los adultos están ausentes y puede haber defectos de esmalte, que hace del cuidado dental minucioso muy importante.

## ¿Cómo sucedió esto?

Las microdeleciones en 17q21.31 suelen aparecer de la nada, sin ningún tipo de causa evidente. El término genético para esto es 'de novo' (dn), y en los análisis genéticos ambos progenitores tienen aparentemente cromosomas normales. Exámenes más minuciosos revelan con cierta frecuencia variantes del cromosoma 17. En una de las variantes del cromosoma 17, una pequeña porción 17q21.31 de una longitud del doble de la microdeleción se ha roto, girado 90 grados e insertado de nuevo en el cromosoma. Esto se conoce como una inversión. La gente con esta variante del cromosoma 17 son totalmente normales y se desarrollan normalmente. En algunos lugares del mundo – Islandia, Europa y Oriente próximo – una de cada cinco personas posee esta variante del cromosoma 17. Esta variante es tan frecuente que algunos científicos piensan que ha debido otorgar algún tipo de ventaja evolutiva a sus portadores, aunque nadie sabe cuál ha podido ser. Pero, mientras los portadores de la variante del cromosoma 17 son muy abundantes en algunas regiones del planeta, las personas con microdeleciones 17q21.31 son muy pocas. Por lo que algún otro condicionante excepcional debe intervenir para que ésta aparezca, pero nadie sabe aún cuáles es.

La teoría más aceptada sobre cómo esto puede ser suceder considera un error en el momento en el que se forman el espermatozoide o el óvulo de los progenitores. En un momento de la formación, todos los cromosomas, también los dos cromosomas 17, se emparejan e intercambian fragmentos. Para emparejarse correctamente, cada cromosoma 'reconoce' secuencias idénticas o casi idénticas en su pareja. Sin embargo, a lo largo de los cromosomas hay muchas secuencias de DNA que se parecen tanto entre sí, que se cree que pueden darse alineamientos erróneos, especialmente en personas con la variante del cromosoma 17. La región 17q21.31 contiene varios fragmentos largos y complejos de DNA, por lo que es probable que cuando éstas se orientan en el sentido contrario al normal, como sucede en la variante del cromosoma 17, pueden provocar un alineamiento erróneo. Aunque no se haya podido demostrar todavía, se cree que cuando el intercambio de material genético, denominado 'sobrecruzamiento', se produce tras un mal alineamiento, éste es desigual y se pierde una parte del cromosoma.

Pero, como progenitor, no hay nada que hubieses podido hacer para evitar que esto sucediese. No se conoce ningún factor ambiental, de alimentación, lugar de trabajo o estilo de vida que puedan provocar microdeleciones en 17q21.31. Nada de lo que los progenitores hayan hecho antes o durante el embarazo pudo ser causa de la microdeleción.

## ¿Podría suceder de nuevo?

El riesgo de tener otro hijo afectado es realmente muy bajo. Sólo se ha visto en una de las familias miembro de Unique, de las 30 familias con niños portadores de la microdeleción 17q21.31, y se cree que es la primera en la que se ha detectado. Sin embargo, tu centro de genética de referencia debería poder ofrecerte asesoramiento antes del próximo embarazo; si ya tienes un hijo diagnosticado con la microdeleción, podría realizarse diagnóstico prenatal si así lo desea.

## ¿Tendrá mi hijo hijos afectados también?

Los adultos con esta deleción pueden tener relaciones y quizá tener hijos. En cada embarazo, la probabilidad de que una persona con esta deleción la transmita es del 50%, y por tanto también tiene un 50% de posibilidades de tener un hijo sin ella. Es probable que un niño que herede esta deleción esté afectado, sin embargo no hay suficiente experiencia para estar seguro del rango de posibles efectos y su severidad.

## Crecimiento

Algunos bebés nacen con menor peso y estatura de lo que les correspondería por el tiempo de gestación. Al principio, cuando la alimentación es difícil, el peso suele descender pero se normaliza posteriormente en la mayoría de los casos. Con el tiempo, algunos niños recuperan su curva de crecimiento, pero en algunos casos este retraso se hace permanente y son más pequeños que otros miembros de su familia, incluso de mucho menor estatura.

## Implicaciones médicas

Con frecuencia los niños nacen con testículos no descendidos, por lo que deben ser operados para hacerlos descender y fijarlos. Un niño de cada tres tiene problemas renales o del sistema urinario, que incluyen reflujo renal (la orina fluye desde la vejiga hacia los riñones); riñón doble (todo el riñón o parte de él y el sistema de drenaje se forma por duplicado); e hidronefrosis (los riñones se encuentran hinchados). Alrededor de una cuarta parte nacen con una comunicación cardíaca, que puede resolverse de forma espontánea, con medicación o requerir cirugía; otros problemas cardíacos detectados incluyen el conducto arterioso persistente (una estructura fetal permanente); estenosis pulmonar (un estreñamiento en la válvula pulmonar hace que disminuya el flujo sanguíneo a los pulmones) y una válvula aórtica bicúspide (donde la válvula que regula el flujo sanguíneo desde el corazón hacia la aorta tiene sólo dos valvas en lugar de tres), en uno de los casos con dilatación de la base de la aorta.

Tres de cada cuatro bebés nacen ya sea con articulaciones holgadas o con displasia o dislocación congénita de cadera, que requiere estabilización para mejorar el desarrollo de la articulación de la cadera. Dos de los niños nacieron con articulaciones dislocadas, uno de ellos con una dislocación recurrente del codo y el otro de la rodilla. Tres de los niños tuvieron una fisura en el paladar cierto hundimiento del pecho. Dos de los niños nacieron con craniosinostosis (unión prematura de algunos de los huesos del cráneo) que en uno de los casos requirió cirugía reparadora. Este mismo niño padecía un defecto congénito de almacenamiento del glucógeno de tipo O, una enfermedad hepática muy rara.

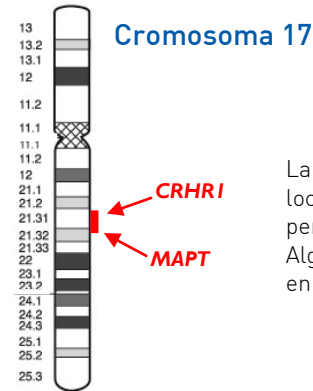
Tanto los niños y adultos están sanos normalmente. Pueden aparecer crisis epilépticas en más de la mitad de los niños pero en general se controlan bien con la medicación, y en algunos niños las crisis desaparecen con el crecimiento.

Los exámenes de imagen cerebral muestran, en un tercio de los casos, ventrículos aumentados (los ventrículos son cavidades cerebrales que contiene fluido) o características anómalas del cuerpo caloso, una banda ancha de fibras nerviosas que conectan ambos hemisferios cerebrales. Cierta estrabismo e hipermetropía son también frecuentes, y al menos uno de los niños necesitó intervención para eliminar las cataratas de ambos ojos. La audición parece aparentemente normal, pero una cierta pérdida de audición en ambos oídos se detectó en uno de los niños, que además sufría infecciones de oído recurrentes, y en otro caso se diagnosticó un caso de sordera mixta, de conducción y sensorial, de severidad leve a moderada.

## Manos y pies

Ciertas anomalías en las manos y en los pies son comunes en personas con alteraciones cromosómicas.

En su mayoría son cosméticas – como tener dedos largos y delgados – pero también se dan anomalías como el *talipes*, en el que los pies necesitan reposicionarse para hacer la marcha más fácil. Un adolescente y un adulto desarrollaron *hallux valgus*, en el que el dedo gordo del pie se desvía hacia los más pequeños, lo que provoca un abultamiento óseo en el interior del pie. El calzado ancho y cómodo con acolchado para el abultamiento puede ayudar a mitigar las molestias. Estos dos casos también desarrollaron *pes cavus* (un puente del pie demasiado pronunciado). Otro niño padecía de pies planos dolorosos, lo que se corrigió mediante cirugía (artodesis subtalar), en la que se fusionan los huesos del talón. Durante la adolescencia podía caminar sin ayudas, pero llevaba plantillas ortopédicas para mitigar el dolor.



Cromosoma 17

La barra roja marca el sitio aproximado en el que se localiza la región 17q21.31, con dos de los genes perdidos.

Algunas personas tienen una variante del cromosoma 17 en el que el orden de los genes.

## Los resultados del test cromosómico

Tu genetista o asesor genético podrá informarte sobre los puntos de ruptura en los cromosomas. Con casi toda certeza se le proporcionará el cariotipo de tu hijo, que es una forma abreviada de describir la dotación cromosómica. Una microdelección se podría describir de la siguiente forma:

**46,XY ish del(17)(q21.31q21.31) de novo**

46

XY

.ish

del

(17)

(q21.31q21.31)

de novo

Número total de cromosomas en las células de tu hijo

Los dos cromosomas sexuales, XY en varones; XX en mujeres

El análisis se realizó mediante FISH.

Delección, es decir, existe pérdida de material genético.

La delección se localiza en el cromosoma 17

Hay dos puntos de ruptura en el cromosoma, ambos en la banda 17q21.31, lo que indica que se trata de una porción muy pequeña.

Los cromosomas de los progenitores de analizaron pero no se encontró ningún tipo de alteración en la región. Es muy improbable que la delección sea heredada y en esta familia, éste es el primer caso que se observa. (Leer también la página 7)

## Microarrays

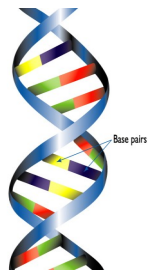
Los resultados del análisis podrían leerse de la siguiente forma:

arr cgh 17q21.31 (B35:CHR17:41046729-41725780-)

En este caso, el análisis mediante una técnica denominada array-CGH (microarrays) muestra una delección en 17q21.31. El primer par de bases (las estructuras químicas de la molécula de DNA que forman los extremos de los peldaños de esta estructura con forma de escalera, ver el diagrama a la derecha) de la región ausente es el número 41046729, si contamos desde el extremo superior del cromosoma. El último par de bases perdido es 41725780. Lo que significa que se han perdido aproximadamente 679,000 pares de bases. Esto se expresa normalmente como 679 Kb (1 Kb = 1.000 pares de bases). Las personas con la forma completa del síndrome presenta una delección de aproximadamente 500Kb, pero en algunos caso ésta puede ser ligeramente más grande.

## ¿Con qué frecuencia aparecen las microdelecciones 17q21.31?

Las microdelecciones de la región 17q21.31 son poco frecuentes. Se estima que uno de cada 16.000 recién nacidos presenta esta alteración cromosómica. Las personas de mayor edad con un diagnóstico son adultos entre 20 y 30 años, pero se cree que muy probablemente hay personas mayores todavía no diagnosticadas.



## Características más frecuentes



- Los recién nacidos son muy blandos
- Los bebés pequeños tienen dificultades en la alimentación. Precisan alimentación mediante sonda
- Los bebés presentan retraso para mantener la cabeza erguida, sentarse, levantarse, moverse y caminar. El inicio del habla está retrasado y tienen problemas para articular sus primeros sonidos
- Los niños precisan ayuda durante el periodo escolar
- Su comportamiento es normalmente agradable y amistoso
- Los niños y los adultos muestran rasgos faciales característicos

### ■ Los recién nacidos son muy blandos.

Prácticamente todos los recién nacidos tienen bajo tono muscular (hipotonía), lo que les hace parecer blandos cuando se les sostiene en los brazos.

Las manifestaciones de la hipotonía son múltiples, entre ellas, dificultad para la succión y más tarde para hablar con claridad. Los bebés suelen presentar la boca abierta y una lengua protruyente. El tono muscular mejora con la edad pero el bajo tono puede persistir y conducir a otros efectos como una curvatura anómala de la columna vertebral. Es importante un tratamiento fisioterapéutico temprano que incluya ejercicios de tonificación.

### ■ Los niños pequeños tienen dificultades para alimentarse. Algunos necesitan alimentación mediante sonda.

Al nacimiento los bebés pueden no ser capaces de mamar y succionan tan débilmente o se alimentan con tal lentitud que no pueden cumplir con sus necesidades alimenticias. La leche materna y una fórmula enriquecida pueden proporcionarse mediante sonda nasogástrica hasta que los bebés sean lo suficientemente maduros para amamentarlos o alimentarlos con biberón.

“Al nacer ella no podía mamar. Al principio le dimos leche materna con una cucharilla y posteriormente la alimentamos con biberón. A los cinco años ella aún utiliza un biberón para beber y se alimenta con cuchara. Ella tiene arcadas y requiere comida que sea fácil de masticar y tragar ya que no puede controlar la cantidad de comida en su boca y podría ahogarse. Aunque es alta, es delgada y aún requiere suplementos nutricionales.

### ■ Los bebés presentan retraso para mantener la cabeza erguida, sentarse, levantarse, moverse y caminar.

El control del movimiento del cuerpo en su conjunto (habilidad motora gruesa) se desarrolla lentamente y más tarde de lo esperado en niños sin esta alteración cromosómica. Algunos niños caminan antes de su segundo cumpleaños, otros no antes de los cuatro o cinco años. La intervención temprana con fisioterapia, terapia ocupacional y otros abordajes como la talasoterapia y la hipoterapia son importantes. Algunos niños pueden necesitar asientos especiales, ayudas para caminar, calzado especial y a veces una silla de ruedas para los desplazamientos largos en la calle.

“A los 5 años sus manos son tan débiles que no puede utilizar tijeras normales y le cuesta sostener los lápices. Utiliza botellas con mango, tijeras especiales, lápices acolchados y una cubertería especialmente adaptada.

“A los 13 años él todavía utiliza cubertería especial y cordones rizados, ya que no puede atárselos o manejarse con los botones de los pantalones. De todas maneras, puede vestirse por sí mismo, aunque con frecuencia se coloca las prendas del revés. Se sometió a una operación para unir los dos huesos del talón cuando tenía 6 años, y ahora puede caminar de forma independiente

### ■ Los niños comienzan a hablar tarde y tienen dificultades para articular palabras.

Puede que el lenguaje hablado pueda no aparecer hasta entre los 2 y 6 años de edad, incluso más tarde en algunos niños. Mientras que no aparece el habla, los niños se comunican utilizando

gestos, expresión facial o corporal, o ruidos vocales. Algunos niños pueden aprender algunas expresiones del lenguaje de signos. En algunos casos pueden llegar a construir frases simples o más elaboradas. La razón por la que no pueden articular todos los sonidos es porque encuentran dificultades para realizar movimientos faciales. Esto se conoce como dispraxia oromotriz y se cree que es una característica muy acentuada en este síndrome.

“Ella tiene dificultades con todos los sonidos y tiende a vocalizar los finales de las palabras. Se comunica mediante signos, empujando o agarrando, haciendo muecas, sonidos vocales, tocando, besando, dando abrazos y tirando del pelo. Entiende más de los que puede transmitir – 5 años.

“Ahora él puede hablar creando frases, a pesar de algunos errores gramaticales y de tener cierto ceceo – 13 años

### ■ Los niños necesitan algo de ayuda con el aprendizaje. Algunos niños acuden a escuelas normales, otros se encuentran mejor en una escuela de educación especial.

Con frecuencia presentan retraso moderado en el aprendizaje, aunque es variable de unos niños a otros. Los investigadores y las familias de Unique hablan de un cociente de desarrollo y aprendizaje alrededor de 50 en la niñez temprana, lo que implica que estos niños se desenvuelven con la madurez de un niño de la mitad de su edad. Esto significa que, en la mayoría de los casos, una educación especializada les proporcionará un ambiente más adecuado.

“Él es el mejor lector de su clase en la escuela de educación especial. Él descarga textos de internet y ha leído algunos fragmentos de los libros de Harry Potter y el Dr Who – 13 años.

### ■ El comportamiento es normalmente amistoso y simpático.

Los padres dicen que sus hijos tienen buenas habilidades sociales: son amistosos, cooperativos y les gusta hacer reír a otros. Algunos tienen tendencia a desarrollar 'fijaciones' hacia ciertos objetos como ciertos alimentos o sus películas favoritas. Algunos niños tienen problemas sensoriales también.

### ■ Tanto los niños como los adultos poseen rasgos faciales característicos.

Los niños y los adultos se parecen más a otras personas con una microdelección en 17q21.31 que a otros miembros de sus familias. Los ojos suelen ser azules. Es frecuente que la nariz tenga forma de pera. Los niños tienen una nariz tubular o en forma de pera con una punta bulbosa, que se vuelve más evidente con la edad. Otras características frecuentes incluyen una frente alta; fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, a veces con delgados pliegues cutáneos en el ángulo interno de los ojos; y orejas grandes. Con el tiempo, la cara suele alargarse y los rasgos se vuelven más toscos.

“Todo lo que veo es a un hijo único con una sonrisa tan brillante como el sol y que es todo que importa para mí



Características faciales reconocibles en distintos niños: al nacimiento (izquierda); 3 años (centro); y a los 10 años (derecha).