



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Síndrome de Phelan-McDermid: deleciones 22q13



rarechromo.org

Síndrome de Phelan-McDermid: deleciones 22q13

La deleción 22q13 es un trastorno poco frecuente. La causa es la ausencia de un fragmento de información genética del cromosoma 22. Como ocurre con la mayoría de las demás anomalías cromosómicas, esto aumenta el riesgo de problemas en el desarrollo. Y al igual que con otras anomalías cromosómicas, la variabilidad de las características es muy grande.

Los cromosomas están formados principalmente por ADN. Los cromosomas se encuentran en el núcleo de las células de nuestro cuerpo y contienen la información genética (genes). Normalmente, cada núcleo celular tiene 23 pares (es decir, 46) de cromosomas. La mitad de estos cromosomas proceden de la madre y la otra mitad del padre. Los cromosomas se enumeran del 1 al 22, principalmente en función de su longitud, y además están los cromosomas sexuales que determinan si alguien es niño o niña (XX para una niña y XY para un niño).

Cada cromosoma tiene un brazo corto (p) y un brazo largo (q) - véase la figura. En una deleción 22q13, un cromosoma 22 está intacto. Al otro cromosoma 22 le falta una parte del brazo largo. El tamaño de la parte que falta varía según los individuos. La primera descripción de un niño con una deleción 22q13 es de 1985. La deleción se produce con la misma frecuencia en niños y niñas. El nombre "síndrome de Phelan-McDermid" hace referencia a las personas que describieron por primera vez la enfermedad: Katy Phelan y Heather McDermid. Aunque hay diferencias entre las personas con una deleción 22q13, también hay similitudes; esto se denomina síndrome, de ahí el término síndrome de Phelan-McDermid o el síndrome de deleción 22q13 o, más exactamente, el síndrome de deleción 22q13.3 (Watt 1985; Phelan 1992; *Unique*). Se estima que el síndrome de Phelan-McDermid se produce en aproximadamente 1 de cada 30.000 recién nacidos en los Países Bajos (guía holandesa). Probablemente se trata de una subestimación, porque el diagnóstico suele hacerse más tarde en la vida.

22q considerado en más detalle

Los cromosomas no pueden verse a simple vista, pero cuando se tiñen y se amplían al microscopio puede verse que cada cromosoma tiene un patrón distintivo de bandas claras y oscuras. Cuando se observan los cromosomas de este modo, es posible ver el punto (o los puntos) en el que se rompe el cromosoma y se hace evidente el material que falta. Es posible que el análisis cromosómico clásico no encuentre nada, porque la cantidad de material que falta es muy pequeña. Se ha descrito que en más del 30% de las personas con síndrome de Phelan-McDermid, el análisis cromosómico clásico tuvo que hacerse dos veces o más antes de que se viera la deleción. En parte por esta razón, ciertamente hay personas, sobre todo si se han sometido a pruebas genéticas durante mucho tiempo, en las que todavía no se ha diagnosticado la deleción 22q13. Hoy en día, se utilizan técnicas más sensibles (SNP array), que también pueden detectar deleciones mucho más pequeñas.

En el síndrome de Phelan-McDermid falta una parte del brazo largo (q) del cromosoma 22. Puede tratarse de una deleción pura (en la que no interviene ningún otro cromosoma; en un 80% aproximadamente), de la pérdida de material hereditario tras un intercambio entre el cromosoma 22 y otro cromosoma (en un 10% aproximadamente), o de un cromosoma en anillo (en el que se ha perdido parte del brazo largo y del brazo corto del cromosoma 22 y los dos extremos se han unido para formar un anillo; en un 10% aproximadamente).

Es importante que todas las personas con una deleción 22q13 sean investigadas para detectar un intercambio desbalanceado (translocación desbalanceada; con pruebas de FISH) o un cromosoma en anillo (con pruebas cromosómicas clásicas). La investigación de una translocación desbalanceada es necesaria para determinar la tasa de recurrencia (la probabilidad de que un próximo niño en una familia también tenga una deleción 22q13). La investigación sobre el cromosoma 22 en anillo es importante porque se recomiendan controles adicionales para los cromosomas en anillo 22. Esto se debe a que las personas con un cromosoma 22 en anillo tienen un mayor riesgo de padecer tumores del sistema nervioso central (para más información, véase el apartado "Casos médicos").

La mayoría de las deleciones 22q13 carecen del extremo del cromosoma (se denominan *deleciones terminales*). A veces falta la parte central del brazo largo (esto se denomina *deleción intersticial*) (Romain 1990; Fujita 2000; Wilson 2008).

En la representación esquemática del cromosoma 22, las bandas están numeradas hacia fuera desde el punto en el que se unen los brazos largo y corto (el centrómero).



Fuentes

Parte de la información de este desplegable procede de la literatura médica publicada. Se menciona el primer autor y la fecha de publicación para que pueda buscar los resúmenes o los artículos originales en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). También puede recibir la mayoría de los artículos a través de Unique. La información adicional proviene de dos estudios de miembros de Unique de 2004 y 2008, con referencia a Unique. Cuando se escribió esta información, Unique tenía 62 miembros con una deleción pura de 22q13 sin pérdida ni material adicional en cualquiera de los otros cromosomas, 72 miembros con un cromosoma 22 en anillo y 16 miembros con otro cromosoma involucrado. Las edades de estos miembros van desde niños muy pequeños hasta un adulto de 40 años.

En muchas más personas, descritas en la literatura médica y en miembros de Unique, hay pérdida o material extra de otro cromosoma además de la deleción 22q13, normalmente como resultado de un cambio llamado translocación. Dado que las consecuencias de una deleción pura no son el único problema para estas personas, no se incluyen esta información. Unique tiene información acerca de estas personas a partir de la literatura y de los cariotipos de los miembros de Unique; está disponible a petición.

En 2018, se publicó una guía holandesa para la atención y orientación médica de las personas con síndrome de deleción 22q13. Para la redacción de esta guía, se realizó primero una encuesta entre los padres, que incluía la pregunta de cuáles eran los problemas más importantes para ellos. La guía fue redactada por un grupo de varios especialistas médicos y padres y puede encontrarse en la base de datos de guías: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/startpagina_-_22q13ds_pms.html.

En 2020, la información de esta nueva guía se añadió a este desplegable.

Un número más alto, como el q11, se encuentra cerca del centrómero (esto se llama proximal). Un número más alto, como el q13, se encuentra más cerca del extremo del cromosoma (esto se llama distal).

La región 22q13 que falta contiene un importante factor (gen), el gen SHANK3. Este gen SHANK3 es la receta para la proteína SHANK3, necesaria para la correcta transmisión de señales entre las células nerviosas. La transmisión adecuada de señales es necesaria para el desarrollo normal del cerebro. En el síndrome de Phelan-McDermid, hay una deficiencia de la proteína SHANK3 en las células nerviosas, lo que perjudica la transmisión de señales. Como resultado, el desarrollo y la función del cerebro se ven afectados. La falta de un único gen SHANK3 se considera actualmente la principal explicación de los retrasos generales en el desarrollo, los problemas de habla y lenguaje y los problemas de comportamiento en las personas con una deleción 22q13 (Luciani et al. 2003; Wilson et al. 2003). Al mismo tiempo, la deficiencia de SHANK3 no lo explica todo, ya que también hay diferencias entre las personas con síndrome de Phelan-McDermid. Estas diferencias se deben probablemente al hecho de que otros factores son también importantes para el desarrollo normal, así como a las influencias del entorno (por ejemplo, un buen apoyo y orientación).

Diagnóstico: el cariotipo

Su genetista clínico (médico hereditario) podrá decirle exactamente en qué punto se ha roto el cromosoma de su hijo y, por tanto, qué trozo del cromosoma 22 le falta. Lo más probable es que le den una descripción de los resultados de su hijo. Esto puede incluir un cariograma, una imagen de los cromosomas de su hijo.

Para una deleción 22q13, la descripción puede ser la siguiente:

46,XX,del(22)(q13.3)

46 El número de cromosomas en las células de su hijo.

XX Los dos cromosomas sexuales; XY para un niño, XX para una niña.

del Una deleción, falta material genético.

(22) La deleción está en el cromosoma 22.

(13.3) El cromosoma tiene un punto de rotura en la banda 22q13.3, y falta material desde este punto hasta el final del cromosoma.

El diagnóstico puede haberse realizado con un análisis diferente, por ejemplo un examen FISH o un array de SNP. Si es así, el resultado será algo parecido al siguiente ejemplo:

arr[hg19] 22q13.32q13.33(48624809-51169045)x1

arr El análisis se hizo con la investigación de matrices (array).

hg19 Human Genome build 19. Es el número de la secuencia de ADN que se conoce en el momento de la prueba y con el que se comparó el ADN de su hijo. Esto puede cambiar a medida que se disponga de más información sobre el ADN humano. Cuando esto ocurre, los científicos se ponen de acuerdo en una nueva secuencia de ADN con la que comparar el ADN del paciente (hg20, etc.)

22q13.32q13.33

Falta material desde la banda q13.32 hasta la banda q13.33 del cromosoma 22.

48624809-51169045

Los pares de bases 48.624.809 a 51.169.045 están ausentes. Si se resta el número menor al mayor, se obtienen 2.544.236 pares de bases (2,54 millones de pares de bases o 2,54 Mb para abreviar). Este es el tamaño de la deleción.

x1 significa que este material hereditario se utiliza una vez en lugar de las dos normales.

¿Hay personas con una deleción 22q13 que estén sanas, no tengan problemas médicos ni afecciones congénitas y se hayan desarrollado con normalidad?

Sí, pero eso es muy raro. En algunas personas con una deleción muy pequeña, la deleción parece tener consecuencias más leves. Una madre descrita en la literatura con una pequeña deleción asistió a la escuela primaria normal. Tenía problemas de habla que mejoraron con terapia del habla, aunque su habla seguía sonando nasal. Tenía la cara alargada y la cabeza grande, pero por lo demás no había ningún efecto físico apreciable de la deleción. No se le diagnosticó la deleción hasta que a su hijo se le diagnosticó hipotonía, problemas de habla y dificultades de aprendizaje. Otro niño con una pequeña deleción de 130 kilobases (kb: miles de pares de bases de ADN) al final de 22q13 sólo tenía un ligero retraso en el desarrollo y leves problemas de habla (Wong 1997; Wilson 2008).

Características más comunes

Cada niño con síndrome de Phelan-McDermid es único, con sus propias áreas específicas de preocupación médica y de desarrollo. Al nacer, las características del síndrome de Phelan-McDermid suelen ser sutiles o estar ausentes. A menudo el retraso en el desarrollo o la debilidad muscular (hipotonía) es el primer o único indicio de que algo va mal. Las características aquí descritas no se dan en todos los niños. La gravedad de las características individuales también puede variar mucho de un niño a otro.

A pesar de ello, hay algunas características comunes:

- Retraso severo o falta de desarrollo del habla.
- Dificultades de aprendizaje y discapacidades intelectuales.
- Características externas sutiles.
- Problemas de comportamiento, que suelen encajar en un trastorno del espectro autista.
- Hipotonía.

Embarazo

La mayoría de las madres no tuvieron problemas durante el embarazo y tuvieron un parto normal. De las 25 familias que participaron en el estudio *Unique*, dos madres informaron de que el bebé se movía menos durante el embarazo, dos eran pequeños para la edad gestacional y cuatro nacieron prematuramente (entre 33 y 34 semanas). La ecografía reveló problemas renales en tres bebés: uno tenía un riñón más grande que el otro, un segundo tenía reflujo en un riñón y un tercero tenía riñones con múltiples quistes. El examen ecográfico del tercer bebé también mostró ventrículos agrandados a las 27 semanas de embarazo (*Unique*).

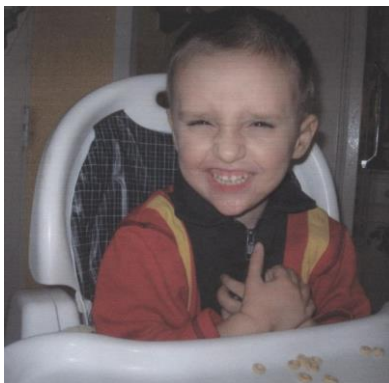
Existen algunas descripciones en la literatura médica sobre el diagnóstico prenatal del síndrome de Phelan-McDermid (mediante amniocentesis). En estos casos, se realizó una punción porque se observaron anomalías en la ecografía durante el embarazo. Otros motivos para la punción fueron la edad avanzada de la madre o que el análisis de sangre mostrara un mayor riesgo de que la madre estuviera embarazada de un niño con síndrome de Down. En uno de los embarazos, los padres optaron por no llevar el embarazo a término. Tres de los seis niños diagnosticados durante el embarazo tenían una deleción 22q13 en forma de mosaico. Esto significa que la deleción se produce en algunas células y no en todas (Phelan 2001b; Maitz 2008).

Las anomalías congénitas de los órganos internos no son frecuentes en el síndrome de Phelan-McDermid. Por lo tanto, el diagnóstico no suele hacerse durante el embarazo.

Nutrición y crecimiento

Los problemas de masticación y deglución se dan en más del 50% de las personas con síndrome de Phelan-McDermid. Entre los problemas más comunes se encuentran el bajo tono muscular, los problemas dentales (paladar abierto, dientes muy espaciados, paladar alto) y el comportamiento típico de masticación y movimientos de la boca.

Con esto nos referimos a rechinar los dientes, masticar objetos no comestibles y comer cosas no comestibles.



5 años

La baja tensión muscular puede hacer que el niño succione débilmente y tenga dificultades para tragar. Un bebé con el paladar alto también puede tener dificultades para beber. Algunas madres tuvieron dificultades para amamantar a sus hijos y pasaron a darles el biberón. Siete de las 14 madres del estudio de Unique dieron el pecho con éxito durante algún tiempo hasta que el niño pasó a la alimentación sólida. Uno de los 14 bebés fue alimentado temporalmente por sonda y otro tuvo un gavage temporal (en la que la comida se introduce directamente en el estómago).

El bajo tono muscular también puede hacer que el niño sea vulnerable al reflujo gastroesofágico (cuando la comida fluye desde el estómago hacia el esófago). En el estudio de *Unique*, el 43% de los bebés padecían reflujo. Otros estudios han informado de cifras similares, con un 30-50% de personas con síndrome de Phelan-McDermid que tienen reflujo gastroesofágico (Phelan y McDermid 2012; Sarasua et al. 2014). En general, el reflujo gastroesofágico puede controlarse ofreciendo alimentos en porciones más pequeñas, manteniendo al niño en posición vertical cuando bebe y elevando ligeramente la sección de la cabeza de la cama cuando sea necesario. Si esto no ayuda lo suficiente, pueden recetarse espesantes alimentarios y antiácidos. Si estas medidas no son suficientes, se puede considerar la intervención quirúrgica para mejorar la función valvular del estómago (funduplicación) (*Unique*).

Algunos de los bebés mayores y niños pequeños tienen problemas para masticar y se atragantan (o tienen arcadas) con trozos de comida. Por lo tanto, siguen comiendo purés durante más tiempo que sus pares. Los padres indican que cambiar la textura de los alimentos rallándolos, picándolos finamente, utilizando la cortadora o añadiendo salsa puede ayudar (*Unique*).

Después de la fase de bebé, el apetito es casi siempre normal. Algunos niños desarrollan un gran apetito y dicen que les gusta mucho comer (*Unique*).

"Fue alimentada exclusivamente con leche materna durante un año, aunque tomaba mucho tiempo" - ahora 4½ años

"Cuando era un bebé, fue hospitalizada debido a la pérdida de peso y a que regurgitaba mucho. Ahora tiene un apetito saludable"- 12 años

"Nunca tuvo problemas para comer" - 13 años

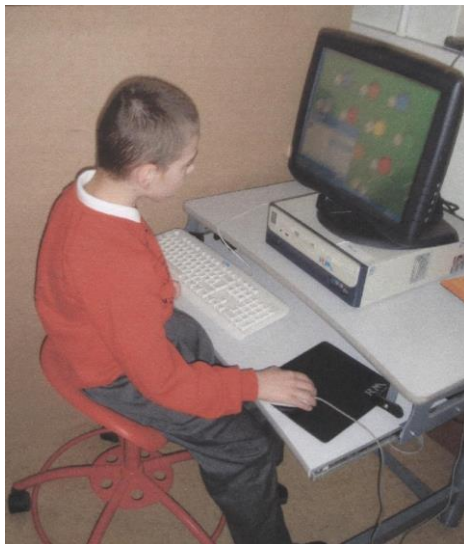
A pesar de que algunos niños tienen problemas de alimentación a una edad temprana, casi todos los niños con síndrome de Phelan-McDermid crecen normalmente (Phelan 2008, Rollins 2011).

"Ha acelerado el crecimiento. Es muy alta, con manos y pies grandes" - 10 años

"Era de estatura media hasta los 6 años y luego pegó un estirón. Ahora es alto para su edad y de complexión delgada"- 10½ años.

Apariencia

La mayoría de las personas con el síndrome de Phelan- McDermid no tienen una apariencia distintiva. En algunas personas se presentan rasgos externos más sutiles, como cejas anchas y rectas, párpados llenos con pestañas largas, mejillas llenas, nariz ancha con punta nasal bulbosa, barbilla puntiaguda, orejas grandes, manos y pies grandes y carnosos, uñas no bien formadas y dientes de la dentición adulta muy salientes. Muchos niños con el síndrome de Phelan-McDermid se diferencian poco en apariencia de sus hermanos, hermanas o padres (Cusmano-Ozog 2007; *Unique*). Por lo tanto, es difícil sospechar el síndrome de Phelan-McDermid sobre la base de las características externas.



9 años

Piel

Las dificultades de aprendizaje y la discapacidad intelectual son comunes a la mayoría de los niños con síndrome de Phelan-McDermid. Siempre hay variaciones individuales y una pequeña proporción tiene pocas dificultades para aprender. La mayoría de los niños se benefician en gran medida de los programas de intervención temprana y es posible que lo mejor sea colocarlos en un entorno de aprendizaje especial. La mayoría de los niños de *Unique* van a la educación especial. Un pequeño número asiste a una escuela normal y recibe orientación individual en el aula (Phelan 2008; *Unique*).

Algunos niños pierden habilidades previamente adquiridas (más pronunciadas en el área del habla/lenguaje). Todavía no hay una explicación concluyente para esta pérdida de habilidades.

Algunos niños con síndrome de Phelan-McDermid se distraen fácilmente. Por lo tanto, el aprendizaje puede ser un gran reto. Muchos padres señalan que el aprendizaje suele ir mejor cuando se hace en forma de juego o con la ayuda de música y canciones (*Unique*).

"Todo lo que se cante o esté relacionado con la música le ayuda a aprender" - 5 años

" Ha seguido aprendiendo a lo largo de los años y sigue haciéndolo" - 12 años

"La música, que le encanta, le ayuda a aprender" - 13 años

Habla y comunicación

El área de desarrollo más problemática en los niños con síndrome de Phelan-McDermid es el desarrollo del habla y del lenguaje. A menudo, esto se retrasa mucho o incluso no existe. Algunos niños con síndrome de Phelan-McDermid nunca aprenden a hablar. La comprensión del lenguaje suele ser mejor que la expresión del mismo: muchos niños entienden mucho más de lo que pueden expresar. Esto se hace evidente cuando demuestran que entienden las palabras y siguen las instrucciones, responden cuando se les pide que realicen tareas, demuestran sentido del humor y muestran emoción (Phelan 2001a; Cusmano-Ozog 2007; Phelan 2008; *Unique*).

Las investigaciones han demostrado que los niños suelen empezar a balbucear a una edad normal. Algunos niños pronuncian sus primeras palabras alrededor del año de edad, y otros, mucho más tarde. A veces los niños olvidan las palabras que habían pronunciado antes.

Esto suele ocurrir en la primera infancia, alrededor de los 4 años.

La terapia del habla intensiva y el entrenamiento en habilidades de comunicación ayudan un poco. La guía nacional de 2018 recomienda empezar a apoyar y guiar el desarrollo del habla y el lenguaje lo antes posible, preferiblemente en torno al primer año. Para ello es necesario remitirlo a un centro audiológico, a un terapeuta del habla o a un equipo multidisciplinario. A pesar de ello, la comunicación verbal suele quedar muy rezagada. También hay variaciones individuales en esta área, pero la experiencia de los padres de *Unique* es que la mayoría de los niños tienen un gran retraso en el habla. Los niños que mejor hablan lo hacen con frases de varias palabras y son bastante comprensibles para los extraños. Sólo hay un niño de *Unique* que habla con frases. La literatura médica confirma este cuadro: casi todos los niños tienen problemas graves de habla, en la mitad de los niños el lenguaje hablado está completamente ausente y sólo una pequeña minoría puede formular frases (Phelan 2008; Philippe 2008; Sarasua et al. 2014; *Unique*).

Algunos niños de *Unique* han aprendido el lenguaje de signos. La comunicación a través de un sistema de comunicación de intercambio de imágenes (PECs, por sus siglas en inglés) también puede apoyar la comunicación. Los niños también se comunican mediante el contacto visual, empujones y sonidos. También se puede utilizar un ordenador de voz con pantalla táctil para mejorar la comunicación y algunos niños se benefician claramente de ello. Los deportes adaptados, la musicoterapia y la integración sensorial (vínculo entre la percepción y la actividad que la sigue) aumentan a veces el estado de alerta del niño y quizás mejoran su capacidad de comunicación (Phelan 2008; *Unique*).

El retraso en el desarrollo del habla puede deberse a varias razones. Uno de ellos es el bajo tono muscular, que es común. Si los músculos de la boca son débiles, es más difícil aprender a hablar. Otra razón es que la capacidad de aprendizaje también afecta a la medida en que el niño aprende a hablar (aprender a comprender y utilizar el lenguaje es uno de los procesos más difíciles del desarrollo). La pérdida de audición debida a infecciones recurrentes del oído medio también puede causar retrasos en el habla.



8 años

"Gatea y camina de la mano o con su andador Kay. Sube las escaleras a gatas y se desliza hacia abajo con el trasero"
- 4 años

"Con apoyo puede caminar. Puede sentarse y girar en el suelo, pero sus brazos no son lo suficientemente fuertes para gatear".
- 4½ años

"Salta sobre las nalgas y camina de la mano" - 4½ años

"Especialmente los músculos de la parte superior de su cuerpo son débiles; en sus piernas y caderas es mucho más fuerte que en los brazos" - 6½ años

"No puede caminar por sí misma. Avanza saltando sobre sus rodillas. Necesita una silla de ruedas para el exterior y tiene un andador para el interior. Le gusta nadar con flotadores en los brazos" - 10 años

"Tiene los pies planos y los dedos torcidos y lleva plantillas en los zapatos. Corre de una manera peculiar y tiene mala coordinación. Le gusta el fútbol y da patadas con el pie izquierdo. Sabe montar en triciclo. No sabe saltar y le encanta nadar" - 11 años

"A una edad temprana tenía muchos problemas motrices. Ha mejorado mucho con los años y ahora camina" - 12 años

"Era muy hipotónica (floja de músculos) a una edad temprana, pero ha crecido más allá de eso". - 13 años



13 años

Sentarse y caminar (habilidades motoras gruesas)

Algunos niños alcanzan los hitos del desarrollo motor a la edad normal, pero los retrasos son frecuentes. Por término medio, los niños pueden sentarse alrededor de los 18 meses, gatear a los 17 meses (aunque algunos no gatean) y caminar a los 33 meses. La experiencia de *Unique* es que los bebés empiezan a darse la vuelta entre los 2 meses y los 2 años (media de 8 meses), se sientan entre los 6 meses y los 4 años (media de 15 meses) y gatean entre los 8 meses y los 4 años (media de 19 meses). Por cierto, algunos niños prefieren moverse saltando como conejitos o deslizándose sobre las nalgas. Se aprendió a caminar entre las edades de 1 año y 9 años (media de 34 meses) (Phelan 2001a; *Unique*).

El retraso en el desarrollo motor puede deberse en parte a una baja tensión muscular (hipotonía). A veces la hipotonía afecta a todo el cuerpo, otras veces sólo a la parte superior. Los primeros signos de hipotonía pueden ser visibles inmediatamente después del nacimiento, pero no siempre es así. Los bebés con hipotonía severa son muy flácidos y pueden sostener la cabeza más tarde que la media.

Si el desarrollo motor se retrasa, ayuda iniciar la fisioterapia y/o la terapia ocupacional desde el principio. Otras actividades, como la natación y la hidroterapia, también pueden ayudar a desarrollar la fuerza muscular y las habilidades motoras. Un fisioterapeuta o un especialista en rehabilitación pediátrica también puede aconsejar a los padres sobre el uso de ayudas, como un dispositivo de ayuda a la marcha o a la bipedestación, ajustes para sentarse correctamente, etc. (Koolen 2005; *Unique*). Un pobre sentido del

equilibrio combinado con el exceso de movilidad de las articulaciones de los niños contribuye en mayor medida al retraso del desarrollo (*Unique*).

Una vez que el niño empieza a caminar, suele seguir moviéndose de forma bastante precaria con una marcha poco habitual. Tropezaba con facilidad y puede necesitar protección o apoyo, sobre todo porque suele carecer de sentido del peligro. Muchos niños se cansan rápidamente y en la primera infancia necesitan una silla de ruedas para cuando salen al exterior y a veces en el interior (*Unique*).

La mayoría de los niños acaban aprendiendo a correr, saltar, lanzar, coger y trepar. La mayoría de los niños de *Unique* han aprendido a nadar y a montar en bicicleta. Algunos pueden incluso montar en patineta, montar a caballo, saltar en camas elásticas, esquiar y patinar, pero esto no es factible para todos (*Unique*).

"Gatea y camina con la mano o con su andador Kay. Sube las escaleras a gatas y se desliza hacia abajo con el trasero" - 4 años

"Con apoyo puede caminar. Puede sentarse y girar en el suelo, pero para gatear sus brazos no son lo suficientemente fuertes" - 4½ años

"Salta sobre sus nalgas y camina de la mano" - 4½ años

"Especialmente los músculos de la parte superior del cuerpo son débiles; en las piernas y en las caderas es mucho más fuerte que en sus brazos" - 6½ años

"No puede caminar por sí misma. Avanza saltando sobre sus rodillas. Necesita una silla de ruedas para el exterior y tiene un andador para el interior. Le gusta nadar con flotadores en los brazos" - 10 años

"Tiene los pies planos y los dedos torcidos y lleva plantillas en los zapatos. Corre de forma peculiar y tiene poca coordinación. Le gusta el fútbol y da patadas con el pie izquierdo. Sabe montar en triciclo. No sabe saltar y le encanta nadar" - 11 años

"A una edad temprana tenía muchos problemas motrices. Ha mejorado mucho con los años y ahora está caminando" -

"Era muy hipotónica (floja de músculos) a una edad temprana, pero ha crecido más allá de eso". - 13 años

Coordinación ojo-mano, motricidad fina e independencia

La debilidad muscular (hipotonía) también puede afectar al desarrollo de la motricidad fina en los niños con síndrome de Phelan-McDermid. Necesitan más tiempo para alcanzar y coger los juguetes y para sostener el biberón. Más adelante, esto también puede causar problemas para vestirse (las cremalleras y los botones pueden ser especialmente difíciles) y para sostener un bolígrafo. Los cubiertos especiales con mangos más gruesos, las tazas con orejas y cortar el pan en trozos pueden ayudar. Para los niños que tienen dificultades para sostener y utilizar los instrumentos de escritura, un teclado puede ser útil. La ayuda de un terapeuta ocupacional para encontrar y aprender a utilizar ayudas suele ser muy valiosa. A pesar de ello, muchos niños tienen problemas a largo plazo con la motricidad fina (*Unique*). En consecuencia, los niños seguirán necesitando ayuda para vestirse y desvestirse durante mucho tiempo. También dependerán de la ayuda para cosas como la limpieza de los dientes y el lavado.

Ir al baño también es algo que suele requerir mucha práctica. Algunos niños tienen periodos en los que el entrenamiento para ir al baño funciona, pero sólo unos pocos están completamente entrenados para ir al baño a mediados de la infancia. Esto también se desprende de la información proporcionada por Unique, pero algunos consiguen aprender a ir al baño a una edad temprana. La mayoría de ellos no lo consiguieron hasta mucho después. Sólo dos de ocho niños de entre 4 y 8 años fueron capaces de controlar su vejiga por la noche (Philippe 2008; Unique).



9 años

"No puede comer por sí mismo, pero puede llevarse un vaso a la boca y beber algo" - 9 años

"Puede comer con una cuchara, pero no puede usar un tenedor. Bebe de una taza especial. Puede quitarse los zapatos y los calcetines por sí mismo" - 11 años

"Tiene poca coordinación. Lleva pañal día y noche. No sabe lavarse los dientes ni vestirse sola, pero ayuda y sabe cómo hacerlo. Simplemente 'no puede hacerlo por sí misma'. - 12 años

"Está domesticada durante el día y también va al baño sola" - 13 años

Creciendo con síndrome de Phelan-McDermid



2 años



14 meses



4½ años

Asuntos médicos

■ *Epilepsia*

La epilepsia es más común en los niños con el síndrome de Phelan-McDermid que en sus pares sanos, se estima que ocurre en aproximadamente el 25% (Kolevzon et al. 2014) al 33% (Unique). Otro estudio encontró que la incidencia de la epilepsia en este síndrome aumenta con la edad (Sarasua et al. 2014). Por lo tanto, es posible que la epilepsia se desarrolle después de la infancia. En general, la epilepsia está bien controlada con medicación. No hay preferencia por una medicación concreta (Phelan 2008; Holder y Quach 2016; *Unique*).

■ *Riñones y vías urinarias*

Las personas con síndrome de Phelan-McDermid tienen un mayor riesgo de sufrir defectos renales congénitos y otros problemas renales. Este fue el caso de aproximadamente el 30% de los niños de Unique, en particular el agrandamiento de la pelvis renal (hidronefrosis) y/o las frecuentes infecciones del tracto urinario. La hidronefrosis puede producirse cuando la orina no puede ser drenada desde el riñón a la vejiga. A menudo, la causa es una obstrucción en los uréteres (los conductos que llevan la orina desde los riñones hasta la vejiga). Dos niños tenían un riñón no funcionando y reflujo (cuando la orina de la vejiga vuelve al riñón) en el otro riñón. Otro niño, que también sufría ese reflujo, fue sometido a un reimplante de uréter. Esta cirugía se realiza cuando el uréter no está colocado correctamente en la vejiga, lo que provoca un reflujo. En esta operación, el uréter se separa de la vejiga y se reinserta correctamente (Unique).

■ *Ojos y visión*

En algunos niños, hay un retraso en el desarrollo visual. El niño es entonces menos capaz de concentrarse y seguir las cosas de lo que cabría esperar. Aproximadamente el 20% de los niños tienen estrabismo o un ojo vago (*Unique*). Una minoría de niños no puede ver en 3 dimensiones (3D) o no puede ver la profundidad. También se ha descrito hipermetropía y miopía en varios niños (Phelan 2008; *Unique*).

■ *Oídos*

Los niños con síndrome de Phelan-McDermid pueden tener problemas de audición. Varios niños sufren infecciones de oído que se repiten con regularidad. El cuarenta por ciento de los encuestados por Unique tenía acumulación de líquido en el oído medio (llamado oído pegado) o infecciones del oído medio. La otitis media suele desaparecer a medida que los niños crecen y sus conductos auditivos se ensanchan, con lo que es menos probable que se obstruyan. Por lo tanto, la mayoría de las pérdidas auditivas causadas por las infecciones adhesivas del oído son temporales. Pero el líquido persistente en el oído medio puede reducir la audición del niño en un momento en que es muy importante para el desarrollo del habla y el lenguaje. Por este motivo, a muchos niños con oído pegado persistente se les colocan tímpanos (Cusmano-Ozog 2007; *Unique*).

Se observó que dos niños de *Unique* tenían dificultades para localizar la dirección del sonido. En otros dos niños había un trastorno del procesamiento central de los estímulos auditivos: el sonido llega al oído interno normalmente, pero el procesamiento de las señales en el cerebro no se realiza correctamente. Esto provoca un retraso en la reacción del niño. El niño escucha lo que se le dice, pero no reacciona en el tiempo previsto. Los niños también pueden tener dificultades para filtrar el ruido de fondo, lo que puede hacer que no respondan estando en un entorno ruidoso (*Unique*).

■ Pies

Las uñas de los pies finas y mal formadas son relativamente frecuentes en los niños con síndrome de Phelan-McDermid. Este fue el caso en más del 70% de los niños de *Unique*. Existe un mayor riesgo de uñas encarnadas. A medida que los niños crecen, las uñas se hacen más fuertes (Phelan 2008; *Unique*).

Muchos niños tienen pies planos. Por ello, a veces los niños tienen que llevar plantillas o zapatos especiales. Un niño de *Unique* necesitaba un soporte para los pies para evitar que caminara con el exterior de los pies. Dos niños caminan con los pies hacia adentro. En algunos niños, algunos dedos están parcialmente fusionados entre sí (sindactilia) (Cusmano-Ozog 2007; *Unique*)

■ Problemas cardíacos

Los problemas cardíacos no están claramente asociados al síndrome de Phelan-McDermid. Se describieron problemas cardíacos en menos del 20% de los bebés de *Unique* de los que se disponía de datos. En la literatura médica, los defectos cardíacos congénitos no se reportan en el 5% de los niños, si es que se reportan [referencias, ver guía]. Suelen ser problemas cardíacos relativamente leves. Un niño de *Unique* tenía un estrechamiento leve (estenosis) de la aorta (la gran arteria que va del corazón al resto del cuerpo), otro niño tenía una válvula cardíaca con una ligera fuga, que se espera que mejore con el crecimiento. Otro niño tuvo una pequeña abertura en el corazón al nacer que se cerró sola y para la que no fue necesaria ningún tratamiento (*Unique*). Por lo tanto, no parece que los problemas cardíacos sean más frecuentes que en la población general.

■ Vómitos cíclicos

Aproximadamente el 25% de los niños tienen ataques de vómitos cíclicos (Phelan y McDermid 2012; Sarasua et al. 2014). En los peores casos, esto puede provocar deshidratación y somnolencia. No se sabe por qué los vómitos cíclicos son más frecuentes en el síndrome de Phelan-McDermid. Si un niño con Phelan-McDermid tiene vómitos cíclicos, es importante excluir otras causas médicas, como por ejemplo una infección o una obstrucción intestinal. A veces, la deshidratación es tan grave que es necesaria la hospitalización, por lo que el niño puede recibir líquidos adicionales a través de una sonda nasogástrica o una infusión (Phelan 2008).



9 años

■ Estreñimiento

El estreñimiento se produce en aproximadamente el 40% de las personas con síndrome de Phelan-McDermid (Kolevzon et al. 2014).

En este sentido, es importante la ingesta adecuada de líquidos, la ingesta adecuada de fibra dietética, el fomento del ejercicio y la atención a la medicación (el estreñimiento puede producirse como efecto secundario de la medicación). A veces también es necesario un tratamiento farmacológico. Esto suele tener un buen efecto.

■ Sudor

Más del 70% de los niños del estudio de *Unique* no sudan lo suficiente. Como resultado, estos niños pueden sobrecalentarse. Todavía no se sabe con exactitud cuál es la causa de la reducción de la producción de sudor en el síndrome de Phelan-McDermid (Phelan 2001a; *Unique*).

■ Dolor

La mayoría de los niños (más del 90% en el estudio *Unique*) tienen un umbral del dolor aumentado, por lo que no experimentan los estímulos como dolor, o lo hacen mucho más tarde. Puede ser difícil reconocer que un niño con síndrome de Phelan-McDermid tiene dolor, porque muchos de estos niños no son capaces de indicarlo adecuadamente o porque el dolor se hace patente por otra cosa (por ejemplo, un comportamiento difícil). (Phelan 2001a; *Unique*).

Muchos niños con síndrome de Phelan-McDermid tienen una percepción diferente de los estímulos (incluida una percepción diferente del dolor). En términos generales, esto se llama disfunción sensorial. Es necesaria una investigación específica sobre el procesamiento de la información sensorial (IS), posiblemente por un terapeuta especializado (por ejemplo, un fisioterapeuta o un terapeuta ocupacional con esta especialidad). En función de los resultados, se puede dar el apoyo o la terapia adecuados. Este examen también puede ser útil para los problemas de comportamiento.

Lo más importante es que, cuando haya un cambio de comportamiento, se considere el dolor y se busque una causa subyacente (por ejemplo, problemas dentales, reflujo gastroesofágico, estreñimiento o una infección de los oídos, las vías respiratorias o el tracto urinario), de modo que sea posible un tratamiento específico.

"A veces no es obvio que tenga dolor. Cuando era más joven, no lloraba cuando se caía. Pero ahora lo hace". 6½ años



4 años

■ Acumulación de humedad (linfedema)

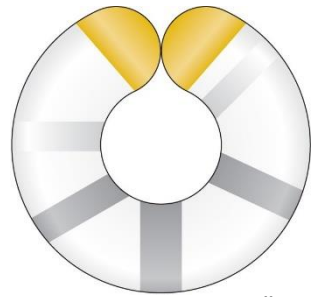
El linfedema es una acumulación de líquido en las piernas, por ejemplo, porque el sistema linfático no funciona correctamente. Habrá hinchazón porque el suministro y la eliminación de líquido no están equilibrados. Esto también puede acelerar la inflamación, como la celulitis (infección bacteriana del tejido conectivo más profundo). El linfedema es más frecuente en las personas con síndrome de Phelan-McDermid, pero las cifras exactas son muy variables en la literatura. No se conoce el mecanismo subyacente por el que se produce el linfedema en el síndrome de Phelan-McDermid, lo más probable es que se deba a que el sistema linfático no está bien construido. El tratamiento es el mismo que para otras causas de linfedema. A mayor edad la hinchazón puede ser peor. Un centro especializado en linfedema puede entonces ayudar con más investigaciones y consejos para el tratamiento. En los Países Bajos existe un Centro de Experiencia Linfovascular en Drachten.

■ Dientes

Los niños con el síndrome de Phelan-McDermid tienen con más frecuencia problemas dentales. El desajuste entre el maxilar y la mandíbula (maloclusión) y los dientes muy separados son más frecuentes en el síndrome de Phelan-McDermid. El tono muscular débil, la masticación incesante y el rechinar de dientes pueden contribuir a ello (Phelan 2001a; *Unique*). La mayoría de los niños con el síndrome de Phelan-McDermid desarrollan todos los dientes deciduos y todos los dientes adultos.

■ Cromosoma en anillo 22

En el cromosoma 22 en anillo, hay una pérdida de material hereditario en el brazo corto y en el brazo largo del cromosoma 22, y los extremos se unen para formar un anillo. Las personas con un cromosoma 22 en anillo tienen un mayor riesgo de padecer tumores del sistema nervioso central. Se trata de tumores "benignos". Esto significa que no se trata de un cáncer y que los tumores no se propagan.



Cromosoma 22 en anillo

Pero pueden causar problemas si el tumor afecta a otros tejidos. El nervio auditivo, por ejemplo. Esto puede causar pérdida de audición, problemas de equilibrio, epilepsia, insuficiencia nerviosa y/o problemas para caminar. El riesgo exacto de tumores en personas con un cromosoma 22 en anillo aún no se conoce, aunque el riesgo parece ser relativamente bajo.

El mayor riesgo de tumores con un cromosoma 22 en anillo se debe a lo siguiente. En el cromosoma 22 se encuentra el gen de la neurofibromatosis tipo 2 (gen NF2), que protege contra el desarrollo de tumores nerviosos. Este gen también está normalmente presente en el cromosoma en anillo, pero como el cromosoma en anillo tiene una forma anormal, no siempre se transmite correctamente durante la división celular. Por lo tanto, un cromosoma 22 en anillo puede perderse en las divisiones celulares, dejando algunas células con un solo cromosoma 22 (normal) y, por lo tanto, un solo gen NF2. Si en el gen NF2 restante (en el otro cromosoma 22 intacto) se produce un cambio en el ADN y ya no hay un gen NF2 bueno, esto puede conducir a la formación de un tumor.

Dado que las personas con un cromosoma 22 en anillo tienen un mayor riesgo de padecer tumores, se recomiendan revisiones adicionales (que incluyen el examen periódico por parte de un neurólogo pediátrico, revisiones de la audición y exámenes de resonancia magnética del cerebro y la columna vertebral). Estas revisiones se aplican a partir de los 10 a los 12 años. Se llevan a cabo preferentemente en un centro especializado en neurofibromatosis. En los Países Bajos, son los Centros Médicos Universitarios de Nijmegen, Rotterdam y Maastricht.

■ Otras características

Los niños con síndrome de Phelan-McDermid tienen quistes aracnoideos con más frecuencia que los niños sin esta delección. Un quiste aracnoideo es una vejiga de líquido en una de las meninges (la espina bífida). Los quistes pequeños no suelen causar problemas, pero los más grandes pueden ejercer presión sobre el cerebro (Phelan 2008).

En la literatura médica, el examen del cerebro mediante resonancia magnética también encontró otras anomalías: un subdesarrollo del tronco cerebral (36%); anomalías de la sustancia blanca como una mielinización retardada (los nervios tardan más en recubrirse de una capa aislante), desaparición global de la sustancia blanca e hiperintensidades inespecíficas de la sustancia blanca en el 39%; una dilatación de los ventrículos cerebrales en el 32% y quistes (vesículas que contienen líquido) en el cerebro en el 14% (Kolevzon 2014).

Si se ha realizado el diagnóstico del síndrome de Phelan-McDermid, no hay razón para realizar un examen (periódico) de resonancia magnética del cerebro. Una excepción a esto es si hay un cromosoma 22 en anillo, porque esto conlleva un mayor riesgo de tumores.

Además, la glándula tiroidea puede ralentizarse; este es el caso de aproximadamente el 5-6% (Sarasua et al. 2014). La lentitud de la glándula tiroidea puede provocar síntomas inespecíficos (como cambios de comportamiento, fatiga, dificultad para defecar, piel seca y aumento del peso corporal), por lo que a menudo es difícil de reconocer, especialmente en personas con discapacidad intelectual. Por lo tanto, es importante realizar análisis de sangre regulares, al menos una vez al año. El tratamiento con medicamentos suele dar buenos resultados.

Comportamiento en la infancia

La mayoría de los niños con síndrome de Phelan-McDermid son alegres y sociables. También son, como otros niños con problemas de comunicación, vulnerables a la frustración. Los arrebatos emocionales pueden ser un reto para sus cuidadores. Muchos padres afirman que sus hijos responden bien a las técnicas disciplinarias básicas, como ignorar los comportamientos no deseados y recompensar los positivos (por ejemplo, dar abrazos y atención cuando hacen caso/paran). Algunos niños con síndrome de Phelan-McDermid tienen dificultades con los cambios y sus padres consideran que una rutina diaria rígida les ayuda a sentirse seguros y protegidos (Phelan 2008; *Unique*).

Además, algunos niños tienen problemas para procesar los estímulos del mundo exterior. Reaccionan en menor medida al dolor o a los estímulos verbales, pero por otro lado pueden ser hipersensibles (por ejemplo, no les gusta que les toquen) y entrar en pánico ante ruidos o movimientos repentinos (Phelan 2008; *Unique*).

Muchos niños con síndrome de Phelan-McDermid tienen características de comportamiento que también se observan en los trastornos del espectro autista. En la literatura médica, estas características se describen en aproximadamente el 50% al 75% de los niños. La experiencia de *Unique* es que alrededor del 25% de los niños con una deleción 22q13 tienen el diagnóstico de trastorno del espectro autista. Normalmente, los niños no establecen un buen contacto visual, suelen jugar solos, les cuesta interactuar con otros niños y tienen dificultades para reconocer las emociones de los demás. Estas características pueden estar presentes desde la primera infancia, pero a veces el diagnóstico puede tardar en llegar. Sin embargo, un diagnóstico puede ser muy útil para acceder a la ayuda y el apoyo de una familia (Goizet 2000; Phelan 2008; *Unique*).

El estudio *Unique* muestra que alrededor del 75% de los niños con síndrome de Phelan-McDermid realizan movimientos estereotipados y repetitivos o agitan las manos (características que pueden darse en los trastornos del espectro autista). Otra característica del comportamiento es masticar cosas no comestibles. Siguen masticando durante más tiempo que otros niños y también pueden masticar y chupar la ropa, los juguetes y los muebles. Algunos niños tienen una goma para masticar (un tubo de goma que es seguro masticar) o un anillo de dentición. Otras características de comportamiento mencionadas son el rechinar de dientes (en tres cuartas partes de los niños) y en una pequeña minoría el comportamiento agresivo (Phelan 2001a; Phelan 2008; *Unique*). También se presentan características del TDAH con un comportamiento hiperactivo.

"Es una chica feliz. Su comportamiento no causa ningún problema" - 3½ años

"Sabe reírse mucho y le encanta hacer bromas. Cuando está excitado, agita los brazos" - 4 años

"Tiene un gran sentido del humor y una risa muy contagiosa.

"La vida es una alegría para él y aporta mucha alegría. Tiene tendencia a tambalearse mucho y eso puede ser frustrante cuando intentas darle de comer" - 4½ años

"Rechina los dientes. Como resultado, se extrajo un diente: se partió por la mitad. Tiene un temperamento uniforme y es feliz. Actualmente, la pica (comer cosas no comestibles) es su mayor problema. Se come la ropa cuando se aburre"- 4½ años

"Cuando tiene una rabieta, ayuda abrazarle fuerte y cantarle. Le calma" - 5 años

"Es muy sensible al sonido. Puede ser demasiado amistosa con los extraños y no siempre capta bien señales sociales " - 6 años

"Para él, es un buen día cuando todo es predecible y sabe lo que va a pasar" - 6½ años

"Siempre está en movimiento" - 9 años

"Es una niña muy feliz y contenta, pero a veces puede frustrarse mucho y empezar a pegar o a tirarse del pelo" - 9½ años

"Es un chico tranquilo y tímido, pero cuando se excita puede ser muy ruidoso. Le gusta la rutina y puede ponerse ansioso si hay alguna desviación de la misma. Circunstancias inesperadas y lugares concurridos pueden confundirlo" - 11 años

"Su comportamiento es difícil, pero generalmente controlable. Cuando se aburre o cuando no se sigue la rutina, puede explotar" - 12 años

"No tiene ningún problema grave de comportamiento" - 13 años

Comportamiento en la edad adulta

Los trastornos del estado de ánimo son más frecuentes en los adultos con síndrome de Phelan-McDermid. Esto es similar a lo que se observa en el trastorno maníaco-depresivo: un estado de ánimo muy alegre y activo puede alternar con un estado de ánimo sombrío y pasivo. Estos trastornos del estado de ánimo a veces pueden ser graves. La medicación (estabilizadores del estado de ánimo) puede ayudar (Egger et al. 2016).

Tratamiento farmacológico del desarrollo y el comportamiento

Se han realizado pocas investigaciones sobre el tratamiento farmacológico del desarrollo y el comportamiento en el síndrome de Phelan-McDermid.

El Centro de Expertos en el Síndrome de Phelan-McDermid del Centro Médico Universitario de Groningen ha investigado el efecto del tratamiento con spray nasal de insulina en el desarrollo y el comportamiento de los niños con síndrome de Phelan-McDermid. Aunque en algunos niños no se observaron efectos, otros se beneficiaron claramente de este tratamiento. En todo el grupo, se observaron efectos positivos cautelosos en el desarrollo, especialmente en la comunicación y el comportamiento social. En base a esto, el Centro de Experiencia ofrece un tratamiento de prueba con spray nasal de insulina si los padres/representantes legales lo desean y bajo ciertas condiciones. Estas condiciones se enumeran en la guía holandesa para el cuidado de personas con el síndrome de Phelan-McDermid (disponible en línea a través del sitio web https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/ startpage_-_22q13ds_pms.html).

Otro tratamiento mencionado en la literatura es un tratamiento con IGF-1, que significa Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-1. Esta sustancia se inyecta bajo la piel. Se ha investigado muy poco sobre este fármaco para poder decir algo sobre el efecto en el desarrollo y el comportamiento. El tratamiento con IGF-1 no se ofrece en los Países Bajos.

Los problemas psiquiátricos en la edad adulta, incluidos los trastornos del estado de ánimo, suelen requerir tratamiento farmacológico. El ácido valproico (Depakine) y los antipsicóticos atípicos son los fármacos más utilizados. En la actualidad, no hay preferencia por un fármaco o una combinación de fármacos en particular, pero los conocimientos al respecto son todavía limitados. Cuando un trastorno grave del estado de ánimo no responde suficientemente al tratamiento con los medicamentos mencionados anteriormente, puede considerarse el tratamiento con litio. En algunas personas, este tratamiento normaliza el estado de ánimo.

Sueño

Los problemas o alteraciones del sueño son frecuentes, concretamente en más del 50% de los niños de *Unique*. Las cifras sobre la aparición de problemas de sueño varían mucho en la literatura médica, desde el 15% hasta el 88%. Los problemas de sueño notificados incluían tanto la hipersomnia (excesiva somnolencia diurna o prolongación del período de sueño nocturno) como el insomnio (problemas para conciliar el sueño o para mantenerlo). En la experiencia de *Unique*, el insomnio es más común. Los padres indican que los niños tienen dificultades para conciliar el sueño por la noche o se despiertan regularmente durante la noche. Algunos niños parecen necesitar menos horas de sueño que la media. La medicación para dormir fue necesaria en una pequeña minoría de niños (Philippe 2008; *Unique*).

Los problemas de sueño pueden estar relacionados con la sobreexcitación o la frustración. Esto es más frecuente en los niños con síndrome de Phelan-McDermid que padecen un trastorno del espectro autista. Además, los problemas de sueño también pueden deberse a una causa física como el dolor, la apnea del sueño, el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento, los problemas dentales o una infección de los oídos, las vías respiratorias o las vías urinarias. En el caso de la inquietud nocturna, que no se entiende bien, puede ser útil investigar la epilepsia (nocturna). Esto requiere un examen adicional con una película cerebral a través de un centro especializado en epilepsia (como el Kempenhaeghe o el SEIN). El pediatra o el médico para discapacitados psíquicos (AVG) pueden investigar más a fondo las causas de los problemas de sueño y ofrecer asesoramiento y tratamiento. Si los problemas persisten, puede considerarse la derivación a un centro especializado en el sueño (también Kempenhaeghe o SEIN).

"Se despierta 2-3 veces por la noche" - 5 años

"Se levanta regularmente de la cama antes de irse a dormir. Y por la noche también se despierta a menudo y se levanta de la cama. Tenemos que cerrar la puerta de su habitación" - 9 años

"Se acuesta bien, pero necesita dormir poco" - 10½ años

Pubertad y fertilidad

La pubertad suele comenzar a la edad habitual y suele desarrollarse con normalidad. Para una niña de *Unique*, la pubertad empezó muy pronto, a los 6 años. La fertilidad de las personas con síndrome de Phelan-McDermid parece ser normal. La mayoría de las personas con este síndrome no tienen hijos.

Esperanza de vida

En la actualidad, parece que la mayoría de las personas con síndrome de Phelan-McDermid tienen una esperanza de vida normal. No se conocen muchos adultos con síndrome de Phelan-McDermid que tengan más de 50 años en la actualidad, debido a que el diagnóstico no solía hacerse en el pasado.

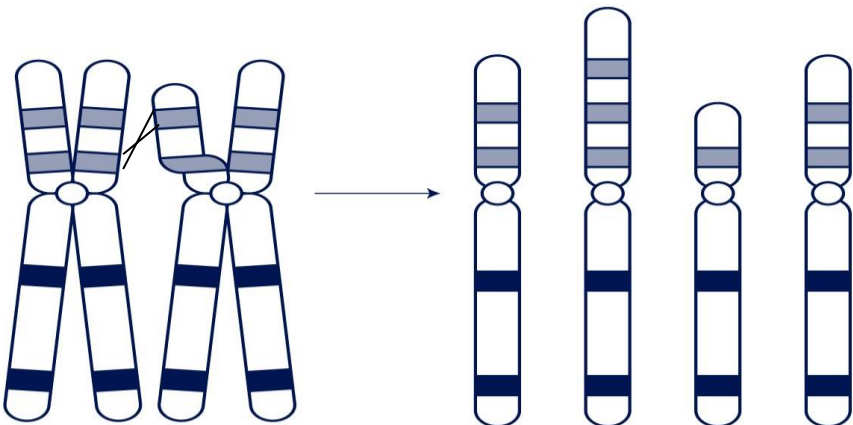
¿Por qué ha ocurrido esto?

A veces, el síndrome de Phelan-McDermid puede tener una causa hereditaria. Las pruebas cromosómicas de los padres pueden dar una respuesta definitiva a esta pregunta. Se utiliza una técnica especial (FISH) que colorea específicamente la región 22q13. Esto es importante porque el trozo de cromosoma 22 que falta puede ser muy pequeño.

En aproximadamente el 80% de las familias parece que ambos padres tienen un patrón cromosómico normal. Los genetistas (genetistas clínicos) dicen entonces que la deleción 22q13 es nueva (de novo, dn). Que esto haya ocurrido es pura coincidencia. La posibilidad de que se repita en cualquier embarazo posterior es entonces muy pequeña.

A veces (en aproximadamente el 10% de las familias) la deleción 22q13 es el resultado de un reordenamiento (translocación) de los cromosomas de uno de los padres. Entonces el trozo de cromosoma 22 se localiza accidentalmente en otro cromosoma. Se trata de una translocación equilibrada, porque se han intercambiado trozos de cromosomas, pero no falta material genético en el progenitor. Por lo tanto, los padres no suelen ser conscientes de ello. Sin embargo, puede haber problemas de fertilidad o para tener hijos. En general, una translocación equilibrada no es rara: ocurre en 1 de cada 500 personas.

Los padres con una translocación equilibrada entre el cromosoma 22 (que contiene la región 22q13) y otro cromosoma tienen un mayor riesgo de volver a tener un hijo con el síndrome de Phelan-McDermid. También puede haber un mayor riesgo de que esto ocurra a los miembros de la familia. Se deben realizar pruebas genéticas específicas para detectar o descartar una translocación (la prueba FISH mencionada anteriormente).



Por último, en aproximadamente el 10% de las familias, la delección del 22q13 es el resultado de un cromosoma 22 en anillo. Un cromosoma 22 en anillo suele surgir por primera vez (de novo) en el niño, pero se han descrito excepciones en las que un progenitor sano también tenía un cromosoma 22 en anillo en una pequeña proporción de las células del cuerpo (incluidos los gametos). Esto se llama una forma de mosaico del cromosoma 22 en anillo. La tasa de recurrencia aumenta en estos casos. La investigación de una forma de mosaico del cromosoma 22 en anillo es posible a través de la derivación al Consultorio de Genética Clínica.

Como padre, no hay nada que pueda hacer o dejar de hacer para evitar una delección 22q13. No hay factores ambientales ni patrones dietéticos que causen cambios cromosómicos. No es culpa de nadie, es simplemente la naturaleza.

¿Puede volver a ocurrir?

La probabilidad de tener otro hijo con el síndrome de Phelan-McDermid viene determinada por los resultados de las pruebas genéticas completas del niño y de los padres (como se ha descrito anteriormente). Los padres pueden pedir información a un genetista clínico sobre las posibilidades en su situación individual. Todos los padres de un niño con síndrome de Phelan-McDermid pueden optar por el diagnóstico prenatal (mediante la prueba de vellosidades coriónicas o la amniocentesis) en cualquier embarazo posterior. Esto no depende de la tasa de recurrencia exacta.

Además, es técnicamente posible llevar a cabo la selección de embriones (diagnóstico genético preimplantacional, DGP) en caso de que la tasa de recurrencia sea claramente mayor. En el DGP se intenta fecundar un óvulo mediante una fecundación en tubo de ensayo. A continuación se selecciona un embrión con un patrón cromosómico normal y se introduce en el útero. Por lo que sabemos, el DGP aún no se ha realizado en los Países Bajos debido al síndrome de Phelan-McDermid. Para más información sobre el DGP, visite www.pgdnederland.nl.

Si los padres prefieren concebir de forma natural, existe la opción de realizar un diagnóstico prenatal al principio del embarazo. Para más información sobre el diagnóstico prenatal, visite www.erfelijkheid.nl/content/vlokkentest para la prueba de vellosidades coriónicas y www.erfelijkheid.nl/content/vruchtwaterpunctie para la amniocentesis.

Organización de la asistencia en los Países Bajos

La mayoría de los niños con síndrome de Phelan-McDermid tienen múltiples cuidadores médicos implicados desde una edad temprana. Además de, por ejemplo, un fisioterapeuta, un logopeda o el médico de cabecera, hay varios especialistas en el hospital, como el pediatra, el genetista clínico, el neurólogo y el especialista en rehabilitación. La directriz nacional para la atención de las personas con síndrome de Phelan-McDermid recomienda que un médico coordinador se encargue de la coordinación de la atención y sea el responsable final (el médico de cabecera). Hasta los 18 años, suele ser un pediatra. A partir de los 18 años, esta función de coordinación se suele transferir al médico de discapacitados psíquicos (AVG). Para cuestiones específicas, por ejemplo sobre problemas de comportamiento o de sueño, también se puede pedir consejo a un AVG antes de los 18 años. En <https://nvavg.nl/zoek-een-polikliniek-op-de-kaart/> se puede encontrar un resumen de la atención de AVG en los Países Bajos.

Además, se recomienda encarecidamente que cualquier persona con el síndrome de Phelan-McDermid sea remitida a un centro especializado en anomalías cromosómicas raras, al menos una vez (véase también el sitio web www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra). El centro de expertos en el síndrome de Phelan-McDermid se encuentra en el UMCG.

Notas

Apoyo e información



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

Hágase miembro de Unique para estar en contacto con otras familias, obtener información y apoyo. Unique depende totalmente de las donaciones y los regalos. Si puede, haga una donación a través de nuestra página web www.rarechromo.org/donate.

Por favor, ayúdenos a ayudarlo.

Fundación del síndrome de Phelan-McDermid y de la delección 22q13
Greenwood Genetic Center, 6 Doctors Drive, Greenville, SC 29605 USA
www.22q13.org



VGnetwerken

VGnetworks www.vgnetwerken.nl
m.vanleeuwen@vgnetwerken.nl



Erfocentrum
www.erfelijkheid.nl
info@erfocentrum.nl



VKGN
www.vkgn.nl
secretariaat@vkgn.org

Clínica cromosómica UMC Groningen

Teléfono (050) 361 72 29

http://www.umcg.nl/NL/UMCG/Afdelingen/Genetica/patienten/poliklinieken_medgen/chromosomepoliclinic/Pages/default.aspx

klin.genetica@umcg.nl

Clínica ambulatoria Rare Radboudumc

<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/Genetica/KlinischeGenetica/Pages/Contact.aspx>

erfelijkheid@umcn.nl

Clínica ambulatoria de dismorfología LUMC

https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/patienten/poliklinieken/dismorfologia_ambulatoria

secretariaat.kg@lumc.nl

Unique enumera los sitios web de otras organizaciones para ayudar a las familias que buscan información. Esto no significa que respaldemos o seamos responsables del contenido de ese sitio web.

Esta información no sustituye al asesoramiento médico personal. La consulta y el asesoramiento de un genetista clínico y un pediatra son esenciales para todo lo relacionado con el diagnóstico, el tratamiento y la salud de su hijo. Todas las familias tienen derecho a ello. La información recogida aquí es la mejor disponible en el momento de la publicación. Ha sido recopilada por *Unique* y su exactitud ha sido comprobada por la Dra. Katy Phelan, del Greenwood Genetic Center, EE.UU. y por el profesor Maj Hulten BSc, PhD, MD, FRCPath, profesor de genética médica, Universidad de Warwick, Reino Unido 2008. 2005 Versión 1 (PM). 2008 Versión 2 (SW).

En la actualización de 2016 participaron la doctora Saskia van der Crabben (genetista clínica), la doctora Marloes Brouns-van Engelen (Erfocentrum), la profesora Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen) y los doctores. Mieke van Leeuwen (VGnetworks), con el agradecimiento de Annet van Betuw (VanBetuwAdvies), Marja de Kinderen (PROK Projectmanagement en trainings), Joyce Schaper (Chromosome Foundation) y Sarah Wynn, BSc(Hons) PhD DIC (Unique).

La profesora Conny van Ravenswaaij-Arts (UMC Groningen), el Dr. Martijn de Groot (UMC Groningen) y la Dra. Anne Dijkema (médico en prácticas para discapacitados mentales) participaron en la actualización en 2020.

Traducción al español:Guillermo Alberto, MD. Centro Nacional de Genética Médica (Argentina).
Copyright © Unique 2020



La traducción al neerlandés de este folleto ha sido posible gracias a la contribución de Fonds NutsOhra, Erfocentrum, VGnetwerken y VKGN.



Grupo de apoyo a los trastornos cromosómicos raros
Registrada en Inglaterra y Gales

Número de caridad 1110661
Número de empresa 5460413