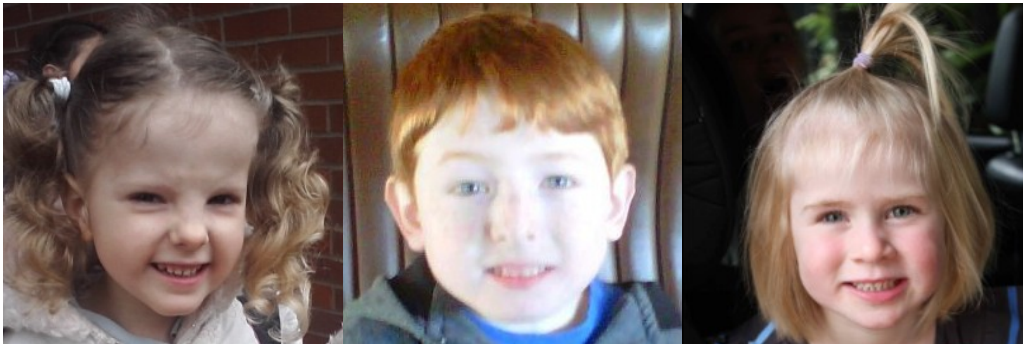
Understanding chromosome disorders

Unique

Síndrome de microdeleción en 2q23.1



rarechromo.org

Fuentes y referencias

La información en esta guía ha sido parcialmente obtenida de artículos médicos publicados. Se señala el nombre del primer autor, autor y la fecha de publicación para permitirles buscar los artículos originales o su resumen en el internet, en PubMed www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). La mayoría de los artículos también los puede obtener en Unique. La información que se presenta en este folleto también se basa en un estudio de los miembros de Unique que se hizo en 2013. Cuando se escribió este folleto informativo, en abril 2013, Unique contaba con 15 miembros (de entre 1 y 13 años de edad) afectados por una microdeleción en 2q23.1 posición.

Síndrome de microdeleción en 2q23.1

Una microdeleción en 2q23.1 es una rara condición genética causada por la ausencia de una diminuta parte en uno de los 46 cromosomas del cuerpo, el cromosoma 2. Para un desarrollo normal, los cromosomas deben contener la cantidad correcta de material –ni más ni menos-. La ausencia de incluso una cantidad pequeñita de material puede alterar el desarrollo.

Conocimientos básicos sobre los cromosomas

Los cromosomas son estructuras que se encuentran en el núcleo de las células del cuerpo humano.
Cada cromosoma contiene miles de genes (los cuales pueden considerarse individualmente como "manuales de instrucciones" -o recetas-), que contienen toda la información genética que dice al cuerpo como desarrollarse, crecer y funcionar. Los cromosomas (y los genes) usualmente vienen en pares, habiendo sido un cromosoma de cada par heredado de cada uno de los padres. Los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas, es decir, un total de 46 cromosomas individuales. De estos 46 cromosomas, dos son los cromosomas sexuales que determinan el género del individuo (hombre o mujer). Las mujeres tiene dos cromosomas X, y los hombres tiene un cromosoma X y uno Y. Los restantes 44 cromosomas están agrupados en 22 pares, numerados del 1 al 22, del más grade al más pequeño. Cada cromosoma tiene un brazo pequeño o corto (p) (mostrado arriba en el diagrama de la página 3) y un brazo (q) (al pie de cromosoma).

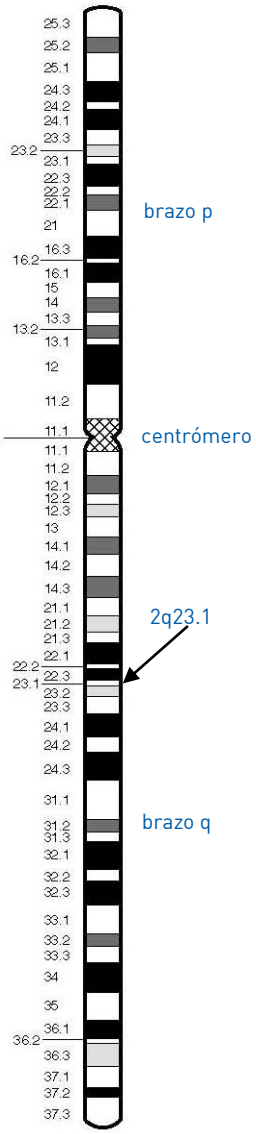
Deleciones cromosómicas.

El espermatozoide del padre y el óvulo de la madre cargan solamente una copia de cada par de cromosomas (22 cromosomas +1 cromosoma sexual). Cuando se juntan forman una única célula que ahora carga o contiene dos copias de cada cromosoma (22 pares de cromosomas + 1 par de cromosomas sexuales). A fin de producir todas las células del cuerpo, esta célula inicial debe hacer muchas copias de sí misma (y de todos los cromosomas y del material genético). Algunas veces, durante la formación del óvulo, del espermatozoide, o durante el complicado proceso de de copia y replicación de esa primera célula, partes de los cromosomas pueden romperse u ordenarse de una forma diferente a la usual. Las personas con una microdeleción en 2q23.1 tienen un cromosoma 2 intacto, pero les falta una parte del brazo largo de la otra copia del cromosoma 2. Por ende, se considera que la mayoría de las dificultades clínicas son probablemente causadas por el hecho de tener una sola copia (en lugar de las habituales dos) de uno o varios genes correspondientes al pedazo faltante. Aún estamos aprendiendo las funciones específicas de los genes

contenidos en esta región. Es importante tener en cuenta que el resto de los genes de cada niño, el ambiente que lo rodea, y su personalidad también confluirán a determinar el futuro desarrollo del niño, las necesidades y los logros en cada caso.

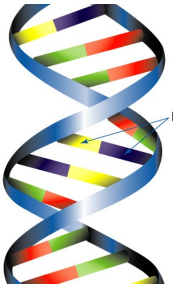
Mirando a 2q23.1

Los cromosomas no pueden verse a simple vista, pero si los tiñes y los magnificas con un microscopio podrás ver que cada uno contiene un patrón distintivo de bandas claras y oscuras. Puedes ver estas bandas en el diagrama a la derecha del brazo largo del cromosoma 2. La banda 2q23.1 contiene alrededor de 1.2 millón de pares de bases. Esto suena a mucho pero es en realidad bastante pequeño y representa apenas el 0.04 por ciento del ADN de cada célula y sólo).5% del ADN del cromosoma 2. Las uniónes entre los pares de bases de las dos cadenas del ADN forman los peldaños en su estructura de tipo escalera. Incluso si magnificas los cromosomas tanto como resulta posible, a cerca de 850 veces su tamaño natural, un cromosoma 2 con la microdeleción en q23.1 luce normal.



Se dice que a quien le falta material genético en un cromosoma tiene una deleción, pero cuando la cantidad faltante es tan pequeña que no se puede ver incluso bajo un microscopio de alta potencia, se denomina microdeleción. La microdeleción 2q23.1 sólo puede detectarse mediante el empleo de tecnología molecular o ADN, en particular, una técnica que utiliza microarrays (array-CGH), que muestra las ganancias y pérdidas de pequeñas cantidades de ADN de todo el genoma y que permite demostrar si determinado gen/ genes están presentes o no. Un gen, el *MBD5*, ha sido señalado como posible responsable de la mayoría, si no todas, de las características del síndrome de microdeleción 2q23.1 (ver Investigaciones con 2q23.1 en la página 17). Esta guía incluye descripciones de las personas que tienen una microdeleción 2q23.1, así como de aquellas que tienen una mutación o deleción del gen *MBD5*.

Su genetista podrá informarle sobre los puntos en que el



1 par de bases = pb
1000 pares de bases = 1kb
1.000.000 pares de bases = 1Mb

cromosoma se ha roto en su hijo. Con una microdeleción 2q23.1, es probable que los resultados se asemejen al siguiente ejemplo:

arr[hg19] 2q23.1(148,867,234-149,172,531)x1

arr — El análisis fue realizado usando Hibridación Genómica Comparativa (array CGH)

hg19 — Genoma Humano version 19. Este genoma se usa como AND de referencia para enumerar los pares de bases. A medida que se va teniendo más información sobre el genoma humano, se van construyendo nuevas versiones y se ajusta la numeración de los pares de bases.

2q23.1 — El cromosoma implicado es el 2 y la deleción está en la banda q23.1.

148,867,234-149,172,531 — Los pares de bases entre las posiciones 148,867,234 and 149,172,531 se han perdido (deleción). La diferencia entre la cifra mayor y la menor (149,172,531 -148,867,234) indica el número de pares de bases que se han perdido. En este caso, 305,297 ; 0.305Mb o 305Kb.

x1 — Significa que sólo se ha perdido una copia de estos pares de bases, no las dos (una copia en cada uno de los cromosomas que forman el par).

Síndrome de la microdeleción 2q23.1

La primera descripción publicada de una persona con una microdeleción 2q23.1 fue en 2009. Desde entonces se han descrito cerca de 100 casos en la literatura médica mundial. Cuando un conjunto particular de características de desarrollo se da en un patrón reconocible y consistente en un número suficiente de personas y como consecuencia de una causa única, la condición se denomina síndrome. Las características de una microdeleción 2q23.1 se producen de esta manera, por lo que el trastorno se conoce a menudo como el síndrome de microdeleción 2q23.1. La deleción se produce con la misma frecuencia en niños y niñas (Waggenstaller 2007; Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Chung 2011; Noh 2012, Chung 2012; Bonete 2013, Hodge 2013).

¿Cuánto sabemos?

Al comparar los diferentes niños y adultos con microdeleciones 2q23.1 observamos que, en términos generales, los efectos parecen ser muy similares. Esta guía de información le indica lo que se sabe sobre dichos efectos. Comparar los resultados del ARRAY de su hijo con los demás, tanto en la literatura médica como dentro de Unique, puede ayudarlo a construir una imagen general de lo que puede esperar. Aún así habrá diferencias, a veces muy marcadas, entre su hijo y otros con un ARRAY aparentemente similar. Es muy importante ver a su hijo como un individuo y no hacer comparaciones directas con otras personas con los mismos resultados de la prueba de cromosomas. Después de todo, cada uno de nosotros es único.

Características más comunes

Cada persona con una microdeleción 2q23.1 es única y por lo tanto tendrá diferentes desafíos médicos y de desarrollo. Por lo demás, ninguna persona presentará la totalidad de las características listadas en esta guía. Sin embargo, se han detectado una serie de características comunes:

- Los niños son propensos a necesitar ayuda con el aprendizaje, variando en cada caso la cantidad de ayuda que resultará necesaria.

- Convulsiones
- Retraso en el habla y en el lenguaje
- Dificultades conductuales tales como trastornos del espectro autista o de hiperactividad con déficit de atención.
- Alteraciones del sueño.
- Baja estatura.

¿Cuál es el pronóstico?

Aunque no podemos estar seguros, no parece haber razones para que las personas sanas no puedan disfrutar de una vida normal. Sin embargo, en su literatura médica, se han descrito tres casos de regresión entre más de cien personas. Un sujeto de 44 años de edad, experimentó una regresión en la conducta la cual se manifestó por un aumento significativo de autopellizcos y de otras actividades obsesivo- compulsivas. Una niña de 4 años de edad, caminaba de forma independiente a los 28 meses, pero a los 4 años había perdido parte de su vocabulario y la capacidad de caminar, manteniéndose de pie sólo con apoyo. Un niño de 6 años de edad, presentó progresivamente dificultades en sus habilidades motoras finas y en el equilibrio, un deterioro del comportamiento y la pérdida de la capacidad para dibujar líneas y círculos (Chung 2011; Noh 2012, Hodge 2013).

Lamentablemente, una mujer que desarrolló convulsiones a la edad de 9 meses murió a los 26 años a causa de las mismas.

Embarazo y parto

Muchos de los embarazos no fueron complicados, y los bebés nacieron en o cerca de la fecha prevista de parto.

Muchas madres (13/22) con bebés con una microdeleción 2q23.1 tuvieron un embarazo sin problemas, un parto normal, y sólo descubrieron que su bebé se encontraba afectado después del nacimiento. Sin embargo, se han descrito complicaciones del embarazo en madres que dieron a luz a bebés con una microdeleción 2q23.1. Dos bebés nacieron mediante cesárea de emergencia a las 35 y 36 semanas, uno debido a un desprendimiento de la placenta (la placenta se separa de la pared del útero antes del nacimiento) a las 30 semanas y el otro debido a la pre-eclampsia (una aumento repentino de la presión arterial y la presencia de un exceso de proteína en la orina. Si no se trata, la pre-eclampsia puede tener complicaciones graves para la madre y el bebé). Se registraron dos casos de bebés con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Este es un término usado para describir a los bebés cuyo crecimiento en el útero ha disminuido, resultando en bebés más pequeños de lo esperado para las semanas de embarazo. En uno de los casos esto llevó a la inducción del parto en la semana 36. El otro bebé con RCIU fue diagnosticado con reflujo renal durante una ecografía, ello junto con la pre-eclampsia de su madre, llevo a que se indujera el parto en la semana 32. Una madre estuvo muy enferma durante su embarazo debido a la enfermedad celíaca no diagnosticada (intolerancia al gluten). Otra madre tenía poca cantidad de líquido amniótico y la presión arterial alta. El trabajo de parto se inició prematuramente a las 28 semanas por lo cual se le indicó reposo en cama. Un bebé presentó menos movimiento

fetal en el útero de lo esperado. A un bebé registrado en Unique se le detectó en la ecografía de la semana 20 el riñón derecho agrandado. El bebé nació a las 38 semanas por cesárea debido a la alta presión sanguínea de la madre (Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Noh 2011; Bonete 2013; Unique).

Los primeros signos y la edad al momento del diagnóstico

Para muchos niños los primeros síntomas del síndrome de microdeleción 2q23.1 fueron los retrasos en alcanzar los hitos del desarrollo, tales como sentarse, moverse, o retrasos en el habla o en el crecimiento. Otros fueron diagnosticados debido a problemas de aprendizaje o de conducta.
Algunos niños fueron primero testeados para otros síndromes que presentan síntomas o características similares a las de la deleción, como los síndromes de Angelman, Rett y / o Smith-Magenis, los cuales son bien conocidos por sus características específicas de comportamiento (van Bon 2010; Unique).
La edad de diagnóstico varía lo cual es ilustrado por el caso de un bebé diagnosticado a los 6 meses y caso de un hombre, descrito en la literatura médica, diagnosticado a la edad de 44 años (Hodge 2013; Unique).

Alimentación y crecimiento

La alimentación y el crecimiento en los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1 pueden verse afectados.

Alrededor de la mitad de las personas con síndrome de microdeleción 2q23.1 tienen restricción de crecimiento y / o baja estatura. La mayoría de los pesos de nacimiento registrados en Unique estan dentro del rango normal, con un promedio de 3,28 kg (7 libras 4 oz), lo que sugiere que para la mayoría, el retraso en el crecimiento no se inicia antes del nacimiento. Sin embargo, cuatro de cada 26 bebés en la literatura y los miembros de Unique tuvieron bajo peso al nacer a término (menos de 2,6 kilos). Otros cuatro niños nacieron antes de término (antes de las 36 semanas) (Jaillard 2009, Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011; Talkowski 2012; Bonete 2013, Hodge 2013; Unique).

Rango de peso de nacimiento (a término o cerca del término):
1.134 kg (2 libras 8 oz) a 4,3 kg (9 libras 8 oz)

Después del nacimiento, los bebés afectados por el síndrome de microdeleción 2q23.1 tienden a crecer más lentamente que sus pares y hay una pequeña minoría que se describen con "falta de crecimiento". Este término se utiliza para describir un bebé que tiene poco aumento de peso y falta de crecimiento físico durante un período de tiempo.

La alimentación en estos bebés también puede ser un problema. La hipotonía (baja tonicidad muscular), que es común en los bebés con síndrome de microdeleción 2q23.1, puede dar lugar a dificultades para succionar y tragar, y / o prenderse al pecho. Los bebés con paladar alto también pueden presentar dificultades para la succión y la deglución. La flaccidez general puede también afectar al tubo digestivo, contribuyendo al a presencia de reflujo gastro-esofágico (en el que se alimenta de regreso fácilmente el paso de alimentos). En general, este problema puede controlarse alimentando al bebé lentamente, colocándolo en posición semi-vertical para la alimentación, y si fuera necesario, elevando la cabecera de la cama para dormir. Si estas medidas no fueran suficientes para controlar el reflujo, pueden prescribirse espesadores de alimentos y medicamentos que inhiban el ácido gástrico. En algunos bebés puede resultar conveniente realizar una cirugía antirreflujo o fundoplicatura, una intervención quirúrgica para mejorar la acción de la válvula entre el estómago y el esófago (Jaillard 2009, Chung 2010; van Bon 2010, Williams 2010; Motobayashi 2011; Talkowski 2012; Bonete 2013, Hodge 2013; Unique).

Obesidad asociada a la hiperfagia (aumento del apetito) se ha descrito en una cuarta parte de los casos publicados en la literatura médica, pero no se ha descrito en ningún miembro de Unique (van Bon 2010; Talkowski 2012, Hodge 2013; Shichiji 2013; Unique).

> **“** No se alimenta sola, ni siquiera es capaz de picar algo para comerlo. Ella cierra la boca incluso frente a un puré de plátano y no come ni galletitas ni similares **”** - 18 meses

Las habilidades motoras (sentarse, moverse, caminar)

Los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1 suelen presentar retrasos para aprender a sentarse y caminar.

Casi todas las personas cuyos hitos del desarrollo han sido registrados presentan retrasos en alcanzarlos, lo que significa que les puede tomar un poco más de tiempo rolar, sentarse, gatear y caminar. Según la información disponible, dominan la rolada entre los 3 y 15 meses (con un promedio de 8 meses), se sientan sin ayuda entre los 8 meses y dos años (con un promedio de 1 año); gatean entre los 10 meses y los 4 años (a un promedio de 19 meses) y caminan entre 1 año y 5 años (un promedio de 2 años y 4 meses). La literatura médica notificó el caso de un niño de 10 años de edad capaz de soportar su peso independientemente por periodos cortos de tiempo, pero no de caminar (Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011; Noh 2011; Talkowski 2012; Bonete 2013, Hodge 2013; Unique).

La hipotonía es una de las causas de la demora en la movilidad en niños con una microdeleción 2q23.1 (30/42). Esto hace que el niño o el bebé se sienta fláccido. Por lo general la hipotonía mejora y puede incluso desaparecer con fisioterapia y ejercicios (Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Noh 2011; Talkowski 2012; Bonete 2013, Hodge 2013; Unique).

Algunas personas con síndrome de microdeleción 2q23.1 tienen marcha atáxica (inestabilidad o falta de coordinación) o marcha inusual y dificultades con el equilibrio, por lo cual pueden ser descritas como torpes (Jaillard 2009, Chung 2010; van Bon 2010; Noh 2011; Talkowski 2012; Bonete 2013, Hodge 2013; Unique).

❝ No rueda para obtener un objeto. No puede llegar a una posición de sentada sola. Puede permanecer sentada durante unos minutos y luego se cae. Le encanta jugar con los bloques ❞ - 16 meses

❝ Posee poco equilibrio. Gateó a los 14 meses y aplaudió a los 15 meses y medio. Por el momento adquiere las habilidades motoras gruesas y finas, pero siempre al final del rango normal de edad. Le gusta ponerse de pie con ayuda de los muebles. Todavía no camina, pero da pasos laterales mientras se aferra a los muebles ❞- 18 meses

❝ Camina y se escabulle, va a una clase de gimnasia preescolar. Tiene problemas con la coordinación y es torpe ❞- 4 años

❝ Corre, camina, trepa. Le encanta jugar en el parque – hamacarse y trepar son los favoritos ❞- 5 años y medio

❝ Se sienta, camina, sube escaleras, no puede saltar (empuja un pie en una suerte de salto), está en constante movimiento. Le encanta trepar y correr ❞- 5 años y medio

❝ Parece fuera de balance, es lento y se cansa. Para subir las escaleras necesita sostenerse de una baranda. Le gusta la zona de juegos, pero sobre todo para observar ❞- 7 años.

❝ Usa aparatos ortopédicos y está bien con el movimiento físico, pero puede ser torpe. Puede sentarse, caminar, subir y bajar escaleras lentamente. Puede saltar. Caminó tarde, a los 3 años y utilizó un andador durante varios meses antes de caminar de forma independiente. La terapia física y ocupacional que recibe han hecho una gran diferencia en sus habilidades y para su calidad de vida. Todavía usa aparatos ortopédicos y es probable que los use para el resto de su vida ❞- 9 años.

Habilidades motoras finas y cuidado personal

Las habilidades motoras finas pueden verse afectadas en niños con síndrome de microdeleción 2q23.1.

La hipotonía puede afectar también la motricidad fina en los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1, tomándoles más tiempo para alcanzar y agarrar los juguetes y sostener un biberón o una taza. Esto puede dar lugar a retrasos para la auto-alimentación, vestirse (las cremalleras y los botones pueden ser especialmente problemáticos) y hasta para tomar un lápiz para escribir o dibujar. Pueden ayudar los cubiertos de mangos gruesos, las tazas con asas y cortar la comida. Para los niños que tienen problemas para mantener y controlar un instrumento de escritura, el dominio de una computadora de pantalla táctil o el teclado puede resultarles más sencillo. Un niño de 4 años de edad, es capaz de garabatear y colocar dos cubos para formar una torre, pero no es capaz de ponerse la ropa por sí mismo. Dos niños de 7 añosson capaces de vestirse y alimentarse por sí mismos (Chung 2010; von Bon 2010; Noh 2011; Unique). El control de esfínteres también puede verse afectado. Un niño de 7 años de edad, dominó la vejiga y el control de los intestinos a los 6 años. Un niño de 9 años de edad, controla la vejiga pero no ha aprendido del todo el control intestinal. En otros casos, un niño de 5 años y otro de 7 años de edad, usan pañales durante el día y la noche. Un niño de 4 años de edad, va al baño durante el día, pero usa pañal durante la noche (van Bon 2010; Unique).

❝ Comenzó a sostener el biberón a los 14 meses, pero todavía se cansa con facilidad y hay que ayudarla sobre la mitad de la toma. Puede sacudir un sonajero, pero se le cae con facilidad ❞- 16 meses

❝ Sostuvo sus juguetes a los 10 meses y el biberón a los 13 meses ❞ - 18 meses

❝ Le resulta difícil controlar la fuerza y utiliza toda la mano. Nosotros le ayudamos a través del juego, por ejemplo, rompecabezas y Playdoh™ ❞- 4 años

❝ Sus habilidades motoras finas están muy retrasadas y equivalen a las de un niño de 18 meses a 2 años y medio de edad. Tiene terapia ocupacional, terapia de alimentación y utiliza mangos más grandes en los cubiertos. Todavía está en pañales y necesita ayuda el 98% del tiempo. La única cosa que hace por si misma es ponerse las zapatillas ❞ - 5 años y medio

❝ Utiliza principalmente el agarre por arrastre y no gira la cuchara así que es un comedor sucio. Todavía usa pañales de día y de noche. Puede cepillarse los dientes y lavarse, pero no correctamente. Puede desvestirse fácilmente pero necesita ayuda para vestirse ❞ - 5 años y medio

❝ Le cuesta mucho el uso de utensilios y tijeras, y tiembla cuando sostiene una taza. Cuando sostiene algo sus muñecas se ven débiles y sus manos muestran dificultades para sostener los objetos. Asiste a terapia física y ocupacional ❞ - 7 años.

❝ Le cuesta mucho escribir. Su letra resulta ilegible. El bajo tono muscular le hace muy difícil escribir, lo que convierte a las tareas escolares en todo un desafío. Comenzó a usar una computadora llamada Alphasmart en 1er grado y ha resultado útil. Puede vestirse a sí mismo, pero muy lentamente ❞ - 9 años.

Aprendizaje

Los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1 a menudo tienen problemas de aprendizaje (intelectual).

Todos los niños descritos presentan un problema de aprendizaje que puede ir de moderado a severo. De las 16 personas cuyo nivel de dificultad de aprendizaje conocido, una fue descrita con un nivel leve de dificultad, dos con dificultades de aprendizaje descritas entre leves y moderadas, cuatro con discapacidad moderada de aprendizaje, dos con discapacidad de aprendizaje de moderada a grave y cinco con problemas de aprendizaje graves. Otros dos niños fueron descritos con dificultades de aprendizaje significativas. Algunos de los niños son hiperactivos o se distraen fácilmente

y se les describe con una capacidad de concentración pobre, lo cual puede tornar al aprendizaje en un gran desafío (véase la página 12 Comportamiento). Es probable que los niños con dificultades en el aprendizaje necesiten algún tipo de apoyo y muchos de ellos se beneficien con la asistencia a una escuela de educación especial (Waggenstaller 2007; van Bon 2010; Talkowski 2012; Bonete 2013, Hodge 2013; Unique).

“ Tiene una discapacidad de aprendizaje moderada y conocimientos equivalentes a un niño de 2 - o 3 años de edad. Sus puntos fuertes son su personalidad feliz y cariñosa y su capacidad para hacer rompecabezas (puzles). Puede garabatear y dibujar círculos. Es hiperactivo y se distrae en un entorno ruidoso **”** - 4 años

“ Tiene un grado de dificultad en el aprendizaje de moderado a grave y aprende mejor con música o mediante repetición **”** - 5 años y medio

“ Tiene una discapacidad en el aprendizaje de moderada a grave. Está dos o tres años retrasado en todas las categorías. Sus puntos fuertes son la memoria, la música, su personalidad y sentido del humor. Es muy curioso acerca de todo y muy inteligente **”** - 5 años y medio

“ Tiene una discapacidad de aprendizaje grave. Va a una escuela común, pero en un programa de necesidades especiales con aulas y maestros que son para niños con necesidades especiales **”** - 7 años

“ Le encanta leer, pero lucha con las matemáticas y la comprensión del concepto de los números. Está avanzando, pero a un ritmo más lento que otros niños. Pasó por el programa de pre-kinder dos veces por lo que es actualmente un año mayor que sus compañeros de clase. Cuando repita el segundo grado el año que viene va a ser dos años mayor que sus compañeros de clase. Espero eso sea lo que lo que necesita para sortear sus problemas académicos **”** - 9 años.

Habla y comunicación

El retraso del habla y del lenguaje es común en los niños con una microdeleción 2q23.1. En la mayoría de los niños (37/54), se ha observado un retraso en el habla y el desarrollo del lenguaje, pero no se sabe si el retraso está en consonancia con la capacidad cognitiva del niño. El habla es variable en el síndrome de microdeleción 2q23.1, con algunos niños que hablan con frases cortas, y otros que son no verbales. La mayoría de los niños logran entender un lenguaje sencillo y / o pictogramas, pero tienen dificultades con el lenguaje expresivo (el habla). Dos niños de 3 ½ años de edad solo usan una palabra, uno de 5 años de edad, usa varias palabras pero no oraciones, uno de 7 años de edad, habla en dos o tres frases y reconoce pictogramas. Otro de 7 años de edad usa más de 100 señas, pronuncia 15 palabras y ya a los 3 años y medio podía seguir instrucciones simples, y a los 5 años usaba 4 o 5 frases. Un niño de 9 años de edad, pronunció sus primeras palabras a los 12 meses, logró poner dos palabras juntas a los 2 años y medio, pero no dominó oraciones hasta los 7 años. Un niño de 10 años de edad, tenía una comprensión razonable del lenguaje sencillo pero el habla limitada a los 5 años y, ya a los 10 años es hablador, principalmente utilizando palabras sencillas y frases de 2 a 3 palabras. Un niño de 10 años de edad, habla en oraciones simples y otro de 10 años de edad, usaba 50 palabras a los dos años y 11 meses, empezó a juntar palabras a los 9 años, pero, a los 10 años, su discurso es claro, aunque continúa aprendiendo nuevas palabras y puede seguir instrucciones simples. Un niño de 13 años de edad, tiene una voz ronca y usa un mínimo de palabras. Dos niñas tuvieron regresión de las habilidades lingüísticas: una niña de 4 años de edad que seguía terapia del habla, utilizaba frases de dos palabras a los 30 meses, pero perdió el vocabulario a la edad de 4. Ahora, es capaz de señalar partes del cuerpo e imágenes lo cual la coloca en un nivel de 2 años de edad. Es interactiva y capaz de cumplir órdenes sencillas. Otra niña de 4 años, dijo sus primeras palabras a los 13 meses, pero entre los 24 y 30 meses tuvo una regresión de las habilidades lingüísticas. Sin embargo, cuatro niños de 10 años de edad y un adulto no tenían habla. Uno de los niños de 10 años se comunica con imágenes y puede entender algunas frases (Jaillard 2009, Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011 ; Noh 2011; Talkowski 2011: Capo 2013, Hodge 2013; Unique).

“ Con16 meses no pronuncia ninguna palabra. Entiende las señas, pero no puede reproducirlas ” - 16 meses

“ Quiere que le hagan upa y se arrastra a nuestros brazos o nos tira los brazos para que la alcemos. Golpea el ordenador si quiere ver un video allí en lugar de en el IPAD o en la TV. El resto de su comunicación es como la de un bebé: llora o se queja y así sabemos que debemos cambiarle el pañal o darle algo de comer ” - 18 meses

“ Dice 4 o 5 frases, necesita trabajar en su pronunciación y en la estructura de las oraciones. Hizo grandes cambios a partit de los 3 ½ años. Ha asistido a terapia del habla, utiliza Makaton para señas visuales y el curso "More tan words". Tanto el iPad como el ordenador han resultado muy útiles, una buena aplicación es 'Busy Beaver ” - 4 años

“ Emplea algunas señas, algunas palabras y sonidos vocales. Dominó sus primeras señales a los 20 meses y las primeras palabras cuando tenía 31 meses.

Principalmente utiliza una sola palabra, pero tiene algunas frases de dos palabras ” - 5 años y medio

“ Ha utilizado palabras desde los 2 años y arma oraciones de 5-6 palabras si está tratando de transmitir algo que él quiere. Responde a preguntas con frases de 2 o 3 palabras. Necesita trabajar en la articulación y enunciación. Utiliza el sistema de comunicación por intercambio de imágenes (PECS), las señas, el Programa Hanen ® (lo recomiendo encarecidamente para 2q padres) y la estimulación temprana del habla ” - 5 años y medio

“ La palabras que usa van y vienen. Solía decir palabras cuando era pequeña que ya no dice. En la escuela ha practicado la comunicación con imágenes y el sistema PEC durante los últimos cuatro años. Le encanta el iPad y hemos cargado imágenes pero aún no ha comprendido el concepto de utilizarlas para comunicarse ” - 7 años

“ Habla y tiene un vocabulario amplio, pero puede apresurar muchas palabras juntas resultando muy difícil comprenderlo. Ha asistido a terapia del habla desde los 2 años, lo cual le ha ayudado con la pronunciación, la velocidad del habla y la comprensión de los significados de las palabras, todo lo cual le resulta muy difícil. Comenzó a hacer señas cuando tenía un año y comenzó a hablar después de los 3 años de edad ” - 9 años

Comportamiento

Algunos niños con síndrome de microdeleción 2q23.1 presentan problemas de conducta similares al trastorno del espectro autista o al trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1 son a menudo descritos como felices, de personalidad activa y social, con un buen sentido del humor. Sin embargo, un número significativo de niños - aunque no todos - muestran un patrón similar de problemas de conducta.
De 94 niños cuyo comportamiento ha sido descrito, 67 han sido descritos con trastorno del espectro autista (ASD) o que muestran rasgos de autistas y 27 con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Se describen comportamientos repetitivos estereotipados (por ejemplo, los movimientos repetitivos de la mano o el aleteo), también se describen como usuales los comportamientos auto estimulantes (como rechinar los dientes y la masticación de las manos y materiales) (van Bon 2010; Talkowski 2011, Hodge 2013; Unique).

Terapia sensorial

En varios casos se ha señalado la presencia de ansiedad y algunos ninios presentan rasgos obsesivo-compulsivos de apego a las rutinas. Algunos niños son agresivos y varios presentan conductas autolesivas (incluyendo pellizcarse la

piel o los ojos) y un buen número de niños han sido descrito como presentando un alto umbral de dolor (Jaillard 2009, Chung 2010; van Bon 2010, Hodge 2013; Unique). Alrededor del 20 por ciento de las personas con síndrome de microdeleción 2q23.1 tiene una risa fácilmente provocada y a menudo inapropiada (van Bon 2010; Talkowski 2011, Hodge 2013; Unique).

Se sugiere que el comportamiento puede empeorar en los períodos de aumento de la actividad convulsiva. El comportamiento de un niño mejoró notablemente después de comenzar una dieta sin gluten y sin leche (van Bon 2010).

“ Le encanta jugar en el agua. Rie a carcajadas! En general se muestra feliz, pero cuando está en lugares nuevos se pone ansiosa, especialmente si las personas tratan de interactuar con ella. Ama a los niños, pero tiene miedo de los adultos **”** - 16 meses

“ Es en general feliz y saludable. No tiene conductas desafiantes a menos que tenga un resfriado o algo que la incomode en cuyo caso simplemente no se muestra feliz **”** - 18 meses

“ Le encanta la TV, el ordenador, el iPad, los rompecabezas, las muñecas, la música, jugar con los niños mayores y los juegos. Tiene rabietas cuando no consigue lo que quiere. Se torna hiperactiva cuando la llevamos a un lugar público o ruidoso, y se escapa –no entiende los límites y no podemos confiar en su comportamiento cuando está en público-. Manejamos su comportamiento siendo firmes y consistentes. Cuando se excita se muerde sus manos **”** - 4 años

“ Le encanta ir al parque, escuchar música (para niños y clásica), ver películas en DVD, armar rompecabezas, mirar libros, ir a la iglesia, ir a la biblioteca y jugar con las hermanas, primos y mascotas de vecinos. Tiene rabietas masivas cuando se elimina un elemento de preferencia. También arroja cosas. Es muy simpática. No se la puede dejar sola, nunca, porque ella puede meterse en cosas, dejar entrar a extraños en la casa, salir a la calle y trepar a lugares. Se pone ansiosa durante la noche y en situaciones nuevas **”** - 5 años y medio

“ Es muy cariñoso y alegre. Es hiperactivo e inquieto por la noche (resiste el sueño). Ama la TV, la música y el baile, que le lean, las computadoras y el iPad, trepar y correr. Tiene mucho paralelo con otros niños y le encanta hablar y decir "hola" a la gente. No demuestra ansiedad por separación. Él no inicia el juego, pero responde si un niño lo invita. No es bueno en el manejo del espacio personal y en los límites, se acerca demasiado para la comodidad de los niños típicos de su edad **”** - 5 años y medio.

“ Le gustan los libros y le encanta que lo paseen en el cochecito. Le gusta andar en auto. Le gustan los caballos, los perros y los gatos. Se comporta muy diferente en casa y en la escuela. En la escuela no ven esa parte de su personalidad pero en casa es agresivo, hace berrinches, pega patadas, golpes, tirones de pelo, gritos, tira su comida, y arroja todo cuando se siente frustrado **”** - 7 años.

❝ Le encanta jugar en la computadora y con juegos de video. Ama los deportes de todo tipo y mira ESPN sin parar. Es muy feliz y alegre. Puede ser considerado y cariñoso. Tiene comportamientos autísticos como el aleteo de las manos, y se muerde su mano hasta que sangra. Le encanta la rutina y se asusta si se la modifica. Se enfurece cuando se le pide que apague la computadora o el televisor. Estamos trabajando para que no colapse con los límites explicándole que así podrá seguir disfrutando de los privilegios. Es muy ansioso y necesita que constantemente lo tranquilicen explicándole que está todo bien ❞ - 9 años

El sueño

Los problemas del sueño parecen ser comunes en los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1.
El problema más común es múltiples despertares nocturnos, en algunos casos incluso de terrores nocturnos. Otros niños tienen dificultades para quedarse dormidos. Algunos niños toman melatonina para ayudar con los problemas del sueño (Jaillard 2009; van Bon 2010; Talkowski 2011, Hodge 2013).

❝ Se va a dormir bien, pero por lo general se despierta alrededor de la 1 de la madrugada y se queda despierto hasta las 4 o 5 tres o cuatro noches por semana. Mi solución es hacer una sesión de terapia de estimulación física en nuestra sala de estar y cansarla. Luego le doy un baño o una ducha caliente. Así está lista para dormir en dos horas en lugar de tres o cuatro ❞ - 16 meses.

❝ Tiene el sueño irregular, tanto en las siestas como por la noche. Recientemente las noches han mejorado pero durante el día es muy variable, bueno algunos días y nulo otros. Ahora duerme toda la noche casi todas las noches ❞ - 18 meses.

❝ No logra dormirse, pero una vez que lo consigue suele dormir toda la noche. Si duerme durante el día, es aún más difícil a pesar de que lucha por no dormir siesta durante el día. La melatonina realmente le ayuda, pero la entorpece y cansa al día siguiente ❞ - 4 años.

❝ Tenía apnea del sueño, pero una vez que se le quitaron las amígdalas y las adenoides sus patrones de sueño mejoraron. Ha tenido irritaciones dolorosas por el pañal, lo que la despierta. Le cuesta irse a dormir pero leerle y poner música clásica ayudan ❞ - 5 años y medio.

❝ La melatonina ha sido fundamental para lograr que concilie el sueño ❞ - 5 años y medio.

❝ Tiene apnea del sueño y le han removido amígdalas y adenoides. Trato de

establecer una rutina que le ayude a darse cuenta de que es hora de dormir ” - 7 años.

“ Tiene una gran cantidad de trastornos del sueño y se despierta con frecuencia durante la noche. Tiene que dormir con alguien más. Él puede dormir solo, pero se despierta aterrorizado si no hay nadie con él ” - 9 años.

Apariencia

La apariencia facial

Los niños con síndrome de 2q23.1microdeletion suelen tener una sutil apariencia facial característica.

Muchos niños tienen una cabeza pequeña (microcefalia). Los genetistas entrenados para observar características inusuales pueden notar características tales como cejas gruesas o arqueadas o uniceja (abundante pelo entre las cejas por lo que parecen formar una larga ceja), una nariz prominente o una pequeña nariz bulbosa, un mentón pequeño, dientes muy espaciados y el labio superior delgado con comisuras de la boca hacia abajo (van Bon 2010; Talkowski 2012; Unique).

El hirsutismo

Se ha descrito hirsutismo (exceso de vello corporal) en una de cada siete personas descritas en la literatura médica y en un solo miembro de Unique (van Bon 2010; Talkowski 2012, Hodge 2013; Unique).

Las manos y los pies

Las anomalías en manos y pies parecen ser comunes en las personas con síndrome de microdeleción 2q23.1, e incluyen manos pequeñas con dedos cortos y / o pequeños pies con dedos cortos, meñique curvado (quinto dedo clinodactilia), quinto dedo o dedo del pie corto, pies planos y una brecha sandalia (mayor distancia entre el dedo gordo y el segundo dedo del pie). En general, el patrón de anomalías menores en manos y pies es variable (Talkowski 2013, Hodge 2013; Unique).

Problemas de salud

Las convulsiones o patrones anormales en los electroencephalogramas (EEG)

Los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1 tienen un mayor riesgo de convulsiones.

La mayoría de los niños con una microdeleción 2q23.1 tienen convulsiones. La edad de inicio de las crisis es variable: desde los primeros días tras el nacimiento hasta los 12 años. Los tipos de convulsiones también son variadas y se han notificado convulsiones que no pudieron ser controladas con medicación. Un niño tenía epilepsia de pequeño pero logró superarla a la edad de 10 años. Un niño de 4 años de edad dejo de tener convulsiones tras seguir una dieta cetogénica (dieta con un alto contenido de grasa, proteína adecuada, y baja en carbohidratos) (Jaillard 2009, Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Noh 2011; Motobayashi 2012; Talkowski 2012; Bonete 2013; Hodge 2013; Unique).

Estreñimiento

El estreñimiento parece ser común en los niños con síndrome de microdeleción 2q23.1.

Cambios en la dieta y / o medicamentos pueden ayudar a controlar el problema (Jaillard 2009; van Bon 2010; Talkowski 2012, Hodge 2013; Unique).

La laxitud articular

En algunos de laxitud articular (flojedad o inestabilidad, también llamada hiperlaxitud articular) han sido notificados (van Bon 2010; Talkowski 2012, Hodge 2013; Unique).

Espina

En la literatura médica se han descrito nueve personas con escoliosis (curvatura de la columna) y hay un niño en Unique que presenta médula espinal anclada (la médula espinal está unida de manera anormal a los tejidos que rodean la columna vertebral). Este caso requirió cirugía (Jaillard 2009; van Bon 2010; Talkowski 2012, Hodge 2013; Unique).

Dientes

En general, los niños con trastornos cromosómicos parecen tener problemas dentales con más frecuencia que sus pares. Por lo tanto, es importante que los niños tengan revisiones dentales regularmente.(Talkowski 2011, Hodge 2013; Unique).

Anomalías genitales

En los bebés con trastornos cromosómicos, y con mayor frecuencia en niños, son comunes las anomalías de menor importancia en los genitales. Dos muchachos tenían un pene pequeño, tres tenían testículos no descendidos (que puede solucionarse quirúrgicamente) y un niño tenía hipospadias (el orificio del extremo del pene se encuentra en la parte inferior) (Jaillard 2009; van Bon 2010; Motobayashi 2011; Talkowski 2012; Bonete 2013, Hodge 2013; Unique). Una chica tenía hipoplasia de genitales (subdesarrollos) (Jaillard 2009).

Vista

Se han notificado siete casos de niños con estrabismo en uno o en ambos ojos (pueden volverse hacia adentro, hacia afuera o hacia arriba). Al menos seis personas tienen astigmatismo, que es cuando la córnea (la cubierta transparente sobre el iris y la pupila) se curva anormalmente. Esto hace que los objetos se vean borrosos. A veces, el cerebro puede compensar el astigmatismo, aunque puede que sea demasiado fuerte para que la compensación ocurra sin necesidad de llevar gafas. Tres personas tienen hipoplasia del nervio óptico (una enfermedad presente desde el nacimiento en el que el ojo no tiene todo el cableado habitual entre el ojo y el cerebro para transferir información sobre el mundo visual). Dieciséis personas han informado de problemas para ver de cerca o de lejos (Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Hodge 2013; Unique).

Audición

En términos generales los niños presentan una audición normal, aunque los mas pequeños tienen a menudo una pérdida temporal fluctuante de la audición causada por una acumulación de líquido detrás del tímpano (otitis) la cual se supera de forma natural. Si es grave o persistente, se pueden insertar tubos (anillos) en el tímpano para airear el espacio detrás del mismo (el oído medio) y mejorar la audición. Cuatro niños dentro de Unique usan anillos auditivos (Jaillard 2009; Unique).

Corazón

Raramente se han notificado problemas cardiacos. Tres niños tenían agujeros en la pared del corazón (a menudo se cierran espontáneamente aunque pueden requerir cirugía) y otros tres casos tuvieron estenosis pulmonar (donde la arteria que lleva la sangre a los pulmones tiene una entrada inusualmente estrecha) (van Bon 2010; Williams 2010 ; Motobayashi 2011; Talkowski 2012, Hodge 2013; Unique).

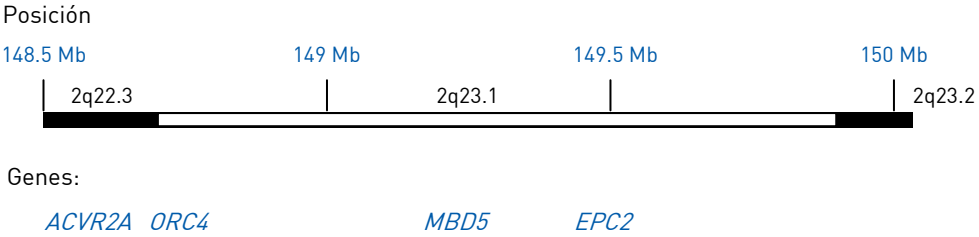
Otros

Otros problemas de salud que pueden o no estar relacionados con la microdeleción (ya que sólo han sido descritos en una persona) incluyen displasia de cadera (subdesarrollo de la cadera); hernia inguinal (tejido del intestino forma una hinchazón o una protuberancia de la ingle); reflujo del riñón (la orina fluye hacia arriba desde la vejiga y regresa al riñón, lo que puede dañar los riñones) y dolicomegacolon (un intestino grueso inusualmente largo) (van Bon 2010; Bonete 2013).

Investigaciones que involucran el 2q23.1

La microdeleción que produce el síndrome de microdeleción 2q23.1 puede ser de hasta 5,5 Mb (5,5 millones de pares de bases). Sin embargo, en la literatura médica, se han descrito un buen número de personas con deleciones muy pequeñas las cuales sólo afectan al gen *MBD5*, o personas con una mutación que sólo involucra a un par de bases del gen *MBD5*. Estas personas presentan una serie de características muy similares a las que tienen deleciones grandes lo cual sugiere que el gen *MBD5* puede ser el gen responsable de estas características (Waggenstaller 2007; Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Chung 2011; Noh 2012; Chung 2012; Bonete 2013, Hodge 2013).
Aunque el gen *MBD5* es el gen predominantemente implicado en el síndrome de microdeleción 2q23.1, se ha sugerido que la deleción de este gen no es suficiente para provocar todas las características de este síndrome, y que los niños cuya deleción es más grande, e incluye otros genes, presentan más características (tales como microcefalia, manos y pies pequeños, y retraso en el crecimiento), que aquellos niños con una deleción que sólo implica al gen *MBD5* o con una mutación en dicho gen (van Bon 2010; Talkowski 2011).

Cromosoma 2q23.1:



Es importante recordar que aunque la identificación del gen/ genes responsables de ciertas características del síndrome de microdeleción 2q23.1 podrían ayudar a orientar futuros estudios, el mero hecho de conocer la identidad del gene no conduciría directamente a una mejora inmediata del tratamiento. Además, incluso si el gen supuestamente responsable se ha perdido (deleción), las características asociadas a la perdida del gen pueden no manifestarse en el bebé ya que otros factores genéticos y ambientales pueden influenciar la manifestación de algunas de las características.

¿Cómo sucedió esto?

En la mayoría de los casos descritos hasta el momento, la microdeleción 2q23.1 ha ocurrido sin motivo aparente. La expresión genética de esto es que la microdeleción ha ocurrido de novo (dn) y una prueba de sangre muestra que ambos padres tienen cromosomas normales. Las microdeleciones 2q23.1 de novo son causadas por un error que se cree que ocurre cuando el esperma del padre o el óvulo de la madre se forman, o durante los primeros días después de la fecundación.
En la literatura médica se ha descrito un niño que heredó la microdeleción 2q23.1 de uno de los padres (Talkowski 2011).

Lo cierto es que no hay nada que los padres pudieran haber hecho para evitar que esto suceda. Ni factores ambientales ni la dieta o el estilo de vida causan el síndrome de microdeleción 2q23.1. Nada de lo que los padres hicieron antes o durante el embarazo causó la microdeleción.

¿Puede volver a suceder?

Cuando uno de los padres tiene la misma deleción que el niño, la posibilidad de tener otro hijo con la misma deleción puede ser hasta del 50 por ciento en cada embarazo. Cuando ambos padres tienen cromosomas normales, es poco probable que otro hijo nazca con una microdeleción 2q23.1 o cualquier otro trastorno cromosómico. En muy raras ocasiones, los padres tienen cromosomas normales mediante un análisis de sangre, pero algunos de sus óvulos o espermatozoides llevan la microdeleción 2q23.1. Los genetistas llaman a este caso mosaicismo germinal y significa que los padres, cuyos cromosomas parecen normales, pueden tener más de un hijo con la deleción. Esto ha sido descrito en una familia en la que ninguno de los padres tiene una deleción 2q23.1 en sus células de la sangre, pero tienen dos hijos (un hermano y una hermana) ambos con síndrome de deleción 2q23.1 (van Bon 2010).

Si lo desean, los padres deben tener la oportunidad de consultar con un especialista en genética para discutir los riesgos de recurrencia y opciones específicas para el diagnóstico genético prenatal y preimplantacional (DGP). El DGP requiere el uso de la fertilización in vitro y la biopsia del embrión, y sólo los embriones sanos se transfieren al útero de la madre. Si los padres deciden concebir de forma natural, las opciones de diagnóstico prenatal incluyen el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) y la amniocentesis para evaluar los cromosomas del bebé. La prueba es generalmente muy precisa, aunque no todas estas pruebas están disponibles en todas partes del mundo.

Las familias dicen .....

❝ Una vez pasada la etapa de recién nacido, las sonrisas, besos y abrazos demostrarán su devoción por ti. Aguanta! Trabaja duro y nunca te des por vencido ❞ - 16 meses.

❝ Nos entretiene a todos y es un placer tenerlo cerca. Disfrutamos de los pequeños logros que hace ❞ - 4 años.

❝ Me ha hecho una persona menos egocéntrica, pero mucho más cansada!❞ - 5 años y medio.

❝ Todo el mundo la ama, niños, y adultos - es una persona muy especial ❞ - 7 años.

❝ Atrae a la gente. Acepta muy bien las cosas y es una inspiración para mí, y para otros. Con el tiempo he aprendido a celebrar cada logro y recordar que aunque es más lento que la mayoría, siempre está avanzando ❞ - 9 años.

Apoyo e información

Rare Chromosome Disorder Support Group,
G1, The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

2q23.1 deletion/duplication disorders
2q23.org

En facebook existe un grupo de familias afectadas por el síndrome de microdeleción 2q23.1 en www.facebook.com:
www.facebook.com/groups/260449943985091/

Hay también dos cuentsa de twiter:
@2q231 (awareness)
@2qte_MDS (research)

Unique es una organización benéfica que no recibe fondos del gobierno, y que existe enteramente gracias a las donaciones y subvenciones. Si usted puede de apoyar nuestro trabajo de alguna manera, aunque sea pequeña, por favor haga una donación a través de nuestro sitio web en
www.rarechromo.org / html / MakingADonation.asp
Ayúdenos a ayudarle!

Unique menciona otras organizaciones y sitios web para ayudar a las familias que buscan información. Esto no implica que aprobemos su contenido ni que nos hagamos responsables por el mismo.

Este folleto no es un sustituto de consejo médico personal. Las familias deben consultar a un médico con capacitación médica, en todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, manejo y sanidad. Entendemos que la información incluida es la mejor disponible en el momento de la publicación de esta guía. Compilado por Unique y revisado por la Dra. Sarah Elsea, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond,

2013 Versión 1.1 (SW)
Traducción: Consuelo Bulit

Copyright © 2014

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413