



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Síndrome relacionado al gen PACS1



rarechromo.org

¿Qué es el síndrome relacionado al gen PACS1?

¿Cómo se ha causado?



El síndrome relacionado al gen PACS1 es un problema genético raro recién descubierto, cuyos síntomas son retraso del desarrollo/discapacidad intelectual y una apariencia facial específica que es sutil pero reconocible. Se puede acompañar de varias anomalías congénitas. Los dos primeros individuos con el síndrome PACS1 se describieron en la literatura médica en 2012, y procedían de Holanda y Bélgica.

En la actualidad, han sido descritas en torno a 20 personas, de distintos países del mundo. Unas 10 personas más no han sido estudiadas formalmente, pero sus padres son activos en el grupo de PACS1 de Facebook (consultar la última página). Debe haber más individuos en los cuales

este síndrome aun no haya sido reconocido.

El síndrome relacionado al gen PACS1 ocurre cuando hay un cambio específico en el código de ADN del gen PACS1. Este cambio específico se llama c.607C>T (NM_018026.3). El ADN está formado por cuatro tipos de bloques: A (adenina), C (citosina), G (guanina), T (timina). En el bloque de construcción genética 607 del gen PACS1, se ha cambiado una citosina por timina.

No se sabe todavía si otros cambios de ADN en el gen PACS1 producen el mismo desorden, o causan un desorden diferente, o incluso ninguno.

Los genes son instrucciones para las células de nuestro cuerpo, que desempeñan un papel muy importante en nuestro crecimiento y desarrollo. Están formados de ADN y se complementan con muchos otros genes en estructuras organizadas llamadas cromosomas. El gen PACS1 se encuentra en el cromosoma 11 en la banda q13.1q13.2 en los pares de bases 66070454 a 66244747 (genoma de referencia hg38). No existe mucho conocimiento acerca de la función del gen PACS1 y su relación con los rasgos clínicos de las personas con síndrome relacionado al gen PACS1. Los estudios con animales sugieren un papel del gen PACS1 en el desarrollo de la estructura cráneo facial (los huesos faciales), y puede, en consecuencia explicar algunas de las similitudes faciales vistas entre individuos.

“ Ha sido de una gran ayuda recibir un diagnóstico, ya que finalmente obtuvimos respuesta que no esperábamos recibir. A pesar de que existe poca información disponible acerca de la mutación del PACS1, conseguimos contactar con otras familias en diversos lugares del mundo. Hemos podido compartir mucha información con todos ellos, y no tiene precio poder hablar con otros que realmente conocen por lo que estamos pasando. ”

¿Cuántas personas tienen este problema?

El síndrome relacionado al gen PACS1 es una enfermedad rara, y su prevalencia debe ser determinada todavía. Hasta el momento, han sido reconocidas 19 personas en la literatura médica. Sin embargo, con el incremento de la utilización de la última tecnología de la secuenciación de genes, se espera que muchas más personas sean diagnosticadas con esta enfermedad en los próximos años (incluyendo adultos).

Dos amplios estudios,-que están siendo realizados para identificar las causas genéticas del retraso mental en niños-, han localizado el cambio en c.607C>T en el gen PACS1 en ocho de 3,133 niños que presentan retraso en el desarrollo (0.2-0.3%; entre 1/400 niños con retraso en el desarrollo).

Rasgos comunes

Todos los niños con síndrome PACS1 que han sido diagnosticados hasta la fecha, presentan retraso del desarrollo. Existe normalmente un grado ligero o moderado de discapacidad intelectual. El lenguaje se encuentra más severamente afectado que el retraso motor. Su apariencia facial es muy similar. Otros rasgos típicos incluyen:

- Convulsiones
- Defecto congénito de corazón: comunicación interauricular o interventricular
- Bajo tono muscular (hipotonía), más pronunciada a edades tempranas
- Una diversidad de anomalías oculares
- Aversión oral (rechazo o evitación de la comida/bebida o de sensaciones específicas alrededor de la boca)
- Problemas de conducta (trastorno de espectro autista, rabietas)

Esos rasgos no son específicos del síndrome relacionado al gen PACS1 . El diagnóstico sólo puede realizarse mediante una prueba genética.

Desarrollo

- **Crecimiento** La mayoría de los bebés con síndrome relacionado al gen PACS1 han nacido con un peso normal. Algunos niños presentan dificultades para adaptarse a la comida sólida (aversión oral). Los problemas en el crecimiento en la infancia están presentes en algunos niños.
- **Sentarse, moverse, caminar** El desarrollo motor se encuentra retrasado; la mayoría de los niños consiguieron caminar entre los 2 y los 3 años de edad. Puede darse una manera de andar inestable de manera prolongada. Algunas personas necesitan sillas de ruedas para largas distancias.
- **Habla** El habla se encuentra más severamente afectada que el desarrollo motor, aunque la gravedad del retraso en la misma varía entre individuos. Algunos niños con el síndrome comienzan a hablar en torno a los dos años de edad. La mayoría adquirirán el habla más tarde, pero algunos no la desarrollan nunca. La comprensión puede ser mucho mejor que el habla. Una de las mujeres adultas que tiene el síndrome, no habla pero puede leer y comunicarse vía IPAD con la app "Touch chat". Puede ser también beneficioso el uso de lenguaje de signos y los pictogramas.
- **Aprendizaje** Los niños presentan dificultades de aprendizaje/discapacidad intelectual de diferente gravedad. La mayoría de los niños padece discapacidad intelectual moderada, pero algunos la presentan de ligera a moderada, o de moderada a severa. Todos necesitan el apoyo de educación especial. No se espera que la mayoría de los individuos vivan completamente independientes como adultos. Los padres comentan con frecuencia la excelente memoria visual de sus hijos.
- **Conducta** La mayoría de los niños generalmente tienen una disposición amigable y feliz. Más de la mitad presentan problemas de conducta, que pueden incluir trastornos del espectro autista, rabieta y conducta agresiva hacia ellos mismos o hacia sus cuidadores. Son beneficiosas para ellos las programaciones diarias estructuradas. Muchos padres observan que a sus hijos les desagradan los sonidos fuertes o repentinos (hiperacusia). Algunos niños prefieren estímulos sensoriales específicos en su cara (por ejemplo, cubrir su cara con una bufanda).

Problemas médicos

- **Epilepsia** Las convulsiones febriles o de otro tipo están presentes en más de la mitad de los niños y adultos. La edad de comienzo varía. La mayoría de estos niños responden bien a la medicación antiepiléptica. En algunos individuos las convulsiones desaparecen pasado un tiempo.



- **Anormalidades de neuroimagen** Mediante imagen cerebral (RM o TAC cerebral) pueden verse

“ A O le encanta ser útil. Vacía felizmente la lavadora, pone los platos para comer, o ayuda a llevar la compra, y frecuentemente señala pidiendo ayuda. ”

una

variedad de anomalías, como la disminución de partes específicas del mismo, incluyendo el vermis cerebelar, y un volumen incrementado de los ventrículos cerebrales. Ninguna de esas anomalías son específicas del síndrome relacionado al gen PACS1.

■ **Bajo tono muscular** La hipotonía es normalmente evidente en el periodo neonatal, y puede persistir a lo largo de la infancia. Es probable que contribuya a presentar dificultades en la alimentación, retraso en alcanzar las habilidades motoras y pies planos. Cuando inicialmente aprenden a caminar, a algunos niños les benefician los zapatos ortopédicos como apoyo.

■ **Dificultades en la alimentación/aversión oral** Las dificultades en la alimentación pueden encontrarse presentes en el periodo neonatal, pero normalmente se hacen más evidentes cuando se introduce la comida sólida. La mayoría de los niños manifiestan una fuerte preferencia por los alimentos suaves o por ciertas texturas específicas. Esta aversión oral puede persistir en la infancia, adolescencia, o incluso en la edad adulta. La aversión oral puede contribuir a fallos en el desarrollo y a provocar una complexión delgada. Una minoría de los niños requiere una sonda de alimentación gástrica.

■ **Anomalías cardíacas** Las anomalías congénitas de corazón se encuentran presentes en más de la mitad de las personas. Las más comunes son comunicación interauricular o interventricular (un agujero en la pared de las cámaras superior o inferior del corazón, provocando flujo de sangre entre ambas cámaras). También es común el patente ductus arteriosus (conducto arterioso de Botalli), un fallo en el ductus arteriosus, que no se cierra después del nacimiento.

■ **Ojos y vista** Son comunes las anomalías en los ojos, pero varían en origen y severidad: miopía (visión lejana defectuosa), estrabismo (desviación de uno de los ojos) y astigmatismo (visión borrosa o distorsionada). Algunas personas padecen nistagmo (movimiento involuntario de los ojos), y algunos tienen un coloboma (un agujero en una de las estructuras del ojo, como en el iris o el nervio óptico).

■ **Criptorquidia** Aproximadamente la mitad de los varones tienen criptorquidia, un problema mediante el cual los testículos no están localizados en el escroto. Se encuentran frecuentemente en el

abdomen, y es necesaria una operación para posicionarlos donde deberían estar. La critporquidia es la anomalía más común en el desarrollo sexual de los varones.

■ Estreñimiento

El estreñimiento está presente en casi la mitad de los individuos.

Recomendaciones

Un pediatra debería estar implicado y coordinar el seguimiento del niño. Puede ser beneficiosa la evaluación por un equipo multidisciplinar (pediatra, neurólogo, logopeda, dietista).

Recomendaciones en el diagnóstico

- Control de la alimentación y evaluación por un dietista, si fuera necesario.
- EEG (electroencefalografía: medición de la actividad eléctrica del cerebro) si se sospechan convulsiones
- Tomar imágenes del cerebro, con resonancia magnética, si fuera necesario
- Revisión de los ojos por un oftalmólogo
- Considerar ecografía de corazón y riñones, para excluir anomalías estructurales.
- Evaluación de critporquidia en los varones
- Tratamiento del estreñimiento, si fuera necesario

Después del diagnóstico

- Seguimiento a largo plazo por un pediatra del desarrollo
- Apoyo en comunicación y lenguaje
- Fisioterapia y terapia ocupacional, si fuera necesario
- Pueden ser recomendables las revisiones oftalmológicas periódicas



Por qué ocurrió

El síndrome relacionado al gen PACS1 se desarrolla cuando un niño presenta una mutación específica en el gen PACS1. En todas las familias de las que tenemos información, sólo hay un hijo afectado, y la mutación en este niño ocurrió “de novo”.

“ O tiene una personalidad extremadamente descarada y le gusta hacer pequeñas bromas a la gente, como esconder los juguetes o esconderse bajo su edredón por las mañanas, cuando debe estar preparado para el cole. Su sonrisa pícaro le ayuda a conseguir la mayoría de las cosas que se propone. Tiene una naturaleza muy cariñosa. Incluso aunque no hable, te mostrará su afecto con un gran abrazo, un beso, o poniendo tu brazo en su cara. Le divierten sus rutinas, que normalmente incluyen un abrazo antes de ir a acostar. ”

Los padres tienen los genes PACS1 normales, por lo que ocurrió un error nuevo en la secuencia de ADN de los genes del niño. Cuando los hijos son concebidos, el material genético de los padres se copia en el óvulo y el espermatozoide, dando lugar a un nuevo ser. El método de copiado biológico no es perfecto, y ocasionalmente de forma aleatoria, produce cambios poco comunes por primera vez.

Se producen de forma natural nuevas mutaciones que no son debidas al estilo de vida, embarazo o ningún otro factor medioambiental.

¿Puede ocurrir de nuevo?

La mayoría de los padres de niños con síndrome relacionado al gen PACS1 tienen el código de ADN de los genes de PACS1 normal. Si ninguno de los padres presenta el mismo cambio en el ADN del síndrome relacionado al gen PACS1 que su hijo, la posibilidad de tener otro hijo con el mismo cambio genético es muy baja (menos de un 1%).

En casos muy raros, puede suceder que los padres tengan otro hijo con síndrome relacionado al gen PACS1. La razón es un fenómeno extraño llamado mosaicismo gonadal. Esto se produce cuando un padre tiene un cambio genético, pero este cambio se limita a un pequeño grupo de óvulos o espermatozoides. El cambio genético, en consecuencia, no sería detectado en un análisis de sangre de los padres. Hasta ahora esto no ha sido reportado para el síndrome relacionado al gen PACS1. El riesgo para otros miembros de la familia de tener un hijo con este síndrome, no se incrementa, y es el mismo que para cualquiera entre toda la población.

Si una persona con el síndrome PACS1 tuviera descendencia, existiría un 50% de riesgo para cada hijo de tener el síndrome.

Cada situación familiar es diferente, y un especialista en genética clínica puede darle consejo a su familia.

“ Criar a un niño con necesidades especiales nos ha abierto los ojos en muchos aspectos. Hemos tenido que alcanzar un nivel más alto de paciencia, lo que es extremadamente complicado y con frecuencia estresante, pero también gratificante sin medida. Hemos tenido que aprender a comunicarnos con O de otra manera, como utilizando “Makaton”, interpretar los ruidos que hace y su lenguaje corporal, ya que no habla. Pero todo esto ha merecido la pena ya que no podemos pedir un niño más cariñoso, feliz y especial. Estamos muy orgullosos de todo lo que ha logrado. ”

Ayuda e Información



Understanding Chromosome & Gene Disorders

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

Únase a UniqUe para contactar con otras familias, información y apoyo
UniqUe es una Asociación sin fondos del Gobierno, que se mantiene completamente mediante donaciones y subvenciones. Si usted puede, por favor haga una donación vía nuestra Web a www.rarechromo.org/donate
Por favor, ¡ayúdenos a ayudarle!

www.pacs1foundation.org
www.pacs1foundation.org/funded-research/
www.facebook.com/PACS1Syndrome
www.pacs1.info
www.facebook.com/groups/1521777111380249
www.pacs1.es

UniqUe enumera grupos de mensajes externos y sitios webs para poder ser útil a las familias que buscan información y apoyo. Esto no implica que nosotros avalemos su contenido o tengamos ninguna responsabilidad en el mismo.

Esta guía informativa no es sustitutiva de ningún consejo médico personal. Las familias deberían consultar a un clínico médicamente cualificado en todos los asuntos relativos al diagnóstico genético, dirección y salud.

La información acerca de cambios genéticos es un campo de cambios muy rápidos y mientras que la información contenida en esta guía se piensa que es la mejor disponible en la fecha de su publicación, algunos hechos pueden cambiar más tarde. UniqUe tiene el máximo interés en mantenerse al tanto de cambiar información y repasar sus guías publicadas cuando sea necesario. El texto fue escrito por la Dr. Janneke Schuurs y el Profesor Han Brunner, Departamento de Genética Humana, Centro Médico de la Universidad de Radboud, Nijmegen, Países Bajos, y la guía fue compilada por UniqUe. La traducción al español fue realizada por Belén Palomino y repasada por Emma CL Cook, MSc, Dept. Medical Biochemistry, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands.

Copyright © UniqUe 2016

Traducido Copyright © UniqUe 2018/2021(CA)