

## Variabilidad fenotípica en 13 casos de delección 16p11.2



### Phenotype variability in thirteen 16p11.2 deletion patients

Sr. Editor:

En los últimos 10 años la técnica del *array* de hibridación genómica comparada (aCGH) ha permitido conocer y describir numerosos síndromes por variaciones en el número de copias. La delección de aproximadamente 600 kb en 16p11.2 es una de las más frecuentes<sup>1</sup>. Inicialmente asociada a autismo, actualmente se relaciona con un amplio espectro fenotípico con penetrancia incompleta y expresividad variable en el que predomina la afectación del lenguaje, la obesidad y los trastornos psiquiátricos<sup>2-4</sup>.

La microdelección 16p11.2 (OMIM 611913) se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante, generalmente *de novo*, pero puede heredarse de un progenitor con o sin clínica.

Presentamos 6 casos índices (tabla 1) y 7 familiares con el síndrome microdelección 16p11.2 diagnosticados mediante aCGH.

Se ha obtenido el consentimiento informado de todos los pacientes o responsables legales.

**Caso 1.** Niño de 7 años que presentó retraso psicomotor (RPM), dificultades de relación y estereotipias de aleteo. Desde hace unos meses presenta episodios de desconexión ambiental en estudio. La madre es portadora de la delección y refiere que tuvo dificultades escolares, sin finalizar la educación secundaria.

**Caso 2.** Niño de 6 años con trastorno del lenguaje, principalmente expresivo. Tiene dificultades con las tareas lógicas

Tabla 1 Características clínicas de los casos índices

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Sexo, edad	M, 7 a	M, 6 a	M, 8 a	F, 11 a	F, 15 a	F, 26 a
Tamaño delección (número de genes incluidos)	596 kb (29)	598 kb (29)	448 kb (26)	516 kb (28)	514 kb (27)	552 kb (29)
Herencia	Materna	Materna	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	Materna	No determinado <sup>a</sup>
Antecedentes perinatales	Parto a las 36 semanas	RCIU	TTN	-	-	-
Antropometría	P: 33 (p82)	P: 32,5 (p97)	P: 46,5 (p98)	P: 41,5 (p42)	P: 63 (p74)	P: >100 (p>99)
P (kg)	T: 124 (p15)	T: 120 (p45)	T: 130 (p31)	T: 149 (p47)	T: 158 (p26)	T: 159 (p20)
T y PC (cm)	PC: 54 (p83)	PC: 54 (p92)	PC: 55 (p94)	PC: 55 (p70)	PC: 55 (p88)	PC: 58 (p>98)
IMC	IMC: 21,5 (p96)	IMC 22,6 (p>99)	IMC: 27,5 (p>99)	IMC: 18,9 (p43)	IMC: 25,3 (p88)	IMC >39,6 (p>99)
Rasgos dismórficos	Boca en tienda de campaña, macroglosia	-	Boca en tienda de campaña, surco palmar único	Paladar alto, clinodactilia 5.º dedo	Boca en tienda de campaña, paladar alto, cuello corto	Paladar alto, cuello corto
Retraso psicomotor	+ (leve)	-	+ (leve)	+ (leve)	-	-
Déficit cognitivo	+ (leve)	+ (límite)	+ (leve)	+ (leve)	+ (leve)	+ (leve)
Dificultades en la sociabilización	+	-	-	-	+	-
Trastorno lenguaje	+	+	+	+	NR	+
Trastorno comportamiento/psiquiátrico	-	TDAH Autoagresiones	-	-	NR	Depresión Bulimia
Epilepsia	+	-	-	+	+	+ (resuelta)
Macrocefalia	-	-	-	-	-	+
Obesidad (edad inicio en + años)	+	+ (5)	+ (6)	-	Sobrepeso	+ (6)
Otros	Estrabismo	SAHOS AAT Fisura palatina submucosa	Hipotonía	Espina bífida oculta Pies cavos	VOUS en 14q11.2	EHP Hidrocefalia SAHOS AAT

+: presente; -: ausente; a: años; AAT: adenoamigdalectomía; EHP: estenosis hipertrófica del píloro; F: femenino; IMC: índice de masa corporal; M: masculino; NR: no reportado; P: peso; PC: perímetro craneal; RCIU: retraso crecimiento intrauterino; RPM: retraso psicomotor; SAHOS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño; T: talla; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TTN: taquiplea transitoria neonatal; VOUS: variante de significado incierto.

<sup>a</sup> Padre no disponible.

o secuenciales. La madre, la abuela y 3 tíos maternos presentan la delección.

La abuela, de 53 años, presenta epilepsia y sobrepeso. La madre, de 33 años, tiene ansiedad y depresión. Una tía materna de 27 años no acabó los estudios obligatorios por fracaso escolar. Tuvo obesidad mórbida pero adelgazó a raíz de un cuadro de ansiedad y depresión. Un tío materno de 16 años es obeso y no tiene problemas escolares. Su otro tío de 12 años recibe tratamiento por TDAH, presenta una duplicidad renal, 2 hemivértebras y dificultades escolares por lo que requiere adaptación curricular. Se ha practicado adenoamigdalectomía a todos.

**Caso 3.** Niño de 8 años que presentó RPM y afectación del lenguaje expresivo y la escritura.

**Caso 4.** Niña de 11 años que presentó RPM, crisis de ausencia desde los 18 meses, dificultades de lenguaje expresivo e hiperfagia que requiere supervisión para mantener el peso.

**Caso 5.** Chica de 15 años con discapacidad intelectual (DI), epilepsia y obesidad. El aCGH detectó además una delección en 14q11.2 de 1 Mb clasificada como variante de significado incierto. La madre es portadora de la delección 16p11.2 y presenta sobrepeso.

**Caso 6.** Mujer de 26 años. A los 4 meses ya fue valorada por macrocefalia de 46 cm (+4,4 DE). Presentó hidrocefalia moderada que se resolvió espontáneamente a los 4 años. Desde los 5 meses hasta los 3 años tuvo epilepsia parcial del lactante, sin crisis posteriores. Dificultades de lenguaje evidentes a los 3 años. En edad adulta ha tenido depresión y bulimia. No pudo completar la educación secundaria. La madre y los hermanos son no portadores; el padre, no disponible.

La delección típica 16p11.2 se describió en 2007 e incluye 29 genes. La indicación principal de estudio es la DI, el RPM o el autismo. En nuestra serie ha sido la DI.

La clínica es variable. Debe sospecharse en niños que presenten retraso del lenguaje con dificultades en la articulación, DI, dificultades en las relaciones sociales, macrocefalia, epilepsia, anomalías vertebrales y/o malformación de Chiari y obesidad asociada a un RPM<sup>4</sup>.

La DI suele ser leve (CI: 82,7), pero casi 2 DE por debajo de los controles familiares<sup>2</sup>. Un 24% presentan trastorno espectro autista (TEA), pero hasta un 70% muestran algún rasgo autista, como comportamientos repetitivos. Nuestros casos 1, 2 y 5 presentan rasgos autistas, pero ninguno tiene un diagnóstico de TEA. El trastorno del lenguaje está presente en más del 70% de los individuos y parece que hay cambios anatómicos en las áreas del lenguaje<sup>5,6</sup>. Por nuestra experiencia, junto con la DI leve, el trastorno del lenguaje es el diagnóstico más frecuente.

El 93% de los adultos con delección 16p11.2 presentan al menos un diagnóstico psiquiátrico; 3/5 casos adultos aquí presentados tienen patología psiquiátrica.

La epilepsia descrita en un 20% de los pacientes está presente en 4 casos índices. Solo hay un caso con macrocefalia y un familiar presenta una anomalía vertebral.

El manejo del síndrome microdelección 16p11.2 debe dirigirse a las manifestaciones clínicas. Un diagnóstico precoz

facilita el reconocimiento de las necesidades que puedan tener los pacientes, como la estimulación temprana, la logopedia y el manejo nutricional, y por lo tanto un mejor pronóstico. Asimismo permite un correcto asesoramiento genético.

En conclusión, la microdelección 16p11.2 se asocia a una gran variabilidad fenotípica interindividual e intrafamiliar, siendo más frecuente el trastorno del lenguaje, la DI leve, los rasgos dismórficos menores y la obesidad. Dada la recurrencia de la microdelección, aconsejamos valoración genética en los individuos que presenten una clínica compatible para facilitar una intervención temprana y un asesoramiento genético.

## Bibliografía

1. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D, et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet Med.* 2011;13:777–84.
2. Hanson E, Bernier R, Porche K, Jackson FI, Goin-Kochel RP, Snyder LG, et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry.* 2015;77:785–93.
3. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature.* 2011;478:97–102.
4. Miller DT, Chung W, Nasir R, Sobeih MM, Shen Y, Wu BL, et al. 16p11.2 Recurrent Microdeletion. 2009 [Updated 2015]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
5. Berman J, Chudnovskaya D, Blaskey L, Kuschner E, Mukherjee P, Buckner R, et al. Abnormal auditory and language pathways in children with 16p11.2 deletion. *Neuroimage Clin.* 2015;1:50–7.
6. Maillard AM, Ruef A, Pizzagalli F, Migliavacca E, Hippolyte L, Adaszewski S, et al. The 16p11.2 locus modulates brain structures common to autism, schizophrenia and obesity. *Mol Psychiatry.* 2015;20:140–7.

Diana Rodà<sup>a,\*</sup>, Elisabeth Gabau<sup>a</sup>, Neus Baena<sup>b</sup> y Miriam Guitart<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Fundació Parc Taulí Institut Universitari UAB, Sabadell, España*

<sup>b</sup> *Laboratorio de Genética, UDIAT-Centre Diagnòstic Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Fundació Parc Taulí Institut Universitari UAB, Sabadell, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [droda@tauli.cat](mailto:droda@tauli.cat) (D. Rodà).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.08.003>  
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).