

# ¿Qué puede esconder el retraso global del desarrollo? A propósito de un caso de causa genética

Ana Braslavsky<sup>✉</sup> y Valentina Riveros<sup>✉</sup>

Servicio de Clínica Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

## RESUMEN

Se presenta un niño de 6 años con antecedente de retraso del lenguaje que llevó a sus padres a realizar múltiples consultas. En un primer momento, su cuadro fue interpretado como parte de un retraso global del desarrollo. Posteriormente, el paciente presentó convulsiones y episodios de descompensación metabólica, comenzando desde entonces su seguimiento por los Servicios de neurología, genética y metabolismo. Finalmente, tras varios estudios complementarios, por medio de un exoma trío se arribó al diagnóstico de síndrome de microduplicación del cromosoma 7q11.23, lo que justifica tanto el retraso global de desarrollo del paciente como su clínica neurológica.

**Palabras clave:** retraso global del desarrollo, síndrome de microduplicación del cromosoma 7q11.23.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos del neurodesarrollo son alteraciones en el desarrollo neurológico que se inician en la infancia. Entre estos se encuentra el retraso del desarrollo, el cual hace referencia a la adquisición de pautas madurativas con la secuencia esperada, pero a una velocidad más lenta que la habitual. Puede comprometer un área específica (motricidad, lenguaje, sociabilidad, cognición y actividades de la vida diaria) o más de un área, en cuyo caso se define como retraso global del desarrollo (RGD), cuya prevalencia es del 1-3% de la población<sup>1,2</sup>.

Existen diversos factores de riesgo para su desarrollo, tanto genéticos como ambientales, y estos últimos, a su vez, pueden clasificarse en prenatales y posnatales. Un 10% de los casos se asocia a causas sindrómicas monogénicas, un 5% a alteraciones cromosómicas raras, un 5% a variaciones en el número de copias de partes del genoma y otro 5% a variaciones genéticas penetrantes. El 75% restante se debe a causas multifactoriales desconocidas con factores ambientales que modulan la expresión génica<sup>3</sup>.

Se presenta el caso de un niño con diagnóstico de RGD de causa genética. El informe fue realizado acorde con la normativa legal en cuestiones éticas, con el fin de

proteger la dignidad, identidad, integridad y bienestar del sujeto y el respeto de sus derechos humanos y libertades fundamentales, en todo el proceso de producción. Se obtuvo consentimiento informado.

## PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Niño de 6 años, cuarto hijo de una pareja no consanguínea, oriundos de Corea, sin antecedentes perinatólogicos de relevancia, con pesquisa neonatal metabólica y auditiva normales.

Desde el aspecto motor, presentó sostén cefálico a los 3 meses, sedestación a los 7 meses, bipedestación a los 13 meses y marcha a los 15 meses, con adecuado desarrollo pondoestatural y examen físico sin hallazgos patológicos.

Preocupados por la falta de lenguaje verbal (tanto coreano como español), a los trece meses de edad los padres consultaron a su pediatra de cabecera. Por presentar sonrisa social, responder a los sonidos, balbucear, señalar y responder a su nombre, se tomó conducta expectante.

A los quince meses sufrió una convulsión febril atípica. Fue evaluado por Neurología Infantil, quienes solicitaron un videoelectroencefalograma (VEEG) que no reveló hallazgos patológicos y una resonancia magnética

Autor para correspondencia: [ana.braslavsky@hospitalitaliano.org.ar](mailto:ana.braslavsky@hospitalitaliano.org.ar), Braslavsky A.

Recibido: 17/03/23 Aceptado: 24/07/23 En línea: 29/09/2023

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v43i3.223>

**Cómo citar:** Braslavsky A, Riveros V. ¿Qué puede esconder el retraso global del desarrollo? A propósito de un caso de causa genética. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2023;43(3):143-146.

(RM) de cerebro con protocolo de epilepsia junto a una tomografía computarizada (TC) de cerebro, las cuales informaron leve asimetría de los ventrículos laterales a favor del lado izquierdo. En consecuencia, se lo medicó con fenobarbital y difenilhidantoína hasta los 24 meses.

Debido a que el paciente continuaba con lenguaje escaso y dificultades en la interacción social a los dos años de vida, fue derivado a un pediatra especialista en neurodesarrollo. Se realizaron la prueba nacional de pesquisa (PRUNAPE\*) y el cuestionario modificado de detección temprana de autismo (M-CHAT\*\*) fallando en todas las áreas de ambas pesquisas. Fue derivado a Salud mental y se le realizó la escala de observación para el diagnóstico del autismo (ADOS\*\*\*), el cual informó cuadro no compatible con trastorno del espectro autista con un puntaje global de 7 para un punto de corte de 10, puntaje que respondía a alteraciones en la interacción social recíproca. Se llegó a la impresión diagnóstica de un cuadro de RGD con fuerte compromiso del lenguaje. Se indicó realizar terapias de fonoaudiología, terapia ocupacional y psicología. Además se realizó la prueba de potenciales evocados auditivos de tronco encefálico, sin hallazgos patológicos.

A los dos años y medio de vida, el niño intercurrió con un cuadro de deterioro agudo del sensorio en contexto de cetosis e hipoglucemia. Fue estudiado nuevamente por el Servicio de Neurología Infantil. Se realizó una TC de cerebro, que no mostró cambios con respecto a la previa, y una RM de cerebro y angiorresonancia de vasos intracraneales, que evidenció hiperintensidad en el asta frontal del ventrículo izquierdo. Al mismo tiempo, se realizó un VEEG que informó frecuentes ondas agudas temporooccipitales bilaterales sincrónicas y asincrónicas compatibles con crisis eléctricas, lo que fue interpretado como epilepsia benigna de la infancia. Ante estos hallazgos, inició tratamiento con fenitoína y oxcarbamacepina hasta los cuatro años de edad.

Debido a la forma de presentación del cuadro de RGD asociado a episodios de descompensación metabólica sin causa aparente y epilepsia, inició seguimiento por los Servicios de metabolismo y genética. Para su estudio se llevó a cabo un cariotipo con resultado normal y análisis de sangre que evidenciaron acidosis metabólica con  $\beta$ -hidroxibutirato aumentado con metabolitos compatibles con enfermedad mitocondrial y ácidos orgánicos positivos en orina. A su vez, por los antecedentes descriptos anteriormente y la sospecha de enfermedad mitocondrial, se solicitó un estudio de exoma trío completo con genoma mitocondrial. Dicho

estudio presentó como hallazgo una duplicación 7q11.23 *de novo* sin variantes significativas en el genoma mitocondrial. Este resultado era compatible con el síndrome de duplicación 7q11.23, el cual justificaba el retraso en el neurodesarrollo y el compromiso neurológico del niño.

Con seis años de edad, el niño asiste a escuela primaria acompañado de maestra integradora. Continúa realizando terapia ocupacional, asistido por profesionales de fonoaudiología, neurolingüística y psicología.

## DISCUSIÓN

El síndrome de microduplicación 7q11.23 constituye un trastorno autosómico dominante, poco frecuente, causado por la duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 7 que comprende 26 genes. Se estima que afecta a 1 de cada 7500-20 000 nacidos vivos. El 73% de las personas diagnosticadas padecen el trastorno como resultado de una alteración genética *de novo*, mientras que el 27% restante tiene un padre afectado<sup>4</sup>.

La principal sospecha diagnóstica se debe a un retraso en el desarrollo del lenguaje expresivo. El fenotipo es altamente variable y ninguna expresión clínica particular se requiere para establecer el diagnóstico<sup>5</sup>. En la tabla 1 se observan las características descriptas en los pacientes con diagnóstico de síndrome de microduplicación 7q11.23. En la figura 1 se observa al paciente presentado en este caso, evidenciándose en la imagen que posee frente amplia y cara triangular.

La primera descripción citogenética molecular fue publicada por Somerville y col. (2005)<sup>6,7</sup>, a partir de un paciente con retraso grave en el lenguaje expresivo y ciertas características dismórficas, en el contexto de una familia con antecedentes de dificultades de atención y académicas. Posteriormente, Van der Aa y col. (2009)<sup>8</sup> se refirieron a 14 pacientes con el síndrome de duplicación del cromosoma 7q11.23, cuyo hallazgo clínico más consistente era el retraso del habla. Morris y col. (2015)<sup>8</sup>, por su parte, informaron las características clínicas, los problemas médicos y la historia natural de 64 pacientes con el presente síndrome. En este último estudio, la indicación más común para la realización de pruebas genéticas fue el retraso en el desarrollo, seguida del trastorno del espectro autista.

En lo que respecta al diagnóstico del síndrome mencionado, este se alcanza mediante la detección de duplicaciones heterocigotas de 1,5 a 1,8 megabases (Mb) de la región crítica del cromosoma 7 (q11.23), la misma región que es delecionada en el síndrome de Williams-Beuren<sup>4</sup>.

Históricamente, el cariotipo de bandas G constituyó la prueba estándar para la detección de anomalías cromosómicas en el estudio del RGD. Este método permitía al citogenetista visualizar y analizar el número de cromosomas o el rearrreglo de estos, incluyendo ganancias (duplicaciones) y pérdidas (deleciones), generalmente mayor de 5 Mb.

Actualmente, los estudios de citogenética molecular (microarreglos cromosómicos o secuenciación de exoma completo) son las pruebas de elección para dichas

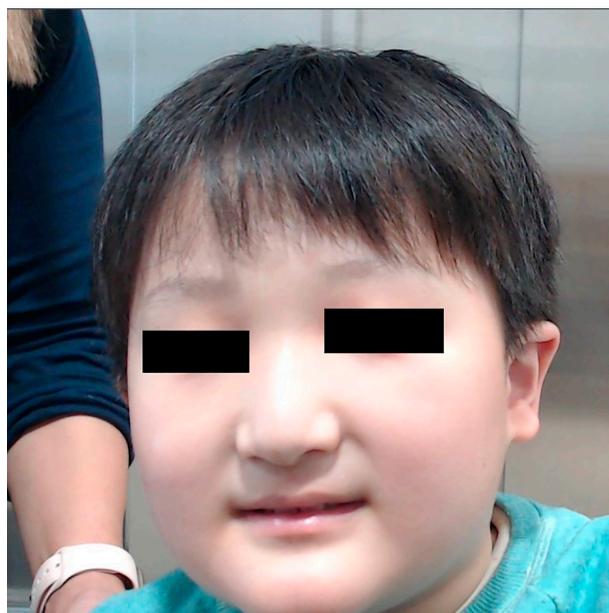
\* Prueba sencilla destinada a la detección de problemas inaparentes del desarrollo en niños menores de seis años.

\*\* Herramienta de detección que responden los padres para evaluar el riesgo de trastorno del espectro autista.

\*\*\* Instrumento de evaluación estandarizada y semiestructurada de la comunicación, la interacción social y el juego o el uso imaginativo de materiales, para individuos en los cuales se sospecha un diagnóstico de autismo o algún otro trastorno generalizado del desarrollo

**Tabla 1.** Características fenotípicas del síndrome de duplicación 7q11.23.<sup>5,6</sup>

Rasgos craneofaciales	Macrocefalia, braquicefalia, frente amplia, cejas rectas, ojos hundidos, pestañas largas, punta nasal ancha, baja inserción de la columela, surco nasolabial corto, micrognatia, bermellón fino del labio superior, paladar ojival, anomalías menores del oído.
Neurodesarrollo	Trastornos del habla: apraxia, disartria, trastornos fonológicos, retraso en el lenguaje expresivo con media de edad de primeras palabras de 2 años. Problemas de conducta: trastornos de ansiedad, fobia, ansiedad de separación, mutismo selectivo, trastorno oposicionista, trastornos del espectro autista. Discapacidad intelectual
Cardiovascular	Ductus arterioso persistente, defectos septales, dilatación aórtica.
Endocrinológico	Déficit de hormona de crecimiento
Neurológico	Hipotonía, movimientos adventicios, alteraciones de la marcha y la estabilidad, trastornos de la coordinación, convulsiones, hidrocefalia, alta tolerancia al dolor. En RMN se puede encontrar ventriculomegalia, cuerpo calloso adelgazado, aumento del espacio extraaxial, disminución de la sustancia blanca, retraso en la mielinización, quistes de fosa posterior e hipoplasia del vermis cerebeloso.
Gastrointestinal	Problemas en la succión en la etapa neonatal, requerimiento de gastrostomía, constipación crónica.
Genitourinario	Hidronefrosis, agenesia renal unilateral, criptorquidia.
Musculoesquelético	Hiperlaxitud articular

**Figura 1.** Características fenotípicas faciales en paciente con síndrome de microduplicación del cromosoma 7q11.23

condiciones 5,10, ya que proporcionan una resolución mucho mayor (inferior a 5 Mb) que el cariotipo, lo cual incrementa la sensibilidad para detectar deleciones o duplicaciones pequeñas. Otra técnica disponible para el estudio de deleciones o duplicaciones es la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), pero posee la desventaja de que se realiza para una región del genoma específica de interés (un único síndrome)<sup>9</sup>.

La importancia de comunicar este caso radica en considerar las causas infrecuentes de una patología frecuente como es el retraso global del desarrollo. Ante el hallazgo de un paciente con RGD asociado a alguna comorbilidad, como por ejemplo convulsiones o ante el hallazgo de un fenotipo con dismorfias, se debe considerar que puede existir una causa genética detrás de él. De ese modo se logra llegar de manera temprana al diagnóstico etiológico, que en el caso del paciente referido es el síndrome de duplicación del cromosoma 7q11.23. Esta es una patología que cursa con varias comorbilidades que se deben investigar para diagnosticarlas y tratarlas de manera oportuna y así mejorar la calidad de vida del paciente y de su familia.

**Agradecimientos:** Al Dr. Julio Busaniche, la Dra. Muriel Naymark y el Dr. Alfredo Eymann del Servicio de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Conflictos de intereses:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica [Guide for monitoring children's development in pediatric practice]. Arch Argent Pediatr. 2017;115(3):s53-s62. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.s53>.
2. Soto Insuga V, González Alguacil E, García Peñas JJ. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. Pediatr Integral. 2020; 24(6):303-315.
3. Hervás A, Maristany M, Salgado M, et al. Los trastornos del espectro autista. Pediatr Integral. 2012;16(10):780-794.

4. González Lajas JJ, García Cruz JM. Trastornos del lenguaje y la comunicación. En: AEPap, editors. Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019, p. 569-577.
5. Mervis CB, Morris CA, Klein-Tasman BP, et al. 7q11.23 Síndrome de duplicación. 25 de noviembre de 2015 [actualizado el 25 de marzo de 2021]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): Universidad de Washington; 1993-2021.
6. Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, et al. 7q11.23 Duplication syndrome: physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):2916-2935. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37340>.
7. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, et al. Retraso severo del lenguaje expresivo relacionado con la duplicación del locus de Williams-Beuren. *Nuevo Ing J Med*. 2005;353:1694-1701.
8. Van der Aa N, Rooms L, Vandeweyer G, et al. Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. *Eur J Med Genet*. 2009;52(2-3):94-100. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2009.02.006>.
9. Strong E, Butcher DT, Singhanian R, et al. Symmetrical dose-dependent DNA-methylation profiles in children with deletion or duplication of 7q11.23. *Am J Hum Genet*. 2015;97(2):216-227. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.019>.