

## Fuentes y referencias

Esta guía recoge la información obtenida del seguimiento de 21 personas diagnosticadas con la deleción 5q14.3 y recientemente descrita en la literatura medica; 8 personas con un diagnostico molecular en la base de datos Decipher (<https://decipher.sanger.ac.uk>) y 12 miembros de Unique con deleción 5q14.3. La persona de mayor edad solo tenía 17 años, por lo que hay mucho por aprender todavía.

El autor mencionado en primer lugar y la fecha de publicación se dan para que pueda buscar los resúmenes o artículos originales en el Internet en PubMed (en [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) / PubMed) y una lista completa de la literatura está en la página 21. Si lo desea, puede obtener artículos de Unique. (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Ezugha 2010; Le Meur 2010; Marashly 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Zweier 2010; Carr 2011; Decipher; Unique).

## Deleciones 5q14.3

Una deleción 5q14.3 es un síndrome genético raro en el cual falta una porción de los 46 cromosomas del cuerpo. El trozo que falta puede ser minúsculo o más grande pero incluye un material genético importante. Este material suele incluir todo o parte de uno varios genes que son importantes para el desarrollo normal. A veces la porción que falta no incluye parte de un gen pero consiste en material próximo a uno.

Los cromosomas son las estructuras en cada célula del cuerpo que llevan la información genética que indica al cuerpo como desarrollarse y funcionar. Vienen en pares, uno de cada progenitor, y son numerados de 1 a 22 aproximadamente del más grande al más pequeño. Cada cromosoma tiene un brazo corto (p) y un brazo largo (q). La investigación sobre las deleciones 5q14.3 es muy activa. Se cree hoy en día que es la deleción que implica el gen MEF2C de la banda q14.3 del cromosoma 5 la que causa las principales características del síndrome de deleción 5q14.3. El síndrome también puede estar causado por una mutación puntual implicando el gen MEF2C. Una mutación puntual surge cuando una base está reemplazada en la estructura ADN. Las bases son los productos químicos en el ADN que van en pares y que forman las extremidades de los peldaños de su estructura tipo escalera.



## Observando la prueba cromosómica 5q14.3

No se pueden ver los cromosomas a simple vista, pero si se pigmentan y se amplían varias centenas de veces bajo un microscopio, se puede observar que cada uno tiene una estructura distintiva de bandas claras y oscuras. En el diagrama del cromosoma 5 en la pagina 3 puede observar que las bandas están numeradas hacia el exterior empezando desde el punto donde se encuentran el brazo corto y el brazo largo (el centrómero). La banda 5q14.3 está aproximadamente a un tercio hacia abajo del brazo largo del cromosoma. Si se amplía el cromosoma 5 muchas veces, se puede a veces ver que falta una pequeña porción.

## Diagnostico molecular

El trozo que falta puede ser tan minúsculo que el cromosoma se aprecia como normal bajo el microscopio. La sección faltante solamente se puede encontrar utilizando técnicas moleculares mas sensibles como el FISH ((hibridación fluorescente in situ, una técnica que revela los cromosomas en color fluorescente), el MLPA (multiplex ligadura-

dependiente de la sonda de amplificación) y/o microarrays (chips), un método para escanear el genoma completo de material genético en exceso o defecto.



### Resultados del test cromosómico

Su genetista le comunicará los resultados del diagnóstico molecular o de la prueba cromosómica. El resultado de un test cromosómico es un cariotipo, una forma de describir los cromosomas que muestra en que punto el cromosoma se ha roto. Probablemente aparecerá de la siguiente forma:

**46,XY,del(5)(q14.3q15)dn**

46 = número total de cromosomas en las células de su hijo

XY = los cromosomas del sexo, XY para varones; XX para mujeres

del = una deleción, o falta de material

(5) = Deleción en el cromosoma 5

(q14.3q15) = El cromosoma se ha roto en dos lugares, en la banda 5q14.3 y en la siguiente banda 5q15

dn = abreviatura para 'de novo', que significa evento nuevo. Los cromosomas de los padres han sido analizados y no se ha detectado ningún reordenamiento que origina el 5q14.3. Es entonces muy poco probable que el desorden haya sido heredado y es el primer caso que detectado en la familia con este niño.

Comparar un cariotipo con otros, tanto en la literatura médica como en Unique le ayudará a hacerse una idea general de qué esperar. Pero siempre habrá diferencias entre un niño en concreto y los demás con cariotipos aparentemente similares. Su hijo es un individuo único.

El gen MEF2C se encuentra entre los pares base 88,051,922 y 88,214,780. Actualmente se cree que la pérdida o el punto de mutación de este gen es lo que causa las principales características del emergente síndrome de deleción 5q14.3. Véase también Genes en 5q14.3 página 19.

En un informe molecular es probable que se lea algo así:

**arr 5q14.3(87,516,643-90,382,981)x1**

arr = El análisis fue con microarrays

5q14.3 = El análisis reveló un cambio en la banda 5q14.3

(87,516,643-90,382,981)x1 = Los pares específicos de ADN que faltan.

El primera par de base que falta es el numero 87,516,643 contando desde la parte superior del cromosoma. El último par de base que falta es 90,382,981. Se resta el primer número del segundo para obtener el número de pares de base que faltan. En este caso son 2,866,338 pares de base. Lo que se puede escribir como 2.9Mb.

## ¿Existe un síndrome de delección 5q14.3?

De momento muy pocas personas han sido repertoriadas con el diagnóstico molecular de una delección 5q14.3. Sin embargo, los informes existentes muestran notables similitudes. Éstas se enumeran a continuación y constituyen un síndrome emergente.

### Características más probables

- \_ Hipotonía (tono muscular bajo) precoz y severa
- \_ Marcado retraso en el desarrollo
- \_ Epilepsia
- \_ Marcada discapacidad en aprendizaje y necesidad de apoyo especial
- \_ Marcado retraso en aprender a sentarse y moverse
- \_ Marcado retraso en lenguaje. La mayoría de los niños no hablan pero se comunican de otra manera
- \_ Retraso en establecer contacto visual
- \_ Movimientos estereotípicos o inusuales
- \_ Algunas características faciales inusuales
- \_ Anomalías cerebrales en la resonancia magnética (IRM) (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Nowakowska 2010; Zweier 2010; Decipher; Unique)

### Hipotonía precoz y severa

Los bebés y niños con una delección 5q14.3 suelen tener hipotonía desde una edad temprana. La hipotonía significa que los músculos tienen poco tono, por eso cuando se coge al bebé en brazos se siente como si el niño fuese muy blando. La característica más común es o una hipotonía general que afecta a todo el cuerpo o una hipotonía marcada del tronco, con tono normal, tono elevado (hipertonía) o tono anormal (distonía) de las extremidades, especialmente las piernas. Cuando el tono es elevado, hay un aumento anormal de tensión muscular y una habilidad reducida del músculo cuando intenta estirarse, llevando a un elevado agarrotamiento o tensión. Algunos bebés o niños también tienen tendencia a echar su cabeza hacia atrás y arquear la espalda y un niño de Unique utilizó esta postura para moverse. Aunque la mayoría de los niños tienen un grado marcado de hipotonía, otros se ven algo más levemente afectados. (Berland 2010; Nowakowska 2010; Unique)

“Hay todavía un retraso considerable de la cabeza cuando lo erguimos para sentarlo y cuando le mantenemos en una posición sentada, su cabeza no se mantiene firme todavía. Su tronco se va haciendo más fuerte – sus piernas aguantan bien su peso. Dado que sus manos son algo extrañas para él, tiene dificultad para encontrar el equilibrio sin apoyo. La silla Bumbo con bandeja le da un buen apoyo” – 7-8 meses

“Su tono ha mejorado y ella se ha hecho mucho más fuerte. Le encanta sentarse en la silla Bumbo y quedarse sentada en posición vertical con ayuda” – 13 meses

“Tenía el tronco muy hipotónico. Su cuello blando era un verdadero problema con laringomalacia, ya que era peligroso para su deglución y sus vías respiratorias. Lo tumbaba sobre mi vientre lo que le proporcionaba un entorno suave y seguro para intentar utilizar los músculos de su cuello. Ha mejorado mucho pero aún no tiene un

control completo del cuello. Sus hombros y sus brazos se hacen cada vez más fuertes pero su pelvis es todavía muy débil”- 19 meses

“Ahora controla bien su cabeza y su espalda empieza a fortalecerse. Pero el resto del tono muscular sigue siendo muy bajo y tiene muy poca musculatura” - 2 años 6 meses

“Cuando nació, era como una muñeca de trapo y durante el primer año apenas mejoró. Aunque ahora ha mejorado mucho, sigue necesitando sillas con soporte para la cabeza” - 4 años 4 meses

“Tiene hipotonía con distonía: al nacer, no solo era blando sino que solía doblarse hacia atrás mirando al techo. Ahora controla mejor su cabeza, se puede sostener con sus piernas y puede sentarse sin ayuda durante más tiempo. Unas polainas le ayudaron a fortalecer sus piernas” - 4 años 8 meses

### **Retraso en el desarrollo**

Normalmente resulta evidente cuando un bebe de unas semanas o de pocos meses no alcanza sus hitos de desarrollo tal y como se espera. El retraso es por lo general también evidente en el contacto visual, en el seguimiento de un objeto en movimiento, sonriendo, golpeando y agarrando juguetes. La comunicación y el lenguaje se ven afectados también por lo que cuando le habla a su bebe, este no le presta atención y no interacciona.

En este punto las familias suelen consultar a su medico en busca de diagnostico. Incluso antes de que le den un diagnostico, les suelen proponer fisioterapia y terapia ocupacional y las familias normalmente hacen todo lo posible para promover el desarrollo de su bebe.

Los juguetes que las familias afiliadas a Unique consideran particularmente eficaces para estimular el desarrollo de sus bebés incluyen maracas, campanas atadas o no a un palito, pulseras, celofán, pelotas de ping pong en una tabla de resonancia, luces, objetos musicales brillantes y juguetes que motivan al niño a alcanzarlos, objetos brillantes como una cuchara grande (especialmente útil para mejorar las habilidades de agarre); pequeños bloques tipo ladrillo, y galletas o juguetes de tamaño galleta.

El desarrollo de los bebés es lento pero con tiempo y práctica, éstos suelen progresar. El contacto visual se vuelve gradualmente más constante, los músculos se fortalecen; los bebés se vuelven más receptivos y comunicativos y con el tiempo empiezan a moverse y a disfrutar de la vida.

### **Epilepsia**

La mayoría de los bebes y niños con delección 5q14.3 sufren convulsiones pero en muchos casos los ataques mejoran y en algunos se detienen por completo. De los 20 niños con delección 5q14.3 que incluye todo el gen MEF2C, todos excepto un niño de 18 meses de edad sufrieron ataques epilépticos y se detectó que éste tenía un EEG anormal (grabación electroencefalograma de los patrones de las ondas procedentes de las continuas pequeñas señales eléctricas provenientes del cerebro).

En la mayoría de los niños los ataques comienzan en el primer año, sobre todo antes de los 6 meses, en uno de los bebés el primer día de vida y en otro a los 16 meses. Un niño sólo tuvo convulsiones febriles (ver p 6) que no han sido diagnosticados como epilepsia, y a la edad de 4 años no se está tomando medicamentos antiepilépticos. Otra niña de 13 meses de edad con un historial de electroencefalograma anormal y episodios de tipo convulsiones que se manifiestan con una involuntaria mirada hacia arriba, está siendo investigada ante la posibilidad de que en realidad no se trate de ataques epilépticos. Entre los tres niños con delección parcial del gen MEF2C, dos tienen ataques mientras que un niño de 3 años de edad no sufre convulsiones y tiene un EEG normal. Entre los 9 niños con delección 5q14.3 (el mayor de 15 años), cuyo gen MEF2C estaba intacto, 5 no han tenido ataques. Entre los 4 que sí han tenido ataques epilépticos, en el caso de un niño estos empezaron más tarde (a los 4 años y 9 meses) que lo habitual en niños que han perdido el gen MEF2C. (Cardoso 2009; Engels 2009; Le Meur 2010; Marashly 2010; Decipher; Unique).

Muchas formas diferentes de ataques epilépticos han sido repertoriadas y muchos bebés tienen más de un tipo de ataque o empiezan con un tipo que va evolucionando hacia otros.

Los diferentes tipos de ataque epilépticos son:

**Ataque febril:** estos episodios solo aparecen cuando el niño tiene fiebre.

**Ataque con ausencia:** un cambio en el comportamiento, como si el niño estuviera apagado, a veces con mirada fija, parpadeo y succión de los labios. Las ausencias son muy breves y duran menos de medio minuto.

**Ataque con ausencia atípica:** el niño puede aparecer confuso y no responde durante minutos, muy diferente del típico ataque con ausencia

**Espasmo infantil:** tipo de ataque que ocurre habitualmente en bloque, en bebés de 3 a 10 meses. Se observa con mayor frecuencia cuando el bebé se despierta y puede ser obvio o sutil.

**Ataque tónico clónico generalizado:** al inicio de un ataque, la actividad eléctrica anormal implica ambos lados del cerebro. El ataque consiste en una fase de rigidez muscular seguida de contracciones musculares violentas

**Ataque mioclónico:** ataque generalizado con una contracción espasmódica de diferentes músculos en todo el cuerpo pero normalmente de los brazos y piernas. Cada ataque mioclónico dura una fracción de segundo o un segundo como máximo.

**Ataque miotónico:** ataque con rigidez de los músculos

**Ataque mioclónico-atónico:** ataque con contracción espasmódica de los músculos, seguido de una pérdida de tono por lo que si se está de pie se cae al suelo. El bebé tendrá que estar bajo el cuidado de un neurólogo pediátrico. Una vez diagnosticada la epilepsia el niño recibirá medicación antiepiléptica que permitirá tener un buen control sobre ella. La medicación se puede cambiar para mejorar el control o para disminuir efectos secundarios tales como somnolencia, aumento del apetito y del peso, estreñimiento o si el tipo de ataque cambia. En algunos niños los ataques son difíciles de controlar con medicación antiepiléptica y se ha probado en paralelo una dieta cetogénica. En algunos casos los niños superan su epilepsia o los ataques van disminuyendo. Sin embargo los ataques también pueden ser más intrusivos y difíciles de controlar. Una pregunta que se plantean las familias es si las funciones de su hijo se deteriorarán si su epilepsia no está bajo control. Es difícil de responder en cada caso pero en un niño el movimiento se vio afectado cuando a los 2 años el control de su epilepsia se complicó. Este niño no era aún capaz de andar a los 14 años.

(Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Marashly 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Unique)

“Ella tiene un historial de ataques con un EEG anormal aunque al repetir el EEG mostró un irregular patrón de picos y ondas aunque no actividad de convulsiones clara. En 6 meses no ha tenido ese tipo de episodios de ataque. Se puede cuestionar que haya tenido ataques dado que no ha estado nunca presente un neurólogo – se ha programado un nuevo EEG próximamente. Mientras tanto ella esta tomando Zonégren [zonisamida] hasta que se descarte por completo que sufra ataques. Los episodios se manifestaron como un mirada fija involuntaria hacia arriba y el neurólogo pediátrico está barajando la posibilidad de que se trate de una desviación paroxística de la mirada hacia arriba asociada con nistagmo” – 13 meses

“Tiene diferentes formas de epilepsia con ataques febriles, ausencias y mioclonías, sin cambio de tipo de crisis en el tiempo. Está tomando actualmente Topamax [topiramato], Rivotril [clonazepam] y Tegretol [carbamazepina]” – 1 año 10 meses

“Sus ataques empezaron a los 6 meses pero se han vuelto más intensos conforme se ha hecho mayor. Ha probado varias medicaciones y si la última de ellas no hubiese funcionado hubiera tenido que empezar con esteroides” – 2 años 6 meses

“Se le cae bruscamente la cabeza, lo que el medicamento ayuda a controlar parte del tiempo. Las caídas de la cabeza empezaron a disminuir pero en los últimos seis meses empezó a tener ataques regulares. Los esteroides funcionaron durante un periodo de

tiempo breve pero los ataques volvieron y son difíciles de controlar con valproato de sodio y nitrazepam” – 4 años 8 meses

### **Dificultad o discapacidad de aprendizaje**

Los niños necesitarán un apoyo especial para su aprendizaje aunque no se sabrá cuanto apoyo es necesario hasta que pase un tiempo. La mayoría de los niños parecen tener un nivel de dificultad con el aprendizaje que se podría describir como severo o profundo. A la edad de empezar a andar o de ir al colegio, puede que solo sean capaces de hacer lo que los bebés de algunos meses hacen. Sin embargo los niños aprenden y se ha comprobado que los de edad escolar disfrutan – y aprenden – con actividades como juegos de ordenador de pantalla táctil.

Programas de aprendizaje tempranos a domicilio como “Portage” son útiles igual que grupos de juego para niños con necesidades especiales. Con el tiempo, el nivel mas apropiado de apoyo se proporciona en una escuela especial. (Berland 2010; Unique)

“Es difícil juzgar su nivel de dificultad en el aprendizaje. Desde que nos han dado un diagnostico y hemos empezado las terapias está progresando” – 8 meses

“A los 20 meses podía señalar todas las partes de su cuerpo. Le gustaban los juguetes musicales y podía apretar o presionar los botones para que funcionasen. Tenía un buen contacto visual y podía decir adiós con las manos” – 4 años 4 meses

### **Retraso en el desarrollo motor**

La información obtenida de la literatura médica y en Unique muestra que a los bebés y niños les cuesta mucho tiempo conseguir controlar la cabeza, sentarse y moverse. De bebés mueven sus piernas y sus brazos pero de manera muy blanda debido a un tono muscular bajo (hipotonía). El planteamiento sugerido por familias que tienen un hijo con síndrome de delección 5q14.3 es el trabajo constante con “tummy time” (tiempo boca abajo), rodar en el suelo y recurrir al apoyo de profesionales desde la edad más temprana, por lo general antes de los 5 meses. A algunos bebés no les gusta estar boca abajo, y esto puede empeorar si están estreñidos, por lo que hay que curar lo antes posible el estreñimiento. Los terapeutas ocupacionales y los fisioterapeutas no sólo trabajarán directamente con sus hijos sino que podrán también sugerir ejercicios y juegos para hacer en casa. Los terapeutas les ayudarán a conseguir el equipo adecuado para su hijo; a una familia le resulto particularmente eficaz la fisioterapia con un banco, almohadas y balancines. Una familia encontró particularmente útil la ayuda de un hidraterapeuta y de un quiropráctico. El equipo que las familias consideran especialmente útil para sus hijos es: un bipedestador (marca Jenx u otra), un soporte para estar de pie (para estar en posición supina), una silla Bumbo con bandeja, una silla Bee (Jenx); una silla de forma Tumble, una silla transportadora Jenx, carritos y sillas de paseo.

### **Control de la cabeza**

Cuando se coge a un bebé sano por las manos y se le estira para que se siente, a las 6 semanas pueden a menudo aguantar la cabeza durante un segundo. Los bebés con delección 5q14.3 alcanzan esta etapa mucho más tarde. Llegarán también con retraso a girar o levantar su cabeza desde una posición tumbada y a mantener su cabeza quieta sin tambalearse cuando se les acune en posición sentada. Si coge a su bebé boca abajo, su cabeza caerá hacia delante durante más tiempo que un bebé con desarrollo normal. El momento en el cual un bebé con delección 5q14.3 adquiere el control de la cabeza dependerá por una parte de sus habilidades innatas pero por otra de la cantidad de tiempo boca abajo y de la terapia que reciba. Familias de Unique nos cuentan que unos bebés han llegado a aguantar su cabeza en una posición sentada con apoyo y levantarla del suelo cuando estaban tumbados boca abajo alrededor de los 18–20 meses aproximadamente, aunque estas habilidades a veces emergen mas

tarde y alguna vez mucho antes. El control de la cabeza seguirá mejorando mes tras mes y año tras año, así que es posible que éste mejore aún en niños de edad escolar primaria.

### **Rodar**

Un bebé con desarrollo normal habrá a menudo descubierto como rodar de barriga a espalda en su quinto mes y de espalda a barriga un mes más tarde. En los bebés con delección 5q14.3, esas habilidades para rodar se desarrollaran más tarde y necesitaran ayuda y mucha practica. La experiencia de familias de Unique muestra que hay un rango de edad bastante amplio: los bebés rodaron por primera vez de boca abajo a boca arriba entre los 5-6 meses y los 2 años, de de boca arriba a boca abajo entre los 10 meses y los 3 años, y algunos bebés no habían rodado aun de boca arriba a boca abajo en su tercer año.

Rodar es una habilidad importante para un bebé con delección 5q14.3, porque le podrá servir más adelante para hacerse móvil, rodando continuamente de un sitio a otro.

### **Sentarse**

Mientras un bebe con desarrollo normal puede permanecer sentado sin ayuda durante unos pocos segundos a los 4 meses, los bebes con delección 5q14.3 probablemente no serán capaces de sentarse solos como pronto antes de su segundo año, aunque hay excepciones. Un bebe de Unique aprendió a sentarse a los 8 meses “pero se caía hacia delante y a los lados después de 20 segundos ya que sus manos son todavía extrañas para él”. Bebes y niños pequeños apreciarán mientras tanto estar sentados en una silla de apoyo adaptada. Entre los modelos mencionados por familias de Unique están la silla Bumbo con bandeja, la silla Bee (Jenx), silla Tumble form; y la silla transportadora Jenx. A parte de la excepción antes mencionada, la edad más temprana en la cual se sentó solo un bebe fue de 13 meses (en ocasiones, cuando se concentraba) y el mayor tenia 5 años, aunque hay muchos niños más jóvenes que aun tienen que aprender a sentarse sin ayuda.

### **Moverse**

Mientras un niño con desarrollo normal se pondrá a cuatro patas, listo para gatear a los 6 meses, algunos bebés con delección 5q14.3 no alcanzaran esta etapa. Algunos gatean más tarde, otros encuentran otras maneras de moverse y otros se mueven con una silla de ruedas. Entre los miembros de Unique un bebé de 13 meses se movía rodando, uno de 14 meses casi llegaba a gatear, un niño de 2 años se desplazaba por el suelo con su cabeza y sus talones, arqueando su espalda y uno de 2 años (cuya delección solo incluye (una) parte del gen MEFC2) empezó a gatear. Un niño de 5 años no podía moverse sin ayuda pero podía utilizar una silla de ruedas con habilidad.

“¡Casi gatea!” – 14 meses

### **Estar de pie**

Si coge a un recién nacido con desarrollo normal, éstos normalmente pueden aguantar su peso sobre sus pies, enderezando sus piernas al mismo tiempo. Los recién nacidos con delección 5q14.3 no tienen esta habilidad y pueden pasar meses o años antes de que la tengan, o puede que no la tengan nunca. Dicho esto, un niño de 3 años y otro de 4 años podían ambos ponerse de pie y paseaban entre los muebles, y el de 4 años consiguió andar independientemente. Los “standers” (bipedestadores) son muy útiles al igual que las polainas y otros soportes ortopédicos para fortalecer las piernas.

### **Andar**

Mientras los bebés con desarrollo normal caminan en su segundo año, un bebé con delección 5q14.3 puede no aprender a andar, pero tal como se ha mencionado ya, podrían desplazarse en una silla de ruedas. La edad más temprana que conocemos en

la que haya andado un niño con deleción 5q14.3 con ayuda es a los 4 años y pueden pasar años hasta que un niño pueda andar sin ayuda. Entre los que tenían 5 años cuando se escribió esta guía, 5 sobre 8 no andaban todavía. Una niña que andaba con ayuda a los 4 años fue capaz de andar sola a los 11 años. (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Novara 2010; Zweier 2010; Unique)

“Su tronco se esta haciendo cada vez más fuerte y sus piernas aguantan bien su peso. Como sus manos son todavía ajenas para él, es difícil que encuentre equilibrio sin ayuda” – 8 meses

“Aunque está blanda, se mueve constantemente. Mueve mucho sus brazos y sus piernas y golpea sus juguetes, aunque más por ira que por diversión” – 9 meses

“Sus brazos y sus manos le parecían extraños al principio pero ahora alcanza y agarra sus juguetes y se empuja cuando se sienta. Está muy cerca de gatear” – 13 meses

“Se sienta con ayuda y cuando está boca abajo empieza a empujar hacia arriba con sus brazos” – 2 años 6 meses

### **Ausencia o grave retraso en el habla**

Mientras un bebé con desarrollo normal suele hacer gorgoteos y balbucear a los 6 meses, produce sonidos que parecen palabras en los meses siguientes y dice palabras entendibles alrededor de su primer cumpleaños, el habla y el desarrollo de lenguaje para un bebé con deleción 5q14.3 es diferente. En general el progreso es más lento, pero un bebe de Unique hacia gorgoteos a los 8 meses, otro sabía cómo pedir “baba” (?) cuando tenía hambre a los 14 meses; otros producen una serie de sonidos vocálicos o consonánticos o balbucean (mamá, baba, dada) entre los 7 meses y los 3 años. Un niño dice palabras sueltas [no, bottle, mama, Elmo, yeah] a los 20 meses pero otros sólo producen palabras sueltas años más tarde, en el caso que lleguen a hablar. Los niños con deleción 5q14.3 recurren a una amplia variedad de alternativas al habla y al lenguaje. Pueden utilizar expresiones faciales sutiles, la sonrisa, el llanto, la risa o parecer tristes. Pueden utilizar señales modificadas, lenguaje corporal, empujar las cosas a fuera o acercarlas. Pueden gritar o hacer ruidos vocales. Pueden producir sonidos de imitación pero no en un contexto significativo. Conforme van madurando, algunos niños utilizan instrumentos alternativos de comunicación como sistemas de intercambio de imágenes o dispositivos de ayuda electrónicos.

Una vez que un contacto visual razonablemente consistente ha sido establecido, los bebés hacen saber si les han entendido y por lo general entienden mucho mejor de lo que hablan. Un bebé que puede sostener la mirada puede mirar su boca mientras usted habla. Aún así, los niños necesitan tiempo para procesar instrucciones, aunque sea una palabra sola como “No”. Y por su bajo tono muscular tienen dificultades en obedecer. Un bebé de 22 meses puede demostrar con el tiempo que él entiende que debe levantar sus piernas (cambio de pañal) levantar sus brazos (para vestir) o abrir su boca para tomar un medicamento pero aún no podrá llevar a cabo las acciones. Los niños cumplen los requisitos para recibir una terapia de habla y lenguaje pero aunque normalmente empiezan en su segundo o tercer año, a todas las familias les resulta útil. (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Zweier 2010; Decipher; Unique)

“¡Se ha reído 2 veces!” – 8 meses

“A veces pienso que está cantando o canturreando, cosa que hago mucho cerca de ella” – 14 meses

“Ella conoce algunos signos y 11 palabras, y puede señalar imágenes. Es muy ruidosa e intenta comunicar constantemente. Su lenguaje receptivo es estupendo pero su



lenguaje expresivo no tan bueno. Desde que a 1 año empezó la terapia de lenguaje, intenta comunicarse y lo entiende todo” – 4 años 4 meses

“Él no sabe como conseguir lo que quiere, por lo que vocaliza” – 4 años 8 meses

### **Retraso en establecer contacto visual**

En cuestión de días o semanas después del nacimiento, un bebé con desarrollo normal le mirará atentamente y establecerá un contacto visual, en particular cuando se alimenta. Un bebé de menos de 8 semanas puede seguir lentamente un juguete que brilla sujetado de manera continua a 20 centímetros de su cara. En los bebés con deleción 5q14.3 el contacto visual y el seguimiento se desarrollan mucho más lentamente. Pueden pasar muchos meses antes de que su bebé con deleción 5q14.3 pueda mantener su mirada y meses o años antes de que lo haga de manera continua. Informes de la literatura médica y en Unique sugieren que muchos bebés suelen mirar hacia el techo. Con el tiempo la visión mejora pero el contacto visual queda efímero, existiendo informes de niños de más de 10 años que establecen contacto visual sólo ocasionalmente. El rastreo mejora también, a veces de manera más evidente que mirar a las caras. El retraso visual implica que los bebés tengan revisiones exhaustivas de la visión y a algunos se les considerara como deficientes visuales, con ceguera parcial o ciegos y tendrán que beneficiarse de programas de ayuda para la visión.

Por lo que sabemos hoy, está demostrado que la visión madura considerablemente en todos los bebés y la mayoría de ellos acabarán viendo perfectamente bien. Los bebés inicialmente prefieren mirar objetos que a personas. Cuando emerge el contacto visual, primero es de manera efímera y gradualmente se va reforzando. Sin embargo ningún contacto visual verdadero se establece antes de los 18 meses o 2 años. Se ha observado rastreo en bebés bastante jóvenes y un niño de casi 4 años lo tenía muy desarrollado.

Las familias Unique han encontrado varias maneras para estimular el contacto visual eligiendo juguetes con luces y música o sonidos, objetos o juguetes con rayas llamativas o en negrita, colores vivos como naranja, morado o negro, blanco y rojo; materiales brillantes y ruidosos como el celofán, objetos brillantes como cucharas grandes, espejos, una manta de emergencia, CDs viejos, y sentándose muy cerca de manera a estar directamente enfrente de su hijo.

Las razones avanzadas para el retraso en el contacto visual se centran en el retraso en desarrollo, o en la maduración visual, sugiriendo que con el tiempo el niño será capaz de ver bien. Sin embargo en algunos niños se ha relacionado el problema de visión con una incapacidad del cerebro en procesar la información que recibe de los ojos (discapacidad visual cortical), sugiriendo una discapacidad permanente. (Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Decipher; Unique)

“Probablemente empezó a establecer contacto visual alrededor de los 3 meses, inicialmente de modo ocasional. Ahora se fija de manera consistente y sigue un objetivo puramente visual, pero en ocasiones todavía vuelve a su pequeño mundo. Tenemos que trabajar duro para conseguir llamar su atención. Ha empezado ahora a demostrar interés por libros en blanco y negro y mira de una imagen a otra. Ha empezado a recoger cosas de su bandeja” – 8 meses

“Su oftalmólogo esta muy satisfecho respecto a cómo han madurado sus ojos. Ha estado estableciendo contacto visual desde los 6–8 meses, primero de modo ocasional pero ahora de manera regular cuando está interesada. En la actualidad sus problemas de visión han mejorado mucho. Le encantan los videos de Baby Einstein” – 13 meses

“Está considerado como ciego pero puede rastrear algo vivo y brillante a 1 metro. La televisión y habitaciones sensoriales han sido muy útiles, especialmente desde muy temprano cuando virtualmente no tenia vista en absoluto” – 19 meses

“No tiene interés por la gente pero sí por los objetos” – 22 meses

“Sus ojos no empezaron a funcionar hasta los 9 meses e incluso hoy en día el contacto visual es de modo ocasional. Mira continuamente hacia arriba, y nada, por ejemplo, para coger algo de su bandeja. Sin embargo en todos los tests, sus ojos son normales” – 2 años 6 meses

“Ella puede tener un contacto visual estupendo pero muestra rasgos autistas de apartar la vista. Ella rastrea bien. Empezó a establecer contacto visual cuando tenía 1 año, primero de modo ocasional. Ahora no sostiene el contacto visual mucho tiempo pero echa una mirada rápida. Le encantan los juguetes con luces y música y los mira durante mucho tiempo” – 4 años 4 meses

“A los 3 meses tenía un contacto visual mediocre. Parecía siempre como si mirara a lo lejos para evitar establecer contacto visual y nunca sonreía, pero con el tiempo ha ido estableciendo más contacto visual. Comenzó a los 3 años y 9 meses y fue primero efímero, ahora es todavía de modo ocasional pero sin duda ha mejorado: sostiene tu mirada durante más tiempo” – 4 años 8 meses

### **Movimientos estereotípicos o inusuales**

Algunos bebés y niños, pero no todos, hacen movimientos repetitivos inusuales. Movimientos repetitivos de la mano significan en algunos niños que el primer diagnóstico es el síndrome de Rett, un trastorno totalmente diferente. Los movimientos de mano pueden ser “batir”, palmas, lavado de manos, mano a la boca y “un inusual movimiento arriba y abajo del brazo derecho, especialmente al coger un juguete, y siempre frotando su oreja o su ojo con el brazo izquierdo aunque no este cansada”. Otros movimientos repetitivos consisten en chuparse el dedo, balancear la cabeza, balancear la cadera para dormir y frotar la barbilla. Los movimientos se han observado en niños de edades entre 22 meses de edad y 11 años y pueden ir cambiando a lo largo del tiempo: en una niña el lavarse la mano se convirtió en dar la vuelta. Además, algunos niños rechinan los dientes. (Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Zweier 2010; Decipher; Unique)

### **Otros aspectos de comportamiento**

La información sobre otros aspectos del comportamiento de los niños es más limitada de lo que quisiéramos. Las familias de Unique han aportado descripciones útiles de niños pequeños; suplementadas por un informe optimista en la literatura médica de una niña de 11 años con habilidades sociales mejoradas y que es normalmente feliz y alegre. Los informes indican que los bebés y los niños pequeños tienden a ser placidos y pasivos pero al mismo tiempo son bastante exigentes y necesitan altos niveles de atención para ser felices. Socialmente, no todos los niños actúan interactivamente. A los 8 meses un solo bebé canturreaba y sonreía, incluso a extraños; a los 13 meses un solo bebé no interactuaba bien y mostraba características de tipo autista; a los 21 meses un bebé mayor no interactuaba muy bien pero esta acostumbrando a tener gente alrededor y interactuando con él; a los 4 años y 8 meses un niño tocaba las caras con sus manos y a veces establecía contacto visual o sonreía.

Los informes de Unique muestran que el estreñimiento y el viento son causas frecuentes de malestar con gran impacto en el comportamiento. Los bebés pueden sufrir ataques de gritos, a veces provocadas por el malestar, otras por el ruido o a veces no se sabe por qué. ¿Qué hace felices a los niños? Algunas familias no están seguras, otras dicen que mimarles y hablarles, ruidos graciosos, juegos de lucha, tumbarse boca arriba en el parquet, recibir mucha atención, ver videos favoritos, escuchar música, estar al aire libre, música y luces, nadar y agua, pompas, libros, sonidos extraños. ¿Qué les hace infelices? Demasiado ruido, ruidos particulares, estar boca abajo, el baño, tener dolor, estar malitos, dolores de barriga, estar cansados, no tener a su madre. Las actividades que le gustan más a los niños son “estar tumbados

boca arriba en tus piernas y hacer cosas divertidas con sus brazos y piernas y sonreír y hacer ruidos graciosos” (8 meses); “videos de Baby Art y música, juguetes con sonidos tontos y/o se encienden” (13 meses); “televisión, una hamaca elástica, gimnasia de bebe, un show de luces en la cuna” (19 meses); “jugar con maracas, una red con campanas y celofán” (21 meses); playgym (alfombra de actividades)” (2 años 6 meses); “juguetes con luces y música y videos (4 años 4 meses); ordenador de pantalla táctil, el programa de televisión In the Night Garden, música y natación (4 años 8 meses). (Engels 2009; Berland 2010; Nowakowska; Decipher; Unique)

“Normalmente un muy feliz y sonriente bebé que será bastante pasivo pero a quien le encanta que jueguen con él y le estimulen” – 8 meses

“Muy activo, crece sano con estimulación constante. Sin ella, es difícil y quisquilloso. A veces muy exigente cuando está cansado” – 13 meses

“Cuando no está feliz o está molesto un episodio de gritos puede empezar muy rápidamente; es como un ataque de pánico y no se puede hacer mucho al respecto. Algunos ruidos las provocan. Cuando está bien, está feliz si tiene mi atención total, pero se puede estresar muy rápidamente. Cuando no está bien necesita que se le consuele constantemente, y se enoja si le dejan solo” – 19 meses

“Es plácida y muy pasiva. A veces interactúa socialmente, de hecho establece contacto visual y se pone a escuchar cuando la gente habla” – 21 meses

“En la guardería, una niña pequeña se sienta a su lado y juega con él todo el día” – 2 años 6 meses

“Va bien siempre y cuando la acidez, los gases y la digestión estén bajo control” – 4 años 4 meses

“Está bastante feliz si le divierten pero necesita estar entretenido sino se molesta o se aburre. Acaba sintiéndose muy frustrado” – 4 años 8 meses

### **Algunas características faciales inusuales**

Puede que su hijo tenga algunas ligeras diferencias respecto a su cara pero estas serán probablemente sutiles. En general, los bebés y niños con deleción 5q14.3 no se parecen particularmente entre ellos y la mayoría se parece a su propia familia. Las diferencias faciales que más se han visto afectan la frente (alta/ancha/prominente); las orejas (prominentes/forma simple/bajas/anchas/con lobos prominentes/volteadas/asimétricas/con una muesca/marca en el borde); la nariz (amplia/puente nasal plano o profundo/fosas nasales volteadas/corta/pequeña y aguileña/espesa/ancha); los ojos (muy separados o muy próximos/rasgados hacia arriba o abajo/hundidos/pequeños pliegues cutáneos en el rabllo/parpados superiores caídos); la boca (un arco de cupido pronunciado en el labio superior/labios finos o carnosos o labio inferior prominente/volteada/pequeña); y el surco entre la nariz y el labio superior conocido como filtrum (corto y prominente/largo/borrado/hemangioma).

Algunos niños también tienen tendencia a mantener la boca abierta, probablemente como consecuencia de un tono muscular facial bajo. Estos niños serán especialmente propensos a salivar (babear). Si los niños no dejan atrás el babeo, se pueden aplicar sobre la piel parches de hioscina o un medicamento llamado glicopirrolato se puede administrar por vía oral. Inyecciones de Botox (botulinum) se pueden administrar en las glándulas salivales en un centro especializado o pueden ligarse algunos de los conductos salivales de la boca. (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Marshly 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Zweier 2010; Decipher; Unique)

### **Malformaciones cerebrales**

En la imagen por resonancia magnética (IRM) los cerebros de la mayoría de los bebés y niños muestran algunas anomalías estructurales pero son bastante variables y pueden ser sutiles. Sin embargo algunos de los niños con las características típicas de la delección 5q14.3 tienen aparentemente cerebros perfectamente normales bajo la IRM. Como consecuencia de la asociación establecida entre las delecciones 5q14.3 y una anomalía estructural del cerebro, se suele proponer la realización de una IRM.

Entre las numerosas anomalías observadas podemos señalar:

**Atrofia cerebral:** pérdida de células nerviosas y de las conexiones entre ellas. Una atrofia generalizada implica que el cerebro se ha reducido. Una atrofia en una zona particular (focal) implica que las funciones que controlan esta zona del cerebro estarán disminuidas.

**Colpocefalia:** Una anomalía cerebral congénita en la cual la parte posterior de los ventrículos laterales del cerebro (cuernos occipitales) son más grandes de lo normal debido a que la materia blanca en el cerebro posterior no ha logrado desarrollarse o espesarse. Los niños con colpocefalia suelen tener la cabeza anormalmente pequeña (microcefalia) y necesitan apoyo adicional con el aprendizaje. Otras características son anomalías motrices, espasmos musculares y convulsiones.

**Displasia cortical:** las células cerebrales (neuronas) surgen durante el desarrollo en la parte más interna del cerebro cerca de los ventrículos. A medida que se desarrollan, viajan hacia el exterior, hasta el córtex (la parte más exterior de la materia gris del cerebro). Normalmente el córtex tiene una estructura precisa y compleja de 6 capas de neuronas. Cuando este proceso de desarrollo no ocurre normalmente en algunas partes del cerebro, la corteza en esta zona tiene un desarrollo anormal. El córtex a menudo carece de las capas normales, de la estructura y de las conexiones que el cerebro necesita para poder funcionar normalmente.

**Mielinización retardada:** las fibras nerviosas están protegidas por una capa aislante llamada mielinización. Los nervios mielinizados conducen los impulsos más rápidamente que los nervios no mielinizados.

**Ventrículos hipertrofiados/dilatados:** los espacios llenos de líquido dentro del cerebro son más grandes de lo normal.

**Giro anormal:** el patrón de pliegues y surcos en la superficie del cerebro es diferente de lo normal.

**Leucoencefalopatía:** enfermedad de la materia blanca del cerebro.

**Heterotopia periventricular:** trastorno caracterizado por cúmulos anormales de células nerviosas (materia gris) alrededor de cavidades llenas de líquido cerca del centro del cerebro.

**Leucomalacia periventricular:** lesión de la materia blanca alrededor de los ventrículos. Las personas con lesión de la materia blanca tienen generalmente retraso en el desarrollo y problemas de control motor.

**Cuerpo calloso corto, subdesarrollado o delgado:** el cuerpo calloso es la mayor vía de conexión en el cerebro, que une sus dos hemisferios en una banda amplia de tejido nervioso que contiene alrededor de 300 millones de fibras nerviosas. Cuando el cuerpo calloso falta o está subdesarrollado, los dos lados del cerebro están mal conectados. Cada hemisferio del cerebro está especializado para controlar el movimiento y la sensibilidad en la mitad opuesta del cuerpo, y cada hemisferio se especializa en el procesamiento de ciertos tipos de información (tales como el lenguaje o los patrones espaciales). Por lo tanto, para coordinar el movimiento o para pensar información compleja, los hemisferios deben comunicarse entre sí. El cuerpo calloso es el principal, aunque no el único, conector que permite esta comunicación.

El esplenio es el extremo posterior del cuerpo calloso. (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Marashly 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Decipher; Unique)

**Horquilla del esternón/incisura/escotadura yugular/supraesternal**

Dos niños han sido descritos de tener una marca inusual (hueco) en la parte inferior del cuello. No se sabe aún si es típico de la delección 5q14.3. (Berland 2010; Le Meur 2010)

### **Embarazo y recién nacidos**

En la mayoría de los 14 embarazos sobre los que tenemos alguna información, todo fue normal y los bebés nacieron a término o cerca de término. En dos embarazos había una preocupación por un aumento del grosor nucal en la ecografía del primer trimestre y en uno de éstos hubo más adelante otra preocupación ya que las ecografías enseñaban un intestino ecogénico [aparición anormalmente brillante del intestino, cuya causa por lo general nunca es determinada y que desaparece antes del nacimiento, pero el intestino ecogénico puede ser debido a una anomalía cromosómica] y agrandamiento de los riñones, con una ecografía posnatal confirmando que los riñones eran algo grandes. Dos madres señalaron poca actividad fetal, y una observaba movimientos solamente a partir de 23 semanas.

El nacimiento fue en general fácil y la mayoría de los bebés se consideraban normales en el nacimiento con peso normal al nacer y una buena puntuación de Apgar [medida del bienestar en una escala de 0 a 10] de 8-10. En la mayoría de los bebés, el bajo tono muscular no fue detectado en el nacimiento, pero un bebé era evidentemente flácido y arqueaba su espalda muy notablemente. Sólo 3/22 bebés fueron identificados debido a las preocupaciones en el nacimiento. Uno tenía un pie equinovaro, uno tenía un dedo de más en el pie derecho y el otro era muy flojo, con una respiración rápida y un tipo de ataque epiléptico conocido como espasmos infantiles.

Algunos bebés se alimentaron bien, mientras que otros tenían una succión débil y regurgitaban fácilmente [reflujo gastro-esofágico]. Un bebé mostró temblores de vez en cuando y tenía movimientos anormales del brazo; otro tuvo un ataque en el primer día. Dos familias de Unique señalaron que sus bebés eran inquietos, difíciles de consolar y lloraban mucho. (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Marashly 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Unique)

“Era extremadamente floja al nacer. Sus ojos estaban cerrados y su succión era débil. A los 2 meses tuvo ptosis (párpados superiores caídos), bajo tono muscular y retraso del desarrollo” – Padre Unique

“Desde su nacimiento ha ganado poco peso, lloraba y era triste” – Padre Unique

“En un revisión rutinaria a los 4 meses le señalamos al pediatra que ella no seguía con sus ojos y no quería alcanzar objetos” – Padre Unique

“De recién nacido no se alimentaba, estaba muy pálido, inquieto, dormía muy poco, y era difícil de consolar, llorando la mayoría del tiempo” – Padre Unique

“En las primeras 6 semanas no hubo ningún problema, dormía y se alimentaba bien. A partir de las 6 semanas desarrolló un patrón de episodios recurrentes de gritos, arqueando su espalda y gritando inconsolablemente. Sólo se calmaba cuando se balanceaba en su cuna o realizaba de manera pasiva movimientos de pedaleo con sus piernas. Normalmente tenía como 6 o más episodios de ese estilo que duraban media hora hasta que se le agotaba del lloro y se quedaba dormido” – Padre Unique

### **Alimentación y comida**

La mayoría de los bebés con una delección 5q14.3 tienen una dificultad inicial para tomar suficiente leche que le ayude en su crecimiento. Los problemas más comunes son faringomalacia y laringomalacia [el cartílago que apoya la parte posterior de la nariz y de la garganta es blando y flojo, potencialmente colapsándose hacia adentro, causando dificultades para alimentarse], bajo tono de los músculos necesarios para succionar y tragar de manera efectiva, dificultades de succión, vómitos frecuentes y

reflujo gastroesofágico [los alimentos y el contenido del estómago regresan hasta el esófago].

Algunos bebés recién nacidos, pero no todos, consiguen con éxito tomar lactancia materna, pero a menudo no logran ganar el suficiente peso y cambian en cuestión de semanas a leche de fórmula enriquecida o a leche materna extraída. Los biberones se dan a menudo a intervalos frecuentes, por lo que la alimentación se convierte en una importante actividad de cada día. El destete a los alimentos sólidos suele producirse tarde con bebés y niños que son capaces de succionar alimentos en puré con la cuchara, pero sólo más tarde masticar o manejar los alimentos con sus dedos.

El grado de dificultad en la alimentación varía y si bien algunos bebés logran obtener una alimentación adecuada, otros necesitan alimentación por sonda. Inicialmente esto puede ser a través de una sonda nasogástrica enroscada por la nariz y por la garganta, pero algunos bebés necesitan una sonda de gastrostomía equipada para que puedan ser alimentados directamente en su estómago. El estreñimiento es bastante común entre los niños con trastornos cromosómicos y puede ser relacionado con bajo tono muscular, poco ejercicio, una dieta baja en fibra y una baja ingesta de líquidos. Se ha visto con bastante frecuencia entre los bebés y niños con una delección 5q14.3 y parece causar una incomodidad considerable. Discuta las posibles causas con el médico antes de adaptar la dieta de su niño o darle cualquier medicamento.

La perspectiva a más largo plazo en la alimentación indica que los niños generalmente tienen buen apetito y comen una amplia variedad de alimentos, pero algunos niños continúan comiendo purés y alimentos triturados a la edad de 6 o 7 años. Información de Unique sugiere que la proteína de la leche y otras intolerancias y alergias alimenticias son comunes, afectando a tres de los siete niños. (Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Nowakowska 2010; Unique)

“Él amamantaba bien, pero debido a sus gritos me fui a lácteos sin nueces y soja. Come

tres porciones de alimentos en puré etapa 2 para bebés por día e intentará chupar o masticar una galleta que, con ayuda, es capaz de sostener por su cuenta cuando se encuentra con ganas” – 8 meses

“La faringomalacia y laringomalacia hacen muy difícil la alimentación. Tenía una sonda nasogástrica en el hospital, pero la odiaba, ya que restringía aún más las ya comprometidas vías respiratorias superiores” – 19 meses

“Todavía tiene mala succión para alimentarse y como no puede masticar de manera eficaz come alimentos en puré” – 22 meses

“Él ha estado tomando medicamentos para el reflujo desde que tenía seis semanas de edad. Toma alimentos triturados y leche de fórmula espesada. Una terapeuta del habla nos aconsejó desde hace seis meses; ella nos ayudó mucho en el posicionamiento de la alimentación para asegurarse de que esté bien” – 2 años 6 meses

“Come alimentos en puré y bebe leche de fórmula Neocate [hipoalergénico], debido a sus intolerancias su dieta es sin lácteos, sin azúcar y sin gluten” – 4 años 4 meses

“Importantes problemas de alimentación: traté de amamantarlo durante tres semanas, pero no conseguía prenderse. Entonces fue alimentado con biberón pero aún tenía dificultades para succionar y tenía reflujo severo” – 4 años 8 meses

### **¿Existe un patrón de crecimiento típico?**

Los bebés y los niños suelen crecer a un ritmo normal para su familia esté el gen MEF2C implicado o no. De todos modos, los niños aumentan de peso más lentamente que de altura cuando el gen MEF2C se ha eliminado o ha mutado. Los problemas para ganar peso se deben muy probablemente a las dificultades en la alimentación que muchos niños experimentan. Como resultado, los niños tienden a ser flacos o muy

delgados para su altura. En los niños en los que el gen MEF2C no se ha eliminado, el aumento de peso puede ser más rápido que la altura, lo que resulta en una constitución corporal regordeta. No hay información aún sobre la estatura adulta, pero las tasas de crecimiento fueron normales en un niño de 11 años de edad y un niño de 14 años de edad. (Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Novara 2010; Nowakowska 2010; Zweier 2010; Decipher; Unique)

### **¿Será saludable mi bebé?**

Los bebés y los niños parecen ponerse enfermos más que otros niños de la misma edad, con resfriados frecuentes que tardan semanas en curarse y que se convierten fácilmente en infecciones de pecho. Una vez enfermos, los niños tienden a estar peor que los niños sin trastorno cromosómico y son más propensos a necesitar un tratamiento hospitalario. Sin embargo, la salud varía mucho entre individuos y no es fácil hacerse una imagen general. Algunos niños son muy saludables, especialmente aquellos en los que no se borra el gen MEF2C y niños mayores. No hay evidencia entre los miembros de Unique de índices mayores que el promedio de infecciones urinarias, hernias o trastornos respiratorios. Existe un informe sobre un niño de 12 años de edad, con una delección 5q14.3 y trastorno mitocondrial debido a deficiencias complejas IV y I, pero esto no se encontró en ninguno de los niños de Unique. Hay un informe de la base de datos Decipher de un individuo con un germinoma pero no hay más información. Un germinoma es un tumor de células germinales que surge de las células que producen los óvulos o espermatozoides. Un tumor de células germinales puede ser benigno o cancerígeno. Ningún miembro de Unique ha tenido un germinoma y no hay ningún informe de caso alguno en la literatura médica.

“En general, hasta ahora ha sido un bebé sano” – 8 meses

“Es muy propenso a los resfriados que pueden durar entre 4-14 semanas. Tiene problemas para respirar, especialmente durante la noche, fiebre alta y convulsiones febriles” – 19 meses

“Enferma fácilmente” – 21 meses

“Está constantemente enfermo con resfriados, infecciones de pecho y oído y ha estado en el hospital por VRS [virus respiratorio sincitial], neumonía, asma y laringitis” – 2 años 6 meses

“Tiene PFAPA [fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis] que le causa fiebre y dolor de estómago cada mes hasta que se le cura” – 4 años 4 meses

“En general ha tenido buena salud aunque tuvo 2 infecciones de pecho en los primeros 2 años” – 4 años 8 meses

### **El sueño**

Los bebés y niños pequeños tienen frecuentemente el sueño perturbado y las familias se beneficiarán de los consejos y entrenamiento de un especialista en sueño. Informes de familias de Unique sugieren un patrón variable de alteración del sueño, con bebés que inicialmente se despiertan por la noche pero que duermen mejor a partir de 6 a 18 meses de edad y aprenden poco a poco a divertirse. Algunos niños se despiertan por ataques nocturnos. Una niña de 11 años de edad, tenía un patrón de sueño normal. Las familias han visto que el tratamiento de problemas tales como reflujo gastroesofágico les ayuda a en el sueño; también ayuda el utilizar un saco de dormir o envolver un niño más mayor como un bebé recién nacido. (Berland 2010; Le Meur 2010; Nowakowska 2010; Unique)

“Desde hace 6 meses ha adquirido un mejor hábito de sueño tanto por la noche como por el día. Necesita una habitación totalmente oscura y no puede dormir bien en un coche o en el carrito” – 8 meses

“Está empezando a dormir en su cuna, duerme del tirón varias veces a la semana y empieza a dormirse sola” – 13 meses

“Se despierta cada noche durante 2 o 3 horas, normalmente entre la 1 y las 4 de la madrugada. No ha funcionado nada, estamos intentando con melatonina pero aun no ha dado resultados” – 19 meses

“Envolviéndole como un recién nacido ayuda” – 2 años 6 meses

“No duerme mucho. Una cama elevada es lo que más ayuda” – 4 años 4 meses

“No dormía de pequeño. Aún se despierta por la noche, se levanta pronto pero está contento. Un saco de dormir y arreglar otros problemas como el reflujo fueron de lo más útil” – 4 años 8 meses

### **Testículos no descendidos**

Niños con deleción 5q14.3 nacen en ocasiones con los testículos no descendidos. Se les vigila primero para ver si los testículos descienden naturalmente con el tiempo. Si no lo hacen, mediante una operación llamada orquidopexia se les lleva al escroto y se les fija allí. No se han observado otras anomalías del área genital. (Le Meur 2010; Decipher; Unique)

### **Pies y manos**

En la mayoría de los bebés con una deleción 5q14.3, los pies no son de ningún modo diferentes. Las anomalías suelen ser menores y no afectan en general a la movilidad. En ocasiones, el segundo y el tercer dedo de los pies en uno o ambos pueden estar unidos con un puente de piel o tejido o los dedos gordos del pie son cortos o anchos. Un niño tiene pies inusualmente cortos y estrechos. De modo más grave, un niño nació sin la última articulación en cuatro dedos del pie derecho y otro con un dedo pequeño extra en un pie y dos niños nacieron con un tipo de pie zambo.

Es más frecuente que por la alteración del tono muscular en las piernas y los pies, los niños necesiten calzado de apoyo, polainas o férulas de entablillado para ayudar su movilidad. Las únicas características inusuales señaladas en las manos han sido pliegues irregulares de la palma. (Cardoso 2009; Engels 2009; Berland 2010; Le Meur 2010; Decipher; Unique)

### **Audición**

Los niños por lo general tienen una audición normal, pero el riesgo de una discapacidad temporal de la audición es considerablemente mayor. Algunos bebés no parecen responder al sonido lo que puede indicar un retraso en la maduración de las vías auditivas. Los bebés y niños con una deleción 5q14.3 también son vulnerables a las infecciones del tracto respiratorio superior y pueden tener una pérdida de audición conductiva temporal que se puede aliviar con la colocación de tubos de ventilación en el tímpano. (Berland 2010; Nowakowska 2010; Unique)

“Varias infecciones del oído y tímpanos perforados pero su audición está bien” – 19 meses

### **Dientes/Dentición**



En general, los niños con trastornos cromosómicos tienen una probabilidad algo más alta de tener problemas dentales que los demás niños. Al mismo tiempo, algunos niños pueden poner bastantes dificultades a limpiarse los dientes, lo que puede suponer un problema con los niños que no comen por vía oral o no asocian fuertemente la experiencia bucal con placer. Los niños quizás necesiten un tratamiento especializado en parte debido a que pueden necesitar una anestesia general para cirugías dentales. Entre los niños con delección 5q14.3, el único problema visto por las familias Unique es la aparición tardía de los dientes de leche (los primeros dientes a los 12 meses, sólo seis dientes a los 21 meses). Hay un informe en la literatura médica de un adolescente con dientes muy grandes. (Novara 2010; Unique)

### **Terapias**

Las familias pueden confiar que sus hijos sean evaluados para el trío estándar de terapias – física (fisioterapia), ocupacional y del habla, así como para terapias de juego y aprendizaje tempranos. Todos los niños reúnen los requisitos para toda la gama de terapias y generalmente avanzan hacia los objetivos asignados. Los niños con dificultades en la visión también suelen estar cualificados para recibir una enseñanza sensorial especializada. Las familias han probado otra serie de terapias como la educación dirigida y osteopatía craneal, con relativo éxito.

### **Genes en 5q14.3**

Aunque una delección 5q14.3 puede eliminar muchos genes, se cree actualmente que el

gen MEF2C es responsable de la mayoría de las características clínicas del síndrome emergente. MEF2C se encuentra entre los pares de bases 88.051.922 y 88.214.780 en la banda 5q14.3. En la mayoría de los informes, todo el gen ha sido suprimido, pero en algunos, sólo una parte del gen se ha perdido. En otros, el gen MEF2C está intacto, pero muy cerca de la eliminación. Cuando, aunque el gen no se haya perdido pero las características clínicas sean las mismas que si lo hubiese hecho, se cree que la causa es lo que se conoce como "efecto de posición" – de alguna manera, la pérdida de material cerca del gen lo desactiva. En la actualidad, no se tiene la seguridad que un "efecto de posición" afecte al gen MEF2C, pero parece probable.

El MEF2C juega un papel importante en el desarrollo y en el mantenimiento de múltiples órganos, incluyendo el cerebro, donde una de sus tareas es la de crear células cerebrales. Se cree que la supresión del gen MEF2C es responsable de la discapacidad en el aprendizaje, de los movimientos estereotípicos y de las malformaciones cerebrales y posiblemente también de las ligeras diferencias faciales. MEF2C también tiene un papel en el desarrollo del corazón, pero hasta ahora no se ha encontrado a nadie con un problema de corazón. En el caso de algunos niños con delección 5q14.3, se han detectado en las imágenes cerebrales heterotopía periventricular [ver página 14]. Hasta ahora ningún gen ha sido identificado como la causa de esta migración anormal de las células nerviosas, pero en la actualidad tampoco se cree que sea el gen MEF2C el responsable. (Berland 2010; Le Meur 2010; Nowakowska 2010; Stankiewicz Personal communication; Zweier 2010).

### **¿Porqué ocurrió?**

Para responder a esta pregunta los padres de un niño con una delección 5q14.3 deben realizarse análisis de sus cromosomas. En la mayoría de los casos, ambos padres tienen cromosomas normales. La ruptura cromosómica entonces se dice que se ha producido inesperadamente (de novo, es decir, un nuevo evento). Los cambios "de novo" se deben a un cambio que se produjo cuando el semen o los óvulos de los padres se formaron o muy poco después de la fertilización.

Algunos cambios en los cromosomas parecen ocurrir en parte debido a la forma en que el ADN se organiza en los puntos de quiebre. Este no parece ser el caso de las

deleciones 5q14.3 y un diagnóstico molecular muestra que los puntos de ruptura exactos no son los mismos de un individuo a otro.

No hay ningún factor ambiental, lugar de trabajo, dieta o estilo de vida conocidos por causar estos cambios en los cromosomas. Lo cierto es que no hay nada que usted como padre haya podido hacer para causar esa ruptura y nada de lo que hubiera podido hacer hubiera impedido que se produzca en su bebé. No es culpa de nadie.

### **¿Puede volver a ocurrir?**

Cuando ambos padres tienen cromosomas normales, es muy poco probable que otro niño nazca con una deleción 5q14.3 o cualquier otro trastorno cromosómico. De todos modos, si lo desean, los padres deben tener la oportunidad de reunirse con un genetista clínico o un consejero genético para examinar su situación específica y, si están pensando en otro embarazo, hablar acerca de las opciones para el diagnóstico prenatal. Las opciones de diagnóstico prenatal incluyen la muestra de vellosidades coriónicas (CVS) y la amniocentesis para comprobar los cromosomas del bebé. Las pruebas son muy precisas, aunque no están disponibles en todas las partes del mundo.

### **¿Existe un síndrome neurocutáneo 5q14.3?**

Christopher Carr y sus colegas han descrito a un niño con una deleción 5q14.3 que incluye un gen conocido como RASA1. Las mutaciones en el gen RASA1 pueden causar un trastorno conocido como CM-AVM, abreviatura de malformación capilar y malformación arteriovenosa. La parte CM del trastorno presenta pequeñas manchas de nacimiento de color rosa-rojo planas que pueden ser evidentes al nacimiento, pero también pueden surgir después. Las marcas consisten en un incremento en los pequeños vasos sanguíneos debajo de la piel y /o una dilatación de estos vasos.

La parte AVM del trastorno consiste en enlaces anormales entre las arterias y las venas, generalmente en la región de la cabeza y del cuello, pero potencialmente también dentro de la columna vertebral. El niño descrito por el Sr. Carr tiene los síntomas típicos de una deleción 5q14.3, así como las malformaciones capilares, pero no se encontraron malformaciones arteriovenosas. El Sr. Carr sugiere que otras personas con trastorno 5q14.3 deben ser examinadas cuidadosamente para detectar existentes o emergentes manchas de la piel y malformaciones de los vasos sanguíneos (Carr 2011).

### **Referencias**

- Berland 2010: Clinical Dysmorphology 2010 October Volume 19(4) pages 222-4: Lateonset gain of skills and peculiar jugular pit in an 11-year-old girl with 5q14.3 microdeletion including MEF2C.
- Cardoso 2009: Neurology 2009 Volume 72(9) pages 784-92: Periventricular heterotopia, mental retardation, and epilepsy associated with 5q14.3-q15 deletion.
- Carr 2011: American Journal of Medical Genetics 2011 Part A Volume 155 pages 1640-1645: 5q14.3 Neurocutaneous Syndrome: A Novel Contiguous Gene Syndrome Caused by Simultaneous Deletion of RASA1 and MEF2C
- Engels 2009: European Journal of Human Genetics 2009 December Volume 17(12) pages 1592-9: A novel microdeletion syndrome involving 5q14.3-q15: clinical and molecular cytogenetic characterization of three patients.
- Ezughra 2010: Journal of Child Neurology 2010 Volume 25(10) pages 1232-1235: 5q14.3 Deletion Manifesting as Mitochondrial Disease and Autism: Case Report.
- Le Meur 2010: Journal of Medical Genetics 2010 January Volume 47(1) pages 22-9:

MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations.

Marashly 2010: Journal of Louisiana State Medical Society 2010 July–August Volume 162

(4) pages 223–6: Infantile spasms associated with 5q14.3 deletion.

Novara 2010: Clinical Genetics Volume 78 pages 471–477: Refining the phenotype associated with MEF2C haploinsufficiency.

Nowakowska 2010: American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics 2010 July Volume 153B (5) pages 1042–51: Severe mental retardation, seizures, and hypotonia due to deletions of MEF2C.

Zweier 2010: Human Mutation 2010 June Volume 31(6) pages 722–33: Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression.