

INFORME DE CASO

Síndrome 18q-. Informe de caso

Dra. C. Yurkina Morales Femenia¹ , Dra. C. Grisel María Alonso Gutiérrez¹ , Dr. Carlos Angel Santos González-Elías¹ 

¹Hospital Universitario “Dr. Antonio Luaces Iraola”, Ciego de Ávila, Cuba

RESUMEN

Introducción: el síndrome 18q- se considera una enfermedad rara y es el segundo síndrome más común que involucra al cromosoma 18. El propósito de este informe es describir las características y la estimulación del neurodesarrollo de un niño con deleción parcial del brazo largo del cromosoma 18 (18q-). **Presentación del caso:** se presenta un niño de tres años de edad, masculino, con diagnóstico de un trastorno 18q-, que se encuentra en seguimiento por las Consultas de Logofoniatría y Neuropediatría de la Provincia Ciego de Ávila. **Conclusiones:** lo interesante de este caso es que dada la gran variabilidad fenotípica es muy difícil que dos niños con el síndrome 18q- presenten exactamente las mismas y tampoco todas las características fenotípicas propias de este síndrome; cada niño con este síndrome es único. Es fundamental e importante el diagnóstico precoz para mejorar la calidad de vida y estimular el neurodesarrollo de los niños con síndrome 18q-.

Palabras clave: síndrome de deleción de 18q-; deleción parcial 18q; monosomía 18q; síndrome de DeGrouchy; características; estimulación del neurodesarrollo

ABSTRACT

Introduction: syndrome 18q- is considered a rare disease and is the second most common syndrome that involves chromosome 18. The objective of this report is to describe the characteristics and stimulation of neurodevelopment of a child with partial deletion of the long arm of chromosome 18 (18q-). **Case report:** a three-year-old male boy is presented, with a diagnosis of an 18q- disorder, which is being followed up by the Logophoniatry and Neuropediatrics Consultations of the Ciego de Ávila Province. **Conclusions:** the interesting thing about this case is that due to the great phenotypic variability it is very difficult for two children with the 18q syndrome to have exactly the same and not all the phenotypic characteristics of this syndrome; Every child with this syndrome is unique. Early diagnosis is essential and important to improve the quality of life and stimulate neurodevelopment of children with 18q- syndrome.

Key words: 18q- deletion syndrome; partial deletion 18q; 18q monosomy; DeGrouchy syndrome; features; neurodevelopmental stimulation

INTRODUCCIÓN

El síndrome 18q-, también denominado monosomía parcial 18q, síndrome de deleción 18q, deleción parcial 18q- o síndrome de De Grouchy fue inicialmente

descrito por Grouchy en 1964.⁽¹⁾ Es un síndrome de causa genética, poco frecuente, incluido dentro de la clasificación de las enfermedades raras;⁽²⁾ sin embargo, es el segundo síndrome más común que involucra al cromosoma 18.^(3,4) El término 18q- significa que falta el brazo largo en uno de los pares del cromosoma. El síndrome 18q- presenta una alta variabilidad fenotípica,⁽⁵⁾ lo que hace difícil su diagnóstico clínico y a su vez provoca que un niño con la deleción parcial 18q- pueda tener trastornos en su desarrollo, de forma global, diferente a otro niño con el mismo diagnóstico.

En relación a su prevalencia se informa que uno de cada 40 000 recién nacidos nace con una deleción del cromosoma 18q-.⁽⁶⁾ Este síndrome se tiende a confundir con la deleción del cromosoma 18p, la trisomía del cromosoma 18, el síndrome de Patau y Edwards^(7,8) o con un trastorno del neurodesarrollo sin un origen claro.

Los niños afectados presentan alteraciones neurológicas, oftalmológicas, osteomusculares y hormonales, pueden presentar enfermedades autoinmunitarias y distintas inmunodeficiencias,⁽⁹⁻¹²⁾ comparten características de los miembros de su familia y tienen sus propios talentos y habilidades únicas. No existe una deleción del cromosoma 18q que sea típica, el tamaño de la deleción es diferente en cada caso,⁽¹³⁾ por lo tanto, cada niño con síndrome 18q- es diferente.

La monosomía parcial 18q- cambia la forma en que el cerebro se desarrolla y funciona. Los niños presentan un retraso del desarrollo psicomotor y del lenguaje, pueden presentar una discapacidad intelectual o poseer un coeficiente cognitivo normal o normal bajo, tienen hipotonía, reflejos pobres o temblores y en un pequeño porcentaje pueden aparecer convulsiones, acompañadas de un diagnóstico de epilepsia.⁽¹³⁻¹⁵⁾

El objetivo de este trabajo es describir las características y la estimulación temprana del neurodesarrollo de un niño con deleción parcial del cromosoma 18q- de manera que los médicos u otros profesionales vinculados con el diagnóstico de los niños con trastornos del neurodesarrollo lo tengan presente en el momento de buscar una etiología.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Se trata de un niño sin antecedentes familiares, nacido de un embarazo en el que se diagnosticó una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). El parto fue eutócico, pero el niño fue bajo peso y baja talla al nacer y tenía la circunferencia cefálica por debajo de los parámetros normales. Durante sus primeros 24 meses de vida fue atendido en la Consulta de Neurodesarrollo del Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola" de la Provincia de Ciego de Ávila por un retraso del desarrollo motor: caminó a los 14 meses después de recibir tratamiento rehabilitador por el Especialista en Fisiatría.

A los 24 meses de vida fue llevado por su mamá a la Consulta de Logopedia y Foniatría del mismo hospital porque no hablaba. El especialista constató la presencia de rasgos dismórficos (microcefalia y estrabismo) y ligera espasticidad con afectación de la motora fina y del contacto verbal y le indicó interconsulta con

el Especialista en Genética, que le realizó la prueba del cariotipo en sangre periférica y le diagnosticó una deleción parcial del brazo largo del cromosoma 18. Se le aplicaron pruebas del lenguaje (prueba de pesquisaje del desarrollo del lenguaje, inventario de las primeras palabras y hora de juego lingüístico) que confirmaron un trastorno del desarrollo del lenguaje, con una edad de funcionamiento de su lenguaje alrededor de los 13 meses de vida. Se le indicó potencial evocado de tallo cerebral, que desacartó la presencia de una pérdida auditiva.

Se les orientó a sus familiares la interconsulta con un Especialista en Endocrinología por el crecimiento deficitario del niño para estudio hormonal (este estudio aún se realiza). También fue valorado por Especialistas en Neuropediatría y en Psiquiatría infantil, los que diagnosticaron una posible discapacidad cognitiva y un déficit de atención por hiperactividad; ambos especialistas decidieron dar seguimiento al niño para certificar estos posibles diagnósticos.

Historia del neurodesarrollo: inició su sonrisa social a los dos meses, mientras que el control cefálico fue a los tres meses y medio, mantuvo la posición de sedestación a los nueve meses y caminó a los 15 meses. Estuvieron presentes el gorgceo y el balbuceo pero la mamá no recuerda el tiempo en que aparecieron; con 24 meses solo decía mamá y "aua" por agua y para solicitar lo que deseaba señalaba con su dedo índice el objeto deseado. Constantemente se encontraba intranquilo y, en ocasiones, agredía, en especial cuando no se le prestaba atención o se intentaba poner límites. Era capaz de cumplir órdenes muy sencillas y con ayuda de su mamá y no lograba mantener un juego de manera funcional por un breve período de tiempo.

Historia de atención logofoniatría y de otros especialistas: desde los cuatro meses inició con tratamiento fisioterapéutico en la Sala de Rehabilitación de su área de salud, lo que permitió que desarrollara el área motora gruesa (sentarse, caminar y correr). Desde los 24 meses que acudió a Consulta de Logofoniatría se indicó tratamiento rehabilitador para el desarrollo de su lenguaje y de la motora fina (desarrollo de pinza digital); en la actualidad, con tres años de edad, el niño nomina de forma correcta los objetos, se comunica en oraciones, con la inclusión de verbos y adjetivos cotidianos en su estructura, cumple órdenes complejas (hasta dos órdenes) sin ayuda, ni apoyo extraverbal, señala y nomina sus partes corporales, utiliza de manera funcional el mío y el yo, utiliza correctamente la pinza digital, colorea con crayolas y modela con dificultad la plastilina.

DISCUSIÓN

Al evaluar la descripción clínica se corroboró que lo más llamativo en el niño era su trastorno en el neurodesarrollo y en el crecimiento, y que se manifestaban escasos síntomas y signos característicos del síndrome 18q, lo que provocó un diagnóstico tardío, por lo que queda explícito que todo niño que acuda a consulta con un trastorno en el neurodesarrollo y del lenguaje debe ser valorado por los Especialistas en Genética para que valoren la pertinencia o no de realizar estudios genéticos y lograr una detección precoz de las etiologías genéticas que pueden provocar este trastorno del neurodesarrollo y del lenguaje.

Se han informado entre 150 a 200 casos con síndrome 18q-, solo un 29% presentan un trastorno de discapacidad intelectual y microcefalia.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Se plantea que los pacientes con deleciones cercanas a la región centromérica del cromosoma 18 tienden a tener mayor afectación en sus capacidades motoras y cognitivas.^(16,18) En el presente caso se presenta un trastorno del neurodesarrollo y del lenguaje con favorable evolución, a pesar de un diagnóstico tardío, una estimulación temprana a partir de los cuatro meses en el área motora gruesa y una estimulación tardía en el lenguaje y en la motora fina. Todo lo anterior, logrado por el niño, habla a favor de presentar una afectación de moderada a ligera en su capacidad motora y cognitiva, con un neurodesarrollo en progreso. Aunque el diagnóstico no fue precoz y aún permanece con tratamiento rehabilitador y seguimiento multidisciplinario se aprecia una evolución favorable en su neurodesarrollo durante este año de vida. Es importante señalar que la evolución favorable del neurodesarrollo y del lenguaje del niño depende del apoyo y la cooperación familiar, de que el Especialista en Rehabilitación sea constante y trabaje con calidad y de la existencia de un equipo multidisciplinario coordinado y en constante comunicación para el logro de una homogeneidad adecuada que permita el establecimiento del progreso durante el transcurso del tratamiento rehabilitador del niño.

Por primera vez, en la Provincia de Ciego de Ávila, se sigue en evolución y rehabilitación logofoniatría a un niño con síndrome 18q- que presenta una evolución favorable en el lenguaje y la motora fina a pesar de su diagnóstico tardío. Lo interesante del caso es que no hay dos niños con el síndrome 18q- que presenten las mismas y tampoco todas las características del síndrome; por lo que cada niño con este trastorno es único. Es fundamental e importante el diagnóstico precoz para mejorar la calidad de vida y estimular el neurodesarrollo de los niños con este síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loevner LA, Shapiro RM, Grossman RI, Overhauser J, Kamholz J. White matter changes associated with deletions of the long arm of chromosome 18 (18q2 syndrome): a dysmyelinating disorder? AJNR [Internet]. 1996 Nov [citado 9 Ene 2019]; 17: 1843–1848. Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/ajnr/17/10/1843.full.pdf>
2. Larner AJ. Deletion of 18q. En: DADS. Reference Work Entry; 2009. p. 503-504 [citado 9 Ene 2019]. Disponible en: https://health.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-540-29676-8_463.pdf
3. Córdova-Fletes C, Sáinz-González E, Avendaño-Gálvez RI, Ramírez-Velazco A, Rivera H, Ortiz-López R, et al. De novo dir dup/del of 18q characterized by SNP arrays and FISH in a girl child with mixed phenotypes. J Genet [Internet]. 2014 Dec [citado 9 Ene 2019]; 93(3): 869–873. Disponible en: <https://health.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12041-014-0459-8.pdf>
4. Chen H. R(18) Syndrome. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling [Internet]. Springer Science Business Media LLC; 2017. p. 2417-2425 [citado 9 Ene 2019]. Disponible en: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-1-4939-2401-1_200.pdf

5. Kline AD, White ME, Wapner R, Rojas K, Biesecker LG, Kamholz J, et al. Molecular Analysis of the 18q- Syndrome-and Correlation with Phenotype. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1993 May [citado 9 Ene 2019];52(5):895-906. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682039/pdf/ajhg00063-0049.pdf>
6. Feenstra I, Vissers L, Orsel M, van Kessel AG, Brunner HG, Veltman JA, et al. Genotype–Phenotype Mapping of Chromosome 18q Deletions by High-Resolution Array CGH: An Update of the Phenotypic Map. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007 Aug [citado 9 Ene 2019];143A(16):1858–1867. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.31850>
7. Marsán Suárez V, García García A, de León Ojeda N, Macías Abraham C, Sánchez Segura M, Benítez Rodríguez D, et al. Síndrome de Edwards asociado a inmunodeficiencia combinada. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2011 Jul-Sep [citado 9 Ene 2019];27(3):342-348. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300010
8. Plaza Pinto I, Bernardes Minasi L, Silva da Cruz A, Vieira de Melo A, da Cruz e Cunha DM, Roncato Pereira R, et al. A non-syndromic intellectual disability associated with a de novo microdeletion at 7q and 18p, microduplication at Xp, and 18q partial trisomy detected using chromosomal microarray analysis approach. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2014 [citado 9 Ene 2019];7:44. Disponible en: <https://health.springer.com/content/pdf/10.1186%2F1755-8166-7-44.pdf>
9. Cody JD, Davis Ghidoni P, DuPont BR, Hale DE, Hilsenbeck SG, Stratton RF, et al. Congenital anomalies and anthropometry of 42 individuals with deletion of chromosome 18q. *Am J Med Genet* [Internet]. 1999 Aug [citado 9 Ene 2019];85(5):455-462. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291096-8628%2819990827%2985%3A5%3C455%3A%3AAID-AJMG5%3E3.0.CO%3B2-Z>
10. Zanolli M, Levin AV, Lay-Son G. Oculofacial Manifestations of Chromosomal Aberrations. En: Levin AV, Enzenauer RW. *The Eye in Pediatric Systemic Disease*. Switzerland: Springer; 2017. p. 144-145 [citado 9 Ene 2019]. Disponible en: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-18389-3_6.pdf
11. Margarit E, Morales C, Rodríguez-Revenga L, Monné R, Badenas C, Soler A, et al. Familial 4.8 MB deletion on 18q23 associated with growth hormone insufficiency and phenotypic variability. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2012 Mar [citado 9 Ene 2019];158A:611–616. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.34221>. doi: 10.1002/ajmg.a.34221
12. Yueh-Chun Li, Yi-Ju Pan, Fuu-Jen Tsai, Chyi-Chyang Lin. Prenatal molecular cytogenetic analysis of a mild dysmorphic fetus with a huge unbalance karyotype involving partial 9p deletion and partial 18q duplication. *Genes & Genomics* [Internet]. 2016 Jan [citado 9 Ene 2019];38(1):53–57. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13258-015-0340-z>
13. Wang CH, Ren H, Dong H, Liang M, Wu Q, Liao Y. 18q22.1-qter deletion and 4p16.3 microduplication in a boy with speech delay and mental retardation: case report and review of the literature. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2018 Oct [citado 9 Ene 2019];11:55. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs13039-018-0404-2.pdf>
14. Cody JD, Hasi M, Soileau B, Heard P, Carter E, Sebold C, et al. Establishing a reference group for distal 18q-: clinical description and molecular basis. *Hum Genet* [Internet]. 2014 Feb [citado 9 Ene 2019];133(2):199–209. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00439-013-1364-6.pdf>

15. Zlotina A, Nikulina T, Yany N, Moiseeva O, Pervunina T, Grekhov E, et al. Ring chromosome 18 in combination with 18q12.1 (DTNA) interstitial microdeletion in a patient with multiple congenital defects. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2016 [citado 9 Ene 2019];9: 18. Disponible en:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs13039-016-0229-9.pdf>
16. Tassano E, Severino M, Rosina S, Papa R, Tortora D, Gimelli G, et al. Interstitial de novo 18q22.3q23 deletion: clinical, neuroradiological and molecular characterization of a new case and review of the literature. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2016 [citado 9 Ene 2019];9: 78. Disponible en:
<https://health.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs13039-016-0285-1.pdf>
17. Santos Guilherme R, Hermetz KE, Teixeira Varela P, Alvarez Perez AB, Ayres Meloni V, Rudd MK, et al. Terminal 18q deletions are stabilized by neotelomeres. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2015 [citado 9 Ene 2019];8: 32. Disponible en:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs13039-015-0135-6.pdf>
18. Yao H, Yang Ch, Huang X, Yang L, Zhao W, Yin D, et al. Breakpoints and deleted genes identification of ring chromosome 18 in a Chinese girl by whole-genome low-coverage sequencing: a case report study. *BMC Med Genet* [Internet]. 2016 Jul [citado 9 Ene 2019];17(1): 49. Disponible en:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs12881-016-0307-1.pdf>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 4-4-2019

Aprobado: 14-11-2019

Yurkina Morales Femenia. Hospital Universitario "Dr. Antonio Luaces Iraola". Calle Máximo Gómez No. 257 e/ 4ta y Onelio Hernández. Código Postal: 65200
Teléfono: (53)33226269
yurkina@infomed.sld.cu
<https://orcid.org/0000-0002-8200-5889>