

Duplicaciones Xq28



Duplicaciones y microduplicaciones Xq28

Una duplicación Xq28 significa que las células del cuerpo tienen una cantidad adicional de material genético de uno de sus 46 cromosomas, el cromosoma X.

Estas duplicaciones pueden ser de tamaño variable, pero las que son demasiado pequeñas para ser visibles bajo el microscopio se llaman microduplicaciones.

Para un desarrollo típico y saludable, los cromosomas deben contener la cantidad justa de material genético, ni mucho ni muy poco. Como la mayoría de los otros trastornos cromosómicos, tener una parte extra del cromosoma X puede aumentar el riesgo de defectos de nacimiento, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual. Sin embargo, el resultado es variable y depende de qué y cuánto material genético se duplique y si la persona afectada es masculina o femenina.

Acerca de los Cromosomas

Nuestros cuerpos están formados por diferentes tipos de células, casi todas las cuales contienen los mismos cromosomas. Cada cromosoma contiene cientos o miles de genes que se pueden considerar como folletos de instrucciones individuales (o recetas) que contienen toda la información genética que le indica al cuerpo cómo desarrollarse, crecer y funcionar. Los cromosomas (y, por lo tanto, los genes) generalmente vienen en pares con un miembro de cada par de cromosomas que se hereda de cada padre. La mayoría de las células del cuerpo humano tienen un total de 46 (23 pares de) cromosomas. Sin embargo, el óvulo y los espermatozoides tienen 23 cromosomas no apareados, de modo que cuando el óvulo y el espermatozoide se unen en la concepción, los cromosomas se emparejan y el número se restaura a 46. De estos 46 cromosomas, 44 se agrupan en 22 pares, numerados del 1 al 22. Los dos restantes son los cromosomas sexuales que determinan el sexo biológico. Los hombres tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, y las mujeres tienen dos cromosomas X.

Al inicio del desarrollo embrionario en las hembras, uno de los dos cromosomas X (uno heredado de la madre o el heredado del padre) se desactiva de forma aleatoria y permanente en todas las células del cuerpo (excepto las células germinales). Este fenómeno se llama **inactivación de X**. Como la inactivación suele ser aleatoria, algunas células del cuerpo femenino pueden tener un cromosoma X inactivo heredado del padre, mientras que otras células pueden tener un cromosoma X inactivo heredado de la madre.

Duplicaciones cromosómicas

Cuando los espermatozoides y las células del óvulo se unen, forman una sola célula y esta célula debe hacer copias de sí misma continuamente (y de todo su material genético) para producir los miles de millones de células que se forman durante el crecimiento y desarrollo humano. A veces, durante la formación del óvulo o las células espermáticas o durante este complicado proceso de replicación, partes de un cromosoma se pierden o duplican y / o se reorganizan. El efecto de cualquier duplicación varía según la cantidad de ADN (material genético) que se duplica (más

específicamente, qué genes están incluidos) y cuántas veces se duplica. El efecto de una duplicación de Xq28, como otras anomalías en el cromosoma X, también varía si el niño es un niño o una niña.

En general, la duplicación de Xq28 tiene un efecto más leve, o ningún efecto obvio en las niñas, ya que las niñas tienen dos cromosomas X y el cromosoma con la duplicación suele ser el que está apagado. Como resultado, el material genético adicional juega poco o ningún papel en el desarrollo. Esto se conoce como [desactivación de X sesgada](#), lo que significa que el cromosoma que está apagado no se elige al azar. Sin embargo, en algunas niñas con una duplicación Xq28, el cromosoma X con la duplicación no está desactivado. En cambio, el cromosoma X no afectado se desactiva en algunas o en todas las células, lo que significa que es más probable que el desarrollo de la niña se vea afectado. Ocasionalmente, el material genético duplicado se reubica en otro cromosoma. Cuando esto sucede, se llama una [translocación](#).

Si los genes en este fragmento de ADN duplicado permanecen activos, pueden afectar el desarrollo (Lachlan 2004; Sanlaville 2005; Makrythanasis 2010; Bijlsma 2012; Shimada 2013; Fieremans 2014; Novara 2014; Scott Schwoerer 2014).

Los niños tienen un solo cromosoma X y está activo. La parte duplicada del cromosoma X de un niño también está completamente activa, por lo que generalmente se observa un efecto en los niños.

Los avances recientes en tecnología han permitido el desarrollo de pruebas de ADN que pueden revelar la cantidad exacta y la ubicación del ADN que se duplica en cada persona, así como los genes incluidos en la duplicación. Se cree que la mayoría de las características clínicas de las duplicaciones de Xq28, como los efectos en el aprendizaje y el desarrollo físico, son causadas por tener copias adicionales de uno o más de estos genes. Dado que las regiones duplicadas de ADN varían en tamaño, diferentes personas pueden tener diferentes genes (o ningún gen) incluidos en su duplicación. Todavía estamos aprendiendo más sobre los trabajos o funciones específicas de los genes en esta región (consulte [Investigación en curso con Xq28](#) en la página 20).

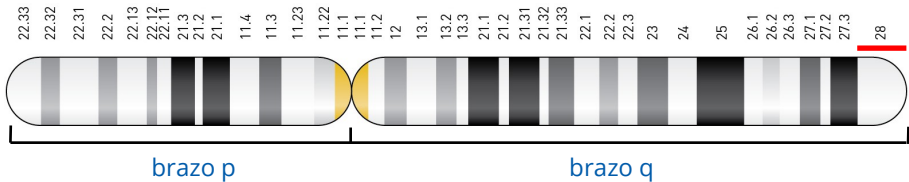
Fuentes

La información en este folleto se obtiene de la literatura médica publicada y de la información de los miembros de Unique. El primer autor nombrado y la fecha de publicación de los artículos en las revistas médicas se ofrecen para permitirle buscar los resúmenes o artículos originales en Internet en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Si lo desea, puede obtener la mayoría de los artículos de Unique. Las encuestas a los miembros de Unique se llevaron a cabo en 2009 y 2015.

Mirando el Xq28

Los cromosomas no se pueden ver a simple vista, pero si las células se preparan de una manera específica, los cromosomas se pueden teñir y ver bajo un microscopio para mostrar un patrón distintivo de bandas claras y oscuras. Puede ver el patrón de bandas para el cromosoma X en el diagrama a continuación.

Patrón de bandas del Cromosoma X



Cada cromosoma tiene un brazo corto (p) y un brazo largo (q). Las bandas se numeran hacia afuera comenzando desde donde se juntan los brazos corto y largo, en un punto llamado centrómero (el área coloreada de amarillo en el diagrama de arriba). La región q28 está en el extremo inferior del brazo largo del cromosoma X (marcado con una barra roja en el diagrama).

Con cualquier duplicación, la cantidad de ADN duplicado puede variar. Si la cantidad es pequeña, es posible que no se pueda ver bajo el microscopio y muchas personas que tienen una pequeña duplicación pueden haberle dicho previamente que su análisis cromosómico estándar era "normal". Una técnica de laboratorio llamada FISH (hibridación con fluorescencia in situ) permite analizar las secciones del cromosoma con más detalle y puede ayudar a detectar una duplicación. Esta técnica utiliza piezas de ADN marcadas con fluorescencia que coinciden con el ADN en lugares específicos de un cromosoma, por lo que esta prueba solo se ofrecerá si se sospecha una anomalía en una región específica de un cromosoma. La prueba más reciente disponible ahora que permite analizar el ADN con gran detalle se llama hibridación genómica comparativa de microarray (array CGH). Una prueba CGH de matriz puede detectar duplicaciones Xq28 muy pequeñas incluso cuando no se sospecha este diagnóstico.

Las duplicaciones pueden ser **duplicaciones terminales**, en las que la duplicación se extiende hasta el final del cromosoma X o **duplicaciones intersticiales**, en las que se duplica un segmento de ADN que incluye q28 (o parte de q28) pero no el final del cromosoma X. El ADN duplicado se denomina **translocación** si se ha movido a una región diferente del cromosoma X o a un cromosoma diferente. Una translocación solo se puede diagnosticar mediante un análisis cromosómico estándar o FISH, ya que es necesario visualizar el cromosoma.

Las grandes duplicaciones de Xq28 (más de 10 Mbp) pueden extenderse a la región

Xq27 o Xq26 y, por lo tanto, incluir un gran número de genes diferentes. Estos son visibles bajo el microscopio (Sanlaville 2004; Van Esch 2005; del Gaudio 2006).

Las duplicaciones pequeñas solo pueden tener un efecto si incluyen un gen. La región Xq28 es muy rica en genes y el gen que causa el síntoma más comúnmente identificado en esta región se llama **MECP2 (proteína de unión a metil CpG 2)**. Esta es la razón por la que una duplicación Xq28 a veces se denomina **síndrome de duplicación MECP2** (Ariani 2004; Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Friez 2006; Madrigal 2007; Smyk 2008).

En casos extremadamente raros, se encuentran células con una composición cromosómica normal y células con ADN extra de Xq28. Esto se denomina **mosaicismo** y, en algunos casos, puede disminuir los efectos del material cromosómico adicional.

Resultados de tests Cromosómicos

Su genetista o consejero genético podrá informarle sobre el (los) punto (s) en que se rompió el cromosoma de su hijo y el material genético adicional que se agregó. Es casi seguro que se le dará un cariotipo que es una notación abreviada del aspecto de los cromosomas. Con una duplicación de Xq28, es probable que los resultados digan algo como el siguiente ejemplo:

Ejemplo de Cariotipo:

46,XY,dup(X)(q28)dn

46 El número total de cromosomas en cada célula

XY Los dos cromosomas sexuales: XY indica un varón, XX una hembra

dup Una duplicación significa que hay material extra de ADN

(X) La duplicación proviene del cromosoma X

(q28) El cromosoma se ha roto en un lugar concreto, q28, y el material a partir de ese punto hasta el final del cromosoma X (q arm) está incluido en la duplicación

dn La duplicación ocurre de novo (como un "nuevo evento"). Los cromosomas de los padres han sido revisados y no hay duplicaciones ni cambios cromosómicos en Xq28.

Si la duplicación se identifica como de novo, es muy poco probable que se haya heredado, por lo que la posibilidad de que los padres tengan otro hijo con la duplicación es muy pequeña. Si el cariotipo va seguido de un *mat*, la duplicación se ha heredado de la madre del niño (materna); si va seguido de *pat*, la duplicación se ha heredado del padre (paternal), aunque las duplicaciones rara vez se heredan del padre, ya que es probable que un hombre se vea afectado por su duplicación.

Además de, o en lugar de un cariotipo, se le pueden dar los resultados de un análisis molecular como el FISH o el array CGH. En este caso, es probable que los resultados digan algo como uno de los siguientes ejemplos en la página 6.

Ejemplo de FISH:

46,XY,dup(X)(q28).ish dup(X)(RP11-119A22++)

- 46** El número total de cromosomas en cada célula
- XY** El número de cromosomas sexuales: XY indica un varón, XX indica una hembra
- dup** Una duplicación significa que hay material extra de ADN
- (X)** La duplicación consiste en material del cromosoma X
- (q28)** El cromosoma se ha roto en un lugar, q28, y el material desde ese punto hasta el final del cromosoma X (brazo q) está incluido en la duplicación
- ish** El análisis se ha hecho con FISH
- dup** Una duplicación significa que hay material extra de ADN
- (X)** La duplicación se da en el cromosoma X
- RP11-119A22++**
Una región de ADN conocida como RP11-119A22 tiene dos copias, en vez de una única copia

Ejemplo de Array CGH:

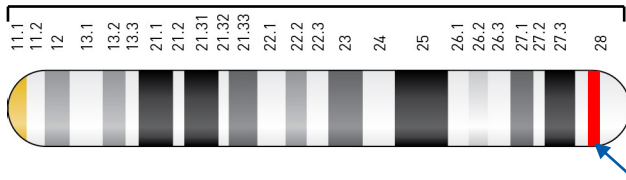
arr[hg19] Xq28(152,940,458-153,016,382)x3

- arr** El análisis ha usado tecnología microarray
- hg19** Estructura 19 del Genoma Humano. Esta es una referencia al número de pares de bases a los que se refiere. A medida que se obtiene más información sobre el genoma humano, se construyen más "estructuras" del genoma y el número de pares de bases puede ser ajustado
- Xq28** El análisis revela una duplicación de ADN en el cromosoma X, región q28 (152940458-153016382)
El fragmento duplicado se identifica por su posición de par de bases (los puntos exactos en el que el cromosoma ha sido roto y duplicado)
En este ejemplo, la parte extra de ADN va desde 152,940,458 bp a 153,016,382 bp (véase el diagrama en la página 7, la duplicación se muestra como una barra amarilla)
Esto significa que unas 75,924 pares de bases han sido duplicadas. Se suele expresar como 75.9 Kb (1 Kb = 1,000 pares de bases)
- x3** Existen 3 copias de esta sección de ADN
El número de copias normal del cromosoma X es 2 en las mujeres y 1 en los hombres



Duplicación Xq28: un ejemplo

Brazo q del cromosoma X



La banda Xq28 del ADN se ha duplicado entre 152,940,458 bp y 153,016,382 bp

Es posible que desee comparar los resultados de su hijo con otros que tengan la misma o una duplicación similar para ayudar a entender el desarrollo de su hijo. Sin embargo, es importante recordar que la misma duplicación puede tener diferentes efectos en diferentes personas, incluso los hermanos con exactamente el mismo cambio genético pueden tener un resultado muy diferente. Los otros genes, el entorno y la personalidad única de un niño ayudan a determinar su futuro desarrollo, necesidades y logros. Es muy importante ver a su hijo como un individuo y no confiar en comparaciones directas con otros que parecen tener la misma o una duplicación similar.

¿Cómo de frecuentes son las duplicaciones Xq28?

Las duplicaciones de Xq28 se consideran bastante raras, pero ahora que se dispone de técnicas de laboratorio más específicas, la frecuencia de los diagnósticos está aumentando.

En el momento de actualizar este folleto en 2015, se habían notificado más de 100 casos masculinos y casi 100 mujeres de duplicación de Xq28 en las bases de datos de variación de ADN utilizadas por la comunidad clínica, y solo más de 100 incluían una duplicación del gen MECP2. El número real de personas con una duplicación de Xq28 será mucho mayor que cualquier registro, ya que no todas las pruebas de ADN se publicarán o colocarán en una base de datos y no todas las personas serán diagnosticadas. En 2014, se estimó que se había informado que 150 niños tenían una duplicación de MECP2 (Van Esch 2014).

Hasta la fecha (finales de 2015), Unique tiene 63 familias con al menos un niño o adulto con una duplicación de Xq28, de las cuales casi una mitad tiene una duplicación que se sabe que incluye el gen MECP2. Estos miembros tienen edades comprendidas entre un niño de dos años y un adulto de 46 años.

Los miembros únicos que no tienen una duplicación 'pura' de Xq28, es decir, tienen una pérdida o ganancia de material de otro cromosoma, así como una duplicación de Xq28, no se consideran en esta guía ya que la razón de sus características clínicas puede no explicarse por la duplicación de Xq28 solo. Sin embargo, si a su hijo se le ha diagnosticado una reordenación cromosómica que incluye una duplicación de Xq28, este folleto puede ayudar a explicar algunos de los síntomas de su hijo.

Rasgos comunes

Niños con una duplicación Xq28

Los niños con una duplicación Xq28 están, en la mayoría de los casos, más afectados por el ADN duplicado que las niñas. Cada niño con una duplicación Xq28 es único, por lo que cada niño tendrá diferentes preocupaciones médicas y de desarrollo. Si el ADN duplicado no contiene un gen u otra información importante, es posible que no haya un efecto aparente en el desarrollo (Unique tiene un miembro masculino adulto que no está afectado por su fragmento de ADN duplicado). Sin embargo, generalmente hay un efecto, y un gen suele estar involucrado, por lo que se realiza una prueba genética. El gen más comúnmente identificado como la causa de problemas de desarrollo o médicos es el MECP2. Unique tiene 42 miembros que son niños u hombres con una duplicación Xq28 (6 de los cuales también tienen una pérdida o ganancia de material genético de otra parte del cromosoma X u otro cromosoma). Su edad varía entre menos de un año y 36 años, aproximadamente la mitad de los cuales tienen una duplicación que se sabe que incluye el gen MECP2.

Las características comunes de las duplicaciones de Xq28 en niños son las siguientes:

- Hipotonía (tono muscular bajo) en bebés y bebés
- Retraso, limitación o ausencia de lenguaje y del habla
- Discapacidad de aprendizaje (intelectual)
- Ataques de epilepsia
- Espasticidad progresiva (los músculos se contraen continuamente, lo que causa rigidez y puede interferir con el caminar y el movimiento)
- Infecciones respiratorias recurrentes

Los varones también pueden tener otros síntomas, como dificultad para tragar, reflujo (cuando el contenido del estómago vuelve a subir por el esófago), babeo (que puede deberse a hipotonía) y es posible que les resulte difícil mantener un peso saludable. Algunos niños también muestran un comportamiento autista (incluyendo ansiedad, movimientos estereotipados de las manos y disminución de la sensibilidad al dolor / temperatura). Algunos niños muestran rasgos faciales leves, como cabeza plana, cara media pequeña, orejas grandes o puente nasal bajo. Otras características menos comunes incluyen la microcefalia (un trastorno del desarrollo neurológico caracterizado por una cabeza pequeña), retraso del crecimiento y efectos en los órganos urinarios o genitales.

Niñas con una duplicación Xq28

En la mayoría de los casos, las niñas con una duplicación Xq28 no parecen afectadas por la duplicación del ADN debido a la inactivación sesgada de X (consulte [Duplicaciones de cromosomas](#) en la página 2-3). No obstante, los síntomas neuropsiquiátricos que incluyen depresión, ansiedad y características autistas se han descrito en portadores (aquellos que tienen el ADN duplicado en el cromosoma X que está apagado) que tienen capacidades intelectuales normales [Ramocki 2009].

Las niñas que se ven afectadas por su duplicación de Xq28 normalmente muestran síntomas más leves y más variables que los niños afectados (Lachlan 2004; Sanlavielle 2005; Makrythanasis 2010; Bijlsma 2012; Shimada 2013; Fieremans 2014; Novara 2014; Scott Schwoerer 2014).

Sin embargo, en los últimos años ha surgido un aumento en los diagnósticos de niñas afectadas por una duplicación de Xq28 y se están reportando casos más graves. En una familia, las hermanas gemelas mostraron discapacidades intelectuales severas pero variables, convulsiones, hipotonía, habla limitada / ausente y discapacidades motoras severas (Schwoerer 2013).

Unique tiene ahora tiene 28 miembros femeninos afectados, con edades comprendidas entre 2½ y 30 años, así como 8 portadores aparentemente no afectados, de los cuales se sabe que menos de la mitad tienen ADN duplicado que incluye el gen MECP2. Doce miembros también tienen ADN duplicado, eliminado o reorganizado en otras regiones del cromosoma X o en otros cromosomas. Es difícil describir las características comunes de las duplicaciones de Xq28 en niñas con inactivación X no sesgada, ya que los síntomas varían enormemente. Cuando se escribió este folleto por primera vez, se pensaba que las niñas a las que se les había diagnosticado una duplicación de Xq28 estaban levemente afectadas en áreas como el aprendizaje, el lenguaje y las habilidades motoras (y se informó que algunas tenían convulsiones). En años más recientes, se ha informado que algunas niñas con duplicaciones de Xq28 presentan síntomas más graves similares a los observados en niños (consulte la página 8).

“ Nos preocupaba su desarrollo, cuando a los 18 meses no había empezado a hablar, y también que no se estaba desarrollando y progresando al mismo nivel que sus compañeros. Recurrimos a un logopeda del habla y lenguaje, y de ahí a un pediatra que acabó sugiriéndonos la realización de tests genéticos. ”



8 años de edad

¿Cuál es el pronóstico?

Las perspectivas para un niño o una niña con una duplicación de Xq28 dependen de qué parte del cromosoma Xq28 se ha duplicado y de cómo esto ha interrumpido el desarrollo temprano. Aquellos con una gran duplicación de Xq28 son más propensos

a tener más síntomas. Ocasionalmente, están presentes dos copias adicionales de todo o parte de Xq28, lo que se conoce como triplicado. Cuando esto sucede, es probable que los efectos sean más graves (del Gaudio 2006; Tang 2012).

Hasta donde sabemos, la persona de mayor edad afectada por su duplicación de Xq28 (es decir, no una portadora) que incluye MECP2 es un hombre de 45 años (Friez 2006; consulte [Adultos con una duplicación de Xq28](#) en la página 19). Un documento informó que seis de cada 11 niños con una duplicación de Xq28 murieron (por infecciones respiratorias recurrentes secundarias o neumonía) antes de los 25 años de edad (Friez 2006). En este informe, los niños también tenían problemas funcionales graves del intestino y / o vejiga que se cree que afectaron a la respiración al restringir la capacidad pulmonar. Unique tiene siete miembros adultos mayores de 18 años. Por lo que sabemos, solo un miembro de Unique con una duplicación de Xq28 ha fallecido. Tenía hipertensión pulmonar y pulmones poco desarrollados, y su familia cree que por lo demás, su trastorno cromosómico era manejable.

“ Kaleb era un niño feliz, extremadamente contento, a pesar de todo lo que había pasado médicamente. Me enorgullece decir que puedo contar los "días malos" con una mano, nunca fueron "días", fueron medias horas. ”

Embarazo y nacimiento

Las madres que tienen bebés con una duplicación Xq28 no suelen tener problemas durante el embarazo. Por lo general, tienen un parto normal y solo descubren que su bebé se ve afectado después del parto. De las 11 familias únicas que nos contaron sobre sus experiencias de embarazo, 7 mencionaron que no tuvieron dificultades. Dos bebés nacieron a las 37 semanas, uno de los cuales nació con un bajo peso al nacer, el otro fue diagnosticado con RCIU (restricción del crecimiento intrauterino que significa un crecimiento deficiente como feto) a las 34 semanas. Un bebé nació a las 33 semanas después de un embarazo complicado por preeclampsia y una madre tuvo 3 episodios de falsos pródromos. No hay informes en la literatura médica sobre el embarazo o complicaciones en el parto.

Recién nacidos

Típicamente, los bebés que se ven afectados por su duplicación de Xq28 son flácidos (hipotónicos) en el período del recién nacido. Esto puede ocasionar retrasos en el logro de hitos del desarrollo, como sentarse, rodar, gatear y caminar, y también puede causar problemas de alimentación.

Crecimiento y alimentación

Los bebés con una duplicación Xq28 generalmente tienen un peso normal al nacer. El rango de pesos al nacer (a término o a corto plazo) en Unique y en la literatura médica fue de 2.1 kilos (4lb 10oz) a 4.3 kilos (9lb 8oz). Seis bebés Unique de los 17 para los cuales tenemos un registro de su peso al nacer tuvieron un bajo peso al nacer (menos de 2.6 kilos o 5 lb 12 oz), aunque dos nacieron antes y uno era gemelo. Las dificultades de alimentación son, sin embargo, un área importante de

preocupación para las familias. Algunos bebés se describen como **falta de medro**. Este término se usa para describir a un bebé que tiene poco aumento de peso y falta de crecimiento físico durante un período de tiempo. La hipotonía que es común en los bebés con una duplicación de Xq28 puede llevar a dificultades para succionar y tragar, y / o aferrarse al pecho. Un estudio informa que más del 50 por ciento (15/29) de los niños tienen problemas graves de alimentación. Un bebé en la literatura médica se benefició de un tubo nasogástrico temporal (tubo NG, pasa por la nariz y la garganta) y dos bebés en Unique necesitaron un tubo de gastrostomía (un tubo G) para satisfacer sus necesidades nutricionales (Vásquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009; Sanlavielle 2009).

La hipotonía también puede afectar el paso de alimentos y contribuir al reflujo gastroesofágico (GO) (los alimentos regresan fácilmente al esófago). Por lo general, esto puede controlarse bien alimentándolo lentamente, colocando al bebé semi-erguido para alimentarlo y, cuando sea necesario, levantando la cabecera del extremo de la cama para dormir. Los espesantes de alimentación y los medicamentos recetados para inhibir el ácido gástrico pueden controlar el reflujo. Si estas medidas no son suficientes, algunos bebés se benefician de una intervención quirúrgica como la funduplicatura (un procedimiento en el estómago) (Friez 2006; Sanlavielle 2009).

Los varones con una duplicación de Xq28 generalmente tienen un crecimiento normal y son de altura y peso normales. Aunque hay informes en la literatura médica de niños con retraso del crecimiento, esto se ha asociado con una duplicación cromosómica mayor (Sanlavielle 2009; Van Esch 2014). Las chicas únicas con una duplicación Xq28 han sido descritas como altas, bajas y de estatura normal para su edad.

Apariencia

Los niños con una duplicación de Xq28 a veces tienen rasgos faciales específicos, el más común de los cuales es orejas grandes. También pueden tener un puente nasal plano. La hipotonía facial puede dar lugar a un labio superior en forma de V invertida ("carpa"), boca abierta y goteo. La microcefalia (una cabeza inusualmente pequeña) se ha informado en una minoría de niños (3 miembros Unique), sin embargo, la mayoría de los niños tienen un tamaño de cabeza normal. Las características faciales pueden ser muy sutiles y los niños pueden no parecer muy diferentes a los demás niños y pueden parecerse mucho a sus hermanos o padres (Van Esch 2005; Friez 2006).



Aprendizaje

Las discapacidades intelectuales afectan a los niños con una duplicación Xq28, con la mayoría de los niños gravemente afectados y una pequeña minoría profundamente afectada. Un niño descrito en la literatura médica que tiene una duplicación muy pequeña tiene una discapacidad de aprendizaje moderada. Las niñas también pueden mostrar dificultades de aprendizaje que pueden variar considerablemente. Los niños necesitarán apoyo y pueden beneficiarse de los programas de intervención temprana y prosperar mejor en un entorno de aprendizaje especial (Madrigal 2007; Echenne 2009).

“ Ha progresado mucho en comunicación en los últimos 2 años, realmente tiene interés y grandes capacidades de lucha ” – 10 años

“ Tiene buena memoria y le encanta la música y la televisión ” – 4½ años

“ Su memoria no es muy buena ” – 16 años

Habla y comunicación

El habla está retrasada o ausente en los niños con una duplicación Xq28. Algunos niños usan el lenguaje de señas para ayudar a comunicar sus necesidades y deseos, y muchos niños tienen terapia del habla a largo plazo para ayudarles en sus habilidades de comunicación. Los niños usan gestos, expresiones faciales y ruidos vocales para indicar sus necesidades y expresar sus sentimientos. Un niño Unique sin un discurso formal es muy expresivo con sus ojos y sonrisas (Van Esch 2005; Friez 2006).

“ No usa palabras, en su lugar grita y señala ” – 4½ años

“ No es capaz de hablar ” – 16 años



Las niñas pueden mostrar retrasos o deficiencias en la adquisición del habla y el lenguaje y las dificultades parecen variar considerablemente. Hay muchas razones para la ausencia o el retraso del habla, incluido el vínculo entre la capacidad de aprender y la capacidad de hablar. La hipotonía experimentada por muchos niños resulta en debilidad de los músculos de la boca que también pueden afectar el desarrollo del habla.

Desarrollo: habilidades motoras groseras

(Sentarse, moverse, andar)

Los niños con una duplicación Xq28 suelen tardar más en alcanzar sus hitos motores del desarrollo, al igual que algunas niñas. La evidencia en la literatura médica y en Unique es que los niños con una duplicación Xq28 se sientan entre 7 meses y 4 años (promedio 19 meses); gatean entre los 14 meses y los 6 años (promedio de 31 meses) y caminan entre los 14 meses y los 3 años (promedio de 26 meses). Caminar de forma independiente no es posible para todos los niños. El efecto puede ser más leve para las niñas y las habilidades motoras gruesas pueden no verse afectadas. Algunos niños necesitan apoyo (como un bastidor de pie, un andador, una silla de ruedas y / o botas de apoyo) mientras aprenden a caminar. Muchos niños tienen ataxia, que es un trastorno que afecta su equilibrio y / o coordinación. Las personas con ataxia tienen problemas con la coordinación, por lo que a menudo caminan de manera inestable o torpe (Van Esch 2005; Echenne 2009).

Hay varias razones para estos retrasos motores, como la hipotonía, y la fisioterapia y la terapia ocupacional pueden ser beneficiosas. La hipotonía a menudo mejora a medida que los niños maduran, sin embargo, puede progresar a la espasticidad en la infancia o adolescencia tardía y generalmente afecta las piernas más que los brazos (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009).



Desarrollo: habilidades motoras finas

(Coordinación mano-ojo y destreza)

Hay poca información detallada sobre las habilidades motoras finas de los niños con una duplicación Xq28. Sin embargo, estas habilidades parecen verse afectadas en algunos niños. La hipotonía puede influir en esto y los niños pueden tardar más en alcanzar sus hitos de desarrollo. Las tres familias que respondieron a nuestra encuesta de 2015 sobre su hija mencionaron que su hijo tenía dificultades o retrasos en las habilidades motoras finas. La terapia ocupacional puede ayudar a mejorar estas habilidades.

Aspectos médicos

■ Infecciones respiratorias e inmunidad

Si bien existe poca evidencia de disminución de la inmunidad o aumento de las infecciones respiratorias en las niñas menos afectadas, parece ser común una mayor susceptibilidad a las infecciones en los niños con una duplicación de Xq28. Las infecciones respiratorias recurrentes son especialmente comunes. En un estudio, casi todas las 18 personas necesitaron ventilación mecánica en al menos una ocasión, y cuatro de las cinco personas mayores de 15 años tuvieron una traqueotomía. Una traqueotomía es un procedimiento quirúrgico en el que se crea una abertura en la parte delantera de la tráquea. Un tubo de traqueotomía se inserta a través de la abertura y dentro de la tráquea. Si la vía aérea de una persona (el tubo que conecta la boca y la nariz con los pulmones) está bloqueada o no se puede utilizar, la abertura que se crea durante una traqueotomía les permite respirar libremente. Además de ayudar a alguien a respirar, también se puede usar una traqueotomía para eliminar los líquidos no deseados producidos por los pulmones o la garganta. En contraste, un estudio diferente de cinco niños con una duplicación de Xq28 reveló que ninguno tenía infecciones frecuentes (Friez 2006; Echenne 2009). Trece miembros de Unique mencionaron que su hijo sufrió infecciones respiratorias recurrentes y se sabe que seis miembros tuvieron neumonía. Es posible que la debilidad muscular también desempeñe un papel en los problemas respiratorios. Cinco miembros mencionaron infecciones de oído recurrentes y seis miembros nos informaron que su hijo tenía otitis media (esto es cuando el oído medio se llena de líquido y puede afectar la audición). Se recomienda la detección temprana de la infección y el uso de antibióticos (del Gaudio 2006; Friez 2006).

La amigdalectomía (extirpación quirúrgica de las amígdalas) y la adenoidectomía (extirpación quirúrgica de las adenoides) se reportan comúnmente en los informes de casos. Cuatro miembros de Unique nos informaron que a sus hijos se les habían extraído las adenoides y las amígdalas y se informó que otros tres niños tenían amigdalitis frecuente.

“ Debido a su problema muscular, tiene dificultad para expulsar el moco por sí mismo. La adenoidectomía, amigdalectomía y CPAP le ayudan a dormir. Duerme menos durante el día, tiene más concentración y es más energético. Notamos que se recuperó de su resfriado más rápido que antes. ”

“ Me dijeron durante una de sus hospitalizaciones que su estreñimiento puede causar problemas respiratorios, una de las radiografías mostró la posibilidad de que sus heces en su intestino ocuparan espacio para respirar. ”

“ Tras examinar su respiración antes de la adenoidectomía, el médico nos dijo que notó que su músculo está débil, lo que puede causarle dificultades para tratar de despejar la congestión cuando tiene frío. ”

Los miembros de Unique y en la literatura médica también informaron que el estreñimiento severo puede restringir la capacidad pulmonar. Nueve miembros de Unique informaron que su hijo tiene problemas de estreñimiento.

El aumento de la susceptibilidad a las infecciones observadas en algunos niños con una duplicación de Xq28 podría explicarse en parte por factores que contribuyen como el reflujo y las dificultades para tragar. Otra explicación es que se han encontrado niveles bajos de un anticuerpo que combate la infección, IgA (inmunoglobulina A) en algunos niños con una duplicación de Xq28. La IgA juega un papel importante en la defensa del cuerpo contra las infecciones que invaden el cuerpo a través de las membranas mucosas, como la nariz, los ojos, los pulmones y los intestinos. Por lo tanto, las personas con baja IgA son más susceptibles a las infecciones y los resfriados. Sin embargo, también se encuentra con frecuencia un nivel bajo de IgA en niños con un desarrollo típico. Un estudio reciente mostró que un aumento de la susceptibilidad a la infección en personas con una duplicación de Xq28 que incluía MECP2 puede estar asociado con deficiencia de IgA / IgG2. También se encontró que los niños en el estudio tenían una menor concentración de anticuerpos contra los neumococos (una bacteria que se sabe que causa neumonía) y un cambio en el sistema de defensa temprano de su cuerpo a la infección (Bauer 2015). También se sabe que un miembro de Unique tiene niveles bajos de anticuerpos neumocócicos. Se recomienda la vacunación contra patógenos comunes.

■ Crisis

Se ha estimado que aproximadamente el 50% de los niños con una duplicación de Xq28 que incluye el gen MECP2 tiene convulsiones (Van Esch 2014) y este valor puede aumentar a medida que los niños alcanzan la adolescencia. El inicio de las convulsiones varía ampliamente desde la primera infancia hasta el post adolescente. La medicación ha demostrado ser eficaz para controlar las convulsiones, aunque para algunos, las convulsiones se han vuelto resistentes a la medicación (Sanlaville 2009; Vignoli 2012). Siete familias únicas informaron que su hijo (cinco niños y dos niñas) tiene convulsiones.

■ Anomalías genitales

Minor anomalies of the genitals are common in boys with chromosome disorders. Cryptorchidism (undescended testes) has been noted in a number of boys with an Xq28 duplication. The testicles can be brought down by a straightforward surgical operation if they do not descend of their own accord in time. Hypoplastic (underdeveloped) genitalia have also been reported. Hypospadias (where the hole usually situated at the end of the penis is on the underside instead) and micropenis (a small penis) have also been described in the medical literature (Vasquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Meins 2007). To our knowledge there are no genital anomalies in girls.

■ Cerebro

Las imágenes cerebrales han demostrado que varios niños con una duplicación Xq28

tienen anomalías cerebrales. Algunos niños tienen un retraso de la mielinización. La mielina es la sustancia que cubre las células nerviosas (como la capa de plástico que cubre el cable en un cable eléctrico). La mielinización, la formación de mielina, es un proceso continuo que comienza en el útero y continúa desde el nacimiento hasta la mediana edad, y en algunos niños con una duplicación Xq28 el proceso de mielinización parece normalizarse.

Un estudio reciente (Chehadeh 2015) utilizó imágenes magnéticas cerebrales (RMN) para analizar los cerebros de 30 personas con duplicaciones de Xq28 que incluían MECP2. Veintiocho de las 30 personas estudiadas mostraron anomalías cerebrales, pero el tamaño de la duplicación del ADN no se pudo correlacionar con anomalías específicas. Un artículo reciente también identificó anomalías cerebrales en una paciente (Shimada 2013) y un artículo adicional describió las lesiones quísticas en tres pacientes masculinos y uno femenino (Shimada 2012). Hallazgos neurorradiológicos no específicos en la RM cerebral, que incluyen hipoplasia (subdesarrollo) del cuerpo calloso (la banda de fibras nerviosas que conectan los hemisferios izquierdo y derecho del cerebro), ventrículos agrandados, cambios inespecíficos en la sustancia blanca e hipoplasia cerebelosa (Escaso desarrollo de la parte del cerebro (cerebelo) que controla las habilidades motoras) (Friez 2006; Philippe 2013). Dos niños de Unique tuvieron hidrocefalia (una acumulación de líquido en el cerebro) que se resolvió sin intervención. Se sabe que un miembro de Unique tiene un retraso de la mielinización, un cuerpo calloso delgado y una pérdida sutil de volumen en la materia blanca. Otros dos miembros tienen anomalías en la materia gris y blanca de su cerebro.

■ Digestión

El estreñimiento es una característica común en los niños con una duplicación Xq28. Los cambios en la dieta y / o los medicamentos pueden ayudar a manejar el problema. Un informe de una serie de niños con duplicaciones de Xq28 describió problemas funcionales graves del intestino desde el período del recién nacido en adelante. En varios niños fueron necesarios enemas regulares y la dilatación del intestino afectó la función respiratoria (Goodman 1998; Clayton-Smith 2009). Nueve familias de Unique han informado que su hijo o hija tiene problemas de estreñimiento.

■ Visión

La visión de los niños y niñas que tienen una duplicación de Xq28 parece no verse afectada en gran medida. Un niño único tenía un estrabismo (estrabismo, donde uno o ambos ojos pueden volverse hacia adentro, hacia afuera o hacia arriba). Otro niño de Unique tenía el síndrome de Horner (una interrupción en los nervios que abastecen el ojo) en su ojo derecho. Un niño en la literatura médica tenía hipermetropía (Meins 2007).

■ Audición

Al igual que la visión, la audición parece no verse afectada en gran medida en los niños con una duplicación Xq28. Un niño en la literatura médica tenía sordera bilateral (afecta ambos oídos). Otro niño en la literatura médica tenía otitis media,

donde hay una acumulación de líquido en el oído medio. La otitis generalmente se resuelve a medida que los niños crecen, pero si esto no sucede, el niño puede necesitar que se inserte un ojal (tubo de ventilación pequeño) en el tímpano.

■ Problemas cardíacos

Las condiciones cardíacas (cardíacas) no parecen ser una característica común de una duplicación Xq28. Sólo un miembro de Unique (una niña) tenía un problema cardíaco. Tenía un soplo cardíaco, una CIA (defecto del tabique auricular en el que la sangre fluye entre las cámaras superiores del corazón) y la aurícula derecha y el ventrículo estaban ligeramente agrandados. Dos niños en la literatura médica tenían problemas asociados con su aorta, que es la arteria principal que suministra sangre oxigenada al sistema circulatorio (Madrigal 2007).

■ Pies

Los pies de los niños con una duplicación Xq28 a menudo no se ven afectados. Sin embargo, algunas anomalías en los pies se han descrito tanto en Unique como en la literatura médica. Estas anomalías incluyen arcos altos, pies planos, pies hinchados y / o pies que giran hacia adentro. Algunos niños pueden requerir plantillas o plantillas especiales en sus zapatos o calzado de apoyo especial (Friez 2006).

■ Dientes

En general, los niños con trastornos cromosómicos parecen tener más problemas dentales que sus compañeros, por lo que se recomiendan tratamientos de alta calidad y citas dentales frecuentes (del Gaudio 2006; Unique). No ha habido informes de anomalías dentales específicas en niños con duplicaciones de Xq28.

■ Otros aspectos

La escoliosis (curvatura de la columna vertebral) se ha informado en un niño Unique y una niña en la literatura médica. Tres niños en la literatura médica tenían hernias inguinales (donde un bulto de tejido de los intestinos se localiza en la parte inferior del abdomen (ingle)). Una hernia inguinal puede requerir cirugía. Un niño de Unique tuvo reflujo renal (vesico-ureteral) (donde la orina fluye hacia arriba desde la vejiga hasta el riñón, lo que podría dañar los riñones). Algunos niños en la literatura médica sufrieron frecuentes infecciones del tracto urinario (Vásquez 1995; Goodman 1998; Lammer 2001; Friez 2006).



Comportamiento

Los niños con una duplicación Xq28 son generalmente agradables, tranquilos y sociables. Sin embargo, son tan vulnerables a la frustración como otros niños con dificultades de comunicación y las rabietas y la agresión pueden presentar desafíos a los cuidadores. El comportamiento dentro del espectro autista se ha informado

tanto en la literatura médica publicada como en un número de niños únicos con una duplicación Xq28. Algunos niños no tienen un diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA), pero muestran algunas tendencias o rasgos autistas. Las tendencias autistas que se han observado incluyen un rango limitado de expresiones faciales, disminución del contacto visual, comportamiento repetitivo, comportamiento autoestimulante y movimientos repetitivos como sacudir la cabeza o retorcer los dedos. Un artículo reciente que estudia el comportamiento de 10 niños con una duplicación Xq28 que incluye el gen MECP2 (con edades comprendidas entre 3 y 10 años) indica que una sobreexpresión de este gen (que ocurre comúnmente cuando el gen está duplicado) se relaciona con las características principales de los trastornos del espectro autista. (Peters 2013). Este artículo también describió que 9 de cada 10 niños tenían una respuesta reducida al dolor y la temperatura, esto se conoce como hiporrespuesta sensorial y los autores sugieren que esta puede ser una característica común. Un diagnóstico de autismo puede ser extremadamente útil para acceder a los servicios y adaptar la terapia educativa y conductual para satisfacer las necesidades específicas de un niño con autismo (Meins 2005; del Gaudio 2006; Friez 2006).

El comportamiento agresivo o los trastornos del estado de ánimo se han descrito en una pequeña minoría de niños. Un niño descrito en la literatura médica mostró rasgos autistas a la edad de 4 años que desaparecieron dos o tres años después. Entre los 15 y los 20 años de edad, desarrolló un trastorno del estado de ánimo y tuvo un comportamiento de oposición, pero estos desaparecieron a los 20 años (Meins 2005; Van Esch 2005; del Gaudio 2006; Echenne 2009).

“ Es feliz pero tiene algunos problemas de comportamiento ” – 4½ años

“ Ha tenido muchos problemas de comportamiento y va a una escuela especial por ello, también tiene un retraso intelectual moderado ” – 10½ años

Pubertad

Desafortunadamente, hay muy poca información disponible sobre la pubertad en niños con una duplicación de Xq28, ya sea en Unique o en la literatura médica. Un miembro de Unique que respondió a nuestra encuesta mencionó que se había dado cuenta de que su hijo tenía "más crisis" cuando entró en la pubertad (10 años y medio). Otra madre mencionó que su hijo era más agresivo y estaba más frustrado (15 años y medio). Dos padres en Unique mencionaron que las convulsiones de sus hijos fueron peores durante la pubertad. Una madre de una niña de Unique mencionó que su hija sufrió los típicos cambios femeninos, pero entró en la pubertad temprano y menstruó a partir de los 10 años.

Adultos con una duplicación Xq28

No tenemos mucha información sobre adultos con una duplicación Xq28. Esto se debe en parte al hecho de que hace años, los análisis de cromosomas no eran lo suficientemente precisos para detectar pequeñas duplicaciones y muchas personas permanecen sin diagnosticar. Como ejemplo, dos hombres en sus 40 fueron diagnosticados recientemente con una duplicación Xq28, y ambos tienen

discapacidades intelectuales graves (Prof. Van Esch, comunicación personal). Otra razón para no tener mucha información es que no todos sobreviven hasta la edad adulta.

Unique tiene 7 miembros adultos afectados por su duplicación Xq28 (3 hombres y 4 mujeres). El miembro masculino mayor tiene ahora 36 años, le encanta la música, su memoria no es buena y tiene TEA. No habla, necesita atención a tiempo completo y usa una silla de ruedas (Unique). Otro miembro de veintitantos años se ve bastante afectado por su duplicación y un miembro de 20 años tiene graves dificultades de aprendizaje. Las dos mujeres adultas más jóvenes tienen retraso en el desarrollo, una tiene problemas de aprendizaje, discapacidad visual y pérdida de audición, la otra tiene epilepsia. Las dos mujeres mayores son madres con síntomas leves.

Dos hermanos de 25 años y 33 años han sido descritos en la literatura médica. Ambos tenían dificultades para tragar y uno tenía un tubo de alimentación. Debido a la neumonía recurrente, ambas habían tenido una traqueotomía. Un hombre de 24 años también se describe en la literatura médica. Tiene una profunda discapacidad de aprendizaje.

Se describió a un hombre de 26 años con un bajo coeficiente intelectual, pero su discapacidad de aprendizaje no ha empeorado con el tiempo. Fue diagnosticado con TEA como un niño, pero estas características se perdieron con el tiempo. Ha aprendido a caminar y la ataxia que tenía cuando era más joven ha disminuido con el tiempo. También tiene epilepsia. Además, se describe a su sobrino de 20 años: no está afectado por el autismo, pero sufre de epilepsia, aunque menos severamente que su tío (Van Esch 2005; Friez 2006; Echenne 2009).

¿Por qué ha ocurrido esto?

Se necesita un análisis de sangre para verificar los cromosomas de ambos padres para averiguar por qué ocurrió la duplicación de Xq28. En la mayoría de los casos, un niño hereda el Xq28 de su madre (un portador) que no está afectado en absoluto o solo está ligeramente afectado por la duplicación. En algunos casos, la duplicación de Xq28 ocurrió cuando ambos padres tienen cromosomas normales. El término que los genetistas usan para esto es de novo (dn) que significa "nuevo". Se cree que las duplicaciones de novo Xq28 están causadas por un cambio que se produjo cuando se formaron las células del óvulo o del esperma de los padres o, posiblemente, durante la formación y el copiado de las células tempranas después de que el óvulo y el esperma se unieran.

Algunas duplicaciones de Xq28 están acompañadas por una pérdida de material de otro cromosoma. Esto puede ser un cambio de novo o puede ser el resultado de una reorganización en los cromosomas de uno de los padres. Este último cambio se conoce como **translocación equilibrada** en la que el material ha cambiado de lugar entre los cromosomas. Como no se ha perdido ni ganado ningún material genéticamente importante, el padre generalmente no tiene problemas clínicos o de desarrollo, aunque pueden tener dificultades con la fertilidad o la maternidad.

En unas pocas personas, las células que contienen el cromosoma con una

duplicación de Xq28 existen junto a las células con un número y disposición de cromosomas normales. Esto se conoce como **mosaicismo** y generalmente surge después de la fertilización. El mosaicismo puede disminuir el impacto de la duplicación.

Ya sea que la duplicación sea heredada o de novo, lo cierto es que como padre no hay nada que haya hecho o que no haya hecho para causar la duplicación de Xq28 y nada que pudiera haber hecho para evitar que ocurra. No se conocen factores ambientales, dietéticos, laborales o de estilo de vida que causen estos cambios cromosómicos. Nadie tiene la culpa cuando esto ocurre y nadie tiene la culpa, no hay razón para que alguien se sienta culpable.

¿Puede volver a ocurrir?

La posibilidad de tener otro embarazo con una duplicación Xq28 depende de los cromosomas de los padres. Si se descubre que ninguno de los padres tiene la duplicación cuando se analizan sus células sanguíneas, es muy poco probable que la duplicación vuelva a ocurrir. Sin embargo, si la madre es portadora, el riesgo en cada embarazo de tener otro niño afectado es del 25 por ciento y el riesgo de tener una niña portadora es del 25 por ciento. Como las chicas portadoras generalmente tienen una inactivación sesgada, lo que hace que la duplicación de Xq28 se desactive, las niñas a menudo no se ven afectadas por la duplicación. Si un padre tiene un reordenamiento cromosómico que involucra Xq28, aumenta la posibilidad de tener otros embarazos afectados. Es muy poco probable que el padre lleve la duplicación ya que, en la mayoría de los casos, se verá afectado por su duplicación. En el caso de duplicaciones de novo, existe la posibilidad de que la madre pueda tener mosaicismo y, por lo tanto, solo lleve el cromosoma X duplicado en sus óvulos o en las células de los óvulos (o solo en algunas de estas células). Debido a que este tipo de mosaicismo no se puede descartar en los casos de novo, el riesgo de embarazos posteriores en los casos de novo se considera entre un uno - dos por ciento. Hasta la fecha, no se han reportado casos de hombres que transmitan una duplicación que contenga el gen MECP2. Esto se debe a que, por lo que sabemos, todos los niños / hombres que tienen la duplicación tienen el síndrome de duplicación MECP2.

Los padres deben tener la oportunidad de acudir a un asesor genético para discutir sus riesgos específicos de recurrencia y las opciones para el diagnóstico genético prenatal y preimplantacional (DGP). El DGP requiere el uso de fertilización in vitro y biopsia de embrión, y solo los embriones sanos se transfieren al útero de la madre. Si los padres eligen concebir naturalmente, las opciones de diagnóstico prenatal incluyen el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) y la amniocentesis para evaluar los cromosomas del bebé. Para una duplicación de Xq28 o MECP2, se puede llevar a cabo una prueba específica conocida como MLPA (amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple) para determinar si el bebé lleva la duplicación. Las pruebas son generalmente muy precisas, aunque no todas estas pruebas están disponibles en todas partes del mundo.

Investigación en curso sobre Xq28

La región q28 del cromosoma X es conocida por su densidad de genes (contiene más de 100 genes) y se ha estudiado durante más de 30 años. Una gran cantidad de síndromes ligados a X (síndromes que se sabe que son causados por un cambio en el contenido de ADN del cromosoma X) se han mapeado en esta región y se han identificado los genes responsables de los síndromes. El uso de técnicas moleculares como la matriz CGH y FISH ha permitido la detección de microduplicaciones que anteriormente no eran detectables utilizando técnicas más antiguas. Esto ha permitido una definición más precisa de los puntos de ruptura cromosómica (donde se produjo el cambio de ADN), lo que a su vez ha permitido a los investigadores identificar regiones en el cromosoma que se correlacionan con las diferentes características clínicas de la enfermedad. El tamaño y la posición de las piezas duplicadas de ADN de la región q28 del cromosoma X identificadas hasta ahora varían enormemente, desde una pequeña duplicación de 4.88 kb (4880 pares de bases) hasta una región duplicada más grande de 155.27 Mb (1Mb es equivalente a 1,000,000 pares de bases) . Mirando las últimas bases de datos del genoma, se han identificado cientos de duplicaciones diferentes de Xq28, más de 100 de las cuales contienen el gen [MECP2](#).

Hay una serie de otros genes que se sabe que se incluyen en duplicaciones más grandes que pueden contribuir a diversos síntomas (vea el diagrama en la página 22 de la versión inglesa de esta guía).

La duplicación de RAB39B se ha asociado con deterioro cognitivo y anomalías de comportamiento (Vanmarsenille 2014; Giannandrea 2010; El-Hattab 2011 & 2015). GDI1 también se ha identificado como un gen responsable de las discapacidades de aprendizaje (Bienvenu 1998; Clayton-Smith 2009; Vandewalle 2009), pero aún se desconocen las consecuencias de una duplicación de GDI1. IKBKG se ha relacionado con una variedad de síndromes distintos, incluida la inmunodeficiencia pero no la discapacidad intelectual. L1CAM (molécula de adhesión de células L1) se ha identificado como un gen vinculado a la discapacidad intelectual y la espasticidad (del Gaudio 2006; Stumpel 2015). Se ha demostrado que los niños que también tienen duplicación del gen FLNA (Filamin A) tienen riesgo de pseudoobstrucción intestinal (un trastorno del sistema digestivo que afecta el movimiento de los alimentos a través de los intestinos).

Hay informes de una pequeña duplicación que incluye los genes H2AFB, F8A, FUND C2, MTCP1NB, MTCP1, BRCC3, VBP1, RAB39B y CLIC2 (pero no MECP2) que se ha identificado en hombres con deterioro cognitivo que comparten anomalías de comportamiento y características faciales características. Se cree que las mujeres se ven afectadas en menor medida (El-Hattab 2015).

AFF2 y FMR1 (un gen justo en el borde de Xq28 que está adyacente a Xq27.3) están asociados al síndrome de X frágil cuando una mutación ocurre en alguno de estos genes. Los niños con síndrome de X frágil pueden tener dificultades de aprendizaje y discapacidad intelectual, autismo y, en algunos casos, ataques epilépticos. Los posibles efectos de tener una duplicación en cualquiera de estos genes no ha sido comprendida del todo.

Es importante recordar que, si bien la identificación del gen o los genes responsables de ciertas características de una duplicación de Xq28 es interesante y puede ayudar a orientar estudios futuros, no conduce directamente a un tratamiento mejorado inmediato. Además, incluso si el gen supuestamente responsable está presente en más del número de copia esperado, no siempre significa que las características asociadas estarán presentes. Otros factores genéticos y ambientales a menudo tienen un papel en la determinación de la presencia o ausencia de una característica particular.

Avances recientes en investigación

Recientemente se publicó un artículo de investigación que describe la reversión del síndrome MECP2 en ratones sintomáticos adultos que utilizan terapia génica (Sztainberg 2015). Se demostró que los ratones tenían una reducción de la proteína MECP2 a niveles normales después del tratamiento. Se detuvieron las convulsiones y se resolvieron los síntomas de hipoactividad (actividad disminuida), ansiedad y comportamiento social anormal. La terapia génica en células tomadas de pacientes con síndrome MECP2 también corrigió los niveles de MECP2. Esta investigación ha mostrado pasos iniciales prometedores hacia la posibilidad futura de revertir la disfunción neurológica después de que aparezcan los síntomas.

En otro estudio muy reciente, se generaron células madre derivadas de muestras de piel de pacientes con una duplicación de Xq28, incluyendo MECP2, y se diferenciaron en neuronas. Estas células mostraron claras anomalías en su apariencia y comportamiento funcional. Las anomalías se revirtieron después del tratamiento con un compuesto que altera la actividad del gen (Nageshappa 2016).

Otras familias

A algunas familias les resulta útil unirse a grupos de apoyo para que puedan obtener información y consejos, o simplemente conversar con otras familias que tienen un hijo con una duplicación Xq28 o problemas similares de aprendizaje, sociales o médicos. Encontrará información sobre estos grupos en la última página de este folleto. Unique también tiene un 'café' en Facebook; Para obtener más información, envíe un correo electrónico a Marion Mitchell a marion@rarechromo.org.

Comentarios y consejos de nuestros miembros

“ Sé positivo y céntrate en los días buenos. Intenta conseguir momentos de respiro para recargar tus baterías. ”

“ Es un viaje muy largo. Una persona deberá dejar el trabajo y dedicarse al niño 24/7 yendo a la consulta del doctor o al hospital al menos una vez a la semana. ”

“ Puede asustar un poco leer toda la información e historias que se cuentan y te sueles preocupar sobre lo que puede o no puede pasarle a tu hijo, pero es importante centrarse en los logros que tu hijo está haciendo y celebrarlos. Cada niño es único – incluso aunque te hayan dado un diagnóstico. ”

“ Controlar las infecciones respiratorias es muy importante. Puede ser difícil, ya que por mucho que te esfuerces, en ocasiones acaban enfermado igual. ”

“ La información es extremadamente útil pero sobre todo guíate por tu hijo. Mientras que ciertos rasgos están asociados, otros pueden no estarlo. La comparación puede ser peligrosa. Nunca dejes de hablar por tu hijo, los padres saben mejor lo que su hijo necesita. Disfruta de todos los momentos, grandes y pequeños, y trata de no quedar estancado médicamente. ”

Apoyo e información



Rare Chromosome Disorder Support Group

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey RH8 9EE United Kingdom

Tel: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Únete a Unique para contacto con familias, información y apoyo.

Unique es una organización benéfica sin financiamiento gubernamental, que existe completamente en donaciones y subvenciones. Si puede, haga una donación a través de nuestro sitio web en www.rarechromo.org

Grupos de apoyo y páginas web

Existe un grupo de Facebook de Síndrome de duplicación MECP2 que actualmente conecta a más de 600 familiares de niños y adultos con síndrome de duplicación MECP2 de todo el mundo. El grupo se puede encontrar en:

<https://www.facebook.com/groups/mecp2families>

Otros grupos útiles incluyen:

<https://www.mecp2duplicationuk.org.uk>

<https://www.mecp2duplication.com>, <https://mecp2wordpress.com>

<http://www.blakemcmillantrust.org>, www.vanwrightfoundation.org

<http://www.reverserett.org.uk>, www.rsrt.org, www.401project.com

<http://www.mecp2.nl>

<http://www.duplication-mecp2.fr>

<http://www.duplicacionmecp2.es>

Unique menciona los foros y sitios web de otras organizaciones para ayudar a las familias a buscar información. Esto no implica que respaldemos su contenido ni tenemos responsabilidad alguna por ello. Este folleto no es un sustituto del consejo médico personal. Las familias deben consultar a un médico médicamente cualificado en todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, el manejo y la salud. Se cree que la información proporcionada es la mejor disponible en el momento de la publicación. En 2011, fue compilado por Unique y revisado por el Dr. Damien Sanlaville, Hospices Civils de Lyon, Francia; Profesor Dian Donnai, Universidad de Manchester, Reino Unido y por el Profesor Maj Hultén BSc, PhD, MD, FRCPath, Profesor de Genética Reproductiva, Universidad de Warwick, Reino Unido. En 2016 fue actualizado por Unique (AP) y revisado por el profesor Hilde Van Esch, Centro de Genética Humana, Hospital Universitario de Lovaina, Bélgica. Traducido al español (CA) por y verificado por Dr. Álvaro López Soto, Prenatal Diagnosis Unit, HGU Santa Lucía, Cartagena.

Copyright © Unique 2016

Traducido Copyright © Unique 2019

Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413