

Seguimiento del Desarrollo Psicomotor en un Caso con Microdelección Distal 1q21.1

Monitoring psychomotor development in a case with 1q21.1 distal microdeletion

Ana Isabel Cañada Ruiz

“Óptima” Centro de Psicología Infanto- Juvenil, Algeciras.

Máster en Neuropsicología Clínica, ATEN-D.

Correspondencia: acanadaruiz@gmail.com

Resumen: El síndrome de microdelección 1q21.1 es una enfermedad rara, provocado por una diminuta delección 1.35 Mb recurrente en la región 1q21. Los individuos con esta alteración genética pueden tener una amplia gama de manifestaciones clínicas. Algunos de los casos estudiados no presentan síntomas, mientras que otros muestran características fenotípicas como pueden ser microcefalia, retraso en el desarrollo, rasgos dismórficos y convulsiones. Este trabajo reporta el caso de un niño de 40 meses de edad, al que se le detecta esta alteración, a la edad aproximada de 12 meses, mediante estudio genético *Microarray*; basado en la hibridación genómica comparada (Comparative Genomic Hybridization) (a- CGH en adelante). Presenta rasgos dismórficos faciales, microcefalia así como retraso en su desarrollo psicomotor. No se han encontrado estudios de caso único en la literatura científica centrados en el funcionamiento psicomotor, por lo que son necesarias más aportaciones a fin de esclarecer esta cuestión. El presente estudio se encamina en esa vertiente, teniendo como objetivos principales analizar de forma detallada las características de su desarrollo psicomotor empleando el *Inventario de Desarrollo Battelle* y realizar el seguimiento de la intervención neuropsicológica.

Palabras clave: 1q21.1, microdelección, neurodesarrollo, autismo, Inventario de Desarrollo Battelle, desarrollo psicomotor.

Abstract: 1q21.1 Microdeletion syndrome is a rare disorder, caused by a tiny and recurrent 1.35 Mb deletion in the 1q21.1 region. Individuals with this genetic alteration may have a wide range of clinical manifestations. Some cases have no symptoms, while others show a wide range of phenotypic characteristics such as microcephaly, developmental delay, seizures and dysmorphic features. This paper reports the case of a 40 month old child, whose alteration was detected by means of genetic studies, based on Microarray-based comparative genomic hybridization (a- CGH onwards), when he was 12 months old. He has facial dysmorphic features, microcephaly and delayed psychomotor development, as well. There is no evidence of single case study through scientific literature on psychomotor functioning, so more contributions to clarify this issue are needed. The present study is focused on this aspect with the main objectives of analysing in detail the characteristics observed in his psychomotor development, using the *Battelle Developmental Inventory* and perform monitoring of the neuropsychological treatment.

Keywords: 1q21.1, microdeletion, neurodevelopmental, autism, Battelle Developmental Inventory, psychomotor development.

1. Introducción

La información genética que determina el desarrollo del ser humano se encuentra albergada en forma de genes, alineada a lo largo de los cromosomas [1]. La especie humana tiene 23 pares de cromosomas, de los cuales 22 pares son no sexuales (autosomas), enumerándose del 1 al 22 en orden decreciente de longitud y un par de cromosomas sexuales (XX en mujeres y XY en el caso de varones) [2]. Los cromosomas están formado por una larga cadena de ácido desoxirribonucleico (en adelante ADN) constituida aproximadamente por ciento treinta millones de pares de bases (Mb en adelante) [3]. Tienen un punto de construcción llamado centrómero, que divide el cromosoma en dos secciones o brazos. Los símbolos p y q son usados para denominar, respectivamente, al brazo corto y largo de cada cromosoma [2,4].

La estructura de los cromosomas puede ser identificada mediante el microscopio óptico, a través de técnicas de tinción de forma diferencial, permitiendo detectar variaciones en un cromosoma entero así como variaciones estructurales de gran tamaño pero con la limitación de que únicamente permite reconocer una región relativamente grande del ADN. Las técnicas citogenéticas iniciales abren paso a las técnicas de genética molecular [5]. La técnica Array por Hibridación Genómica Comparada (en adelante a- CGH, de sus siglas en inglés *Arrays comparative Genomic Hybridization*) permite detectar la pérdida o ganancia de material genético en cada uno de los cromosomas de los individuos enfermos, haciendo de manera simultánea una comparación entre lo no alterado o sano, con una resolución de 10 Mb [6]. Manifiesta muchas ventajas potenciales sobre otros métodos actualmente disponibles, por ejemplo su capacidad resolutive [7]. Se emplea en el estudio de pacientes con desarrollo anormal con o sin rasgos dismórficos y múltiples anomalías, así como en pacientes con discapacidad en el aprendizaje [8, 9].

En el genoma humano, pueden existir ganancias o pérdidas de material genético de tamaño variable, sin que resulte tener trascendencia diagnóstica [7]. Estas variaciones en número de copias (en inglés *Copy Number Variants*, CNVs en adelante) han sido objeto de investigación en los últimos años [9-12]. La determinación de si un CNV contribuye a un fenotipo anormal depende de muchos factores, incluyendo el contenido de genes, la evidencia previa de patógenos CNV en la región, el tipo de CNV (supresión o duplicación), patrón de herencia y frecuencia en poblaciones afectadas. Se ha observado que las deleciones o ausencia de material genético, tienen un mayor impacto que las duplicaciones [10].

Las enfermedades genéticas pueden estar causadas por alteraciones que afectan a la secuencia del ADN codificante o regulador de los diversos genes (mutaciones genéticas), a la estructura o número de copias de fragmentos de un cromosoma (mutaciones genómicas), a regiones más grandes de los cromosomas o cromosomas enteros (alteraciones cromosómicas), o a modificaciones químicas sobre la secuencia del ADN (epimutaciones). Los trastornos genómicos, incluyen microdeleciones y microduplicaciones, originados por reordenamientos en el genoma humano. La mayoría de estos trastornos están causados por la alteración en la dosis o función de genes independientes situados de manera contigua en el genoma [13].

En la microdelección 1q21.1 existe la rotura de un segmento de material genético en el brazo largo (q) del cromosoma 1 en la posición 21.1 [2, 4]. Se encuentra raramente en la población en general, siendo a menudo detectado en personas a las que se les realiza un estudio genético mediante a- CGH [14-16].

Existen dos tamaños: El primer tipo, se designa distal, es la microdelección más pequeña y está más próximo de la punta del brazo largo del cromosoma. El trozo de ADN que falta abarca aproximadamente 1.35 Mb (en cromosoma 1, 143,65 a 145Mb), o 1,45Mb a 146.35 Mb, incluyendo como mínimo 7 genes, aunque podría haber más. El segundo tipo, es una deleción de alrededor 1.35 a 2 Mb, por lo que es más

grande, e incluye 25 genes conocidos, incluyendo una región causante del Síndrome de Trombocipenia con Aplasia de Radio (TAR en adelante) [16,17].

En cuanto al modo de herencia, puede aparecer espontáneamente (de novo), aunque también puede ser heredada de uno de los progenitores, es decir, de forma autosómica dominante [16,17]. Entre 18% y 50% de las microdeleciones ocurren de novo [15]. Mefford et al. [17] encuentran que de las 25 personas identificadas con esta microdelección, un 32% la adquieren de novo, un 12% de uno de los progenitores levemente afectado, un 24% de uno de los padres aparentemente no afectado y un 32% de herencia desconocida. Brunetti-Pierri et al. [16], encuentran que el 82% de los sujetos de su muestra habían heredado este desorden genómico, mientras que en el 18% ocurre de “novo”.

Los individuos con microdelección distal 1q21.1 muestran una amplia gama de manifestaciones clínicas y con gran variabilidad de expresión [14- 17]. Incluso, existe un subconjunto de personas que no presentan hallazgos clínicos evidentes [15].

Los trastornos del neurodesarrollo (TND en adelante) se caracterizan por una alteración o variación en el crecimiento y desarrollo del cerebro, asociados a una disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica. Los TND sindrómicos, son identificados clínicamente por unos síntomas muy típicos, están bien diferenciados de otros trastornos y se ajustan a un patrón hereditario. Suelen presentar un fenotipo dismórfico, manifestaciones sistémicas, síntomas neurológicos y un fenotipo conductual bastante específico. Prácticamente, en todos ellos se ha identificado la región genética responsable [5].

Un alto porcentaje de las personas con microdelección 1q21.1 tienden a presentar retraso en el desarrollo, siendo la mayoría leves y pudiendo incluir áreas globales o específicas, en particular el desarrollo motor grueso. Algunos también pueden presentar problemas de aprendizaje durante toda la vida, así como leves discapacidades intelectuales [15]. Mefford et al. [17], observan retraso en el desarrollo de leve a moderado en el 76,2% de los pacientes analizados. Sin embargo, en la literatura científica existe una escasez de estudios que ofrezcan descripciones exhaustivas sobre el funcionamiento cognitivo específico (atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, etc.) de personas con microdelección 1q21.1.

Mefford et al. [17], halla una incidencia del 14,3% de presentar epilepsia en las personas que tienen microdelección 1q21.1. La epilepsia está caracterizada por crisis generalizadas y crisis de ausencias, que afectan a la memoria a corto plazo y la motricidad.

Los hallazgos en estudios de funcionalidad motora encuentran síntomas de hipotonía [18] y articulaciones laxas o hipermovilidad articular [17] en los sujetos con microdelección 1q21.1.

En algunos de los pacientes estudiados también se observan alteraciones del comportamiento, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, autismo, ansiedad, depresión, conductas antisociales, agresividad y alucinaciones [15-17].

Estudios han encontrado que personas con esquizofrenia presentan esta microdelección [19-21] y que la presencia de microcefalia está vinculada con el desarrollo de síntomas psicóticos o esquizofrenia [16].

Observan microcefalia en un 66,7% de los pacientes estudiados con microdelección 1q21.1 [17], encontrando diferencias significativas en el tamaño de la cabeza de individuos con microdelección y con microduplicación [16]. Esto sugiere que el crecimiento de la cabeza puede estar determinado por la microdelección, debido a la presencia de un gen llamado HYDIN [16].

Un 81% presentan rasgos dismórficos faciales, siendo bastante variables y generalmente leves, observan con mayor frecuencia nariz bulbosa, frente prominente y ojos hundidos [17]. También detectan edema palpebral en una amplia proporción de los pacientes estudiados [14].

2. Objetivo

El presente estudio N=1 pretende analizar la evolución del nivel de desarrollo psicomotor de un niño con síndrome de microdelección distal 1q21.1, tras recibir durante 12 meses un programa de intervención de las diferentes áreas del desarrollo. La evaluación pretest y postest se realiza empleando el Inventario de Desarrollo Battelle [22].

3. Método

3.1. Descripción del contexto y del caso

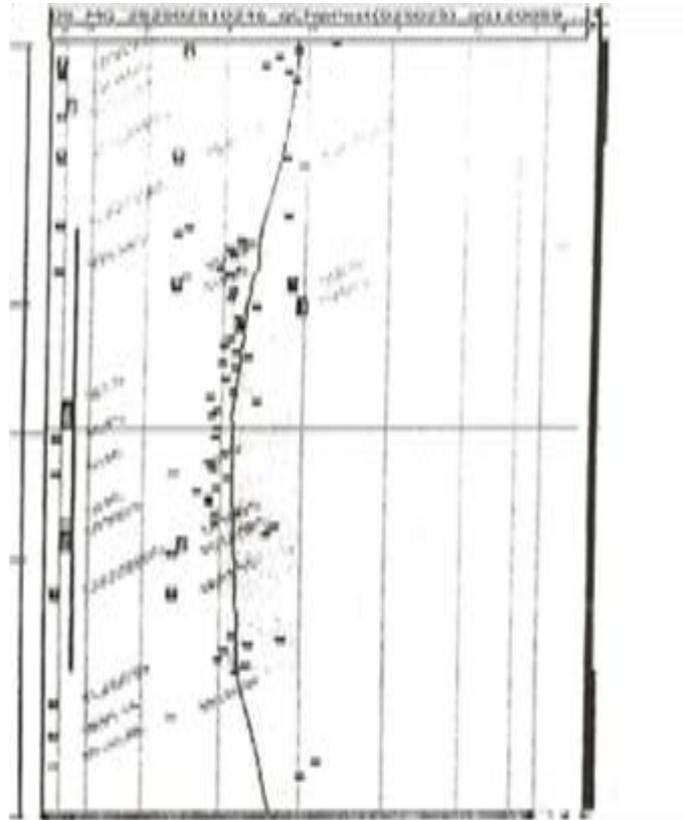
Paciente masculino, de 40 meses de edad actualmente, producto de la primera gesta de la madre. Padres aparentemente sanos y sin consanguinidad. Nacido tras embarazo normal y parto sin complicaciones, a las 42 semanas de gestación, eutócico, con peso de 3,070 g al nacer y talla de 33 cm, Test de Apgar 9/10/10. Posterior al parto, su desarrollo es el adecuado, sin existir problemas médicos reseñables. A los dos meses de edad comienza a sostener la cabeza, sonrisa social y mirada fija. La evolución fue la adecuada hasta los 6 meses de edad aproximados, etapa en la que se presenta fallo de medro. Presenta rasgos dismórficos faciales: frente prominente y nariz bulbosa. Desde los 11 meses de edad, se queda con mirada ausente sin respuesta a estímulos, estereotipias motoras y automatismos. Inicialmente, cuatro crisis diarias, y posteriormente una cada tres - cuatro días. Los registros EEG tanto en vigilia como con privación del sueño, muestran actividad de base dentro de la normalidad para la edad del paciente. En la actualidad, no se observan crisis de ausencias.

El estudio de cráneo sin contraste refleja un patrón de surcos de características normales para la edad del paciente. No evidencia lesiones ocupantes de espacio, ni imágenes de sangrado agudo intra ni extra-axiales. El sistema ventricular es de tamaño normal y morfología normal, simétrico y centrado en línea media. Se aprecian ciertos artefactos de movimiento a nivel de los cortes de la base del cráneo. Su cráneo presenta una morfología trigonoencefálica con fusión de la sutura metópica y cierre completo de las fontanelas anterior.

Aproximadamente al año de edad, realizan estudio genético mediante a- CGH. Los resultados evidencian probable patología en el cariotipo molecular arr1q21.1 (véase figura 1), que altera estructura y dosis de diversos genes de referencia, coincide con microdelección recurrente. A los 14 meses de edad, comienza a recibir programa de estimulación del desarrollo psicomotriz impartido por psicóloga, logopeda y fisioterapeuta. Están a la espera de realizar por segunda vez prueba de Potenciales Evocados Auditivos, debido a que en la primera valoración no obtienen resultados concluyentes.

Con posterioridad al diagnóstico de microdelección 1q21.1 en el niño, realizan estudio genético de muestras parentales para determinar si las deleciones identificadas en el caso son heredadas o de “*novo*”. Se detecta la misma microdelección en la madre, aunque su manifestación es “silenciosa” debido a que no se evidencia rasgos fenotípicos clínicos.

Figura 1. Alteraciones Identificadas en Arr 1q21.1 (144,974, 142- 146, 290, 831) x1.



Nota: Detalle del cariotipo molecular donde se puede apreciar la delección de ~1.31 Mb identificada en el caso índice en la banda 1q21.1 y que coincide con la microdelección distal recurrente de esta banda (entre los bloques de duplicaciones segmentarias BP3- BP4).

3.2. Materiales o Instrumentos

Con el fin de valorar las habilidades del desarrollo psicomotor fundamentales, aplicamos el *Inventario de Desarrollo Battelle* [21], puesto que persigue dicho fin, es de aplicación individual y está tipificada.

La integran 341 ítems agrupados en diferentes áreas: Personal/ Social, Adaptativa, Motora, Comunicación y Cognitiva. Dentro de cada una de estas áreas, los ítems se agrupan en subáreas para facilitar la evaluación de habilidades específicas.

El área Personal/ Social está formada por 85 ítems considerando las capacidades y características que permiten al niño establecer interacciones sociales significativas. Las conductas apreciadas en esta área se agrupan en seis subáreas: Interacción con el adulto, Expresión de sentimientos/ afecto, Autoconcepto, Interacción con los compañeros, Colaboración y Rol Social.

El área Adaptativa está formada por 59 ítems que aprecian la capacidad del niño para utilizar la información y las habilidades evaluadas en las otras áreas. Estas conductas se agrupan en cinco subáreas: Atención, Comida, Vestido, Responsabilidad Personal y Aseo.

El área Motora está formada por 82 ítems, evalúan la capacidad del niño para usar y controlar los músculos del cuerpo (desarrollo motor fino y grueso). Los comportamientos apreciados en esta área se agrupan en cinco subáreas: control muscular, coordinación corporal, locomoción, motricidad fina y motricidad perceptiva.

El área de comunicación consta de 59 ítems, aprecian la recepción y expresión de información, pensamientos e ideas por medios verbales y no verbales. Se divide en dos subáreas principales: comunicación receptiva y expresiva. Los ítems de comunicación receptiva se pueden clasificar en dos subgrupos, discriminación y significado; los de comunicación expresiva en tres: sonidos, reglas gramaticales y utilización del significado. En el cuaderno de aplicación no se ha hecho esta distinción.

El área Cognitiva está formada por 56 ítems, valoran habilidades y capacidades de tipo conceptual. Las conductas evaluadas en esta área se agrupan en cuatro subáreas: Discriminación perceptiva, Memoria, Razonamiento y habilidades escolares y Desarrollo Conceptual.

3.3. Procedimiento y descripción del tratamiento

La evaluación se lleva a cabo de forma estructurada siguiendo los procedimientos normalizados expuestos en las consideraciones generales de aplicación del *Inventario de Desarrollo Battelle* [22]. Se extrae información a través de los padres mediante la entrevista, pidiéndoles que informen sobre la conducta del niño en situaciones concretas. Las áreas aplicadas al niño se realizan concretamente en la sala de juegos de forma individual y siguiendo las instrucciones de observación recogidas en el manual. Durante toda la evaluación, se siguen los criterios de puntuación y corrección indicados en el *Inventario de Desarrollo Battelle* [22].

Se realiza la evaluación pretest a la edad de 28 meses, estableciendo la propuesta inicial de intervención a nivel neuropsicológico, a los 40 meses cronológicos se realiza la evaluación postest, con el objetivo de establecer nuevos objetivos y observar su evolución. Con el fin de facilitar la interpretación de los resultados, se consideran según los baremos adecuados a la edad del paciente, puntuación centil (PC), puntuaciones típicas T (T en adelante) y z (z en adelante) de las diferentes áreas y subáreas que componen la batería.

Al inicio del tratamiento se explica a los padres en qué consiste el programa de intervención, objetivos y metodología. Ante la necesidad de que el tratamiento sea llevado a nivel multidisciplinar, nos coordinamos con los otros profesionales que lo atienden. El niño recibe fuera de este centro, dos sesiones semanales de intervención a nivel motor (Fisioterapia) y tratamiento del lenguaje (Logopedia- Terapia Miofuncional). La intervención neuropsicológica es aplicada por psicóloga especialista en Atención Temprana y Neuropsicología Clínica, consiste en 96 sesiones anuales repartidas en dos días a la semana, con duración de 30 minutos, individualizadas y con implicación por parte de los padres, a quienes se dan las directrices

que deben seguir para continuar con la estimulación en casa. Se focaliza en aspectos cognitivos (atención, memoria, lenguaje, percepción, etc.), sociales y de autonomía personal con evaluación posterior, mediante el empleo de tareas estructuradas por niveles de dificultad, diseñadas teniendo en cuenta el estadio actual de desarrollo del niño. En las sesiones se emplean técnicas de modificación de conducta: comunicación positiva, modelado, encadenamiento, desvanecimiento de la estimulación precedente, moldeamiento, entrenamiento en generalización y refuerzo positivo.

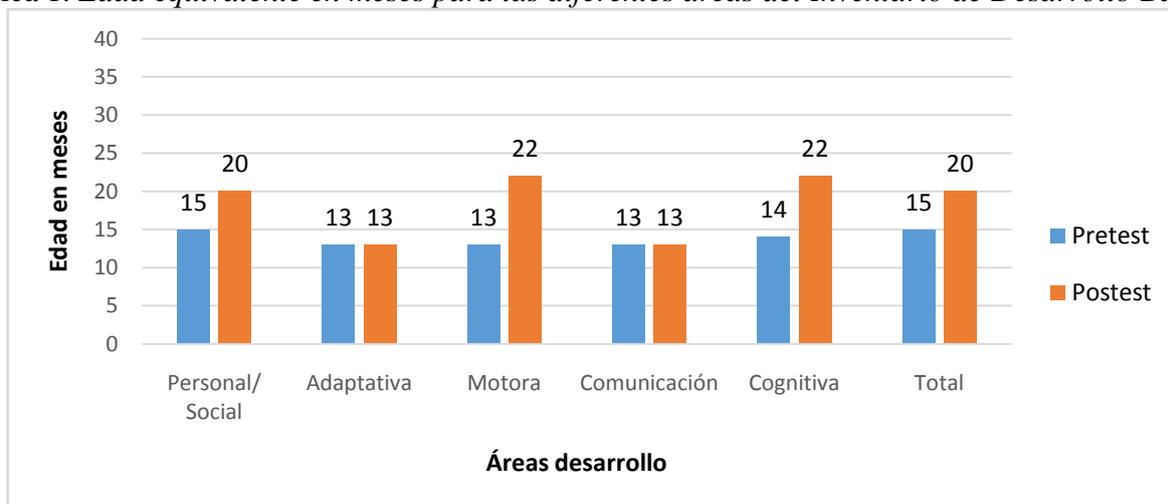
Los objetivos trabajados son los siguientes: 1) Área cognitiva: a) actividades de atención focalizada y sostenida; actividades de atención conjunta o compartida b) actividades de memoria, a través de permanencia del objeto, buscar el objeto desaparecido; reconocimiento de objetos familiares, elegir la mano que esconde el juguete, etc. c) actividades de percepción: discriminar formas, encajar formas simples; estimulación sensorial; exploración táctil; discriminar y/o emparejar colores; realizar construcciones con cubos; coordinación óculo- manual, a través de juegos de ensartar, meter discos en torre, etc. d) gnosias y praxias: imitación de gestos corporales, empleando canciones; praxias bucofaciales, mediante modelado y moldeamiento y e) actividades de lenguaje: comprender órdenes sencillas, al principio se le da la orden acompañada de gestos, y por modelado, poco a poco, van siendo retirados; entregar objetos familiares que se le piden; señalar objetos a distancia lejos, media y cerca; realizar diferentes direcciones, “dáselo a mamá”, “dámelo a mí”, establecer relaciones espaciales, “encima”, “al lado”, “debajo” utilizando muñecos, cubos, etc.; señalar partes fundamentales del cuerpo sobre sí mismo, sobre un dibujo y sobre el adulto o un muñeco; fomentar el lenguaje comprensivo de objetos, con el apoyo de láminas de vocabulario 2) Área Social: establecer contacto ocular; reconocerse en fotografías y espejo; reconocer a miembros de su familia en fotografías; fomentar relaciones diádicas-triádicas; dar uso funcional de objetos; iniciar en juego funcional; promover juegos comunicativos y de interacción; saludar espontáneamente a adultos conocidos; fomentar imitación gestual y vocal. Para alcanzar estos objetivos, utilizamos la consigna verbal “mira a los ojos” completándolo con la sujeción de la cara, juegos de “dame-toma”, “cú- cú”, empleo de coches, aviones de juguete, consigna verbal más apoyo para el saludo; juegos de imitación con la consigna “hazlo tú”, precedido por técnicas de modelado 3) Área de Autonomía (adaptación), no se trabaja directamente con el niño en las sesiones, se dan una serie de pautas a los padres para que lo practiquen en casa. Nos hemos centrado en el vestido y alimentación, teniendo como objetivos prioritarios colaborar en el vestido, quitarse y ponerse prendas de ropa, iniciándonos en prendas pequeñas y la ingesta de semisólidos.

4. Resultados

Desarrollo Psicomotor Global

Teniendo en cuenta la información obtenida a través de los padres y mediante la observación directa, el niño alcanza en la valoración pretest un nivel de desarrollo global aproximado a 15 meses de edad (PC: 1 z: -2,33), significativamente por debajo del nivel esperado. En la evaluación realizada tras el tratamiento, continúa el retraso en el desarrollo indicando una edad de desarrollo aproximada a 20 meses de edad (PC: 1 z: -2,33). En la gráfica pueden percibirse leves avances en las áreas personal/ social, motora y cognitiva (véase gráfica 1).

Gráfica 1. Edad equivalente en meses para las diferentes áreas del Inventario de Desarrollo Battelle.

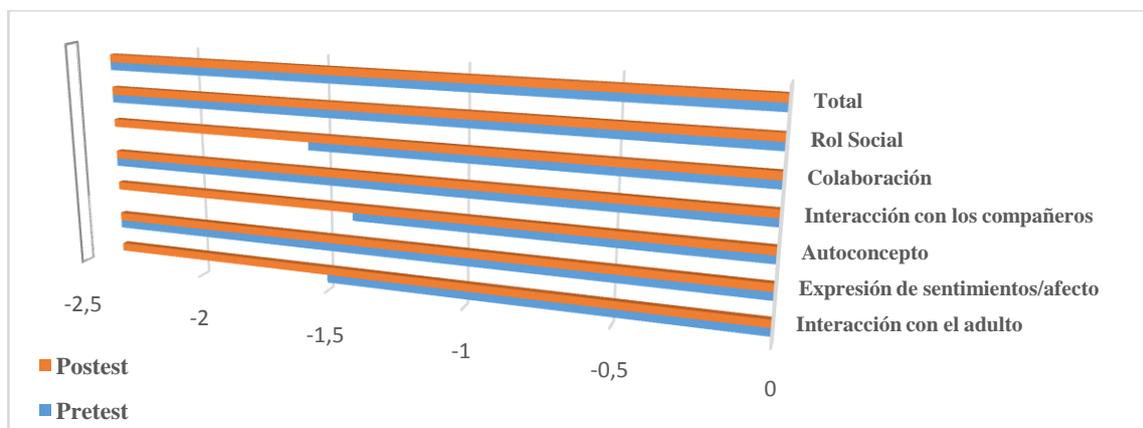


Área Personal/ Social

Previo al tratamiento, se observa ejecución ligeramente superior en autoconcepto comparado con las subáreas restantes. El niño reacciona al nombrarle a un familiar, es capaz de responder a las alabanzas del adulto; le gusta que le lean cuentos, expresa cariño o simpatía; responde con baja frecuencia a su nombre; expresa propiedad o posesión agarrándose al objeto; en limitadas ocasiones, se reconoce en el espejo y se enorgullece de sus éxitos; pocas veces, inicia contacto social con otros niños.

En la valoración postest, no se hallan diferencias clínicamente significativas en las diferentes subáreas examinadas (PC: 1 T: 27). Se percibe aumento en la frecuencia de aparición de las habilidades anteriormente comentadas, incluso es capaz de conseguir nuevos ítems como mostrar entusiasmo en el juego; mostrar simpatía hacia los demás; comienza a jugar solo junto a otros compañeros o al lado de otros niños (véase gráfica 2).

Gráfica 2. Puntuaciones z área personal/ Social

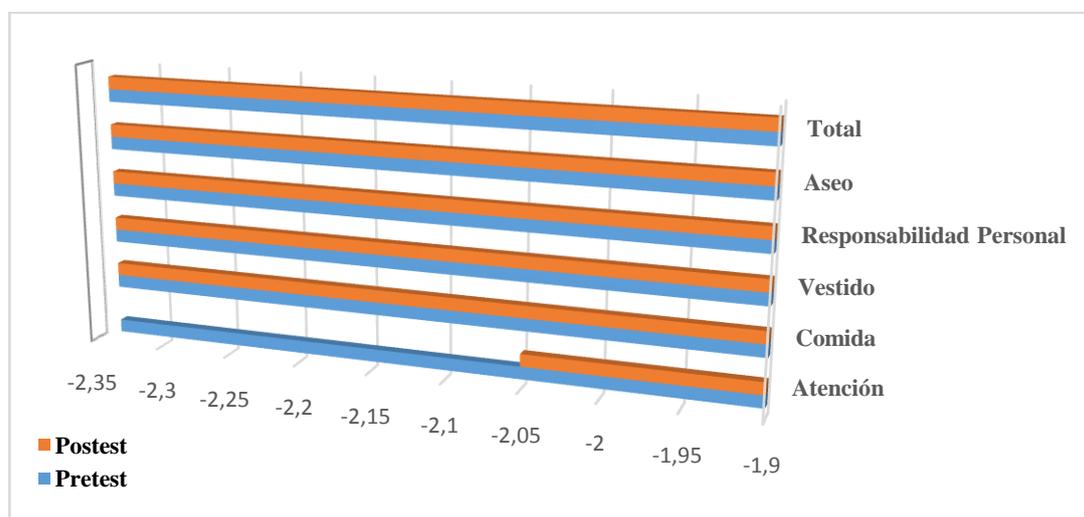


Área Adaptativa

En la valoración pretest, el niño es capaz de mirar o señalar una imagen; presenta tiempo atencional inferior a tres minutos; comienza a ingerir semisólidos; no colabora en el vestido y, en ocasiones se mueve independientemente.

Tras el tratamiento encontramos resultados similares entre el pretest y el postest (véase gráfica 3). Concretamente en la valoración postest (PC: 1 T: 27), el tiempo atencional es superior a tres minutos; sigue presentando dificultades en la masticación, come semisólidos pero muy pocas veces come trocitos de comida; puede quitarse prendas de ropa pequeñas y según comentan los padres, empieza a colaborar en el vestido; Referido a responsabilidad personal, puede moverse independientemente, aunque no es capaz de evitar peligros comunes. En habilidades de aseo, no controla esfínteres ni diurnos ni nocturnos, y no indica la necesidad de ir al lavabo.

Gráfica 3. Puntuaciones z área Adaptativa.



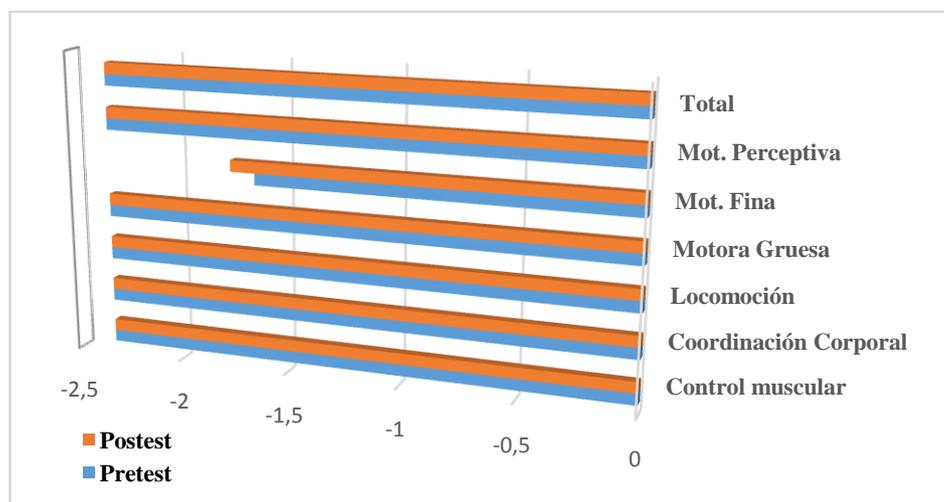
Área Motora

Los resultados en el pretest, nos indican un retraso en el desarrollo a nivel motor, siendo más acusado a nivel de motricidad gruesa. El niño sube y bajas escaleras gateando; permanece sentado sin ayuda; comienza a permanecer en pie sin ayuda; es capaz de ponerse de pie apoyándose en un mueble, e incorporarse hasta la posición sentado; no es capaz de caminar llevando un objeto, ni de agacharse para coger un objeto; es capaz de avanzar con ayuda del “andador”. A nivel de motricidad fina, puede coger un caramelo con varios dedos en oposición al pulgar; se pasa un objeto de una mano a otra; abre cajones y armarios; es capaz de entregar un juguete y desarrolla el uso de la pinza digital.

Respecto a la valoración postest continúa el retraso a nivel motor para su edad de desarrollo, con algunos avances y adquisición de nuevos ítems imperceptibles en las puntuaciones típicas (PC: 1 T: 27). A nivel de motricidad gruesa, puede caminar llevando un objeto, agacharse para coger algo y se está iniciando en lanzar y chutar la pelota. En área de locomoción, puede caminar y levantarse sin ayuda, y subir y bajar escaleras con ayuda (PC: 1 T: 27). A nivel de motricidad fina, realiza adecuadamente la pinza superior, puede abrir una puerta, pasar páginas de un libro, está iniciándose en el enhebrado de cuentas grandes.

Referido a motricidad perceptiva, puede meter anillas en un soporte y sacar la pastilla de la botella (PC: 4 T: 32) (véase Grafica 4).

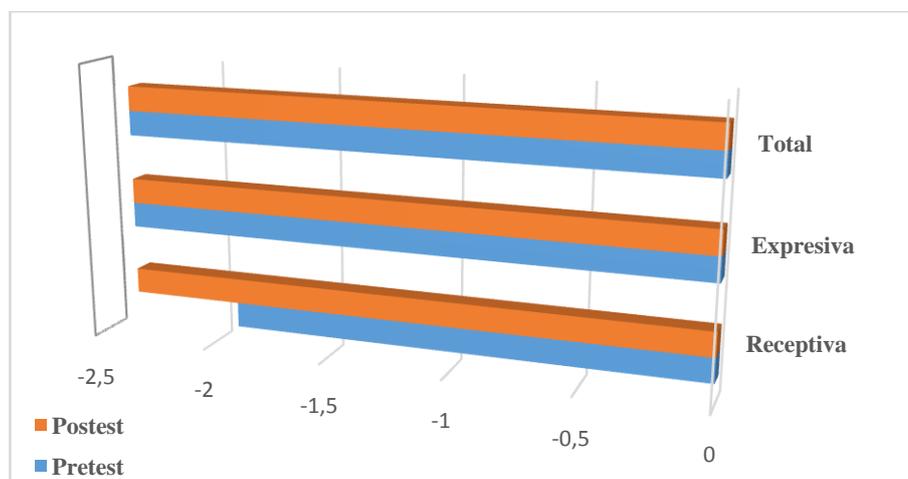
Gráfica 4. Puntuaciones z área motora.



Área de Comunicación

En la valoración pretest, a nivel receptivo el niño puede seguir un escaso número de órdenes y comienza a seguir órdenes acompañadas de gestos mientras que a nivel expresivo, se observa emisión de sonidos consonante- vocal, cadenas silábicas y en pocas ocasiones, imita sonidos de algunas palabras. Tras un año de intervención, los avances adquiridos son muy escasos. En la valoración posttest, estas habilidades tanto a nivel receptivo como expresivo, continúan mostrando un retraso importante según lo esperado para su edad (PC: 1 T: 27). A nivel receptivo, sigue órdenes acompañadas de gestos, como “dame”, “di adiós”, “haz palmitas” y comprende los conceptos “dentro”, “fuera”. Se está iniciando en la comprensión de formas posesivas (PC: 1 T: 27). A nivel expresivo, realiza los mismos ítems con igual frecuencia que en la valoración pretest (PC: 1 T: 27) (véase gráfica 5).

Gráfica 5. Puntuaciones z en área de comunicación.

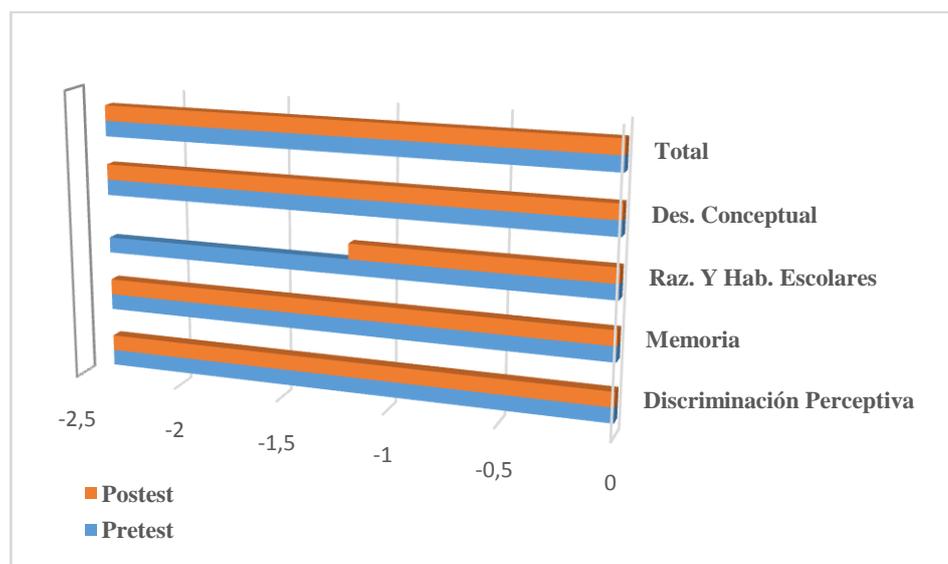


Área Cognitiva

Antes de iniciar el tratamiento, el niño manifiesta dificultad para explorar entornos desconocidos; no puede encajar las piezas círculo y cuadrado en el tablero de encajes; se inicia en levantar la taza para conseguir un juguete; extiende los brazos para conseguir un juguete colocado detrás de una barrera; en limitadas ocasiones, es capaz de responder a una orden dos veces consecutivas; se reconoce a sí mismo como causa de los acontecimientos con dificultad.

Por otra parte, se encuentra un leve avance en la edad de desarrollo cognitivo tras un año de estimulación. Sin embargo, las puntuaciones centiles sitúan al niño en un nivel de desarrollo cognitivo muy bajo (PC: 1 PT: 27). El niño posee habilidades de discriminación perceptiva, explora e investiga el entorno, y puede colocar las piezas círculo y cuadrado en el tablero de encaje. A nivel de memoria, busca un objeto desaparecido y debido a su limitación lingüística y probablemente cognitiva no repite secuencias de dos dígitos. Sin embargo, es capaz de reconocer la mano que esconde el juguete. En habilidades referidas a razonamiento y habilidades escolares, responde a una orden dos veces consecutivas. A nivel de desarrollo conceptual, en ocasiones se reconoce a sí mismo como causa de acontecimientos (gira manecilla de juguetes, coge a otras personas para llamar la atención, pone objetos repetidamente uno encima del otro y después los tira) (véase gráfica 6).

Gráfica 6. Puntuaciones z área Cognitiva.



5. Discusión

La literatura científica informa de retraso en el desarrollo de leve a moderado, incluyendo áreas globales o específicas en un alto porcentaje de personas con microdelección 1q21.1 [9, 15, 17]. Sin embargo, existe escasez de estudios que ofrezcan descripciones exhaustivas sobre su funcionamiento cognitivo específico (atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, etc.). Nuestro estudio halla retraso global del desarrollo en un caso $n=1$ con síndrome de microdelección distal 1q21.1, siguiendo la línea de investigaciones anteriores [15, 17].

Los estudios exponen presencia de rasgos fenotípicos variables. Se habla de la relación entre la aparición de crisis convulsivas y esta alteración genética. De igual forma, el autismo se ha relacionado con causas genéticas, encontrándose en muchos de los pacientes estudiados con esta microdelección [15-17]. Otras de las manifestaciones clínicas detectadas son alteraciones en la funcionalidad motora: hipotonía y articulaciones laxas, alteraciones en el comportamiento, microcefalia, problemas cardiacos y rasgos faciales dismórficos.

La descripción de este caso comparte muchas de las manifestaciones clínicas descritas, apoyando algunos de los hallazgos encontrados. El niño manifiesta rasgos del Trastorno del Espectro Autista [24], como son fuerte apego a objetos inusuales, presencia de estereotipias motoras, inconsistencia para responder a su propio nombre y deficiencias en la comunicación e interacción social. Asimismo presenta hipotonía y articulaciones laxas, ha presentado crisis de ausencias en los primeros años de su vida aunque con EEG normalizado, rasgos faciales dismórficos y microcefalia.

En cuanto a los efectos de la intervención al año, no ha habido diferencias clínicas tras el tratamiento debido a que el desarrollo de las diferentes áreas avanza más lento que su edad cronológica. No obstante, se encuentran avances cualitativos que resultan muy relevantes. A nivel descriptivo detallamos en el área personal/social: comienza a establecer contacto ocular; le gustan los juegos sociales con los adultos que son de referencia; con sus padres y conocidos, suele mostrarse cariñoso y sonríe con frecuencia, sin embargo presenta escasa respuesta social con sus iguales. En el área de conducta y adaptación, explora positivamente el entorno; los cambios de humor repentinos sin motivo aparente, están disminuyendo en frecuencia; en el juego, comienza a establecer uso funcional de los objetos; en la alimentación, presenta dificultades en la deglución, iniciándose actualmente a la ingesta de semisólidos; los hábitos de sueño están correctamente adquiridos. A nivel motor, ha conseguido ítems esenciales para su desarrollo. Ha adquirido la marcha y puede pasar de posición sentado a bipedestación, sin dificultad. Manifiesta mayores destrezas a nivel motor fino, realiza la pinza superior y adquiere coordinación visomanual. A nivel Comunicativo y de Lenguaje, se detectan mayores dificultades. Está iniciándose en los prerrequisitos básicos para la comunicación y en pocas ocasiones, emite balbuceos comunicativos. Se considera que la hipotonía presentada a nivel facial, puede estar repercutiendo negativamente en el desarrollo del lenguaje expresivo y deglución [23]. Actualmente en el área Cognitiva, manifiesta capacidad atencional inconsistente para responder a órdenes, a su nombre y a cuestiones compartidas; tiene adquirida la permanencia del objeto; puede encajar formas simples; realiza construcciones con cubos; presenta dificultad para resolver problemas en su vida cotidiana; comienza a imitar gestos; se reconoce como causante de determinados acontecimientos.

Respecto a las limitaciones que plantea este trabajo nos encontramos con la dificultad para seleccionar un instrumento de evaluación adecuado a las características del paciente, además de la escasez de pruebas neuropsicológicas para estas edades. En cuanto al instrumento de evaluación seleccionado, se observa que presenta una gran carga de diferentes funciones cognitivas en cada subtest, haciéndolo poco sensible y con baja especificidad. Y por último, en referencia a la generalización de los resultados, no podemos extrapolarlos al resto de personas con microdelección 1q21.1 debido a que los datos en la literatura científica sobre las características cognitivas son inexistentes y se trata de un estudio de caso único. No obstante consideramos que este estudio puede ser de utilidad para la comunidad científica dado el escaso número de publicaciones que estudian la relación entre la microdelección y los déficits neuropsicológicos. Además en el ámbito clínico, puede resultar de interés la información aportada sobre los efectos limitados de la intervención, contribuyendo en la orientación de otros profesionales y concienciando sobre la

importancia que puede tener la investigación en estos casos para fomentar el potencial cognitivo que presentan.

6. Referencias

1. Cummings M, Herencia Humana. Principios y Conceptos. Mc Graw Hill, España: 1995.
2. Mitelman F. ISCN 1995: an international system for human cytogenetic nomenclature. Karger Medical and Scientific Publisher, Memphis Tennessee: 1994.
3. Noguera R y Ruiz R. El proyecto Genoma Humano. Cienc 2000; 58: 4- 13.
4. Cook EH. Literature review: adult structural MRI, postmortem GABA- A protein, 1q21. 1 microdeletion/microduplication. Autism Res 2012; 1: 308-310.
5. Artigas-Pallarés J y Guitart M, Gabau-Vila E. Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. Rev Neuro 2013; 56: S23-34.
6. Márquez-González H, Márquez-Flores H, Camarrillo-Blancarte L, Morales-Aguirre AM, Muñoz-Ramírez C y Sepúlveda-Vildósola A. Microarreglos. Los puentes en el abismo del conocimiento del retraso mental diagnosticado en la infancia (RM). APM 2013; 34: 275.
7. Sánchez-Izquierdo M, Martínez-Fernández M y Martínez-Frías M. ¿Qué son los microarrays? Aplicación al diagnóstico de anomalías congénitas. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol 2010; 9: 48- 54.
8. Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L, Rio M, Willatt L, Fiegler H et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. J Med Genet 2014; 41(4): 241-248.
9. Girirajan S, Rosenfeld J, Coe B, Parikh S, Friedman N, Goldstein A et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. N Engl J Med 2012; 367(14): 1321-1331.
10. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. Genet Med 2011; 13(9): 777-784.
11. Cook E y Scherer S. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. Nature 2008; 455(7215): 919-923.
12. Harvard C, Strong E, Mercier E, Colnaghi R, Alcantara D, Chow E et al. Understanding the impact of 1q21.1 copy number variant. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 54.
13. Farreras Valenti P, Rozman, C. Genética Médica. En: Medicina Interna 17 ed. Barcelona: Elvier Science Health; 2012. p. 1107- 1204.

14. Basel-Vanagaite L, Goldberg-Stern H, Mimouni-Bloch A, Shkalim V, Böhm D, Kohlhase J. An Emerging 1q21.1 Deletion-Associated Neurodevelopmental Phenotype. *J Child Neurol* 2011; 26 (1):113- 116.
15. Haldeman-Englert C, Jewett T. 1q21.1 Microdeletion. 2011 Feb 24. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
16. Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F, Belmont J, Bacino CA, Sahoo T et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* 2008; 40: 1466–71.
17. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1685–99.
18. Jiménez E, García-Cazorla A, Colomer J, Nascimento A, Iriando M y Campistol J. Hipotonía en el período neonatal: 12 años de experiencia. *Rev Neurol* 2013; 56: 72- 78.
19. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen O. P. H, Ingason A, Steinberg S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008; 455: 232-236.
20. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012; 17(2):42-153.
21. Vassos E, Collier D, Holden S, Patch C, Rujescu D et al. Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. *Hum Med Genet* 2010; 19:3477–3481.
22. Newborg J. Inventario de Desarrollo Battelle. En: Cruz M y González M. *Battelle inventario de desarrollo: Adaptación española*. Madrid: Tea Ediciones; 2004.
23. Ferri L. Sistema nervioso periférico y alteraciones del habla. *Rev Neurol* 2014; 58(Supl 1): S99-105.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed., text revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.