

Microduplicación 17q12: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Paula M. Barberá-Pérez, Marta Vara-Callau, J. Ignacio Ruiz del Olmo-Izuzquiza, Elena Faci-Alcalde

Servicio de Pediatría. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca, España.

Correspondencia: Dra. Paula M. Barberá Pérez. Servicio de Pediatría. Hospital de Barbastro. Ctra. N-240, s/n. E-22300 Barbastro (Huesca).

E-mail: pambarbera@salud.aragon.es

Aceptado tras revisión externa: 29.03.19.

Cómo citar este artículo: Barberá-Pérez PM, Vara-Callau M, Ruiz del Olmo-Izuzquiza JI, Faci-Alcalde E. Microduplicación 17q12: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2019; 69: 41-2. doi: 10.33588/m.6901.2019114.

© 2019 Revista de Neurología

En los últimos años se están utilizando de forma prácticamente rutinaria las pruebas genéticas para la evaluación de pacientes con retraso en el desarrollo, con o sin rasgos dismórficos. Gracias al uso de los *arrays* de hibridación genómica comparada ha aumentado el número de diagnósticos en este tipo de pacientes. Esto ha permitido diagnosticar nuevos síndromes de microdelección/microduplicación [1,2]. Una de las anomalías que recientemente se ha podido describir es la microduplicación 17q12. En la bibliografía hay menos de 50 casos publicados, con diferentes fenotipos clínicos. Individuos con esta microduplicación presentan una capacidad intelectual variable, que va desde la normalidad hasta la discapacidad intelectual grave. Es común el retraso del lenguaje, así como cierto grado de retraso motor grueso, autismo y problemas de conducta. Hasta un 75% presenta convulsiones, y uno de cada tres desarrollará anomalías oculares. También se han descrito anomalías cerebrales estructurales, cardíacas o renales. Asimismo, se caracteriza por una penetrancia incompleta y una expresividad variable [3]. Se presenta el caso de una niña de 12 años con microduplicación 17q12, que contribuye a mejorar el conocimiento sobre el espectro fenotípico que asocia esta microduplicación.

Niña de 12 años, en seguimiento por el servicio de neuropediatría desde los 7 años. Es hija única de una pareja no consanguínea. Como únicos antecedentes familiares, el padre presenta hipercolesterolemia, y la madre, obesidad, re-

cientemente sometida a cirugía bariátrica. No hay antecedentes de retraso psicomotor ni epilepsia en la familia. Tras un control adecuado y ecografías normales, nació mediante cesárea en la semana 40 por no progresión del parto, con un Apgar 9/10, y peso, longitud y perímetro cefálico en p5-p10. No hubo incidencias perinatológicas y el cribado neonatal fue normal. Ha presentado un desarrollo psicomotor enlentecido, con sostén cefálico a los 4 meses, sedestación estable a los 9 meses, deambulación autónoma a los 20 meses e inicio del lenguaje a los 24 meses. Por este motivo comenzó a acudir a atención temprana. A los 3 años inició controles en el servicio de psiquiatría infantojuvenil por cuadro de autolesiones y presencia de rasgos del espectro autista, como retraso en el lenguaje, escasa relación con el medio y estereotipias, principalmente aleteo de manos. A los 7 años comenzó a presentar frecuentes episodios de desconexión del medio, sin movimientos anómalos. Por este motivo fue derivada a consulta de neuropediatría. En el electroencefalograma inicial se objetivó focalidad temporal izquierda. Fue diagnosticada de epilepsia temporal izquierda y se instauró tratamiento con ácido valproico, con buena respuesta. A lo largo del seguimiento ha presentado alteraciones del sueño, con problemas de conciliación y parasomnias, con polisomnografía normal. Ha precisado intervención del servicio de psiquiatría infantojuvenil y en la actualidad sigue tratamiento con mirtazapina. Muestra un comportamiento muy infantil, con miedos y mal control de los impulsos. Tiene grandes dificultades en el plano cognitivo y de relación con el medio.

A lo largo del seguimiento se le han ido realizando las pruebas complementarias pertinentes. Tiene dos resonancias magnéticas cerebrales normales. Se le han efectuado electroencefalogramas sucesivos, con normalización progresiva, que no presentan alteraciones en la actualidad. Los controles analíticos han estado siempre dentro de la normalidad.

A los 12 años llamó la atención en la exploración una escoliosis grave de muy breve evolución, con un ángulo de Cobb de 30°, que precisa corsé. Tiene un peso y una talla en p10-p15 y no presenta rasgo dismórfico alguno.

El estudio de hibridación con *array* qChip Post reveló la presencia de una duplicación de ~1,7 Mb de la banda cromosómica 17q12, que coincidía con una microduplicación recurrente. Por este motivo se amplió el estudio y se solici-

tó ecocardiografía, ecografía renal y valoración por oftalmología, sin encontrar hallazgos patológicos en ninguna de las pruebas. Asimismo, se realizó un estudio genético a ambos padres y se detectó dicha mutación en la madre.

La primera vez que se describió un paciente con microduplicación 17q12 fue en 2006 [4]. Desde entonces se han comunicado al menos 50 casos en todo el mundo, lo que ha permitido que se vayan conociendo un poco más las manifestaciones fenotípicas de esta microduplicación. A la mayoría de los pacientes a los que se solicitó el estudio genético, al igual que a nuestra paciente, fue como parte del estudio de una discapacidad intelectual o retraso en el desarrollo [1,5].

En los casos publicados hasta ahora, los rasgos predominantes son discapacidad intelectual, epilepsia y trastornos del comportamiento. Además, pueden presentar rasgos dismórficos, retraso en el desarrollo y trastornos psiquiátricos [6]. Los rasgos dismórficos son menores y variables en los diferentes casos descritos. Algunos de ellos son: trigonocefalia, plagiocefalia, cejas gruesas, pestañas largas, nariz grande, *filtrum* corto, labios gruesos, mirada fija u orejas grandes. Dentro del retraso en el desarrollo, destaca fundamentalmente retraso en el lenguaje. Otros problemas del neurodesarrollo y trastornos psiquiátricos descritos son trastorno del espectro autista, esquizofrenia, agresividad y autolesiones. Respecto a la epilepsia, no se ha descrito el tipo de epilepsia predominante. La resonancia magnética cerebral revela en ocasiones algunas alteraciones, como displasia cortical focal, agenesia del cuerpo calloso o leucomalacia periventricular [7]. De todos estos rasgos descritos, en nuestra paciente encontramos la mayoría de ellos. Ha tenido retraso psicomotor, especialmente en el área del lenguaje. Desde los 3 años comenzó con trastornos del comportamiento, que se manifestaron inicialmente como autolesiones, y en la actualidad asocia además un comportamiento muy infantil e introvertido. No presenta heteroagresividad, pero sí trastorno del sueño. Tiene una discapacidad intelectual moderada-grave, catalogada como trastorno del espectro autista, y padece epilepsia desde los 7 años, bien controlada. Sin embargo, no se objetivan alteraciones en la resonancia magnética cerebral, hallazgo que sí presenta alguno de los otros casos descritos. Respecto a los rasgos dismórficos, nuestra paciente no muestra ninguno de ellos.

Menos de la mitad de los casos publicados presenta otro tipo de anomalías, como las esqueléticas. Algunos de ellos tienen bajo peso (< p5), y otros, sobrepeso u obesidad (> p95). Se han descrito también alteraciones oftalmológicas en uno de cada tres pacientes aproximadamente, como estrabismo, astigmatismo, ambliopía, cataratas, coloboma o microftalmia. En cinco pacientes se han descrito alteraciones cardíacas, y las más comunes son pequeños defectos en el septo interventricular. Otros cinco pacientes también presentaban alteraciones renales, incluyendo riñón en herradura, quistes renales y riñones hipoplásicos [3,7]. De todos estos rasgos, menos frecuentes, nuestra paciente tan sólo presenta una escoliosis grave y no manifiesta ninguna de las otras características. Tiene ecocardiografía y ecografía abdominal normales. Asimismo, su percentil, tanto de talla como de peso, se encuentra en p10-15. No obstante, se le seguirán solicitando controles.

Como se puede comprobar, las manifestaciones clínicas son muy variables. La microduplicación no da como resultado un síndrome clínicamente reconocible [8,9] y actualmente no se ha establecido ningún criterio diagnóstico.

La microduplicación 17q12 se diagnostica mediante la detección de una duplicación de ~1,7 Mb de la banda cromosómica 17q12. Esta microduplicación posiblemente tenga penetrancia variable, ya que en la mayoría de los casos (90%) es heredada de uno de los padres, quienes generalmente muestran una mínima afectación o son fenotípicamente normales. Se hereda de forma autosómica dominante, aunque en un 10% de las ocasiones se trata de mutaciones *de novo* [3]. En el caso de nuestra paciente, se trató de una mutación de herencia materna.

Una vez diagnosticados estos pacientes, el tratamiento debe ser multidisciplinar. El paciente va a precisar seguimiento por una unidad de psiquiatría/psicología, así como de neuropediatría, especialmente si presenta epilepsia. Va a necesitar además evaluación oftalmológica, ecocardiografía, ecografía abdominal y consejo genético. En función de las manifestaciones que presente el paciente en concreto, va a necesitar uno u otro tratamiento. Los que, como nuestra paciente, presenten retraso en el neurodesarrollo, autoagresividad, trastorno del espectro autista y discapacidad intelectual, deben tener un seguimiento estrecho por psiquiatría y seguir los tratamientos pautados. Además, se beneficiarán de un programa de estimulación precoz.

La epilepsia suele ser de buen pronóstico y responde a los fármacos habituales. Nuestra paciente tiene una epilepsia bien controlada con ácido valproico. Si alguno de los pacientes sufre alteraciones oftalmológicas, cardíacas o renales, deberá ser controlado por el especialista correspondiente.

A todas las familias con un hijo con microduplicación 17q12 habría que ofrecerles consejo genético. Si uno de los padres, fenotípicamente normal o mínimamente afectado, presenta la mutación, ha podido transmitirla a más hijos, aunque no presenten ninguna manifestación. Por tanto, habría que ofrecer el diagnóstico genético también al resto de los hermanos del caso índice, especialmente si desean tener hijos [10].

Cabe incidir en la variabilidad clínica que produce esta microduplicación, que va desde pacientes mínimamente afectados a pacientes con importante discapacidad. De los rasgos clínicos más comunes, nuestra paciente presenta discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, retraso en el neurodesarrollo, autoagresividad y epilepsia. Dentro de las manifestaciones menos comunes presenta una escoliosis grave y también un trastorno del sueño. Lo esperable es que en los próximos años se vayan publicando más series de pacientes con esta microduplicación, lo que permitirá conocer mejor sus manifestaciones.

Bibliografía

- Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregán M, López-Grondona F, Miró R, Tizzano E, et al. Comparative genomic hybridisation as a first option in genetic diagnosis: 1,000 cases and a cost-benefit analysis. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89: 3-11.
- Gillentine MA, Lupo PJ, Stankiewicz P, Schaaf CP. An estimation of the prevalence of genomic disorders using chromosomal microarray data. *J Hum Genet* 2018; 63: 795-801.
- Mefford H, Mitchell E, Hodge J. 17q12 recurrent duplication. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2019. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925472>. [02.02.2019].
- Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, Cheng Z, Regan R, Hurst JA, et al. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet* 2006; 38: 1038-42.
- Brandt T, Desai K, Grodberg D, Mehta L, Cohen N, Tryfon A, et al. Complex autism spectrum disorder in a patient with a 17q12 microduplication. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 1170-7.
- Bierhals T, Maddukuri SB, Kutsche K, Girisha KM. Expanding the phenotype associated with 17q12 duplication: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 352-9.
- Mitchell E, Douglas A, Kjaegaard S, Callewaert B, Vanlander A, Janssens S, et al. Recurrent duplications of 17q12 associated with variable phenotypes. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 3038-45.
- Chen CP, Fu CH, Lin YH, Chern SR, Wu PS, Chen YN, et al. Prenatal diagnosis of familial transmission of 17q12 microduplication associated with no apparent phenotypic abnormality. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55: 871-3.
- Bertini V, Orsini A, Bonuccelli A, Cambi F, Del Pistoia M, Vannozzi I, et al. 17q12 microduplications: a challenge for clinicians. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 674-6.
- Rasmussen M, Vestergaard EM, Graakjaer J, Petkov Y, Bache I, Fagerberg C, et al. 17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark—a clinical cohort of 38 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2016; 170A: 2934-42.

Tumor-to-tumor: un lobo disfrazado de cordero

Tomás Ries, Juan F. Villalonga, Sebastián Giovaninni, Andrés Cervio

Departamento de Neurocirugía. Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea (FLENI). Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Tomás Ries Centeno. Departamento de Neurocirugía. FLENI. Montañeses, 2325. CZ 1724. Buenos Aires, Argentina.

E-mail: tomasries@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 10.04.19.

Cómo citar este artículo: Ries T, Villalonga JF, Giovaninni S, Cervio A. *Tumor-to-tumor: un lobo disfrazado de cordero*. *Rev Neurol* 2019; 69: 42-3. doi: 10.33588/m.6901.2019131.

© 2019 Revista de Neurología

Tumor-to-tumor es un fenómeno infrecuente, asociado a altas tasas de mortalidad, cuyo mecanismo fisiopatológico no está del todo aclarado. Se caracteriza por la siguiente dinámica: un tumor receptor que presenta en su interior metástasis de otra estirpe celular [1]. El objetivo de este trabajo es comunicar el caso de una paciente con un meningioma meningotelomatoso bifrontal (tumor receptor) con focos metastásicos de un tumor pulmonar de células pequeñas (tumor donante).

Mujer de 60 años, con antecedentes de tres lesiones nodulares en el pulmón, que consultó por presentar deterioro cognitivo, trastorno de la marcha e incontinencia urinaria de dos semanas de evolución. En el examen físico se objetivó bradipnea, test minimal de 26/30 y anosmia.

Se realizó una tomografía computarizada de cerebro y una resonancia magnética con contraste, donde se observó un tumor extraaxial