



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

A Síndrome de Phelan-McDermid: a propósito dun caso.

El Síndrome de Phelan-McDermid: a propósito de un caso.

Phelan-McDermid syndrome: a case report.

Autor/a/es/as: Emma Louro Fernández

Titor/a: María Luz Couce Pico

Cotitor/a: Rosaura Picáns Leis

Departamento: Ciencias Forenses,
Anatomía Patolóxica, Ginecología y
Obstetricia y Pediatría

Xuño 2023

ÍNDICE

1. Introducción.....	Página 6
1.1. Historia del Síndrome de Phelan-McDermid.....	Página 6
1.2. Prevalencia de la patología: mundial y en España.....	Página 6
1.3. Etiología de la enfermedad.....	Página 9
1.4. Características clínicas.....	Página 11
1.5. Evaluación y seguimiento en relación con comorbilidades asociadas.....	Página 13
1.6. Diagnóstico.....	Página 15
1.7. Diagnóstico diferencial.....	Página 16
1.8. Tratamiento.....	Página 18
2. Presentación del caso clínico.....	Página 19
3. Discusión.....	Página 22
4. Conclusión.....	Página 25
5. Referencias bibliográficas.....	Página 26
6. ANEXO I: consentimiento informado.....	Página 29

RESUMEN

El Síndrome de Phelan-McDermid (SPM) es una enfermedad rara (ER) caracterizada por la pérdida de función del gen *SHANK3* secundaria a una microdelección en la región 22q13.3. Los pacientes con SPM cursan generalmente con un desorden del neurodesarrollo, destacando de forma más prevalente la hipotonía neonatal y el retraso psicomotor, aunque tienen una amplia variabilidad de rasgos fenotípicos.

Están descritos, a nivel mundial, aproximadamente 2000 casos. Su prevalencia real en España es desconocida, aunque se considera que podría estar infraestimada.

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica sobre el SPM para conocer las características principales del mismo que pudieran facilitar y/o orientar el diagnóstico diferencial de esta ER. Se pretende con esta revisión, describir sus manifestaciones clínicas, potenciales variantes y/o formas de diagnóstico clínico, así como las posibles herramientas terapéuticas descritas hasta el momento. Como base de dicha revisión, se realizará una presentación y descripción de un caso clínico real de un paciente con SPM.

Palabras clave: *Phelan-Mcdermid, SPM, SHANK3, neurodesarrollo, 22q13.3, desorden neurológico.*

RESUMO

A Síndrome de Phelan-McDermid (SPM) é unha enfermidade rara (ER) caracterizada pola perda de función do xene *SHANK3* secundaria a unha microdeleción na rexión 22q13.3. Os pacientes con SPM cursan xeralmente cunha desorde do neurodesenvolvemento, destacando de forma máis prevalente a hipotonía neonatal e o atraso psicomotor.

Están descritos, a nivel mundial, aproximadamente 2000 casos. A súa prevalencia real en España é descoñecida, aínda que considérase que podería estar infraestimada.

O obxectivo deste traballo é a realización dunha revisión bibliográfica sobre o SPM para coñecer as características principais que puidesen facilitar e/ou orientar o diagnóstico diferencial desta ER. Preténdese con esta revisión, describir as súas manifestacións clínicas, potenciais variantes e/ou formas de diagnóstico clínico, así como as posibles ferramentas terapéuticas descritas ata o momento. Como base da devandita revisión, realizarase unha presentación e descrición dun caso clínico real dunha paciente coa SPM.

Palabras clave: *Phelan-McDermid, SPM, SHANK3, neurodesenvolvemento, 22q13.3, desorde neurolóxica.*

ABSTRACT

Phelan-McDermid syndrome (PMS) is a rare disease (RD) characterized by loss of function of the *SHANK3* gene secondary to a microdeletion in the 22q13.3 region. Patients with PMS usually present with a neurodevelopment disorder, hypotonia and a total psychomotor retardation may be more prevalent, although they have a wide variability of phenotypic traits.

Approximately 2000 case are described globally. Its actual prevalence in Spain is unknown, although it is considered to be underestimated.

The objective of this analysis is to perform a review of the bibliographic literature on the PMS to know the characteristics of it that could guide the differential diagnosis of this RD. This review is intended to describe its clinical manifestations, potential variants and/or forms of clinical diagnosis, as well as the possible treatments weapons described so far. As a basis for this review, a presentation and description of a real clinical case of a patient with PMS will be made.

Key words: *Phelan-McDermid, PMS, neurodevelopment, SHANK3, 22q13.3, neurological disorder.*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA DEL SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID.

La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), define enfermedad rara (ER) o poco frecuente como aquella que tiene una baja prevalencia en la población (menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes) ⁽¹⁾.

El Síndrome de Phelan-McDermid tiene un origen genético caracterizado por una haploinsuficiencia del gen *SHANK3*. Aunque la prevalencia de esta patología es desconocida, se incluye en el grupo de patologías de muy baja prevalencia en la población general, siendo considerada una ER.

El primer caso del SPM fue descrito por dos mujeres genetistas, Katy Phelan y Heather McDermid, que dieron nombre a esta entidad ⁽²⁾.

1.2. PREVALENCIA DE LA PATOLOGÍA: MUNDIAL Y EN ESPAÑA.

El SPM pertenece al grupo de ER, por su baja prevalencia, aunque quizá por desconocimiento o por dificultad para alcanzar el diagnóstico definitivo y su variabilidad clínica, podría estar discretamente infraestimada. Entre los motivos que nos justificarían este hecho estarían ⁽³⁾:

- A. La dificultad de su diagnóstico, pues conlleva el uso de diferentes técnicas en el campo de la Medicina Genética.
- B. La heterogeneidad de las características clínicas.
- C. El bajo grado de conocimiento por parte de los profesionales por falta de guías específicas tanto para asentar la sospecha clínica, como para alcanzar el diagnóstico y/o realizar el seguimiento y tratamiento del mismo.

En el momento actual, según la Fundación del Síndrome de Phelan-McDermid que se encarga de dar visibilidad al mismo, a nivel mundial hay registrados unos 2000 casos. En España existen 201 personas diagnosticadas de SPM, según el INE del año 2019.

El primer estudio que analiza la prevalencia del SPM en España fue publicado en el año 2020 (basándose en los datos estadísticos previamente referidos del INE del año 2019), situándola en 4×10^{-4} por cada 10.000 habitantes ⁽³⁾.

Además, en dicho estudio se realiza un análisis de la distribución geográfica en nuestro país (*Figura 1*), siendo la Comunidad de Madrid la más representativa del mismo, por ser la que recoge el mayor número de diagnósticos (*Tabla 1*).

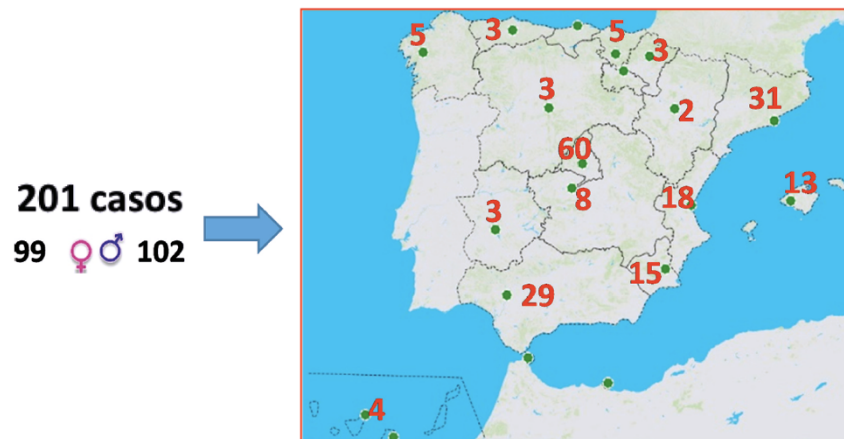


Figura 1. Distribución geográfica de los pacientes con SPMD diagnosticados en España ⁽³⁾.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	% DIAGNOSTICADOS	POBLACIÓN (INE 2019)	PREVALENCIA
Andalucía	14,42%	8.427.000	$3,44 \times 10^{-06}$
Aragón	0,99%	1.321.000	$1,51 \times 10^{-06}$
Asturias	1,49%	1.022.000	$2,94 \times 10^{-06}$
Baleares	6,50%	1.188.000	$1,09 \times 10^{-06}$
Canarias	1,98%	2.153.000	$1,86 \times 10^{-06}$
Castilla La Mancha	3,98%	2.035.000	$3,93 \times 10^{-06}$
Castila y León	1,49%	2.408.000	$1,25 \times 10^{-06}$
Cataluña	15,42%	7.566.000	$4,10 \times 10^{-06}$
Madrid	29,85%	6.662.000	$9,01 \times 10^{-06}$

Comunidad Valenciana	8,95%	4.975.000	$3,62 \times 10^{-06}$
Extremadura	1,49%	1.065.000	$2,82 \times 10^{-06}$
Galicia	2,98%	2.700.000	$1,85 \times 10^{-06}$
Murcia	7,46%	1.488.000	$1,01 \times 10^{-06}$
Navarra	0,99%	649.946	$3,08 \times 10^{-06}$
País Vasco	2,48%	2.178.000	$2,30 \times 10^{-06}$

Tabla 1: Prevalencia del Síndrome de Phelan-McDermid por comunidades según la población española ⁽³⁾.

De igual forma, en dicho análisis, se evalúa el rango de edad en el que se centra el diagnóstico y la posible correlación entre las variables edad-sexo. Los datos obtenidos muestran una variabilidad en el momento del diagnóstico, con una horquilla amplia que abarca desde el momento de nacimiento hasta los 54 años, situándose la media en los 13,06 años y la mediana en los 10,80 años ⁽³⁾. De acuerdo con los datos recogidos en la *Figura 2*, se puede afirmar que el mayor porcentaje de pacientes son diagnosticados en la edad pediátrica, en particular entre los 6 y 10 años ⁽³⁾.

La distribución de esta patología en función del sexo es bastante homogénea, no objetivando diferencias significativas entre ambos grupos (102 casos en hombres vs. 99 en mujeres). Se desconoce la esperanza de vida real de estos pacientes, hecho probablemente condicionado por la variabilidad de las manifestaciones clínicas.

Se ha descrito solo un caso de un paciente que alcanzó los 70 años, por lo que cabe esperar que, de forma global, la esperanza de vida pudiera estar discretamente disminuida con respecto a la población general, pero no existen datos definitivos como para poder sacar conclusiones robustas.

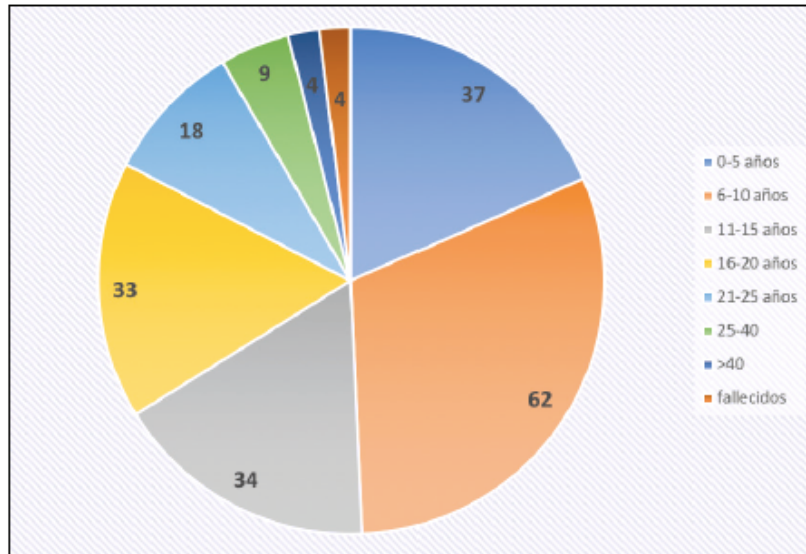


Figura 2. Distribución en función de la edad de los pacientes diagnosticados con síndrome en España. ⁽³⁾

1.3. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

El SPM, también conocido como Síndrome de deleción 22q.13.3 o monosomía 22q13.3, es un trastorno del neurodesarrollo que afecta al brazo largo (q) del cromosoma 22.

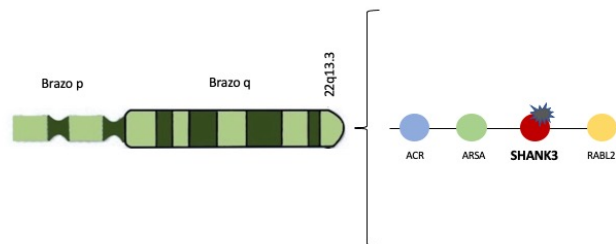


Figura 3. Cromosoma 22. Representación del brazo corto (p) y brazo largo (q) del cromosoma 22 y los genes localizados en la región 22q13.3 que afectan al Síndrome de Phelan-McDermid.

El origen genético de esta entidad es consecuencia en la mayor parte de los casos (97%) de una deleción terminal, de una translocación o de la formación de un cromosoma en anillo. En el otro 3% de los casos suele deberse a una variante patogénica del gen crítico. ^(4,5).

Estas alteraciones citogenéticas pueden aparecer *de novo* (80% de los casos) o tener un carácter hereditario (generalmente heredado del padre) ⁽⁶⁾. Las deleciones terminales comprenden desde 0,2 hasta 9 Mb desde la región 22q13.2 hasta 22q13.33, por lo que el tamaño de esta deleción es variable y tiene un impacto directo sobre la relación fenotipo-genotipo ⁽⁵⁾. Puede incluso involucrar y afectar a varios genes (*ACR*, *ARSA*, *SHANK3* y *RABL2*).

Los mosaicismos de la enfermedad suelen ocurrir en relación con la formación de un cromosoma 22 en anillo, que ocurre cuando la zona distal de los dos brazos de dicho cromosoma se rompe, volviéndose a fusionar en ese mismo punto, confiriéndole, por tanto, esa forma característica. Es importante conocer la presencia de este mosaicismo y/o su estado de portador en personas de riesgo por su potencial relación con el desarrollo de Neurofibromatosis tipo 2 (NF2). Se desconoce con exactitud las características de este mosaicismo y su relación con el fenotipo de la patología, ya que se han descrito 3 casos de madres portadoras del mismo, sin datos clínicos sugestivos, que han transmitido a su descendencia dicha alteración y han tenido hijos afectados ⁽⁴⁾.

Pese a la variabilidad genética que ha sido descrita en los casos de SPM, numerosos estudios proponen como principal variante patogénica la pérdida de función del gen *SHANK3*, considerándose responsable por tanto de la mayoría de las manifestaciones clínicas, en particular las de tipo neurológico (hipotonía, retraso motor, retraso o ausencia en la adquisición del habla...).

SHANK3 también conocido como *ProSAP2* es un gen localizado en el cromosoma 22, que es responsable de la síntesis de una proteína estructural postsináptica que recibe el mismo nombre que dicho gen, Shank3 (SH3 con múltiples dominios de anquirina 3). Su expresión está vinculada con la formación y maduración dendrítica. Interactúa con numerosas moléculas y con los complejos de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAr), alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) de glutamato metabotrópico (mGluR4). Estructuralmente está formada por 22 exones, como se muestra esquemáticamente en la *Figura 5*, lo que da lugar a una proteína multidominio con repeticiones de anquirina (ANK), un dominio homólogo Src3 (SH3), un dominio de densidad postsináptica (PDZ), una región de anclaje Homer (*homer binding región*), una región de anclaje a cortactina (*cortactin binding región*) y finalmente una región de dominio alfa estéril (SAM, *steril alpha motif*) ^(7, 8).

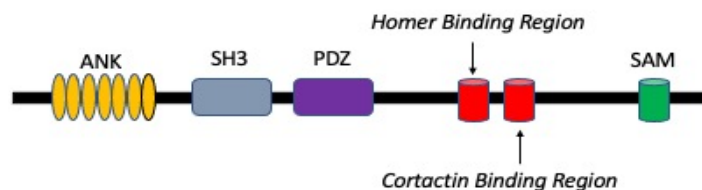


Figura 4. Representación esquemática de la proteína Shank3 ⁽⁷⁾.

La expresión de esta proteína es más significativa a nivel del sistema nervioso, seguida de bazo y corazón. Su máxima expresión ocurre durante la maduración de la sinaptogénesis ^(7,8), por lo que desempeña un papel fundamental con relación a la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria.

SHANK 3 se ha señalado como posible responsable no solo de patología del neurodesarrollo como el SPM y en el Trastorno del Espectro Autista (TEA), si no también asociado a algunos trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia ⁽⁷⁾.

1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El SPM es clínicamente muy heterogéneo, sin conocerse características patognomónicas, lo que lo convierte en una entidad de difícil el diagnóstico clínico y, sobre todo, de amplio diagnóstico diferencial con otros trastornos del neurodesarrollo. Se recoge a continuación en la *Tabla 2* las principales características que nos deben hacer sospechar y/o buscar el SPM en el diagnóstico diferencial.

<i>Presente en >95% de los pacientes</i>
Hipotonía neonatal Retraso global del desarrollo Retraso o ausencia del habla Crecimiento normal o acelerado
<i>Presente en >75% de los pacientes</i>
Pestañas largas Orejas prominentes Manos relativamente grandes Uñas del pie displásicas Disminución de la sensibilidad al dolor

<i>Presente en >50% de los pacientes</i>
<ul style="list-style-type: none"> Dolicocefalia Cejas pobladas Párpados prominentes Mejillas prominentes Ojos hundidos Ptosis palpebral Intolerancia al calor Hipoplasia medio facial Nariz bulbosa Hoyuelo sacro
<i>Presente en >25% de los pacientes</i>
<ul style="list-style-type: none"> Vómitos cíclicos Estrabismo Maloclusión dental Sindactilia de 2° y 3° dedo del pie Clinodactilia del 5° dedo Convulsiones Linfedema Reflujo gastroesofágico Anomalías renales
<i>Presente en <25% de los pacientes</i>
<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de audición Quistes aracnoideos Celulitis
<i>Comportamiento</i>
<ul style="list-style-type: none"> Pobre contacto visual Movimientos estereotipados Poca socialización Movimientos de boca Bruxismo Agresividad

Tabla 2. Manifestaciones clínicas asociadas al SPM (9).

1.5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LAS COMORBILIDADES ASOCIADAS

a. Evaluación cognitiva/conductual

Los pacientes diagnosticados de SPM, debido a sus posibles déficits de aprendizaje y atención deben ser derivados de forma precoz para valoración profesional cognitivo-conductual en centros multidisciplinares (fisioterapia, logopedias, terapia ocupacional...).

Los Centros de Atención Temprana cuentan con las herramientas estandarizadas apropiadas para personas con retrasos del desarrollo psicomotor y del lenguaje ⁽¹⁰⁾.

b. Evaluación neurológica

Las anomalías neuroconductuales que constituyen los signos centrales del SPM son la hipotonía, los déficits motores (retraso en la adquisición de los hitos), el mal control de esfínteres y los trastornos epilépticos.

El signo común que puede servir de guía (aunque plantea un amplio diagnóstico diferencial) y que se manifiesta de manera precoz (suele estar presente desde la época neonatal) es la hipotonía.

Las alteraciones de la marcha (marcha en estepaje, marcha de puntillas y grados variables de marcha atáxica con ampliación de la base de sustentación) son un problema casi constante. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollo de escoliosis debido a sus alteraciones de tono, por lo que esta debe cribarse en las evaluaciones rutinarias de salud ⁽¹⁰⁾.

Con respecto a los trastornos epilépticos su prevalencia es variable. Se ha descrito como más frecuentes en este contexto las ausencias típicas, crisis tónicas, atónicas, tónico-clónicas y mioclónicas. Las convulsiones suelen aparecer previas a establecer el diagnóstico definitivo, destacando la asociación con el Síndrome de Lennox-Gastaut (patrón de descargas en el EEG punta-onda a 1.5-2 Hz) ⁽¹¹⁾.

A nivel de EEG no existe un patrón patognomónico del SPM aunque se han descrito alteraciones del registro de forma ocasional, sobre todo caracterizadas por un ritmo lento o ausente a nivel occipital.

De modo general, la mayoría de la crisis se resuelven de forma satisfactoria con tratamiento médico, aunque pueden darse casos de recurrencias. Los antiepilépticos que más se han utilizado son la lamotrigina, el levetiracetam y el topiramato, sin conseguir demostrar superioridad de ninguno de ellos sobre los demás.

c. Evaluación cardiológica

Las patologías cardíacas congénitas más diagnosticadas en estos pacientes son la insuficiencia valvular tricúspideas, el defecto septal auricular, el ductus arterioso persistente y el retorno venoso anómalo total. Ante esta potencial asociación se recomienda al menos una valoración cardiológica a todos los pacientes diagnosticados de SPM ⁽¹⁰⁾.

d. Evaluación nefrológica

Entre los problemas renales asociados destacan el reflujo vesicoureteral, la hidronefrosis, la agenesia renal, la displasia renal, los riñones en herradura, pielectasia, riñón poliquístico y duplicación renal ⁽¹⁰⁾.

La recomendación actual, dada la presencia habitual de patología renal asociada en estos pacientes, es la realización de una prueba de imagen diagnóstica en el periodo neonatal.

e. Evaluación gastrointestinal

La patología digestiva en personas diagnosticadas de SPM es relativamente común, destacando el reflujo gastroesofágico y las alteraciones del ritmo intestinal (estreñimiento y diarrea), probablemente como consecuencia de una alteración del tono muscular.

Se han descrito en la literatura dos casos en niñas con SPM de hepatitis fulminante autoinmune, sin conocer bien la asociación de esta con la etiopatogenia del síndrome ⁽¹⁰⁾.

f. Evaluación endocrinológica

Se recomienda una vigilancia estrecha de la función tiroidea en estos pacientes, pues se ha registrado una mayor prevalencia de casos de hipotiroidismo ⁽¹⁰⁾.

De igual forma, deben valorarse periódicamente el crecimiento, desarrollo y estado nutricional, por presentar un riesgo aumentado de patología a dichos niveles.

1.6. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.

Debido a la heterogeneidad del fenotipo, el diagnóstico definitivo es genético, siendo fundamental la valoración de las pruebas genéticas idóneas que permitan alcanzar el diagnóstico definitivo lo más precozmente posible.

Con respecto al diagnóstico prenatal, la detección de la delección 22q13 puede realizarse tanto en vellosidades coriales como en líquido amniótico y debe realizarse cuando los padres son portadores de reordenamientos estructurales que impliquen al cromosoma 22 ⁽²⁾.

Se deberá sospechar el diagnóstico de SPM cuando se cumplan varias de las características enumeradas en la *Tabla 2*, aunque lo más evidente suele ser un hipotonía neonatal severa y retraso/ausencia del lenguaje en edades posteriores. También será necesario la búsqueda y detección de:

- Una delección heterocigota de un tamaño que puede variar entre 10 kB hasta más de 9mB.
- Una variación mutagénica heterocigota del gen *SHANK3*.

Las distintas técnicas genéticas de las que podemos disponer para dicho diagnóstico son^(6, 8):

- *Microarrays*.
- Secuenciación completa del gen *SHANK3*.
- Paneles de genes involucrados en trastornos del neurodesarrollo que amplíen el diagnóstico diferencial de esta entidad.

Los análisis genéticos deben ser indicados por el médico responsable del paciente (genetista clínico, médico psiquiatra especializado en psiquiatría infantil o neuropediatra, entre otros) siempre que exista una clínica sospechosa compatible.

En el contexto del SPM la técnica de elección inicialmente es el *microarray*. El *microarray* permite detectar variaciones en el DNA pequeñas y su sensibilidad oscila entre 50-100 Kb, por lo que no identificará variantes específicas del gen *SHANK3*. Por ello, en caso de ausencia de alteraciones en esta primera técnica, serán necesarios estudios genéticos complementarios como el MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) y/o exoma completo ⁽¹⁰⁾.

Una vez confirmado el diagnóstico de SPM, siempre se debe realizar un cariotipo que permita detectar de forma precoz la presencia de otras anomalías cromosómicas estructurales, como un cromosoma 22 en anillo ⁽¹⁰⁾.

Es importante calcular el riesgo de recurrencia, porque si bien la mayoría de los pacientes con SPM son casos que suceden *de novo* o esporádicos como ya se ha comentado anteriormente, un 20% de ellos, son heredados y, por tanto, candidatos a consejo genético.

1.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dada la variabilidad fenotípica y la ausencia de manifestaciones clínicas patognomónicas es conveniente tener en cuenta en el diagnóstico diferencial otros posibles desórdenes del neurodesarrollo que pueden cursar con hipotonía, como serían ⁽⁸⁾:

a. Síndrome de Prader Willi

Enfermedad de origen genético de escasa incidencia que afecta a la función hipotálamo-hipofisiaria y se caracteriza por una hipotonía grave al nacimiento, así como trastornos del sueño, obesidad, problemas respiratorios o cardiopatía ⁽¹²⁾.

b. Síndrome de Angelman

Trastorno del neurodesarrollo con características comunes al SPM que incluyen dismorfias faciales, discapacidad intelectual severa y ausencia del lenguaje ⁽¹³⁾.

c. Síndrome del cromosoma X frágil

Síndrome genético poco frecuente que se manifiesta con una discapacidad intelectual variable principalmente en varones ⁽¹⁴⁾.

d. Síndrome de Sotos

Trastorno neurogenético poco frecuente caracterizado por un retraso en el neurodesarrollo con una apariencia facial típica y macrocefalia ⁽¹⁵⁾.

e. Parálisis cerebral

Generalmente suelen tener un antecedente perinatal de riesgo, salvo que se trate de una alteración genética clara asociada.

f. Síndrome de Smith-Magenis

Trastorno neurogenético caracterizado por una deleción en la región 17p11.2 con características compartidas con el SPM como la hipotonía, lenguaje ausente, retraso en los hitos motores y disminución a la sensibilidad al dolor ⁽¹⁶⁾.

g. Síndrome Tricorriofalángico (TRP)

Microdeleciones en la región 8q24 son responsables de síndrome que incluye problemas malformativos compartidos con el SPM tales como la hipotonía, nariz bulbosa, orejas prominentes y retraso del desarrollo ⁽¹⁷⁾.

1.8. TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento médico para esta enfermedad. Ante la sospecha y/o confirmación diagnóstica del SPM deberá enfocarse al trabajo de aquellas áreas deficitarias que caracterizan a esta ER.

La primera línea de tratamiento es, como en muchas otras enfermedades, sintomático. Es fundamental un trabajo multidisciplinar entre diferentes profesionales que puedan abordar de forma precoz todas las comorbilidades y/o sintomatología asociada a esta entidad (fisioterapeutas, logopedas, terapeutas ocupacionales, odontólogos, psicólogos...).

Gracias a la investigación en la búsqueda de avances en el tratamiento farmacológico que compense la deficiencia derivada de la monosomía 22q13.3 se sabe que la insulina intranasal por medio del receptor IRSp53 (*Insulin Receptor Kinase Substrate*) participa con Shank3 sobre dos vías: en primer lugar, sobre el desarrollo cerebral (plasticidad neuronal y el procesamiento de la memoria) y por otra parte, aumentando la expresión de la proteína PSD59 que contrarresta el déficit de función Shank3⁽¹⁹⁾.

La carencia o déficit de Shank3 como ya se ha explicado previamente provoca defectos en la transmisión sináptica glutaminérgica, por lo que otro fármaco analizado fue la risperidona a dosis bajas por su potencial actuación sobre los receptores glutaminérgicos postsinápticos.

El tercer fármaco es el IGF-1 o factor de crecimiento insulínico. Se trata de un péptido con estructura similar a la insulina implicado en el crecimiento. Posee la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que le confiere un potencial papel a nivel de desarrollo neuronal⁽¹⁶⁾.

Se llevó a cabo un estudio para investigar cuál sería el efecto de una disminución de este factor de crecimiento a través de modelos de animales, introduciendo el gen responsable de la síntesis de IGF-1 mutado. Ante dicho déficit, se objetivó una anómala proliferación neuronal, sináptica y dendrítica⁽¹⁰⁾.

Hay en marcha en el momento actual un estudio clínico para la administración de IGF-1 en pacientes con esta enfermedad. Este estudio piloto en fase 2 obtiene un resultado beneficioso con buena tolerancia y casi nulos efectos adversos⁽¹⁸⁾.

Actualmente, existe comercializado un preparado de IGF-1 humano recombinante.

2. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente: niña de 7 años.

Antecedentes familiares: abuela paterna discapacidad intelectual no filiada. Padre de TEA portador de una duplicación cromosómica en Xq28.

Antecedentes personales:

Perinatal: embarazo normoevolutivo. Parto eutócico de vértice, a término. APGAR 9/10.

Antropometría al nacimiento: Peso 3.200 gramos (p50), longitud 49 cm (p39), perímetro craneal 34,5 cm (p55) (percentiles calculados mediante *Carrascosa et al. 2010*). No presentó incidencias en el periodo posnatal inmediato. No alarmaba hipotonía. Lactancia materna.

Seguimiento postnatal: calendario de vacunación infantil de acuerdo con calendario de la comunidad autónoma. En los controles de salud habituales durante los primeros 12 meses progresión adecuada de longitud, peso y perímetro craneal manteniéndose en su carril de crecimiento, sin desviaciones. No patologías significativas inicialmente, salvo cuadros víricos intercurrentes concordantes con la edad de la paciente. Buena tolerancia digestiva, introducción de alimentación complementaria sin incidencias. No clínica de reflujo gastroesofágico. Desarrollo psicomotor normal, alcanzando hitos: primeras palabras en torno a los 9 meses y primeros pasos a los 11 meses.

Manifestaciones clínicas: a partir de los 12 meses comienza una regresión significativa del neurodesarrollo. Inicia un rechazo al contacto visual, no atiende a su nombre, regresión del juego, ausencia de progresión en el aprendizaje y/o lenguaje, no tolerancia a la frustración, crisis epilépticas (de tipo ausencia) por lo que es derivada a Neuropediatría.

A los 17 meses, es valorada, y ante alteraciones de la conducta, se plantea un posible diagnóstico de TEA. Dados sus rasgos faciales dismórficos (hipertelorismo, mejillas prominentes, orejas de implantación baja...) se contempla, de igual forma, la posibilidad en el diagnóstico diferencial de un Síndrome de Noonan, por lo que se indica realizar estudio genético (cariotipo y array) a la niña y a ambos progenitores en busca de alteraciones genéticas sugestivas.

Pruebas complementarias.

- Estudio genético:
 - **ArrayCGH (Ag 60k, CBGC):** 22q13.3. Deleción patogénica de tamaño aproximado de 0,04 Mb que afecta a los genes *SHANK3* y *ACR*. La deleción del gen *SHANK3* se extiende al menos desde el exón 13 al 22, concordante con Síndrome de Phelan-McDermid. Asimismo, se ha identificado una duplicación de significado clínico incierto en un segmento del cromosoma X en la banda Xq28 con un tamaño aproximado de 0,39 Mb en cuyo intervalo está localizado de manera parcial el gen *AFF2*, cuya función es actualmente desconocida.
 - **ArrayCGH en muestras de ambos padres:** ninguno de los progenitores presenta la deleción 22q13.3.
 - **FISH 22q13.3:** anomalía estructural desequilibrada. Deleción 22q12.3 en mosaico *de novo*. En el 68% de los núcleos interfásicos analizados se observa una deleción en 22q13.3, mientras que en el 32% restante esta región presenta un patrón de hibridación normal.
 - **FISH 22q13.3 en muestras de ambos padres:** sin hallazgos patológicos.

- Otras pruebas complementarias: ante la sospecha clínica, se realizaron otras pruebas complementarias para valorar la afectación de otros órganos. En ecografía renal se visualizó un riñón hiperplásico y doble vía ureteral. Se realizó un EEG en el que no se objetivó actividad epileptiforme de base. No se han realizado pruebas de imagen cerebral hasta en el momento actual por no considerarse indicada ante la evolución clínica. Se ha hecho despistaje de patologías cardíacas y endocrinas, que no han mostrado alteraciones.

Hallazgos clínicos y situación actual de la paciente: en la exploración física, destaca una leve hipotonía axial (presente desde los 17 meses), hipertelorismo, frente ancha, nariz ancha en la base, labios prominentes y mejillas prominentes, epicantus, ojos almendrados, orejas de implantación baja, manos anchas y carnosas, onicorrexis. Presenta talla alta.

Tratamiento en la actualidad: tratamiento sintomático fundamentalmente. Acude a Atención de Temprana para seguimiento y tratamiento neuroconductual. Se encuentra en situación de retraso madurativo leve, con peor desarrollo en el área de lenguaje y comunicación, así como a nivel de interacción social y comportamiento, sin claras limitaciones en su vida diaria.

Actualmente presenta necesidades educativas especiales debido a su trastorno, aunque alcanza una capacidad cognitiva acorde a su edad cronológica. Con respecto a la atención no muestra dificultades. En cuanto a la capacidad comunicativa presenta un nivel adecuado a su edad tanto para el lenguaje comprensivo (identifica objetos e imágenes) como para el lenguaje expresivo (nombra acciones, realiza estructuras morfosintácticas...) aunque intenta mantener una conversación fluida no manifiesta interés recíproco a la hora de iniciar un tema de conversación.

Su orientación social y afectiva mejoraron considerablemente, así como también se ha observado, por parte de los especialistas que manejan este caso, una disminución de los manierismos y aleteos.

En resumen, su capacidad psicomotriz y su autonomía se encuentran adecuadas a su edad, sin presentar limitaciones evidentes en el momento actual.

3. DISCUSIÓN

Tras la revisión de la literatura existente en el momento actual sobre el SPM y la presentación de nuestra paciente podríamos decir que su evolución es excepcional, por presentar menor afectación sistémica de la que cabría esperar en este caso.

Se muestra a continuación una tabla comparativa de los rasgos fenotípicos que presenta nuestra paciente con respecto a las manifestaciones clínicas que se describen de forma habitual en personas que padecen este síndrome (*Tabla 3*).

<i>Presente en > 95 % de los pacientes</i>	<i>Pre-regresión</i>	<i>Actualmente</i>
Hipotonía neonatal	No	Muy leve (diagnosticada a los 17 meses)
Retraso global del desarrollo	No	No
Retraso o ausencia del habla	No	No
Crecimiento normal o acelerado	Sí, normal	Sí, normal
<i>Presente en >75 % de los pacientes</i>	<i>Pre-regresión</i>	<i>Actualmente</i>
Pestañas largas	Sí	Sí
Orejas prominentes	Sí	Sí
Manos relativamente grandes	Sí	Sí
Uñas del pie displásicas	Sí	Sí
Disminución de la sensibilidad al dolor	Sí	Sí
<i>Presente en >50 % de los pacientes</i>	<i>Pre-regresión</i>	<i>Actualmente</i>
Dolicocefalia	No	No
Cejas pobladas	Sí	Sí
Párpados prominentes	Sí	Sí
Mejillas prominentes	Sí	Sí
Ojos hundidos	Sí	Sí
Ptosis palpebral	No	No
Intolerancia al calor	Sí	Sí
Hipoplasia medio facial	No	No
Nariz bulbosa	Sí	Sí

Hoyuelo sacro	No	No
<i>Presente en >25 % de los pacientes</i>	<i>Pre-regresión</i>	<i>Actualmente</i>
Vómitos cíclicos	No	No
Estrabismo	No	No
Maloclusión dental	No	No
Sindactilia de 2° y 3° dedo del pie	No	No
Clinodactilia del 5° dedo	No	No
Convulsiones	No	No
Linfedema	No	No
Reflujo gastroesofágico	No	No
Anomalías renales	Sí	Sí
<i>Presente en <25% de los pacientes</i>	<i>Pre-regresión</i>	<i>Actualmente</i>
Pérdida de audición	No	No
Quistes aracnoideos	No	No
Celulitis	No	No
<i>Comportamiento</i>	<i>Pre-regresión</i>	<i>Actualmente</i>
Pobre contacto visual	No	Sí
Movimientos estereotipados	No	Sí
Poca socialización	No	No
Movimientos de boca	No	Sí
Bruxismo	No	Sí
Agresividad	No	Sí

Tabla 3: Comparativa de las manifestaciones clínicas antes de la regresión y su evolución actual⁽⁹⁾.

En relación con la heterogeneidad del SPM, esta paciente muestra síntomas típicos, pero de carácter leve si se compara con la literatura descrita hasta el momento, tal y como sería la hipotonía y el retraso global del aprendizaje. El hecho de que las manifestaciones no sean todo lo severas que cabría esperarse podría estar en relación con el hecho de que se trate de un mosaicismo y no de una delección pura.

La paciente muestra en las primeras etapas de la vida una adquisición de los hitos del desarrollo acordes a su edad cronológica siendo evidente a partir de los 12 meses de vida una regresión temprana del neurodesarrollo, que podría plantear la sospecha clínica de SPM. A pesar de que en el diagnóstico diferencial de esta regresión se englobarían los TEA, cabe destacar que generalmente en estos últimos la regresión suele ocurrir en edades más avanzadas.

Inicialmente, y por la mayor prevalencia de los TEA frente a las ER, se realiza un enfoque diagnóstico orientado hacia ellos por compatibilidad clínica (alteración de la conducta: escaso contacto visual, retraso en el aprendizaje, escasa socialización, afectación del juego simbólico...). En el estudio genético se objetiva una delección de 0,04 Mb que afecta a los genes *SHANK3* y *ACR*, más pequeña de los que cabría esperar en el SPM (generalmente abarcan entre 0,2 Mb y 9 Mb), pero que sin embargo engloba al principal gen descrito en esta patología.

Por ello, se amplía el estudio genético, detectándose un mosaicismo en el 68% de los núcleos analizados, permaneciendo un 32% con un patrón de hibridación normal, lo que probablemente sea causa de una menor expresividad clínica. Además, en esta paciente, se ha detectado una duplicación en el cromosoma X, de la que se desconoce en el momento actual, su implicación clínica ⁽⁶⁾.

La mutación detectada en este caso tras el análisis de ambos progenitores y de acuerdo con la forma más habitualmente descrita en la literatura, es considerada *de novo*.

Así como se recoge en la *Tabla 3*, presenta además de las manifestaciones neurológicas más prevalentes, afectación sistémica (alteración a nivel renal) y dismorfias faciales que también coinciden con las características descritas en el SPM.

Con respecto al tratamiento sintomático no cabe duda que, de acuerdo a lo descrito, el manejo multidisciplinar de estos pacientes y la estimulación, así como el reconocimiento y abordaje precoz de las comorbilidades, son fundamentales para alcanzar su máximo potencial a nivel del neurodesarrollo.

La escasa prevalencia de la patología dificulta tanto el conocimiento de su pronóstico a largo plazo como la repercusión que las comorbilidades asociadas puedan provocar, por lo que es difícil, en el momento actual, establecer una esperanza media de vida común en estos pacientes.

4. CONCLUSIÓN

- El SPM es una ER de origen genético, con implicación del gen *SHANK3* presente en el brazo largo del cromosoma 22, lo que implica un déficit de la proteína codificada por el mismo y como consecuencia, una repercusión sobre el correcto neurodesarrollo por su papel a nivel postsináptico. Las alteraciones citogenéticas suelen deberse en la mayoría de los casos a una deleción, translocación o formación de cromosoma en anillo. También pueden existir, aunque de forma menos frecuente, mosaicismos.
- Las mutaciones ocurren de *novo* en el 80% de los casos, siendo solo el 20% heredadas.
- El estudio genético en las patologías que implican alteraciones en el neurodesarrollo suele ser fundamental para alcanzar el diagnóstico definitivo. En muchas ocasiones, como en el SPM, es necesario el análisis de los progenitores por ser candidatos a consejo genético.
- Las manifestaciones clínicas del SPM son heterogéneas, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico clínico y amplía el diagnóstico diferencial. Su signo guía de aparición precoz suele ser la hipotonía.
- En casos de existencia de mosaicismo, como el de nuestra paciente, las manifestaciones clínicas pueden tener un debut más tardío y/o leve.
- No existe en el momento actual tratamiento específico para esta patología, aunque el empleo de IGF-1 se encuentra en estudio. Se recomienda realizar un abordaje sintomático multidisciplinar precoz.
- El SPM, al igual que muchas ER y trastornos del neurodesarrollo, suele afectar al entorno familiar de forma conjunta, por lo que debe proporcionarse apoyo e información.
- Al tratarse de una enfermedad de muy baja prevalencia resulta fundamental notificar los casos detectados con el fin de elaborar guías de práctica clínica que ayuden a la hora de asentar una sospecha diagnóstica y/o establecer un plan terapéutico lo más precozmente posible.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FEDER. Conoce más sobre las ER [Internet]. Enfermedades-raras.org. [citado el 20 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras/conoce-mas-sobre-er>.
2. Hernández Gómez M, Meléndez Hernández R, Ramírez Arroyo E, Mayén Molina DG. Síndrome de Phelan-McDermid: reporte de un caso y revisión de la literatura. Act Pediatr Méx 2018; 1(1):42-51.
3. Corominas BG-T, Sancho MLM, Rieger ED, Julia SC, Nevado J, FSF. Prevalencia del Síndrome de Phelan-McDermid en España. Revista española de salud [Internet]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7721469>.
4. Phelan K, Rogers RC, Boccuto L. Phelan-McDermid Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 2005 May 11 [actualizado 7 Jun 2018; 20 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1198/>
5. Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008; 3:14.
6. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). Mol Syndromol 2012; 2(3-5):186-201.
7. Uchino S, Waga C. SHANK3 as an autism spectrum disorder-associated gene. Brain Dev 2013; 35(2):106-10.
8. Genatlas sheet. [Internet]. Univ-paris5.fr. [citado el 20 de mayo de 2023]. Disponible en : <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?onglet=1&n=22097>.
9. Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008; 3:14.

10. Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2014; 6(1):39.
11. Holder JL Jr, Quach MM. The spectrum of epilepsy and electroencephalographic abnormalities due to SHANK3 loss-of-function mutations. *Epilepsia* 2016; 57(10):1651-1659.
12. Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 1998 Oct 6 [actualizado 9 Mar 2023; citado 20 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
13. Dagli AI, Mathews J, Williams CA. Angelman Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 1998 Sep 15 [actualizado 22 Abr 2021; 20 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
14. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK. *FMR1* Disorders. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 1998 Jun 16 [actualizado 21 Nov 2019; 20 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>
15. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;7;2-36.
16. Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, Charles J, Elsea SH, Finucane BM, Foster R, Gropman A, Girirajan S, Haas-Givler B. Smith-Magenis Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 2001 Oct 22 [actualizado 10 Mar 2022; 20 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>
17. Maas S, Shaw A, Bikker H, Hennekam RCM. Trichorhinophalangeal Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;

1993–2023. [actualizado 20 Abr 2017; 20 May 2023]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425926/>

18. Costales JL, Kolevzon A. Phelan-McDermid Syndrome and SHANK3: Implications for Treatment. *Neurotherapeutics* 2015; 2(3):620-30.

6. ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, Raquel Pérez Sastre, con DNI *8*9*9*9-V, en calidad de madre/padre/representante legal de la paciente Emma Fernández Pérez, objeto del trabajo de fin de grado de “El Síndrome de Phelan-McDermid: a propósito de un caso” siendo la autora la alumna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, Emma Louro Fernández con DNI 3*7*8*7*-R, concedo permiso para la realización del mismo.

Así mismo, Emma Louro Fernández., autora del trabajo, se compromete a que en toda la extensión del mismo se garantice la confidencialidad del paciente ocultando tanto su rostro en fotografías, como sus datos filiales, de tal manera que si el trabajo es publicado en algún medio de divulgación científica o en la base de datos propia de la universidad nadie podrá identificar al paciente que ha sido objeto de este estudio.

En Santiago de Compostela a 27 de Mayo del 2023.

Firma del paciente / representante legal:



Firma de la autora:



