

# Síndrome de Kleefstra. Importancia del estudio genético

M. González Herrero<sup>1</sup>, J. Toledano Bueno<sup>2</sup>, J.A. Fernández Ramos<sup>3</sup>  
<sup>1,2</sup>Pediatras EBAP Unidad de Gestión Clínica Levante Sur. <sup>3</sup>FEA Neurología Pediátrica.  
Hospital Materno-Infantil Reina Sofía. Córdoba

## Resumen

El síndrome de Kleefstra se caracteriza por una facies peculiar y la presencia de hipotonía, déficit intelectual y retraso grave en la expresión oral, aunque pueden aparecer otras anomalías: cardíacas, de audición, defectos genitales en varones, epilepsia, infecciones respiratorias severas, sobrepeso y alteraciones del comportamiento.

Se trata de una enfermedad genética poco frecuente, ocasionada por mutaciones puntuales en el gen histona-lisina-N-metiltransferasa 1 eucromática (*EHMT1*) o por una microdelección cromosómica en 9q34.3 (en el 75% de los casos). Este gen codifica una enzima que modifica la función de la histona, esencial para el desarrollo normal. Presentamos el caso clínico de un niño con hipotonía, retraso psicomotor, ausencia de habla y facies peculiar, cuyo diagnóstico se obtuvo gracias a las nuevas técnicas de genética molecular.

## Palabras clave

Síndrome de Kleefstra, retraso psicomotor

## Abstract

*Title:* Kleefstra syndrome. Importance of genetic study

The Kleefstra syndrome is characterized by a peculiar facies, intellectual deficit and severe delay in the oral expression. Other anomalies that may occur are cardiac, hearing, genital defects in men, epilepsy, severe respiratory infections, overweight and behavioral abnormalities. It's a rare genetic disorder caused by mutations in the eucromatic histone-lysine-N-methyltransferase 1 (*EHMT1*) or a chromosome microdeletion 9q34.3 (in 75% of the cases). This gene encodes an enzyme that modifies the function of histone, essential for normal development. We present the case of a child with hypotonia, psychomotor retardation, absence of speech and peculiar facies, whose diagnosis was obtained due to the new techniques in molecular genetics.

## Keywords

Kleefstra syndrome, psychomotor retardation

## Introducción

El síndrome de Kleefstra es una enfermedad genética poco frecuente, caracterizada por una facies peculiar: braquimicrocefalia, hipoplasia del tercio medio facial, cejas grandes, sinofridia, labio superior en arco de Cupido, labio inferior grueso y evertido, lengua prominente y prognatismo. Con la edad, los rasgos faciales se vuelven más toscos y pueden apreciarse anomalías dentales.

El peso al nacimiento es normal, pero la mitad de los niños tienden a sufrir obesidad.

Estos pacientes presentan hipotonía, lo que causa un retraso motor, y la mayoría tiene un déficit intelectual moderado-severo, con retraso en la expresión oral y escaso desarrollo del habla.



Figura 1



Figura 2

Otras anomalías que pueden presentar estos pacientes son: afecciones cardíacas, defectos genitales en varones, defectos renales, epilepsia, infecciones recurrentes respiratorias, estreñimiento grave y problemas de audición. En la adolescencia pueden aparecer problemas de comportamiento (arrebatos de agresividad, emocionales, déficit de atención, autolesión y trastornos del sueño graves). El espectro autista puede detectarse más temprano en algunos niños.

Está causado por mutaciones puntuales en el gen histona-lisina N-metiltransferasa 1 eucromática (*EHMT1*), localizado en la región 9q34.2, o por microdelección en la región cromosómica 9q34.3. Más del 75% de los casos se deben a una microdelección, lo que conduce a la pérdida de todo el gen. Este gen codifica una enzima que modifica la función de la histona, esencial para el desarrollo normal.

Las deleciones de mayor tamaño (>1 Mb) están asociadas con síntomas más graves.

El diagnóstico es posible gracias a los nuevos estudios genéticos.

## Caso clínico

Niño de 30 meses de edad actualmente, fruto de un embarazo controlado y sin incidencias, con un parto eutócico a las 41 semanas de gestación, un peso de 2.800 g y un periodo neonatal inmediato sin incidencias.

Las otoemisiones acústicas y el cribado de metabopatías resultaron normales. El paciente no presenta antecedentes familiares de interés. En el seguimiento de salud infantil se detectó una hipotonía leve global, con retraso en la adquisición de los hitos madurativos psicomotores. Posteriormente se sumaron una nula adquisición del lenguaje expresivo y un escaso lenguaje a nivel comunicativo. Se descartó una patología auditiva.

En la exploración física destacaban en la facies la presencia de microcefalia, boca en forma de corazón, pabellones auriculares de implantación baja e hipoplasia del tercio medio facial (figuras 1 y 2).

El desarrollo ponderoestatural era adecuado y presentaba dificultad para la masticación con rechazo de sólidos. Según el Inventario de Desarrollo Battelle (a los 16 meses), mostraba un retraso en todas las áreas, muy acusado en la expresiva (0 meses) y en la comunicación (2 meses). El soplo cardíaco no evidenciaba ninguna cardiopatía estructural.

Actualmente presenta una hipotonía global leve, así como un escaso desarrollo comunicativo y expresivo. Se mantiene la estimulación sensorial. El resultado del estudio genético fue de 46,XY, y el estudio del gen *FMR1* resultó normal (síndrome de X frágil). En los reordenamientos subteloméricos se detectó una deleción que afectaba a la región 9q34.3. Se diagnosticó un síndrome de Kleefstra por la conjunción de la clínica y el estudio genético.

## Discusión

El retraso psicomotor y/o mental afecta al 3% de la población. En el 50% de los casos no es posible determinar la etiología. Las alteraciones cromosómicas submicroscópicas subtelo méricas, no detectables con técnicas citogenéticas convencionales, pueden explicar algunos casos de retraso mental criptogenético<sup>1</sup>.

La aplicación de nuevas tecnologías para la detección de reordenamientos genómicos en el estudio del retraso del neurodesarrollo ha permitido mejorar el diagnóstico.

Un 6-10% de los casos de retraso mental inespecífico se deben a microdeleciones o microduplicaciones en las regiones subtelo méricas de los cromosomas<sup>2</sup>.

Actualmente, la primera herramienta diagnóstica para los pacientes con discapacidad intelectual y/o retraso del desarrollo con rasgos dismórficos sin un fenotipo definido es el estudio de microarray cromosómico, o arrays CGH. Con ello se pueden detectar microdeleciones o microduplicaciones incluso a nivel génico<sup>3</sup>.

El síndrome de Kleefstra presenta una herencia autosómica dominante, y generalmente son mutaciones *de novo*. En un pequeño porcentaje de pacientes, uno de los padres tiene una translocación balanceada, y los niños que la heredan pueden tener un reordenamiento cromosómico con delección en el brazo largo del cromosoma 9, lo que origina la enfermedad. En algunos casos de niños afectados, el progenitor presenta un mosaicismo 9q34.3<sup>4</sup>.

El síndrome de Kleefstra está causado por mutaciones puntuales en el gen histona-lisina N-metiltransferasa 1 eucromática (*EHMT1*) localizado en la región 9q34.2, o bien por microdelección en la región cromosómica 9q34.3. Más del 85% de los casos se deben a una microdelección, lo que conduce a la pérdida de todo el gen. Este gen codifica una enzima que modifica la función de la histona, esencial para el desarrollo normal. Las delecciones de mayor tamaño (>1 Mb) están asociadas con síntomas más graves.

El gen *EHMT1* tiene un papel fundamental en la transmisión sináptica, cuya alteración provoca una respuesta neuronal y sensorial atenuada<sup>5</sup>, y se ha identificado en todo el mundo y grupos raciales, con una afectación igual en ambos sexos. Su prevalencia se desconoce, pues muchos casos no están diagnosticados, aunque podría estimarse en 1:200.000.

Los pacientes con síndrome de Kleefstra tienen una apariencia facial característica: braquimicrocefalia, hipoplasia del tercio medio facial, cejas grandes, sinofridia, labio superior en arco de Cupido, labio inferior grueso y evertido, lengua prominente y prognatismo. Con la edad, los rasgos faciales se vuelven más toscos y pueden apreciarse anomalías dentales, como retención de la dentición primaria.

El peso al nacer es normal, pero la mitad de los niños tienden a sufrir obesidad. En la infancia presentan hipotonía, lo que causa un retraso motor, pero la mayoría de los niños caminan independientemente hacia los 2-3 años de edad.

La mayoría de los pacientes tienen un déficit intelectual de moderado a grave, con un retraso en la expresión oral y en el habla.

También pueden presentarse otras anomalías: en un 40% afectación cardiaca, como estenosis pulmonar, defectos septales, persistencia del ductus<sup>6</sup>, así como defectos genitales en varones, defectos renales, epilepsia, infecciones recurrentes respiratorias, estreñimiento grave y problemas de audición.

En la adolescencia y la edad adulta pueden aparecer problemas de comportamiento (arrebatos de agresividad/emocionales, problemas de déficit de atención, autolesión y trastornos del sueño graves).

El comportamiento de tipo autista puede detectarse más temprano en algunos niños.

Las infecciones pulmonares recurrentes, el sobrepeso y los problemas de comportamiento parecen haberse detectado más a menudo en los pacientes con síndrome de Kleefstra debido a una mutación puntual, mientras que la microcefalia, la estatura baja, las complicaciones respiratorias y la traqueomalacia se han observado más frecuentemente en los niños con una microdelección en la región 9q34.

El diagnóstico de síndrome de Kleefstra se establece por la presencia de los rasgos clínicos característicos y por el test genético molecular.

El estudio de microarray cromosómico, o arrays CGH, puede detectar microdeleciones o microduplicaciones. La secuenciación completa de la región del gen *EHMT1* puede detectar las mutaciones puntuales.

El diagnóstico prenatal se ofrece a los padres de un hijo afectado, ya que presentan un riesgo mayor de tener otro hijo con este trastorno.

En la mayoría de los casos descritos las mutaciones son *de novo*, pero se ha observado una recurrencia familiar. Teóricamente, la transmisión de este síndrome es autosómica dominante, pero la mayoría de los pacientes no tiene descendencia.

Para su diagnóstico y tratamiento se requiere un equipo multidisciplinario, especializado en pacientes con déficits intelectuales. Se recomienda iniciar tratamiento con logopedia, fisioterapia y terapia de integración sensorial en edades tempranas, así como tratamiento específico de los problemas asociados: renales, cardíacos, urológicos y para la pérdida de audición.

El pronóstico de los pacientes depende de las anomalías asociadas<sup>7</sup>. ■

## Bibliografía

1. Verdú Pérez A, García Murillo PJ, García Campos O, López Grondona F, Arriola Pereda G, Alcaraz MA, et al. Anomalías cromosómicas subteloméricas en pacientes con retraso mental criptogenético. *An Pediatr*. 2011; 75: 365-371.
2. Kleefstra T, Schenck A, Kramer JM, Van Bokhoven H. The genetics of cognitive epigenetics. *Neuropharmacology*. 2014; 80: 83-94.
3. Madrigal I, Rodríguez-Revenge L, Costa L. Estudio de reordenamientos subteloméricos en 300 pacientes con retraso mental y anomalías congénitas múltiples: caracterización clínica y molecular. *Rev Neurol*. 2010; 51: 465-470.
4. Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007; 145C(4): 383-392.
5. Benevento M, Iacono G, Selten M, Ba W, Oudakker A, Frega M, et al. Histone methylation by the Kleefstra syndrome protein EHMT1 mediates homeostatic synaptic scaling. *Neuron*. 2016; 91(2): 341-355.
6. Azamian M, Lalani SR. Cytogenomic aberrations in congenital cardiovascular malformations. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 51-61.
7. Kleefstra T, Nillesen WM, Yntema HG. Kleefstra syndrome. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., eds. *GeneReviews*<sup>®</sup> [internet] [actualizado el 7 de mayo de 2015]. Seattle: University of Washington, 1993-2017.