

## RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO DE DELECIÓN Y AFECTACIÓN DEL LENGUAJE EN SÍNDROME DE PHELAN MCDERMID: REVISIÓN SISTEMÁTICA

**Miriam Vicente-Martínez**

Universidad de Murcia, Murcia, España

**Dolores María Peñalver-García**

Universidad de Murcia, Murcia, España

Grupo de Investigación Educación, Diversidad y Calidad  
doloresmaria.penalver@um.es

*Recepción Artículo: 25 octubre 2021*

*Admisión Evaluación: 25 octubre 2021*

*Informe Evaluador 1: 26 octubre 2021*

*Informe Evaluador 2: 26 octubre 2021*

*Aprobación Publicación: 27 octubre 2021*

### RESUMEN

Antecedentes y objetivo: el Síndrome Phelan-McDermid es una enfermedad rara con prevalencia desconocida, provocada por un desorden del neurodesarrollo que genera la pérdida de la función del gen SHANK3, ocasionando una gran variedad de síntomas clínicos, sobre todo alteraciones lingüísticas, incluso pudiendo estar ausente en una gran cantidad de sujetos.

Este trabajo consistió en una revisión sistemática, cuyo objetivo se centró en valorar la existencia de una correlación entre el tamaño de la deleción 22q13 y el desarrollo o afectación del lenguaje en sujetos entre 0 y 55 años con Síndrome Phelan-McDermid. Método: para realizar el presente trabajo, se realizó una búsqueda en PubMed, Medline, Cochrane Plus, PsycInfo y Google Académico de artículos publicados sobre el tema en cuestión, entre los años 2010 y marzo del 2020. Finalmente, esta revisión sistemática se realizó con el contenido de 8 artículos a texto completo. Resultados: los resultados indicaron la existencia, de forma significativa, de la correlación entre el tamaño de la deleción 22q13 y la ausencia o alteración del lenguaje en pacientes con Síndrome Phelan-McDermid. Conclusiones: no obstante, se precisa de investigaciones futuras sobre el tema, para determinar y conocer en profundidad dicha relación.

Palabras clave: síndrome Phelan-McDermid; enfermedad rara; tamaño de deleción; deleción 22q13; lenguaje y revisión

### ABSTRACT

Relationship between deletion size and language impairment in Phelan McDermid Syndrome: Systematic Review. Background and aims: The Phelan-McDermid syndrome is a rare disease with an unknown prevalence produced by a neurodevelopmental disorder which causes the loss in the function of the SHANK3 gene, entailing

## RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO DE DELECIÓN Y AFECTACIÓN DEL LENGUAJE EN SÍNDROME DE PHELAN MCDERMID: REVISIÓN SISTEMÁTICA

a great variety of clinic symptoms, mostly linguistic alterations, and even been absent in a large number of subjects. The following revision consisted in a systematic review, whose main objective focused on assessing the existence of a correlation between the size of the 22q13 deletion, and the development or affectation of the language in subjects between 0 and 55 years old, suffering from the Phelan-McDermid syndrome. Method:

for the completion of the following paper, research was conducted on the matter of fact in articles published on PubMed, Medline, Cochrane Plus, Psycinfo and Google Scholar, between 2010 and March 2020. Finally, this systematic revision was conducted with the content of the complete text of 8 articles. Results: the results indicated the existence, on a significant scale, of a correlation between the size of the 22q13 deletion and language the absence or disruption in patients with the Phelan-McDermid syndrome. Conclusions: notwithstanding, it is required from further research on the topic to determine and understand such correlation in-depth.

Keywords: Phelan-McDermid syndrome; rare disease; size of the deletion; 22q13 deletion; language and revision

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome Phelan McDermid (SPMD) es considerado y clasificado como una Enfermedad Rara (ER). Su prevalencia es desconocida, aunque se han reportado más de 1200 casos en la literatura científica y es una causa común entre los pacientes con autismo y Discapacidad Intelectual (DI), ya que representan el 0,5-2% de los casos (Costales y Kolevzon, 2015). La causa de que dicha prevalencia sea desconocida, es consecuencia de la dificultad que existe en el diagnóstico, pues las técnicas usadas para ello aún no se han introducido por completo en la práctica clínica general, aun cuando las pautas de 2010 lo establecieron como apropiado para personas con discapacidad del desarrollo (Costales y Kolevzon 2015; Hernández et al., 2018). En cuanto a la afectación por género del SPMD, los hombres y las mujeres lo padecen en la misma proporción (Cusmano-Ozog, Manning y Hoyme, 2007).

El SPMD, también conocido como síndrome de delección 22q13.3. Se genera por una delección submicroscópica en la región 22q13.3 que puede ser resultante de una translocación, delección terminal o de una formación de un anillo del brazo largo del cromosoma 22, y éstas alteraciones pueden ser heredadas o de novo. Dicha región contiene más de 90 genes, y el área crítica mide 100 kb y contiene varios genes. Pero parece que es el gen SHANK3 el más relevante en cuanto a la relación clínica que se produce en pacientes con SPMD (Hernández, Meléndez, Ramírez y Mayen, 2018). El gen SHANK3 se expresa en niveles bajos en todas las regiones del cerebro durante el desarrollo postnatal temprano, y es el encargado de codificar una proteína localizada en la densidad postsináptica de las sinapsis excitatorias, ayudando a la formación, maduración y mantenimiento de la integridad estructural de las sinapsis (Costales y Kolevzon, 2015).

La pérdida de la función del gen SHANK3 afecta a varios sistemas, aunque el más afectado es el sistema nervioso. El SPMD se caracteriza por una serie de síntomas, tales como hipotonía neonatal, crecimiento normal, retraso severo o ausencia del lenguaje, retraso del desarrollo, comportamientos autistas y alteraciones en el sistema gastrointestinal. Los pacientes con SPMD también presentan varias características dismórficas, entre ellas las más comunes son: pestañas largas, pabellones auriculares de gran tamaño, nariz bulbosa, manos grandes y carnosas con uñas displásicas o hipoplásicas, barba puntiaguda, labios prominentes y dolicocefalia (Cusmano-Ozog et al., 2007; Hernández et al., 2018; Phelan y McDermid, 2011).

Así mismo, se ha observado que el 75% de los casos presenta anomalías en la estructura cerebral, tales como quistes aracnoideos, dilatación de los ventrículos, hipoplasia del cuerpo calloso y mielinizaciones tardías (Costales y Kolevzon, 2015; Dhar et al., 2010; Soorya et al., 2013). Por otro lado, el 40% de los pacientes con SPMD también presentan crisis convulsivas, principalmente durante la pubertad, aunque no se descarta que puedan manifestarse en una edad más temprana e incluso pueden aumentar con la edad (Costales y Kolevzon, 2015; Kolevzon et al., 2014; Sarasua et al., 2014; Phelan, 2008).

En cuanto a la conducta, el comportamiento autista es bastante frecuente en este síndrome, presentando comportamientos disruptivos y repetitivos a partir de los 3 o 4 años. Si bien, es más común en mayores de 18

años (Costales y Kolevzon, 2015; Sarasua et al., 2014). Así mismo, entre pacientes jóvenes y adultos se observan alteraciones en el sueño y de la percepción del dolor, deficiente contacto visual, bruxismo y agresividad (Hernández et al., 2018 ; Oberman, Boccuto, Cascio, Sarasua y Kaufmann, 2015).

Uno de los primeros síntomas que se aprecian en el recién nacido es la hipotonía, contribuyendo a retrasos en habilidades motoras como el gateo o la marcha, pero también en problemas logopédicos como la alimentación, dificultades para succionar y en el habla y bajos reflejos (Hernández et al., 2018; Phelan y McDermid, 2011; Phelan, 2008). En este sentido, los bebés con SPMD comienzan a balbucear y a decir sus primeras palabras a la edad esperada, llegando a tener un limitado vocabulario entre los 3 y 4 años de edad, ya que a partir de éstas edades parecen perder la capacidad para hablar de forma invariable. Las dificultades en el lenguaje aparecen en más del 75% de los casos, estando más preservado el lenguaje receptivo que el expresivo. Frecuentemente, la mayoría de los pacientes presentan una comunicación muy limitada y solamente consiguen comprender órdenes simples (Costales y Kolevzon, 2015; Phelan y McDermid, 2011 ; Soorya, León, Trelles y Thurm, 2018). En un estudio de 201 pacientes realizado por Sarasua et al. (2014), se comprobó que el 100% de los casos presentaba retraso en el lenguaje, y de éstos, la mitad perdieron totalmente el lenguaje. El 27% de los casos presentó un vocabulario menor de 40 palabras, un 10% presentó un lenguaje compuesto por más de 50 palabras y el 13% de dichos pacientes tenía un vocabulario funcional.

A partir de este fenotipo variado del lenguaje, se planteó si el tamaño de la deleción del cromosoma podría estar influyendo en la severidad de la alteración del lenguaje. Por ello, se decidió realizar una revisión sistemática que recogiera la evidencia científica existente sobre ello.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal:**

Conocer si existe una correlación entre el tamaño de la deleción 22q13 y la afectación o desarrollo del lenguaje en pacientes con SPMD.

### **Objetivos secundarios:**

Realizar una revisión sistemática de la evidencia sobre la correlación entre el tamaño de la deleción y la afectación del lenguaje en SPMD.

Determinar si los resultados obtenidos en los estudios sobre la correlación entre el tamaño de la deleción y la afectación del lenguaje en SPMD son significativos.

Determinar si la investigación disponible sobre ello es suficiente.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión sistemática sobre estudios experimentales acerca del tamaño de la deleción 22q13, entre los meses de enero y abril de 2020.

### **Estrategia de búsqueda**

Para la búsqueda de artículos, en primer lugar, se establecieron las palabras clave que se iban a utilizar. Posteriormente, se realizaron diferentes combinaciones entre ellas hasta conseguir la combinación que más resultados proporcionaban. Por otro lado, se obtuvo información en base a una previa lectura superficial de varios artículos que trataban el tema. Las palabras clave se escribieron en inglés y en español, aunque la mayoría de los resultados se encontraron con los descriptores en inglés. Los límites que se establecieron fueron, que las fechas de publicación pertenecieran al rango entre enero de 2010 y marzo de 2020 y que las edades de los sujetos estuviesen comprendidas entre 0 y 55 años de edad.

En la Tabla 1 se puede comprobar los artículos que han sido encontrados tras llevar a cabo la búsqueda en cada una de las bases de datos utilizadas.

## RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO DE DELECIÓN Y AFECTACIÓN DEL LENGUAJE EN SÍNDROME DE PHELAN MCDERMID: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Tabla 1  
Artículos encontrados en bases de datos a través de descriptores en inglés y español.

DESCRIPTORES	BASES DE DATOS	ARTÍCULOS ENCONTRADOS
Phelan McDerimid Syndrome AND Language	PUBMED	35
Phelan McDerimid Syndrome AND Deletion Size AND Language	PUBMED	5
Phelan McDerimid Syndrome AND Language	MEDLINE	31
Phelan McDerimid Syndrome AND Deletion Size AND Language	MEDLINE	6
Phelan McDerimid Syndrome AND Language	COCHRANE PLUS	4
Phelan McDerimid Syndrome AND Deletion Size AND Language	COCHRANE PLUS	0
Phelan McDerimid Syndrome AND Language	PSYCINFO	20
Phelan McDerimid Syndrome AND Deletion Size AND Language	PSYCINFO	2
Phelan McDerimid Syndrome AND Language	GOOGLE ACADÉMICO	4
Phelan McDerimid Syndrome AND Deletion Size AND Language	GOOGLE ACADÉMICO	2
Síndrome Phelan McDerimid AND Lenguaje	PUBMED	1
Síndrome Phelan McDerimid AND Tamaño deleción AND Lenguaje	PUBMED	1
Síndrome Phelan McDerimid AND Lenguaje	MEDLINE	0
Síndrome Phelan McDerimid AND Tamaño deleción AND Lenguaje	MEDLINE	0
Síndrome Phelan McDerimid AND Lenguaje	COCHRANE PLUS	0
Síndrome Phelan McDerimid AND Tamaño deleción AND Lenguaje	COCHRANE PLUS	0
Síndrome Phelan McDerimid AND Lenguaje	PSYCINFO	0
Síndrome Phelan McDerimid AND Tamaño deleción AND Lenguaje	PSYCINFO	0
Síndrome Phelan McDerimid AND Lenguaje	GOOGLE ACADÉMICO	1
Síndrome Phelan McDerimid AND Tamaño deleción AND Lenguaje	GOOGLE ACADÉMICO	1

### Selección de estudios

Tras la obtención de los estudios que podrían potencialmente incluirse en la revisión, se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión.

#### Criterios de inclusión

Estudios que investiguen la relación del tamaño de la deleción con el grado de afectación.

Estudios que se centren en pacientes de 0 a 55 años.

Estudios sobre el desarrollo del lenguaje en SPMD.

Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, series de casos y estudios de caso.

#### Criterios de exclusión:

Resúmenes de estudios y estudios duplicados.

Los estudios realizados con animales o con cultivos celulares.

Los estudios que tratan de otras enfermedades raras.

Estudios en los que no se hable de la correlación entre el tamaño de la delección y el lenguaje.  
 Trabajos de fin de grado, trabajos de fin de máster y tesis.  
 Revisiones sistemáticas que agrupen artículos que ya han sido recogidos en este trabajo de forma individual.

**Clasificación de los estudios**

Antes de proceder a la evidencia científica, fue necesaria una caracterización más específica de los estudios que fueron aceptados en el cribado. Los estudios descriptivos se clasificaron en casos únicos o series de casos, en función del número de individuos que se describían. Por otro lado, los estudios analíticos fueron clasificados en ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados (prospectivo o retrospectivo), ensayos no controlados, estudios de cohorte y estudios de casos y controles. Por último, quedaron las revisiones sistemáticas.

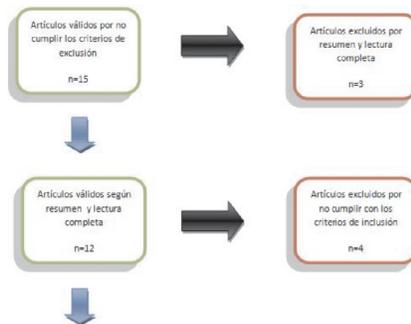
**RESULTADOS**

**Resultados de búsqueda y selección de los estudios**

En la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos, aplicando los límites en función de los criterios de inclusión mencionados con anterioridad, se encontraron entre todos los estudios un total de 379 resultados. Tras la lectura del título, se seleccionaron 112, de los cuales 15 fueron a su vez válidos por no cumplir con los criterios de exclusión. Posteriormente, fueron elegidos 12 por ser adecuados para la presente revisión según el resumen de los mismos. Por último, tras la lectura completa de los artículos, se descartaron 4 estudios, ya que no cumplían con los criterios de inclusión.

Finalmente se seleccionaron 8 artículos para la realización de la presente revisión.

*Figura 1*  
 Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos



**Características internas de los estudios**

A continuación, se exponen en la Tabla 2, los aspectos más importantes de los estudios incluidos en la presente revisión. En ella, se muestran las características generales de estos estudios, tales como los autores, año de publicación, tipo de estudio, población de estudio e instrumentos de evaluación utilizados.

De igual forma, también se exponen datos de suma importancia para dicha revisión, como los objetivos y los resultados asociados con el tema central que concierne a éste.

**RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO DE DELECIÓN Y AFECTACIÓN DEL LENGUAJE EN SÍNDROME DE PHELAN MCDERMID: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Tabla 2**  
*Características generales y resultados de los estudios.*

Estudio	Objetivo	Diseño y nivel de evidencia	Muestra	Técnicas de evaluación	Resultados
Sarasua et al. (2011)	Comprobar la asociación entre el tamaño de la delección y las características clínicas que presentan las personas con SPMD.	- Estudio de cohorte. - Nivel VI	N=71 • F:42 • M:29 Edad: 0,4 años a 40 años.	- Hibridación genómica comparativa de matriz oligonucleotidos. (CGH-Array).	- 16 de las 84 características clínicas que presentaban los sujetos, fueron significativamente asociadas con tamaños de delección más grandes. - El tamaño medio de la delección fue más grande para aquellos que presentaban ausencia del discurso. - El tamaño de delección fue similar entre hombres y mujeres. - No se logró determinar el tamaño de delección debido a las técnicas empleadas. - Ausencia de resultados significativos.
Canonero et al. (2012)	Comprobar la correlación genotipo-fenotipo en personas con SPMD y comunicar el primer caso de siamesas gemelas.	- Estudio descriptivo - Nivel VIII	N=5 • F: 4 • M: 1 Edad: 2 años a 17 años.	- Hibridación in situ fluorescente (FISH).	-
Sarasua et al. (2013)	Verificar si existen regiones genómicas específicas dentro de la delección 22q13 que estén relacionadas con características clínicas importantes.	- Estudio de cohorte. - Nivel VI	N=70 • F:41 • M:29 Edad: 0,5 años a 40 años.	- Hibridación genómica comparativa de matriz oligopersonalizada de 22q13.3	- El severo retraso del habla se encontró asociado a sujetos con delecciones cuyo punto de corte se localizaba entre las regiones cromosómicas 22q13.2q13.32, es decir, delecciones de mayor tamaño. - Los sujetos que producían oraciones, presentaron un tamaño de delección menor que los sujetos que presentaban habla ausente. - El tamaño de la delección y la puntuación de retraso del desarrollo se relacionaron significativamente. - El sintoma de TEA fue asociado a delecciones de menor tamaño.
Soorva et al. (2015)	Evaluar a sujetos con deficiencia de SHANK3 para proporcionar una información completa del perfil médico y conductual del SPMD.	- Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado - Nivel IV	N=32 • F: 14 • M: 18 Edades comprendidas entre 1,6 y 45,4 años.	- FISH - Hibridación Genómica Comparativa array (Aagh)	- Las correlaciones genotipo-fenotipo fueron significativas, por lo tanto, existe una correlación entre el tamaño de la delección y los fenotipos más graves, entre ellos la afectación severa del lenguaje. - No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en relación al tamaño de la delección.
Zwanenburg et al. (2016)	Evaluar un grupo grande de sujetos para caracterizar en profundidad los fenotipos de desarrollo de los niños	- Ensayo prospectivo controlado no	N=34 • F: 25 • M: 9	- CGH array. - FISH.	- Los sujetos con delecciones muy pequeñas presentaron un fenotipo más favorable, de forma general.

con SPMD.	-	aleatorizado Nivel IV	Edades comprendidas entre 0,8 años a 14,9 años. Los sujetos fueron agrupados por tamaño de deleción: <b>G1:</b> >250 Kb <b>G2:</b> < 250 Kb > 6.7 Mb <b>G3:</b> < 6.7 Mb	-	Aquellos sujetos con deleciones de mayor tamaño (G3), presentaron un menor desarrollo cognitivo y del lenguaje que el G2 y mucho menor que el G1. Por tanto, el desarrollo cognitivo y del lenguaje se vio afectado por el tamaño de la deleción de forma significativa. No se evidenciaron diferencias entre hombres y mujeres en relación al tamaño de la deleción.
Ponson et al. (2018)	-	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado Nivel IV	N= 18 • F: 10 • M: 8 Edades comprendidas entre los 4 y los 37 años.	-	CGH array. El tamaño de la deleción se correlacionó significativamente con los déficits de lenguaje expresivo y receptivo. Estos resultados permanecieron siendo significativos después de la corrección de Bonferroni.
Droogmans et al. (2019)	-	Ensayo prospectivo controlado aleatorizado Nivel IV	N=15 • F: 9 • M: 6 Edades comprendidas entre 4,7 y 52,1 años. Los sujetos fueron agrupados en función del tamaño de deleción: <b>G1:</b> 76 Kb - 259 Kb) <b>G2:</b> 1,765 Kb - 6,652 Kb)	-	CGH array No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos de sujetos en cuanto al desarrollo cognitivo, conducta adaptativa, comunicación verbal y no verbal, problemas emocionales o comportamentales, características de TEA o procedimientos de la información sensorial. No se encontró una relación significativa entre el tamaño de la deleción y la severidad del fenotipo.
Samogy-Costa et al. (2019)	-	Estudio de cohorte. Nivel VI	N=34 • F: 18 • M: 16 Edades comprendidas entre 1,8 y 19,6 años.	-	CGH array. FISH. Los únicos 3 sujetos que conseguían decir oraciones completas presentaban un tamaño de deleción más pequeño, por tanto se confirmó estadísticamente que existía correlación con el tamaño de la deleción. No se encontró una correlación entre el tamaño de deleción y el TEA.

### **Año de publicación de los estudios**

En referencia al año de publicación de los artículos incluidos en dicha revisión, tal y como se reflejó en la metodología, éstos debían estar publicados entre el año 2010 y el año 2020, ambos inclusive.

En el caso concreto de los estudios incluidos en dicha revisión, el año 2019 es el que tiene un mayor número de artículos, concretamente Samogy-Costa et al. (2019) y Droogmans et al. (2019), seguido de los años 2011, 2012, 2013, 2016 y 2018 con un artículo cada uno. No se encontró ningún estudio acorde a los criterios de inclusión en los años 2010, 2014, 2015, 2017 y 2020.

### **Objetivo principal de los estudios**

Como se puede apreciar en la Tabla 3, la mitad de los estudios presentan como objetivo general, comprobar la asociación o correlación existente entre el tamaño de la delección 22q13 y los fenotipos que presentan las personas con SPMD, mientras el resto de estudios se proponen tanto la obtención de información de características, como verificar la existencia de regiones genómicas específicas que estén relacionadas con características relevantes en pacientes con SPMD.

*Tabla 3*  
*Resultados de los objetivos principales de los estudios.*

Objetivo	Porcentaje (%)
Verificar la existencia de regiones genómicas específicas en la delección 22q13 que estén relacionadas con fenotipos relevantes.	12,5%
Obtención de información completa de características de diferentes perfiles, que presentan los sujetos con SPMD.	37,5%
Comprobar la correlación existente entre el tamaño de la delección y los fenotipos que presentan los sujetos con SPMD.	50%

### **Tipos de estudio**

En referencia a la clasificación de los estudios, esta revisión incluye estudios analíticos. Un 12,5% (1/8) son estudios descriptivos, con un nivel de evidencia VIII, un 50% (4 /8) son ensayos prospectivos controlados no aleatorizados, con un nivel de evidencia IV, y por otro lado, un 37,5% (3/8) son estudios de cohorte con un nivel de evidencia VI. Los estudios descriptivos presentan una fuerza de evidencia pobre, ya que la única condición de rigurosidad científica que poseen es la de ser multicéntricos. Los estudios de cohorte poseen una fuerza de evidencia regular, ya que presentan condiciones de rigurosidad científica, tales como que son multicéntricos, tienen cierta calidad, y presentan apareamiento. Por último, los ensayos prospectivos controlados no aleatorizados, presentan una fuerza de evidencia de buena a regular, ya que contienen controles coincidentes en el tiempo, son multicéntricos y tienen calidad del estudio.

### **Población de estudio.**

La población de estudio que incluyen los estudios de esta revisión es diversa. En primer lugar, el 50% de los estudios (4/8) utilizaron a sujetos diagnosticados previamente con SPMD, todos presentaban una delección 22q13 terminal que abarcaba el gen SHANK3. Sin embargo, el otro 50% de los estudios (4/8), utilizaron sujetos que presentaban delección 22q13, aunque no estaban diagnosticados con SPMD.

En segundo lugar, por parte de la medida de la muestra, destacar que el 87,5% (7/8) de los estudios presentaban más mujeres que hombres, teniendo las mujeres un mínimo de presencia de un 54,88% en los estudios analizados de forma general, como se puede apreciar en la Figura 3. Por tanto, un 12,5% (1/8) de los estudios, presentaba más hombres que mujeres en su muestra, y de forma general un 45,12% eran hombres.

En cuanto a las edades de los sujetos, la mayoría de los estudios presentaban sujetos de todas las edades, que abarcaban tanto niños, como adolescentes y adultos.

Por último, es importante destacar que el 25% (2/8) de los estudios, agruparon a los sujetos en relación al tamaño de deleción.

### Relación del tamaño de la deleción 22q13 con el fenotipo

Como se puede apreciar en la Tabla 4, de los 8 estudios elegidos para la elaboración de dicha revisión, uno de los estudios concluyó que no se pudo determinar el tamaño de la deleción debido a las técnicas empleadas, otro de los estudios informó que no existía ninguna correlación entre el tamaño de la deleción 22q13 y las características clínicas. Por último, la mayoría de estudios, (6/8) demostró que un tamaño de deleción 22q13 mayor presenta fenotipos más severos.

*Tabla 4*  
*Resultados de la correlación genotipo-fenotipo.*

Resultados	Porcentaje (%)
No se pudo determinar el tamaño de deleción	12,5%
No existe correlación genotipo-fenotipo	12,5%
Existe correlación genotipo-fenotipo	75%

En relación a las manifestaciones del lenguaje en cuanto al tamaño de la deleción 22q13, es importante destacar que el 75% de los estudios demostraron que los pacientes que presentaban un tamaño de deleción mayor, tenían ausencia de discurso, mientras que los pacientes con deleciones más pequeñas, usaban frases cortas para comunicarse. De modo que el total de los estudios de esta revisión hicieron referencia de forma significativa a las características relacionadas con el lenguaje.

Respecto al tamaño de la muestra de los estudios, se encontró que los estudios que presentaban una pequeña cantidad de sujetos, entre 5 y 15, como Canonero et al. (2012) y Droogmans et al. (2019), no obtuvieron como resultado una correlación entre el tamaño de la deleción 22q13 y alteraciones en el lenguaje. Sin embargo, el resto de estudios de la presente revisión, con muestras de un tamaño mayor, entre 18 y 71 sujetos, si obtuvieron resultados significativos en relación a cierta correlación.

En cuanto a la diferencia entre hombres y mujeres en relación al tamaño de la deleción 22q13, el 37,5% de los estudios no encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo.

Por último, un 50% de los estudios, concluyó que el TEA también estaba correlacionado con el tamaño de la deleción. No obstante, un 25% de los estudios demostró que los comportamientos autistas no estaban relacionados con el TEA.

### DISCUSIÓN

En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática acerca de la correlación entre el tamaño de la deleción 22q13 y la afectación del lenguaje. Dicho análisis se llevó a cabo a través de una serie de objetivos que abarcaban el conocimiento de las diferentes manifestaciones del lenguaje en SPMD, el tipo de resultados obtenidos, y si existían suficientes estudios sobre la correlación entre el tamaño de la deleción 22q13 y el desarrollo del lenguaje.

De forma general, se observa una correlación significativa entre un mayor tamaño de la deleción con una afectación severa del lenguaje, aunque los distintos estudios analizados presentan algunas limitaciones. Una de ellas es el tamaño muestral, ya que en algunos estudios no es muy elevado (oscila entre 71 y 5 sujetos), pero aún así se permite ver dicha correlación en la mayoría de los estudios. Ahora bien, en Canonero et al. (2012), no se pudo determinar si existía cierta correlación, ya que no utilizaron técnicas apropiadas para determinar los tamaños de deleción y contaban con un número reducido de sujetos, concretamente 5. También es importante destacar que dicho estudio presentó un nivel de evidencia pobre, al ser un estudio descriptivo. Por otro lado, en

## **RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO DE DELECCIÓN Y AFECTACIÓN DEL LENGUAJE EN SÍNDROME DE PHELAN MCDERMID: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

el estudio de Droogmans et al. (2019), no se encontró ninguna correlación entre el fenotipo y genotipo, pudiendo ser debido al reducido número de sujetos evaluados, concretamente 15 personas.

Igualmente, otro de los aspectos a resaltar es que la mayoría de los estudios sobre dicha correlación son de origen americano, ya que 5 de 8 estudios son investigaciones americanas y solo 3 de los estudios son de origen europeo. Es importante resaltar, que no hay ningún estudio español que estudie dicha correlación. La causa posiblemente sea el desconocimiento que existe sobre el SPMD, por tanto, se considera necesario un mayor número de investigaciones empíricas sobre el tema en cuestión.

Por último, se debe tener presente que dicha enfermedad no tiene cura, por lo que es importante determinar las diferentes afectaciones que presentan los pacientes e intervenir desde una perspectiva multidisciplinar, de forma exhaustiva y con un seguimiento. Debido al complejo fenotipo que presenta dicho síndrome, se necesitan futuros estudios multicéntricos para explorar el impacto y manejo de las distintas manifestaciones del lenguaje, entre otras.

En general, se observó la existencia de una correlación entre el tamaño de la delección 22q13 y las afectaciones del lenguaje de forma significativa, aunque los estudios seleccionados presentan ciertas limitaciones.

Asimismo, otra limitación a destacar sería que las publicaciones que investigan los efectos del tamaño de la delección en relación al lenguaje son escasas, por lo que se tuvo que ampliar el rango de búsqueda incluyendo estudios con menor nivel de evidencia y estudios descriptivos de series de casos. Se amplió el rango de edad de los participantes incluidos en los estudios de 0 a 55 años, obteniendo más variabilidad de intervenciones, pero también mayor heterogeneidad de las muestras y de resultados.

Como fortalezas, es importante destacar que la presente revisión abarca estudios publicados en los últimos 10 años, siendo la mayor parte publicados en el año 2019, lo que indicaría que es un tema en el que se está investigando y que están apareciendo nuevos estudios y conceptos sobre el SPMD, abriéndose así nuevas vías y abordajes.

### **CONCLUSIONES**

Tras la realización de la presente revisión bibliográfica, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

Las manifestaciones del lenguaje en el SPMD presentan una elevada variabilidad, pudiendo encontrar pacientes con un escaso lenguaje funcional, o pacientes con lenguaje inexistente, incluso pacientes que presentaban lenguaje y sufren una regresión perdiéndolo completamente.

Mediante dicha revisión, se ha demostrado de forma significativa, que la mayoría de estudios evidencian la relación entre tamaños de delección grandes con afectaciones severas del lenguaje, lo que significaría que hay genes específicos del desarrollo del lenguaje.

Se ha comprobado la existencia de estudios que tratan la correlación entre el tamaño de la delección 22q13 y la afectación del lenguaje, aunque no es numerosa, necesitando más estudios para poder demostrar de forma significativa la existencia de dicha correlación.

La investigación sobre la existencia de la correlación genotipo-fenotipo es suficiente para determinar la existencia de cierta correlación entre ambas, pero se necesitan más investigaciones para determinar qué genes están involucrados y para conocer en profundidad el SPMD.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Canonero, I., Montes, C., Sturich, A., Boterón, M., Asinari, M., Cuestas, E., y Rossi, N. (2012). Síndrome de Phelan McDerimid: descripción de cinco pacientes e informe del primer caso descrito en gemelas siamesas. *Archivos argentinos de pediatría*, 110(3), 50-54.
- Costales, J. L., & Kolevzon, A. (2015). Phelan-McDerimid syndrome and SHANK3: implications for treatment. *Neurotherapeutics*, 12(3), 620-630.
- Cusmano Ozog, K., Manning, M. A., & Hoyme, H. E. (2007). 22q13. 3 deletion syndrome: a recognizable malfor-

- mation syndrome associated with marked speech and language delay. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 45(4), 393-398.
- Dhar, S. U., Del Gaudio, D., German, J. R., Peters, S. U., Ou, Z., Bader, P. I., ... Grebe, T. A. (2010). 22q13. 3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *American journal of medical genetics Part A*, 152(3), 573-581.
- Droogmans, G., Swillen, A., & Van Buggenhout, G. (2019). Deep Phenotyping of Development, Communication and Behaviour in Phelan-McDermid Syndrome. *Molecular Syndromology*, 10(6), 294-305.
- Hernández, M., Meléndez, R., Ramírez, E., y Mayén, D. G. (2018). Síndrome de Phelan-McDermid: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta pediátrica de México*, 39(1), 42-51.
- Kolevzon, A., Angarita, B., Bush, L., Wang, AT, Frank, Y., Yang, A., ... Edelmann, LJ (2014). Síndrome de Phelan-McDermid: una revisión de la literatura y los parámetros de práctica para la evaluación y monitoreo médico. *Revista de trastornos del neurodesarrollo*, 6 (1), 39.
- Oberman, L. M., Boccuto, L., Cascio, L., Sarasua, S., & Kaufmann, W. E. (2015). Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet journal of rare diseases*, 10(1), 105.
- Phelan, K., & McDermid, H. E. (2011). The 22q13. 3 deletion syndrome (Phelan-McDermid syndrome). *Molecular syndromology*, 2(3-5), 186-201.
- Phelan, M. C. (2008). Deletion 22q13. 3 syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 3(1), 14.
- Ponson, L., Gomot, M., Blanc, R., Barthelemy, C., Roux, S., Munnich, A., ... Bonnet-Brilhault, F. (2018). 22q13 deletion syndrome: communication disorder or autism? Evidence from a specific clinical and neurophysiological phenotype. *Translational psychiatry*, 8(1), 1-8.
- Samogy-Costa, CI, Varella-Branco, E., Monfardini, F., Ferraz, H., Fock, RA, Barbosa, RHA., ... Krepischi, A. (2019). Una cohorte brasileña de individuos con síndrome de Phelan-McDermid: correlación genotipo-fenotipo e identificación de un caso atípico. *Revista de trastornos del neurodesarrollo*, 11 (1), 13.
- Sarasua, S. M., Boccuto, L., Sharp, J. L., Dwivedi, A., Chen, C. F., Rollins, J. D., ... DuPont, B. R. (2014). Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Human genetics*, 133(7), 847-859.
- Sarasua, S. M., Dwivedi, A., Boccuto, L., Chen, C. F., Sharp, J. L., Rollins, J. D., ... DuPont, B. R. (2013). 22q13. 32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome. *Genetics in Medicine*, 16(4), 318-328.
- Sarasua, S. M., Dwivedi, A., Boccuto, L., Rollins, J. D., Chen, C. F., Rogers, R. C., ... Collins, J. S. (2011). Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *Journal of medical genetics*, 48(11), 761-766.
- Soorya, L., Kolevzon, A., Zweifach, J., Lim, T., Dobry, Y., Schwartz, L., ... Halpern, D. (2013). Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Molecular autism*, 4(1), 18.
- Soorya, L., Leon, J., Trelles, M. P., & Thurm, A. (2018). Framework for assessing individuals with rare genetic disorders associated with profound intellectual and multiple disabilities (PIMD): the example of Phelan McDermid Syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(7), 1226-1255.
- Zwanenburg, R. J., Ruiter, S. A., van den Heuvel, E. R., Flapper, B. C., & Van Ravenswaaij-Arts, C. M. (2016). Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13. 3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 8(1), 16.

