



FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**TRASTORNOS DEL LENGUAJE Y HABLA EN EL SÍNDROME DE WOLF Y SU POSIBLE RELACIÓN CON LAS DIFERENTES ANOMALÍAS GENÉTICAS PRESENTES EN ESTE SÍNDROME. PROPUESTAS DE INTERVENCIÓN A PARTIR DE UN CASO CLÍNICO.**

**SPEECH AND LANGUAGE DISORDERS ON WOLF SYNDROME AND THEIR LINK WITH GENETIC FINDINGS. CLINICAL INTERVENTION APPROACHES BASED ON A CASE REPORT.**

**Autor:** D. Daniel Ortega Quijano

**Director:** D. Domingo González-Lamuño Leguina

**Santander, Junio 2016**

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<i>Base genética</i> .....	2
<i>Características fenotípicas relevantes</i> .....	4
<i>Diagnóstico</i> .....	6
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	6
<i>Hipótesis</i> .....	6
<i>Objetivos</i> .....	6
<b>METODOLOGÍA</b> .....	6
<b>RESULTADOS</b> .....	13
<i>Gen candidato:FGFRL1</i> .....	13
<i>Informe logopédico</i> .....	15
<b>DISCUSIÓN</b> .....	20
<b>CONCLUSIONES</b> .....	22
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	22
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	

## RESUMEN

*El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es un trastorno grave del desarrollo debido a una deleción hemicigota en la región distal del cromosoma 4 (4p16.3).<sup>1</sup> Todos los individuos afectados presentan, además de otras manifestaciones, una importante limitación del habla y el lenguaje.<sup>2</sup> Existe una importante variabilidad fenotípica en cuanto a esta limitación, atribuible al número de genes delecionados.<sup>3</sup>*

*A pesar de que el SWH es un trastorno cromosómico bien conocido, el papel de cada uno de los genes delecionados en el fenotipo clínico aún no está completamente establecido.*

*En este trabajo nos planteamos analizar el posible papel de alguno de los genes delecionados en una paciente de 8 años de edad con un SWH y ausencia de lenguaje, pero en la que existe intencionalidad comunicativa, y proponer un programa específico de intervención logopédica.*

*Nuestra hipótesis de trabajo es que aquellos pacientes que presentan un desarrollo cognitivo e intención comunicativa elevados, pero no son capaces de hablar por un componente funcional o anatómico por haploinsuficiencia de FGFR1 pueden beneficiarse de una intervención logopédica personalizada.*

*Partiendo de la premisa de que se trata de un síndrome de genes contiguos, a partir de los estudios moleculares (CGH arrays) de 4 pacientes con SWH y diferente afectación clínica, realizamos una descripción de los genes afectados en cada paciente, tratando de atribuir las alteraciones clínicas a cada uno de los genes en haploinsuficiencia.<sup>4,5</sup>*

*Mediante esta aproximación, proponemos el gen FGFR1 como gen candidato, capaz de explicar el componente anatómico o funcional de la paciente con SWH y 8 años de edad con graves dificultades en el habla. La valoración funcional mediante fibroscopia laríngea por parte de ORL, determina una integridad anatómica en el aparato fonatorio, pero una gran inmadurez de la laringe.*

*La paciente ha sido incorporada al Programa Docente Asistencial (PRODA) de la Escuela de Logopedia Gimbernat-Universidad de Cantabria, realizándose una valoración logopédica y el diseño de un programa de intervención específico.*

*Aunque existen evidencias en animales del posible papel de FGFR1 en desarrollo, no existen evidencias del papel del gen FGFR1 en la maduración de la laringe en humanos. Nuestra paciente con haploinsuficiencia de FGFR1, capacidad comunicativa conservada, pero inmadurez laríngea y deficiente desarrollo del lenguaje permite proponer un papel relevante de este gen en la maduración de la laringe.*

*Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) consists of a severe developmental disorder due to a hemizygous deletion in chromosome 4p16.3.<sup>1</sup> All individuals with WHS exhibit, besides other manifestations, an important limitation of speech and language.<sup>2</sup> Patients show a wide phenotypic variability in this limitation depending on the deletion size.<sup>3</sup>*

*Although WHS is a well-known chromosome disorder, the role of each of the genes deleted in the resulting clinical phenotype is not yet fully established.*

*In this study we aim to analyze the role of some of the deleted genes in an 8-year-old patient with WHS and absence of spoken language, but in whom there is communicative intention, and propose a specific speech intervention program.*

Our working hypothesis is that those patients with higher cognitive development and communicative intention, but unable to speak because of a functional or anatomical component in relation with *FGFRL1* haploinsufficiency can benefit from a personalized speech therapy intervention.

On the basis that WHS is a true contiguous gene syndrome, we obtained the molecular studies (CGH arrays) of 4 patients with a different phenotypic expression, we made a description of the affected genes in each patient and tried to link each clinical manifestations to an haploinsufficient gene.<sup>4,5</sup>

This way, we propose *FGFRL1* as candidate gene to explain the anatomical or functional component of the 8-year-old patient with WHS and severe speech difficulties. Laryngeal functional assessment by nasofibroscopy showed an anatomical integrity in the phonetic apparatus, but a great immaturity of the larynx.

The patient has been incorporated into an intervention program (PRODA) in the School of Speech Therapy at the University of Gimbernat-University of Cantabria. She has been performed a speech evaluation and designed a specific intervention program.

Although there is evidence in animal models that *FGFRL1* play a role in development, there is no evidence of the role that it plays in maturation of human larynx. Our patient with *FGFRL1* haploinsufficiency, preserved communication skills, but laryngeal immaturity and poor language development allows us to propose a role of this gene in the maturation of the larynx in humans.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH, OMIM 194190) fue descrito por primera vez por Cooper y Hirschhorn en 1961 basándose en las observaciones de un niño con malformaciones de línea media, bajo peso al nacer, retraso del desarrollo psicomotor y convulsiones. Fue la primera monosomía parcial observada en humanos.<sup>2</sup>

El fenotipo “core” consiste en retraso del crecimiento pre y postnatal, epilepsia, retraso del desarrollo psicomotor/déficit cognitivo y una facies peculiar. La causa es una deleción en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) (Fig 1).<sup>6,7</sup>

### Base genética

Hay evidencia de que el fenotipo “core” del SWH no es debido a un solo gen, sino a la existencia de haploinsuficiencia de varios genes estrechamente relacionados.<sup>8,9</sup> Esto es lo que se conoce como “síndrome de genes contiguos”, definido como el fenotipo clínico causado por una alteración cromosómica (como una deleción o una duplicación) que elimina varios genes próximos dentro de un cromosoma. El fenotipo resultante del paciente es la combinación de lo que se vería

en individuos con cada uno de los genes afectados de forma independiente.<sup>10</sup>

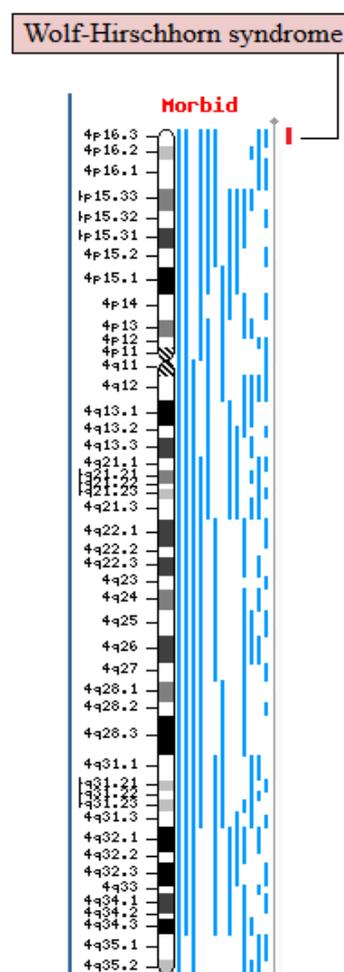


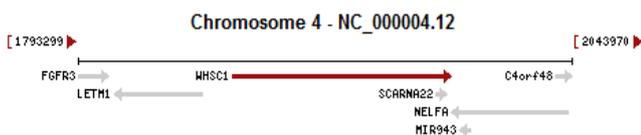
Figura 1. Región afectada en el SWH

Fuente: NCBI map viewer

Discutiremos los principales genes implicados en el fenotipo “core” de este síndrome en los siguientes párrafos:

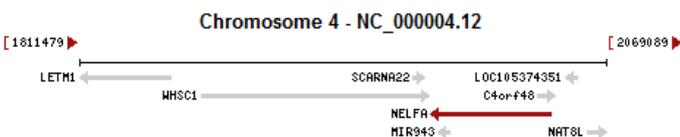
**WHSC1** (*Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1*): Se trata de un gen que codifica una proteína de cuatro dominios expresada de forma ubicua durante el desarrollo.<sup>11</sup>

Su expresión durante las primeras etapas del mismo sugiere que se trata de un gen importante en dicho proceso, por lo que una disminución en su expresión probablemente contribuya al fenotipo del SWH. El amplio espectro clínico de este síndrome sugiere que otros genes situados tanto de forma proximal como distal también tienen un papel importante.<sup>12,13,14</sup>



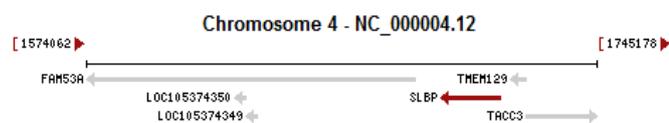
**Figura 2. WHSC1**  
Fuente: NCBI Gene

**WHSC2** (*Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1, también conocido como NELF-A*): Está implicado en el procesamiento del RNA mensajero y en la regulación del ciclo celular. Puede tener un papel en aspectos globales de este síndrome.<sup>15</sup>



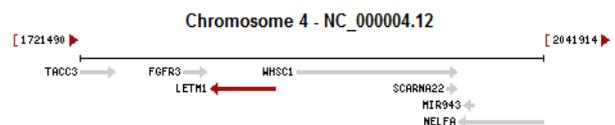
**Figura 3. NELFA**  
Fuente: NCBI Gene

**SLBP** (*Stem Loop Binding Protein*): Es crucial en la regulación de la síntesis de histonas y su disponibilidad en la fase S del ciclo celular.<sup>16</sup>



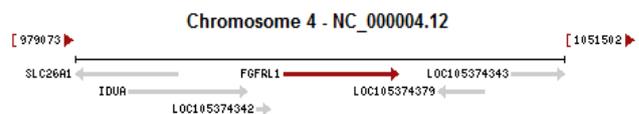
**Figura 4. SLBP**  
Fuente: NCBI Gene

**LETM1** (*Leucine zipper/EF-hand-containing transmembrane protein 1*): Se ha propuesto como gen candidato para explicar la epilepsia en estos pacientes, estando en haploinsuficiencia en prácticamente todos ellos. Está implicado en el intercambio iónico. Puede tener un papel en la señalización celular y producción de energía.<sup>17,18</sup> Sin embargo, existen pacientes descritos con deleciones de LETM1 y ausencia de crisis epilépticas, al igual que pacientes con epilepsia y ausencia de haploinsuficiencia de este gen.<sup>8,19,20</sup>



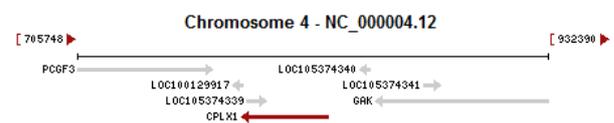
**Figura 5. LETM1**  
Fuente: NCBI Gene

**FGFRL1** (*Fibroblast growth factor receptor-like 1*): Ha sido implicado en el fenotipo craneofacial y la talla baja en estos pacientes.<sup>21,22,23</sup>



**Figura 6. FGFRL1**  
Fuente: NCBI Gene

**CPLX1** (*Complexin 1*): Se trata de otro gen que puede contribuir a la aparición de epilepsia en pacientes con SWH. Pertenece a una familia de proteínas citosólicas implicadas en la exocitosis de vesículas sinápticas (su producto génico es la complexina 1).<sup>24</sup>



**Figura 7. CPLX1**  
Fuente: NCBI Gene

**CTBP1** (*C-terminal binding protein 1*) y **PIGG** (*Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class G*): Son otros genes

potencialmente implicados en la epilepsia en estos pacientes.

### *Características fenotípicas relevantes*

La característica craneofacial más llamativa es la facies en “casco griego”. Sin embargo, nos centraremos en comentar aquellas con una posible relación con el habla o el lenguaje. Conviene tener en cuenta que el SWH puede presentarse con diferente gravedad fenotípica según el tamaño de la delección que presente el paciente.<sup>25</sup>



**Figura 8. Facies característica**

Fuente: Battaglia A, Carey JC, South ST. 2015. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 169C:216–223.

Previamente repasaremos los diferentes mecanismos por los que estos pacientes pueden tener afectación de dichas funciones.

Como término general un trastorno del habla y lenguaje se define como “la incapacidad para recibir, enviar, procesar o comprender conceptos verbales, no verbales y sistemas gráficos simbólicos.”<sup>26</sup>

El desarrollo de la comunicación normal requiere una interacción entre un mecanismo intacto con un entorno favorable. Los componentes necesarios para hacerlo posible incluyen la audición, percepción, inteligencia, integridad estructural, habilidades motoras y

estabilidad emocional. A ello debe añadirse un entorno que lo estimule y refuerce.<sup>27</sup>

Los dos tipos principales de trastornos comunicativos son los que afectan al habla y los que afectan al lenguaje.

El término “trastorno del habla” denota una incapacidad para articular sonidos (omisiones, sustituciones, adiciones o distorsiones de sonidos), una mala fluencia (ritmo, velocidad, repeticiones de sonidos) o una alteración en la emisión de la voz (timbre, resonancia, duración de las palabras).

Por el contrario, el término “trastorno del lenguaje” hace referencia a una comprensión o expresión inadecuada. Puede afectar a la sintaxis, gramática, vocabulario o uso pragmático de la lengua.<sup>26</sup>

Prácticamente todos los pacientes afectados de SWH presentan un retraso global del desarrollo, asociando un trastorno severo del lenguaje tanto expresivo como comprensivo.<sup>3</sup> No entraremos a analizar los múltiples componentes que contribuyen a dicho trastorno en estos pacientes (hipoplasia del cuerpo caloso, aumento de tamaño de los ventrículos laterales, atrofia cortical y subcortical, etc.).<sup>6</sup>

Sin embargo, queremos resaltar una vez más que la variabilidad fenotípica es elevada. Existen casos en la literatura y en la práctica clínica diaria capaces de comprender y emitir frases de mayor o menor complejidad, asociando sólo un leve trastorno del lenguaje. Son pacientes que habitualmente presentan un mejor desarrollo psicomotor global y una mayor intención comunicativa.<sup>28</sup>

Podemos establecer, de forma conceptual, un grupo de pacientes que está en un terreno intermedio: el de aquellos que presentan un buen desarrollo psicomotor, elevada intención comunicativa y que son capaces de emplear sistemas de comunicación no verbales, pero

que, sin embargo, padecen grandes dificultades para desarrollar el habla. En ellos se podrían detectar trastornos susceptibles de mejorar con la ayuda de un programa de intervención.

Los trastornos del habla son los siguientes:

1. Trastornos en la articulación:

- Problemas auditivos: Además de trastornos de la articulación asocian dificultades en el resto de parámetros del habla.
- Problemas neurológicos: La disartria es un trastorno de la articulación del lenguaje causada por problemas neuromusculares (ictus, tumor cerebral), parálisis cerebral, etc. A menudo se asocia a disfagia.
- Apraxia
- Defectos estructurales: Paladar hendido, labio leporino, anquiloglosia, glossectomía parcial o total. La punta de la lengua debe poder moverse libremente para producir los sonidos tales como /t/, /d/, /n/, e /l/. El tamaño de la lengua parece tener poca relación con la articulación, aunque no ha sido investigado en profundidad.<sup>29</sup>

2. Trastornos en la fluencia.

- Fundamentalmente tenemos la tartamudez, tanto del desarrollo como neurogénica, siendo mucho menos frecuente esta última.<sup>30</sup>

3. Trastornos de la voz. Los trastornos de la voz se deben a falta de uso o a cambios orgánicos en el aparato fonatorio. Las causas incluyen los nódulos y pólipos de cuerdas vocales, los hemangiomas, la hiperqueratosis, la parálisis de cuerdas vocales, etc.<sup>31</sup>

- Dentro de estos trastornos incluimos los problemas en la resonancia. Se caracterizan por la presencia de hipernasalidad o hiponasalidad. La hipernasalidad aparece por paladar hendido, hendiduras submucosas, longitud inadecuada de la porción muscular del velo del paladar o por la paresia/parálisis de dicha porción.

En los pacientes con SWH existe una elevada prevalencia de alteraciones tales como la micrognatia, el labio leporino uni-bilateral, el paladar hendido uni-bilateral y otros defectos de línea media (0-50%). Además, es frecuente la dificultad para succionar, la incoordinación velopalatina y la hipoacusia/cofosis (40%) (Tabla 1).

**TABLA I. Frecuencia de las diferentes características clínicas del SWH:**

<b>&gt;75%</b>	Hipertelorismo
	Retraso del desarrollo psicomotor
	Microcefalia
	Micrognatia
	CIR
	Hipotonía
	Hipotrofia muscular
<b>50-75%</b>	Epilepsia
	Cambios EEG característicos
	Malformaciones esqueléticas
	Alteraciones cutáneas
	Asimetría craneofacial
<b>25-50%</b>	Dentición anómala
	Ptoxis
	Defectos oculares
	Problemas auditivos
	Defectos del nervio óptico
	Paladar hendido
Labio leporino	
Malformaciones cardíacas	

Nota. Fuente: Battaglia A, Carey JC, South ST. 2015. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 169C:216-223.

## Diagnóstico

La citogenética estándar (de rutina y alta resolución) detecta aproximadamente el 50-60% de los casos, ya que no tiene suficiente resolución para diagnosticar pacientes con microdeleciones.<sup>7</sup> Las técnicas que ofrecen mayor sensibilidad son la hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) y el análisis por *microarray* cromosómico. La técnica FISH con una sonda dirigida a la región crítica del Síndrome de Wolf-Hirschhorn (RCSWH) tiene una sensibilidad de más del 95%. Las técnicas de hibridación genómica comparada (CGH-array) pueden alcanzar una sensibilidad del 99%, además de determinar si la pérdida de material genético se da de forma aislada o forma parte de trastornos más complejos (de una manera más precisa que el FISH o la citogenética estándar aisladas).<sup>32,33</sup>

Es la técnica que ha sido empleada para diagnosticar a los pacientes analizados en este estudio.

Consiste en comparar de manera rápida y eficientemente dos muestras de ADN genómico, detectando las pérdidas o ganancias de material genético.<sup>34</sup>

## JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El síndrome de Wolf es un síndrome de genes contiguos, pero existe una gran disparidad en cuanto a la cantidad de material genético perdido. Los pacientes clásicos con una deleción amplia manifiestan un fenotipo completo. Los pacientes con deleciones parciales nos permiten identificar el papel de cada una de las regiones Wolf en el síndrome. La identificación de genotipos parciales puede así mismo permitir el diseño de estrategias específicas de intervención en relación al lenguaje y la comunicación.

## Hipótesis

La alteración del habla en pacientes con SWH parcial con intención comunicativa y buen desarrollo psicomotor tiene un componente anatómico o funcional.

## Objetivos

Nuestro primer objetivo es tratar de identificar, mediante el análisis de los estudios genéticos de varios pacientes, un gen candidato que pudiera explicar trastornos anatómicos o funcionales del área del lenguaje específicos del SWH.

El segundo objetivo es realizar una adecuada valoración anatómica y funcional de una de las pacientes con buena capacidad comunicativa, que permita el diseño de una estrategia de intervención personalizada con el objetivo de mejorar su capacidad comunicativa y desarrollo del habla.

## METODOLOGÍA

- Este estudio parte de una paciente de 8 años, que en adelante denominaremos "A". A través de sus familiares y con la ayuda de la *Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn* se solicitan, con consentimiento previo para utilizar estos datos con fines científicos, los resultados de los estudios moleculares (CGH-array) de 4 pacientes afectados de SWH con diferente grado de afectación del lenguaje.
- El paciente índice, "A", presenta este genotipo descrito por el aCGH:

*Arr[GRCh37] 4p16.3(49,450-1,994,985)x1*

*Intervalo de 1,99 Mb, localizado en el cromosoma 4 región p16.3-p16.1, que se encuentra en 1 copias (región en*

delección en heterozigosis), siendo el número normal de copias 2.

Genes en esta región: 25 OMIM gene(s).

Enfermedad OMIM: WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME, WHS (194190)

Los genes OMIM identificados son:

ZNF141, PIGG, PDE6B, ATP5I, MYL5, CPLX1, GAK, TMEM175, DGKQ, SLC26A1, IDUA, FGFR1, RNF212, SPON2, CTBP1, MAEA, UVSSA, CRIPAK, SLBP, TMEM129, TACC3, FGFR3, LETM1, WHSC1, NELFA.”

- El paciente “B” presenta este genotipo descrito por el aCGH:

“Arr[hg18] 4p16.3(1,648,324-1,966,967)x1

Intervalo de 318 Kb, localizado en el cromosoma 4 región p16.3, que se encuentra en 1 copias (región en delección en heterozigosis), siendo el número normal de copias 2.

Genes en esta región: 6 OMIM gene(s).

Enfermedad OMIM: WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME, WHS (194190)

Los genes OMIM identificados son:

SLBP, TMEM129, TACC3, FGFR3, LETM1, WHSC1.”

- El paciente “C” presenta este genotipo descrito por el aCGH:

“Arr 4p16.3p16.1 (61,352-8,980,314)x1

Intervalo de ~8,9 Mb, localizado en el extremo distal del brazo corto del cromosoma 4 que se encuentra en 1

copias (región en delección en heterozigosis), siendo el número normal de copias 2.

Genes en esta región: 71 OMIM gene(s).

Enfermedad OMIM: WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME, WHS (194190)

Los genes OMIM identificados son:

PDE6B, ATP5I, CPLX1, GAK, DGKQ, SLC26A1, IDUA, FGFR1, SPON2, CTBP1, MAEA, UVSSA, SLBP, TACC3, FGFR3, LETM1, WHSC1, NELFA, NAT8L, POLN, RNF4, TNIP2, SH3BP2, ADD1, NOP14, GRK4, HTT, RGS12, HGFAC, DOK7, LRPAP1, ADRA2C, STX18, MSX1, CYTL1, EVC2, EVC, CRMP1, JAKMIP1, WFS1, PPP2R2C, MRFAP1, S100P, GRPEL1, AFAP1, HTRA3, ACOX3, CPZ, ZNF141, PIGG, MYL5, TMEM175, RNF212, CRIPAK, TMEM129, C4orf48, HAUS3, ZFYVE28, MFSD10,

OTOP1, ZBTB49, NSG1, BLOC1S4, TBC1D14, TADA2B, SORCS2, ABLIM2, MIR95, TRMT44, GPR78, HMX1.”

- El paciente “D” presenta este genotipo descrito por el aCGH:

“Arr[hg18] 4p16.3p16.2 (81,744-3,842,178)x1

Intervalo de ~3,8 Mb, localizado en el extremo distal del brazo corto del cromosoma 4 que se encuentra en 1 copias (región en delección en heterozigosis), siendo el número normal de copias 2.

Genes en esta región: 43 OMIM gene(s).

Enfermedad OMIM: WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME, WHS (194190)

Los genes OMIM identificados son:

ZNF141, PIGG, PDE6B, ATP5I, MYL5, CPLX1, GAK, TMEM175, DGKQ, SLC26A1, IDUA, FGFR1, RNF212, SPON2, CTBP1, MAEA, UVSSA, CRIPAK, SLBP, TMEM129, TACC3, FGFR3, LETM1, WHSC1, NELFA, C4orf48, NAT8L, POLN, HAUS3, ZFYVE28, RNF4, TNIP2, SH3BP2, ADD1, MFSD10, NOP14, GRK4, HTT, RGS12, HGFAC, DOK7, LRPAP1, ADRA2C.”

En primer lugar, se realiza un análisis exhaustivo de todos los genes afectados y las posibles correlaciones Fenotipo-Genotipo mediante la herramienta PheGenI con la finalidad de encontrar posibles genes y mecanismos implicados en las alteraciones del habla que presentan estos pacientes. Los resultados permiten detectar varios genes con una traducción clínica bien establecida (Tabla 2). Sin embargo, existen otros genes sin una expresión clínica bien definida, lo cual no excluye que pudieran estar implicados en dichas alteraciones.

TABLA 2

GEN	DESCRIPCIÓN	OMIM	TRADUCCIÓN CLÍNICA
<b>PDE6B</b>	Phosphodiesterase 6B	180072	Mutaciones en este gen causan retinitis pigmentosa
<b>ATP5I</b>	ATP synthase, H+ transporting	601519	-
<b>CPLX1</b>	Complexin 1	605032	
<b>GAK</b>	Cyclin G associated kinase	602052	
<b>DGKQ</b>	Diacylglycerol kinase theta	601207	
<b>SLC26A1</b>	Solute carrier family 26 member 1	610130	
<b>IDUA</b>	Iduronidase, alpha-L	252800	
<b>FGFR1</b>	Fibroblast growth factor receptor-like 1	605830	-
<b>SPON2</b>	Spondin 2	605918	
<b>CTBP1</b>	C-terminal binding protein 1	602618	
<b>MAEA</b>	Macrophage erythroblast attacher	606801	
<b>UVSSA</b>	UV stimulated scaffold protein A	614632	Mutaciones en este gen pueden causar síndrome de hipersensibilidad a la luz UV tipo 3

<b>GEN</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>OMIM</b>	<b>TRADUCCIÓN CLÍNICA</b>
<b>SLBP</b>	Stem-loop binding protein	602422	-
<b>TACC3</b>	Transforming acidic coiled-coil containing protein 3	605303	
<b>FGFR3</b>	Fibroblast growth factor receptor 3	134934	Mutaciones en este gen originan múltiples displasias esqueléticas
<b>LETM1</b>	Leucine zipper and EF-hand containing transmembrane protein	604407	Mutaciones en este gen causan SWH
<b>WHSC1</b>	Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1	602952	Este gen se encuentra en la región de 165Kb crítica del SWH
<b>NELFA</b>	Negative elongation factor complex member A	606026	Este gen se encuentra en la región de 165Kb crítica del SWH
<b>NAT8L</b>	N-acetyltransferase 8 like	610647	Mutaciones en este gen originan hipoacetilaspattia
<b>POLN</b>	Polymerase (DNA) nu	610887	-
<b>RNF4</b>	Ring finger protein 4	602850	
<b>TNIP2</b>	TNFAIP3 interacting protein 2	610669	
<b>SH3BP2</b>	SH3 domain binding protein 2	602104	Mutaciones en este gen originan querubismo
<b>ADD1</b>	Adducin 1	102680	-
<b>NOP14</b>	NOP14 nucleolar protein	611526	
<b>GRK4</b>	G protein-coupled receptor kinase 4	137026	
<b>HTT</b>	Huntingtin	613004	Mutaciones en este gen originan enfermedad de Huntington
<b>RGS12</b>	Regulator of G-protein signaling 12	602512	
<b>HGFAC</b>	HGF activator	604552	

GEN	DESCRIPCIÓN	OMIM	TRADUCCIÓN CLÍNICA
<b>DOK7</b>	Docking protein 7	610285	Mutaciones en este gen originan síndrome miasténico congénito tipo 1B
<b>LRPAP1</b>	LDL receptor related protein associated protein 1	104225	-
<b>ADRA2C</b>	Adrenoceptor alpha 2C	104250	
<b>STX18</b>	Syntaxin 18	606046	
<b>MSX1</b>	Msh homeobox 1	142983	Mutaciones en este gen se asocian a paladar hendido, labio leporino, SWH, síndrome de Witkop e hipodontia congénita
<b>CYTL1</b>	Cytokine like 1	607930	
<b>EVC2</b>	EvC ciliary complex subunit 2	607261	Mutaciones en estos genes originan los síndromes de Ellis-van Creveld y Curry-Hall
<b>EVC</b>	EvC ciliary complex subunit 1	604831	
<b>CRMP1</b>	Collapsin response mediator protein 1	602462	-
<b>JAKMIP1</b>	Janus kinase and microtubule interacting protein 1	611195	
<b>WFS1</b>	Wolframin ER transmembrane glycoprotein	606201	Mutaciones en este gen originan el síndrome DIDMOAD
<b>PPP2R2C</b>	Protein phosphatase 2 regulatory subunit Bgamma	605997	-
<b>MRFAP1</b>	Morf4 family associated protein 1	616905	
<b>S100P</b>	S100 calcium binding protein P	600614	
<b>GRPEL1</b>	GrpE like 1, mitochondrial	606173	
<b>AFAP1</b>	Actin filament associated protein 1	608252	
<b>ACOX3</b>	Acyl-CoA oxidase 3, pristanoyl	603402	
<b>CPZ</b>	Carboxypeptidase Z	603105	
<b>ZNF141</b>	Zinc finger protein 141	194648	

GEN	DESCRIPCIÓN	OMIM	TRADUCCIÓN CLÍNICA
PIGG	Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class G	616918	
MYL5	Myosin light chain 5	160782	
TMEM175	Transmembrane protein 175	616660	
RNF212	Ring finger protein 212	612041	
CRIPAK	Cysteine rich PAK1 inhibitor	610203	
TMEM129	Transmembrane protein 129	615975	
C4orf48	Chromosome 4 open reading frame 48	614690	
HAUS3	HAUS augmin like complex subunit 3	613430	
ZFYVE28	Zinc finger FYVE-type containing 28	614176	
MFSD10	Major facilitator superfamily domain containing 10	610977	
OTOP1	Otopetrin 1	607806	
ZBTB49	Zinc finger and BTB domain containing 49	616238	
NSG1	Neuron specific gene family member 1	607645	
BLOC1S4	Biogenesis of lysosomal organelles complex 1 subunit 4	605695	
TBC1D14	TBC1 domain family member 14	614855	
TADA2B	Transcriptional adaptor 2B	608790	
SORCS2	Sortilin related VPS10 domain containing receptor 2	606284	
ABLIM2	Actin binding LIM protein family member 2	612544	
MIR95	MicroRNA 95	613185	
TRMT44	tRNA methyltransferase 44 homolog ( <i>S. cerevisiae</i> )	614309	
GPR78	G protein-coupled receptor 78	606921	Podría relacionarse con esquizofrenia y trastorno bipolar
HMX1	H6 family homeobox 1	142992	Mutaciones en este gen originan síndrome oculoauricular

En segundo lugar, a partir del grado de intención comunicativa y de desarrollo del habla de cada uno de los pacientes se simplificó el número de genes a estudiar.

De los cuatro pacientes, el paciente “A” es un paciente con buen desarrollo psicomotor y elevada intención comunicativa, capaz de emplear un lenguaje no hablado. Sin embargo, su desarrollo del lenguaje hablado es escaso. Es el paciente índice sobre el cual se establece la hipótesis de un componente anatómico o funcional potencialmente tratable que le impide desarrollar el habla. Es sometido a un exhaustivo estudio logopédico en colaboración con la Escuela de Logopedia de la Universidad de Gimbernat.

El paciente “B” es un paciente con buen desarrollo psicomotor y elevada intención comunicativa, además de desarrollo de lenguaje hablado. Se trata de un paciente con una deleción excepcionalmente corta, muy informativa, que nos permite descartar sus genes como lo causantes del componente anatómico/funcional que buscamos en el paciente “A”.

Los pacientes “C” y “D” exhiben una escasa intención comunicativa y ausencia de desarrollo del lenguaje hablado. Son pacientes que además de un probable componente

anatómico/funcional que afecte al habla presentan un claro componente neurológico que les dificulta desarrollar el lenguaje.

Combinando los CGH arrays de estos cuatro pacientes podemos reducir los posibles genes capaces de causar una alteración anatómica o funcional que limite el desarrollo del lenguaje hablado a los siguientes:

*ZNF141, PIGG, **PDE6B**, ATP5I, MYL5, CPLX1, GAK, TMEM175, DGKQ, SLC26A1, **IDUA**, FGFRL1, RNF212, SPON2, CTBP1, MAEA, **UVSSA**, CRIPAK, **NELFA**.*

De ellos, los marcados en negrita tienen traducción clínica demostrada (Tabla 3).

Esta simplificación es posible mediante los siguientes razonamientos:

- Los genes del paciente “B” no pueden estar implicados, ya que no presenta afectación del habla.
- La deleción del paciente “A” debe incluir el gen afecto, ya que a pesar de tener una intención comunicativa similar a “B”, no puede hablar. Excluimos en esta paciente los genes que se solapan con la deleción de “B”.

**TABLA 3**

<b>GEN</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>OMIM</b>	<b>TRADUCCIÓN CLÍNICA</b>
<b>PDE6B</b>	Phosphodiesterase 6B	180072	Mutaciones en este gen causan retinitis pigmentosa
<b>IDUA</b>	Iduronidase, alpha-L	252800	Mutaciones en este gen causan mucopolisacaridosis tipo I AR
<b>UVSSA</b>	UV stimulated scaffold protein A	614632	Mutaciones pueden causar síndrome de hipersensibilidad a la luz UV tipo 3
<b>NELFA</b>	Negative elongation factor complex member A	606026	Este gen se encuentra en la región de 165Kb crítica del SWH

- Los pacientes “C” y “D” presentan deleciones de mayor tamaño. Por ello asocian a sus alteraciones en el habla un trastorno grave del lenguaje. A esto hay que añadir que exhiben una escasa intención comunicativa. Por todo ello no podemos valorar el papel de cada uno de sus genes de forma individual en su expresión fenotípica global.

En tercer lugar, se realizó en Pubmed una revisión sistemática de dichos genes, tanto aquellos con traducción clínica demostrada como aquellos que no se relacionan específicamente con ninguna enfermedad, tratando de encontrar posibles relaciones con alteraciones en el desarrollo del habla.

En cuarto lugar, se designó, con la ayuda de dicha revisión sistemática, un gen candidato que hipotéticamente podría causar una afectación del habla en pacientes de SWH con intención comunicativa.

En quinto lugar, se contactó con la Escuela de Logopedia de la Universidad de Gimbernat para realizar un estudio exhaustivo desde el punto de vista del habla de nuestra paciente “A”.

Los objetivos de dicho estudio son:

- Encontrar alteraciones susceptibles de mejorar mediante un programa de intervención personalizada.
- Implementar un Programa docente asistencial (*PRODA*) para que todos aquellos pacientes que se encuentren en la misma situación puedan beneficiarse de ahora en adelante de esta aproximación personalizada.

## RESULTADOS

Ninguno de los cuatro genes cuyas deleciones causan enfermedades bien definidas arrojó resultados en Pubmed cuando se realizaba una

búsqueda combinándolos con la palabra “lenguaje” o “habla”.

Sin embargo, es posible establecer una relación entre el gen IDUA y el lenguaje a través de la enfermedad que causa, la mucopolisacaridosis tipo I (MPS I).

Los individuos afectados de esta enfermedad presentan las siguientes anomalías craneofaciales que pueden afectar al lenguaje: macroglosia, engrosamiento de las cuerdas vocales, estrechamiento de la vía aérea.<sup>35</sup>

Centrándonos en la paciente “A”, la única característica fenotípica además de la alteración del lenguaje que la relaciona con esta enfermedad es la presencia de hipertrofia de adenoides.<sup>36</sup>

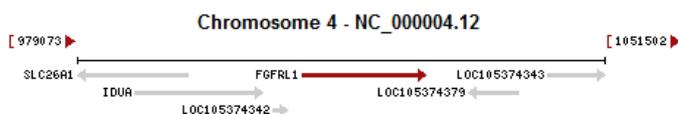
Sin embargo, debido a que la MPS I es una enfermedad actualmente tratable, se decidió realizar un test de glucosaminoglicanos en orina. El resultado fue negativo.

Ante el escaso rendimiento obtenidos con el estudio de los cuatro genes citados anteriormente decidimos estudiar aquellos cuya deleción no produce ninguna enfermedad bien definida actualmente. De este modo llegamos a establecer el gen candidato.

### *Gen candidato: FGFR1*

Los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFRs) comparten una estructura común.<sup>37</sup> La unión de los diversos factores de crecimiento fibroblástico (FGFs) y del heparán sulfato a estos receptores induce su dimerización.<sup>37</sup> El FGFR1 es diferente a todos ellos.<sup>38,39</sup> Pese a estar relacionado estructuralmente con el resto de FGFRs, le falta una estructura crítica que impide su dimerización y unión a la tirosina kinasa (TK), necesaria para iniciar la cascada de

señalización intracelular.<sup>39,40,41</sup> Se cree que el FGFR1 promueve la adhesión intercelular.<sup>42,43</sup>



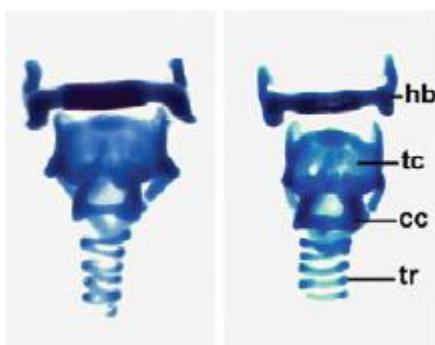
**Figura 6. FGFR1**

Fuente: NCBI Gene

Se ha propuesto que este gen puede contribuir de forma importante al desarrollo del fenotipo craneofacial característico que aparece en pacientes con SWH con deleciones teloméricas de pequeño tamaño que incluyen el locus del FGFR1, pero no a la región crítica del SWH (WHSCR).<sup>44</sup>

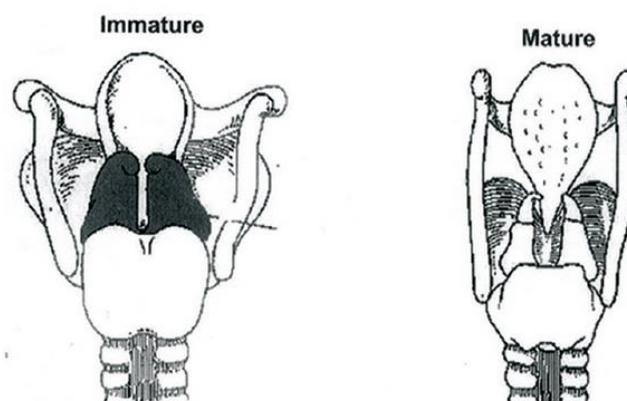
Esto se debe a que el gen en ratones se expresa, de forma predominante, en tejidos esqueléticos (especialmente importante en los primordios del maxilar, mandíbula) y en el cartílago de la tráquea y nariz en estadios tardíos del desarrollo.<sup>45,46</sup>

En estos animales se puede observar un hioides de pequeño tamaño, a menudo osificado de forma incompleta. También se pueden ver unos cartílagos tiroideos y cricoides de tamaño significativamente reducido (Fig. 8).<sup>47</sup>



**Figura 8. Laringe.** Los ratones FGFR1 -/- (derecha) muestran osificación incompleta del hioides e hipoplasia de los cartílagos laríngeos. Fuente: Catela C, Bilbao-Cortes D et al. Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfr1 null mice. Disease Models & Mechanisms 2, 283-294 (2009)

La paciente "A" fue sometida a una nasofibroscofia para descartar un posible componente anatómico o funcional que estuviera interfiriendo con un correcto desarrollo del habla. En dicha exploración se objetivó que la paciente presentaba un buen cierre del velo del paladar, una buena motilidad de cuerdas vocales y un buen funcionamiento del diafragma. Como hallazgos anatómicos cabe destacar la presencia de una laringe muy poco desarrollada, equivalente a una edad biológica de 2 años (Figura 9), siendo la edad cronológica de la paciente es de 8 años. Además, presentaba hipertrofia adenoidea.



**Figura 9. Madurez laríngea.** Laringe madura (derecha) e inmadura (izquierda). Fuente: The Pediatric Larynx (p. 29), by R. Eavery in The Larynx: A Multidisciplinary Approach, by M. Fried, 1996, St. Louis, MO: Mosby. Copyright 1996 by Elsevier. Reprinted with permission.

El hallazgo de una laringe poco desarrollada en la paciente "A" se corresponde con las alteraciones observadas en ratones FGFR1 -/-.

Existe en la literatura otro caso de un paciente, "E" con una deleción en 4p16.3 distal a las regiones críticas del SWH. Se trata de un paciente cuya única alteración craneofacial es la presencia de nariz prominente y acortamiento del filtrum.

Genotípicamente, el segmento deleciónado contiene 7 genes OMIM: DGKQ, SLC26A1, IDUA, FGFR1, RNF212, SPON2 y CTBP1. La ausencia de otras alteraciones craneofaciales sugieren un papel crítico de deleciones

adicionales en el aumento de la expresividad de la haploinsuficiencia de FGFR1.<sup>48</sup>

El paciente "E" presenta un trastorno del habla, habiendo recibido ayuda logopédica desde los 3 años. A los 13 años presentaba un retraso psicomotor cuantificado como leve. Sin embargo, padecía un profundo trastorno del habla.<sup>48</sup>

Al igual que nuestro paciente "B", "E" es muy informativo, con una deleción de solo 287 kb de extensión. Fenotípicamente la alteración del lenguaje de "E" es muy similar a la de nuestra paciente a estudio, "A", lo cual sugiere que ambos poseen el mismo gen delecionado.

Proponemos que la deleción en heterocigosis de FGFR1 provoca una alteración anatómica que limita el desarrollo del habla en pacientes con SWH parcial, buen desarrollo psicomotor y elevada intención comunicativa.

La alteración anatómica provocada por la deleción de FGFR1 consiste fundamentalmente en un retraso madurativo del aparato fonatorio. Dicho retraso madurativo se comporta como un factor limitante que impide una buena adquisición del habla.

Los estudios realizados en animales<sup>47</sup> y los hallazgos en la nasofibroscopia de nuestra paciente "A" respaldan nuestra hipótesis. También lo hace la desproporción entre la leve disfunción psicomotora de "A" y "E" con respecto a la gravedad de su trastorno del habla.

### *Informe logopédico*

La Escuela de Logopedia de la Universidad de Gimbernat se muestra de acuerdo con colaborar con nosotros.

Se realiza un estudio logopédico exhaustivo de forma coordinada en el que se encuentran alteraciones susceptibles de mejorar mediante

un programa de intervención personalizada. De este modo, se implementa un Programa docente asistencial (*PRODA*).

A continuación, exponemos los hallazgos de la exploración de la paciente "A", el plan de tratamiento y las recomendaciones a la familia.

### **Datos personales:**

NOMBRE: I.C.I.

FECHA DE NACIMIENTO: 20-02-2008

EDAD: 8 años.

DIRECCIÓN: Santander, Cantabria

FECHA DE VALORACIÓN: 25-abril-2016

### **Datos de interés de la anamnesis**

La familia de ICI acude al Programa Docente Asistencial de la Escuela Universitaria Gimbernat-Cantabria (adscrita a la UC) con el interés de saber si su hija podrá adquirir una comunicación funcional, dadas las características del perfil que presenta.

Durante la entrevista inicial informa que, a los tres días de nacer, se comienza a sospechar el diagnóstico de Síndrome de Wolf, debido al fenotipo del bebé. Dato que finalmente se confirma.

Como alteraciones asociadas al síndrome aparece retraso del crecimiento, discapacidad intelectual y crisis epilépticas, que según refiere la madre "están controladas". Presenta paladar ojival, catarros y otitis que han ido disminuyendo con el tiempo. Además, presenta un patrón de hipersensibilidad ante el contacto físico que actualmente tolera mejor.

En cuanto a la alimentación, presenta rechazo a los sólidos, tiene grandes dificultades en la masticación y deglución. Aunque en este

momento acude al logopeda donde realizan un tratamiento miofuncional a partir del cual, se observan resultados positivos.

Se percibe dificultad en la motricidad fina por falta de fuerza y déficit en la ejecución de la pinza.

Muestra una gran intención comunicativa e interés por participar de diferentes situaciones sociales siendo además capaz de hacerse entender en los entornos familiares haciendo uso de frases aprendidas y comunicación no verbal. El lenguaje expresivo que utiliza es escaso y se limita a su centro de intereses.

### **Pruebas realizadas en la evaluación**

Se ha realizado una valoración logopédica durante tres sesiones, principalmente a nivel del lenguaje expresivo y comprensivo y de la motricidad orofacial. Para ello se hizo observación conductual y se han adaptado partes de las pruebas estandarizadas de evaluación:

- Registro Fonológico Inducido.
- CELF.

#### **1-Elementos del aprendizaje:**

##### **1.1. Atención visual y auditiva**

Existe un buen nivel de atención, sobre todo en tareas de su interés, observando que ésta disminuye en tareas que requieren mayor esfuerzo y mayor nivel de comprensión.

Al mismo tiempo, dirige y mantiene la mirada al interlocutor y mantiene la atención sostenida durante la actividad, presentando, además, atención conjunta (atiende a dos personas y un objeto a la vez).

##### **1.3. Imitación**

Su capacidad de imitación es destacable ya que es inmediata y la utiliza como recurso en numerosos contextos. Repite gestos y

onomatopeyas imitando el modelo, sin embargo, en las palabras de más de dos elementos, reduce el patrón silábico (produciendo las últimas sílabas o aproximaciones) y en las frases reduce el patrón de las palabras (diciendo las últimas palabras de la oración).

La imitación puede ser una habilidad muy positiva que le permita participar con éxito de situaciones sociales, compensando las dificultades en comprensión.

La presencia de la capacidad de imitación de ICI es un hecho muy beneficioso para el posterior desarrollo del lenguaje, ya sea oral, gestual o ambos.

#### **1.4. Discriminación visual/auditiva**

Se observa una posible dificultad para percibir y discriminar objetos que se encuentran a cierta distancia (buscar cajas de colores) o bien que son de pequeño tamaño (teclas del ordenador). Además, cuando se le exponen gran cantidad de estímulos visuales, es capaz de identificar y percibir visualmente estímulos que se encuentran en el campo de visión central, ignorando los situados a la visión periférica (Imágenes del Registro Fonológico Inducido).

#### **1.5. Memoria visual/auditiva**

**Memoria Operativa:** Tiene buena capacidad para recordar la dinámica de un juego de estructura repetitiva, sin necesitar anticipación una vez lo ha comprendido.

**Memoria a Largo Plazo:** Presenta buena memoria para recordar experiencias vividas en semanas anteriores relacionando el contexto con las personas presentes y las actividades que se llevaron a cabo (*P. Ej.: Sabe que va a ver los bebés cuando viene al PRODA*).

#### **2- Prerrequisitos del lenguaje:**

##### **2.1. Funciones orales no verbales**

### Praxias

ICI es capaz de protruir ligeramente la lengua, de llevarla a los lados, de abrir y cerrar la boca, sonreír y dar besos. Todo ello lo realiza manteniendo la lengua ancha. Además, vibra los labios con la lengua entre ellos, pero no consigue subir y bajar la lengua e hinchar las mejillas.

### Habla

En las palabras de uso más frecuente para ella, su inteligibilidad es completa tanto en el entorno inmediato (familia) como en entornos desconocidos (PRODA).

En cambio, en palabras y frases más largas o de menor frecuencia de uso, su inteligibilidad se ve más afectada.

### Prosodia

En sus relaciones interpersonales, se aprecian las emociones sin dificultad, haciendo uso de una entonación muy marcada para mostrar cuando está conforme o no con algo, (/Bebes/, /No/), cuando le gusta o no algo, etc. Es capaz de adaptar el tono y el volumen de voz a los diferentes contextos, consiguiendo con ello favorecer la inteligibilidad de su expresión, aunque no llega a realizar frases de más de dos elementos.

## **3. Expresión verbal:**

### **3.1. Análisis morfosintáctico**

En cuanto a la expresión, principalmente realiza producciones compuestas por un solo elemento, aunque también es capaz de realizar frases de dos y tres elementos. Suelen producirse en conversación espontánea, o en su entorno familiar

para expresar peticiones o necesidades básicas. (“hola bebé”, “ahí el bebé”, “quiero agua mamá”). Es capaz de concordar esos los elementos en género y número.

Efectúa frases enunciativas e imperativas tanto afirmativas como negativas, cabe destacar que las frases imperativas las realiza aumentando el tono de voz y con una prosodia adaptada al contexto.

### **3.2. Fonética y fonología**

ICI es capaz de producir los siguientes fonemas de forma aislada: oclusivas sordas /p/-/t/-/k/, oclusivas sonoras /b/-/d/-/g/, fricativa sorda /f/, africada /ch/, nasales sordas /n/-/m/ y laterales /l/. Tiene adquiridas todas las vocales.

Cuando se trata de estructuras más complejas (silabas, palabras) utiliza diferentes estrategias con el fin de simplificar los sonidos de las palabras que intenta producir.

En ocasiones se han recogido palabras que contienen fonemas como: /j/, /ñ/ y una aproximación a /rr/ en una ocasión.

Cabe destacar el caso del fonema /s/ que si presenta en sílabas directas (CV) (Ej.: /si/) pero no en inversas (VC) (Ej.: /etá/ por está) ni al final de la palabra (/do/ por dos).

Por lo tanto, podemos concluir que su repertorio fonético es amplio, aunque en la actualidad se encuentra restringido a producciones escasas.

### **3.3. Léxico-semántica**

Observamos que la capacidad de evocación está comprometida ante tareas dirigidas en las se le solicita que

denomine palabras de uso frecuente, precisa un largo tiempo de respuesta, se mantiene en silencio y finalmente accede a la palabra o bien por imitación, es decir, una vez que se le da el *modelo* ella lo repite reduciendo el patrón silábico a la sílaba final de la palabra, o bien con ayuda verbal (dándole las sílabas iniciales de la misma).

En cuanto al léxico funcional, en espontáneo utiliza especialmente palabras de contenido (sustantivos), los más comunes son palabras que pertenecen a sus centros de interés. Produce también algunos verbos, con frecuencia en presente. En definitiva, el nivel de adecuación del léxico a los contextos es correcto.

En la interacción espontánea aparecen palabras signadas, con signos naturales que el entorno familiar comprende y refuerza (dormir, ok). Hay que mencionar que realiza estos apoyos gestuales con muy buena precisión y agilidad, considerándose por tanto un recurso comunicativo eficaz y funcional. Además, la familia comenta que evoca vocabulario basado en repeticiones silábicas para denominar objetos familiares y la familia integra el uso de esa palabra (/cucu/columpios; /lala/ abuela; /su/ dormir).

Sabe diferenciar los campos semánticos si se le da la orden de "coge..." pero no los evoca ni los define. Comprende las situaciones y, una vez que tiene el objeto en la mano, sabe cómo utilizarlo.

### 3.6. Pragmática

ICI muestra un gran interés e intención comunicativa con cualquier interlocutor y en cualquier contexto.

No le cuesta incluirse en grupos de personas de diferentes edades, siendo capaz de sumarse a la actividad con éxito, sobre todo si ésta le interesa. Se ha observado que su participación se basa en imitar al resto del grupo, muchas veces sin comprender la consigna del juego, se limita a jugar como el resto. Sin embargo, el resultado es que participa como los demás. Se muestra muy alegre en la interacción, llegando a aparecer estereotipias (pataleo, palmadas, saltos) cuando está muy contenta.

Utiliza comunicación verbal y no verbal para hacerse entender y según refiere la familia, en los entornos familiares, todo el mundo la entiende. Aunque el padre apunta "en casa se los damos todo" para expresar que el nivel de exigencia no es muy alto.

Su tendencia es incluirse en grupos de niños algo más mayores o adultos, a los que poder imitar.

Según los datos recogidos la paciente sólo expresa espontáneamente órdenes o prohibiciones, en las actividades dirigidas no lo hace, pero sí por imitación. En casa sí tiene adquiridas algunas frases (/Mamá alto no;/ Mamá dame leche/). Es capaz de regular la atención, se muestra cómoda e interacciona sin problema con las terapeutas, es muy sociable.

Es eficaz en la comunicación a través del lenguaje verbal y no verbal, devuelve los turnos de palabra correctamente dirigiendo la mirada a todos los interlocutores, aunque no se observa que inicie conversaciones. Mantiene la atención centrada durante mucho tiempo, responde a la que se le pregunta con afirmaciones y negaciones (Si, no, vale, claro).

#### **4. Compresión:**

##### **4.1. Compresión simbólica**

La comprensión de gestos es igual a su expresión con los mismos. Conoce algunos gestos que utiliza para complementar el habla o como sustitución de determinadas palabras (comer, rojo...).

##### **4.2. Compresión verbal**

ICI dispone de un mayor léxico receptivo que expresivo, es decir, conoce y comprende muchas más palabras de las que en después produce o expresa.

##### **4.3. Compresión de oraciones**

Comprende oraciones sencillas tanto imperativas como enunciativas. Además, comprende las preguntas que se le hacen tanto cerradas (respuesta: si/no) como abiertas, siempre que sea clara y concisa.

En relación a la comprensión de textos como relatos o pequeñas historias, se aprecia buena comprensión, en general, del mensaje global, pero, en ocasiones, puede llegar a perder parte de la información ya sea por que incluya palabras desconocidas, porque no entienda la formulación de la frase, por falta de atención.

##### **4.4. Compresión de órdenes**

Las órdenes sencillas y, en ocasiones, las semicomplejas las comprende siempre que conozca todo el vocabulario que contiene esa orden. Sin embargo, cuando las órdenes son complejas o son varias órdenes sin relación entre ellas, presenta dificultad para comprenderlas y, por tanto, para ejecutarlas.

#### **Recomendaciones:**

##### **Plan de tratamiento: Objetivos y funcionalidad**

Tomando como base los datos anteriormente expuestos, se ha realizado un Plan de Tratamiento directamente enfocado a la intervención de ICI tanto de forma directa (en el PRODA) como indirecta (pautas para la familia).

Los objetivos principales que trabajaremos durante lo que resta de curso tomarán como base la imitación para la consecución de logros posteriores.

1. Como ya se ha explicado previamente, ICI presenta muy buena capacidad de imitación, copia y reproduce en un tiempo de respuesta inmediato todo lo que ve o escucha. Se trata sin duda de una vía de aprendizaje esencial de modelos nuevos de lenguaje.
2. Además, otro de los objetivos fundamentales que planteamos es dar funcionalidad a todo el lenguaje que tiene adquirido, no solo lenguaje verbal sino también gestual, entonación, onomatopeyas, etc. y darle uso en las situaciones sociales o personales de la vida diaria. Ampliar los recursos comunicativos ya existentes a otros contextos y estimular la formulación de peticiones, demandas, etc. emitiendo enunciados al menos de dos elementos.

Para llevar a cabo estos objetivos se decide basar toda la intervención en una metodología similar a la aplicada en anteriores sesiones: sesiones centradas en los intereses y motivación de ICI para crear un clima propicio y beneficioso que de oportunidades de aprendizaje y uso del lenguaje de una forma lúdica y no formal.

## Pautas a la familia

Partiendo de los resultados obtenidos en la evaluación lo principal es felicitar a la familia por la labor y el tesón demostrado con la intervención con su hija ICI. Es destacable lo mucho que se estimula y se trabajan los aspectos relacionados con la motricidad orofacial y la alimentación.

Será importante observar y reforzar los avances que se vayan consiguiendo, por pequeños que parezcan, como se han hecho hasta el momento, esto hará que la evolución sea exponencial y mejorará aún más el vínculo familiar.

Algunas de las pautas que se ofrecen desde el PRODA son las siguientes:

- Seguir utilizando la imitación y la participación social como motivación y vía de consecución de los avances en su comunicación.
- Como se ha comentado previamente en las citas, las conductas desadaptadas que, en ocasiones, presenta ICI aparecen con más frecuencia con la familia por lo que será importante identificar la intención que tienen y buscar formas más adecuadas de comunicar sus deseos o intereses.
- Estimular el juego. Buscar un momento en el que sentarse con ICI y crear un ambiente propicio para el juego. Es posible que las primeras veces el juego deba dirigirlo un adulto (padre o madre), en estos momentos, a pesar de ser dirigidos, trataremos de dejar a ICI que tome algunas decisiones de cómo continuar jugando (que escoja con qué juguetes, que escoja en un momento determinado cómo continuar jugando...). Más adelante, ICI comenzará paulatinamente a tomar la

iniciativa en el juego y a no necesitar que le guíen.

- Continuar con el tratamiento orofacial.

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista genético, el síndrome de Wolf-Hirschhorn es un síndrome de genes contiguos en el que el grado de afectación cognitiva en cada paciente varía dependiendo del tamaño de la deleción.<sup>3</sup>

Esta afectación es grave en todos los pacientes cuya deleción comprende un material genético superior a 25 Mb, según la muestra de pacientes analizada por el grupo de Zollino et al.<sup>5</sup> El daño neurológico que presentan estos pacientes es tan significativo que es difícil establecer el papel de cada uno de los genes perdidos, es decir, que se encuentran en haploinsuficiencia.

Tratándose de un síndrome con graves trastornos del desarrollo, algunos pacientes con pérdidas menores de lo habitual y fenotipos más atenuados, permiten desde un punto de vista teórico aproximarnos a determinar el papel que tienen diferentes genes de forma individual.

Gracias a la información del cariotipo molecular o CGH-array de diferentes niños afectados por el SWH y diferente pérdida de material genético, hemos podido generar, mediante un ejercicio de disección genética, la hipótesis de que la pérdida del gen FGFR1 puede ser determinante en el desarrollo laríngeo. Una deficiencia de dosis o haploinsuficiencia debida a la deleción que contiene este gen, se manifestaría por una deficiencia en la capacidad de hablar debida fundamentalmente un retraso en la maduración de la laringe y trastornos en la movilidad de la lengua.

Nuestra hipótesis se ve confirmada por la visualización por nasofibroscofia en la

paciente "A" de una laringe con escaso desarrollo biológico en relación a su edad cronológica y por el hallazgo durante la evaluación logopédica de una dificultad para la elevación y descenso de la lengua. También por estudios previos en modelos animales del papel de FGFR1 en el desarrollo de la laringe y por descripciones fenotípicas de pacientes con delección de este gen en la literatura.

De nuestras observaciones se deriva que en los pacientes con SWH, buen desarrollo cognitivo e intención comunicativa, la incapacidad de desarrollar adecuadamente el habla está relacionada con un componente anatómico y funcional del desarrollo del aparato fonatorio.

A partir de estas premisas es posible desarrollar estrategias de intervención específicas. Por un lado, debemos considerar que el tiempo de maduración laríngea que permite un adecuado desarrollo del habla puede ser diferente en niños con haploinsuficiencia de este gen, y por otro lado es posible que sea necesario diseñar estrategias específicas que favorezcan la maduración del aparato fonatorio.

La presencia de una laringe y aparato fonatorio íntegros, junto a una elevada intención comunicativa y un aceptable desarrollo cognitivo, implica que muy probablemente la paciente "A" logrará desarrollar el habla si somos capaces de mantener un adecuado estímulo de desarrollo.

El estudio que planteamos, basado en el papel que puede jugar la haploinsuficiencia de nuestro gen candidato en la inmadurez laríngea en ausencia de defectos estructurales, nos ha permitido orientar a los logopedas en cuanto a las áreas a las que dedicar mayor tiempo y esfuerzo, permitiendo dirigir y rentabilizar la intervención terapéutica.

El trabajo ha supuesto un gran estímulo para la familia, que ha visto cómo se abre una nueva puerta para mejorar la calidad de vida de la

paciente cuando creían que se habían agotado todas las vías. También para los terapeutas, que ahora tienen una nueva base y objetivos sobre los que trabajar. El hecho de haber iniciado en la paciente "A" una intervención logopédica personalizada supone un precedente importante que permitirá a otros niños en una situación similar beneficiarse de un programa asistencial, además de una gran ayuda para los familiares de estos niños, que a menudo tienen una limitada disponibilidad de recursos asistenciales.

Por otro lado, nos proporciona un buen motivo para implicar a diversos servicios, además de la Pediatría, en el manejo de estos pacientes. La colaboración con el servicio de ORL supone una oportunidad para el intercambio de información con el derivado enriquecimiento mutuo en cuanto al conocimiento en este campo, especialmente del papel de FGFR1 en el desarrollo de la laringe. Todo ello que repercute de forma directa en un beneficio para los pacientes con SWH, que van a ver mejorada la calidad asistencial.

Consideramos que el diseño de una estrategia de intervención específica basada en un estudio multidisciplinar que considere aspectos relevantes desde el punto de vista genético, de desarrollo, estructural y funcional, puede favorecer un buen resultado final en pacientes con SWH.

Finalmente, este trabajo abre nuevas líneas de trabajo como las que proponemos:

- Describir de forma más exhaustiva el papel del gen candidato en el desarrollo de las diversas estructuras del área ORL en humanos.
- Estudiar los niveles de expresión de FGFR1 en pacientes con SWH y diferentes capacidades comunicativas y del habla.
- Estudiar posibles mutaciones o defectos de expresión del gen FGFR1 en pacientes con

fenotipo compatible con SWH sin diagnóstico molecular.

- Cuantificar posibles modificaciones en la expresión del gen como resultado de intervenciones terapéuticas.
- Desarrollar modelos animales en los cuáles poder correlacionar la expresión del gen en diversas estructuras, principalmente la laringe y los posibles cambios ligados a la intervención.

## CONCLUSIONES

- El grado de afectación del lenguaje en diferentes pacientes con SWH varía dependiendo del tamaño de la deleción causante del síndrome en cada uno de ellos.

- Entre los genes candidatos a participar en el desarrollo de la laringe se encuentra el gen FGFR1.
- La deleción que incluye FGFR1 asocia una inmadurez significativa de la laringe en el caso estudiado, sin otros defectos estructurales significativos.
- La valoración funcional logopédica indica una alteración en la movilidad de la lengua, articulación del lenguaje y emisión de sonidos.
- El diseño de una estrategia de intervención específica basada en un estudio multidisciplinar puede favorecer un buen resultado final en pacientes con SWH.

---

## AGRADECIMIENTOS

*Me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a la familia de ICI, por hacer posible la realización de este Trabajo de Fin de Grado.*

*También me gustaría agradecer a la Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn su disponibilidad y fácil acceso a toda la información necesaria.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estabrooks LL, Rao KW, Driscoll DA, et al. Preliminary phenotypic map of chromosome 4p16 based on 4p deletions *Am J Med Genet*, 1995, 57:581–586
2. Battaglia A, Carey JC, South ST. 2015. Wolf–Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 169C:216–223
3. Marshall AT. Impact of chromosome 4p- syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2010 Jul;41(3):265-76. doi: 10.1044/0161-1461(2009/08-0098). Epub 2010 Apr 26
4. Maas NMC, Van Buggenhout G Et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf- Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridization. *J Med Genet* 2008; 45:71-80 doi:10.1136/jmg.2007.052910
5. Zollino M, Murdolo M, Marangi G et al. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):257-69. doi: 10.1002/ajmg.c.30190
6. Battaglia, A., Filippi, T., Carey, J. C. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am. J. Med. Genet. (Semin. Med. Genet.)* 148C: 246-251, 2008
7. Blanco-Lago R, Málaga I, García- Peñas JJ, García-Ron A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 27 pacientes: características epidemiológicas y clínicas. Situación actual de los pacientes y opinión de sus cuidadores respecto al proceso diagnóstico. *Rev Neurol* 2013; 57: 49-56
8. Maas NMC, Van Buggenhout G Et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf- Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridization. *J Med Genet* 2008; 45:71-80 doi:10.1136/jmg.2007.052910
9. Zollino M, Murdolo M, Marangi G et al. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):257-69. doi: 10.1002/ajmg.c.30190.
10. Strachan Tom; Read Andrew. *Human Molecular Genetics* (4th ed.). New York: Garland Science. pp. 427–428.

11. Ingrid Stec, Tracy J. Wright et al. WHSC1, a 90 kb SET domain-containing gene, expressed in early development and homologous to a Drosophila dysmorphia gene maps in the Wolf–Hirschhorn syndrome critical region and is fused to IgH in t(4;14) multiple myeloma. *Human Molecular Genetics*, 1998, Vol. 7, No. 7, 1071–1082.
12. Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M et al. Mapping the Wolf–Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *Am J Hum Genet*, 2003, 72:590–597.
13. Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. 2005. The etiology of Wolf–Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 21:188–195.
14. Rodríguez L, Zollino M, Climent S et al. The new Wolf–Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): A description of a second case. *Am J Med Genet A*, 2005, 136:175–178.
15. Kerzendorfer C, Hannes F, Colnaghi R Et al. Characterizing the functional consequences of NELF-A (WHSC2) and SLBP identifies novel cellular phenotypes in Wolf–Hirschhorn syndrome. *Hum Mol Genet* 21:2181–2193.
16. Narita T, Yung TMC, Yamamoto J, Tsuboi H et al. Nelf interacts with CBC and participates in 3' end processing of replication-dependent histone mRNA. *Mol Cell*, 2007, 26:349–365.
17. Nowikovsky K, Froschauer EM, et al. The LETM1/YOL027 Gene Family Encodes a Factor of the Mitochondrial K<sub>p</sub> Homeostasis with a Potential Role in the Wolf–Hirschhorn Syndrome. *J Biol Chem*, 2004, 279:30307–30315.
18. Kuum M, Veksler V, Liiv J Et al. Endoplasmic reticulum potassium-hydrogen exchanger and small conductance calcium-activated potassium channel activities are essential for ER calcium uptake in neurons and cardiomyocytes. *J Cell Sci*, 2012, 125:625–633.
19. Bayindir B, Piazza E, et al. Dravet phenotype in a subject with a der(4) t(4;8)(p16.3;p23.3) without the involvement of the LETM1 gene. *Eur J Med Genet*, 2013, 56:551–555.
20. Andersen EF, Carey JC, Earl D Let al. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf–Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2013, 22:464–470.
21. Engbers H, van der Smagt JJ, et al. Wolf–Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16. 3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17:129–132.

22. Catela C, Bilbao-Cortes D et al. Multiple congenital malformations of Wolf–Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfr1 null mice. *Dis Model Mech*, 2009, 2:283–294.
23. Hammond P, Hannes F, Suttie M, et al. Fine- grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf–Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20:33–40.
24. Zollino M, Orteschi D, et al. Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf–Hirschhorn syndrome-associated seizures disorder. *Epilepsia*, 2014, 55:849–857.
25. Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Sabolich V, Palcevska S, Angelkova N. Phenotypic Variations in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2014;17(1):23-30. doi:10.2478/bjmg-2014-0021.
26. Definitions of communication disorders and variations. Ad Hoc Committee on Service Delivery in the Schools. American Speech-Language-Hearing Association. *ASHA Suppl* 1993; 35:40.
27. Carter J, Musher K. Etiology of speech and language disorders in children In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 19, 2016.)
28. Borsel JV, De Grande S, Van Buggenhout G, Fryns JP. Speech and language in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case-study. *Journal of Communication Disorders* 37 (2004) 21–33
29. Bernthal JE, Bankson NW. *Articulation and Phonological Disorders*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ 1993. p.179.
30. Owens RE, Metz DE, Haas A. *Introduction to Communication Disorders*, Allyn and Bacon, Needham Heights, MA 2000. p.257.
31. Boone DR, McFarlane SC. *The Voice and Voice Therapy*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ 1994. p.62.
32. Sifakis S, Manolakosn E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, et al. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Molecular Cytogenetics* 2012; 5: 12
33. Battaglia A, South S, Carey J. Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; Apr 19. [Epub ahead of print].
34. Weiss M, Hermsen M, Meijer G, Van Grieken N, Baak J, Kuipers E, Van Diest P (1999) Comparative genomic hybridization. *Molecular Pathology* 52:243-251.

35. Wraith JE, Jones S. Mucopolysaccharidosis type I. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:102-6. Review. PubMed PMID: 25345091.
36. Leroy JG. Disorders of lysosomal enzymes: clinical phenotypes. In: Royce PM, Steinman B, eds. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects.* 2 ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2003
37. Mohammadi M, Olsen SK, Goetz R. A protein canyon in the FGF-FGF receptor dimer selects from an à la carte menu of heparan sulfate motifs. *Curr Opin Struct Biol* 2005; 15:506–516. [PubMed:16154740]
38. Wiedemann M, Trueb B. Characterization of a novel protein (FGFRL1) from human cartilage related to FGF receptors. *Genomics* 2000;69: 275–279. [PubMed: 11031111]
39. Kim I, Moon S, Yu K, Kim U, Koh GY. A novel fibroblast growth factor receptor-5 preferentially expressed in the pancreas. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1518:152–156. [PubMed: 11267671]
40. Wiedemann M, Trueb B. The mouse *Fgfr1* gene coding for a novel FGF receptor-like protein. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1520:247–250. [PubMed: 11566361]
41. Sleeman M, Fraser J, McDonald M, Yuan S, White D, Grandison P, Kumble K, Watson JD, Murison JG. Identification of a new fibroblast growth factor receptor, FGFR5. *Gene* 2001;271: 171–182. [PubMed: 11418238]
42. Rieckmann T, Kotevic I, Trueb B. The cell surface receptor FGFRL1 forms constitutive dimers that promote cell adhesion. *Exp Cell Res* 2008; 314:1071–1081. [PubMed: 18061161]
43. LopezJimenez N, Gerber SD, Popovici V et al. Examination of *FGFRL1* as a candidate gene for diaphragmatic defects at chromosome 4p16.3 shows that *Fgfr1* null mice have reduced expression of *Tpm3*, sarcomere genes and *Lrtm1* in the diaphragm. *Hum Genet.* 2010 March; 127(3): 325–336. doi:10.1007/s00439-009-0777-8.
44. Engbers, H., van der Smagt, J. J., van't Slot, R., Vermeesch, J. R., Hochstenbach, R. and Poot, M. Wolf-Hirschhorn syndrome facial dysmorphic features in a patient with a terminal 4p16.3 deletion telomeric to the WHSCR and WHSCR 2 regions. *Eur. J. Hum. Genet* (2009). 17, 129-132
45. Trueb, B. and Taeschler, S. Expression of FGFRL1, a novel fibroblast growth factor receptor, during embryonic development. *Int. J. Mol. Med* (2006). 17, 617-620.
46. Trueb, B., Zhuang, L., Taeschler, S. and Wiedemann, M. Characterization of FGFRL1, a novel fibroblast growth factor (FGF) receptor preferentially expressed in skeletal tissues. *J. Biol. Chem* (2003). 278, 33857-33865.

47. Catela C, Bilbao-Cortes D, Slonimsky E, et al. Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in *Fgfr1* null mice. *Disease Models & Mechanisms* 2, 283-294 (2009) doi:10.1242/dmm.002287
48. Matoso E, Ramos F, Ferrão J, et al. Interstitial 287 kb deletion of 4p16.3 including *FGFRL1* gene associated with language impairment and overgrowth. *Molecular Cytogenetics* 2014, 7:87
49. Fisch GS, Grossfeld P, Falk R, Battaglia A, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C: 417-26.
50. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJ, Tarleton J, Simensen R, et al. Developmental trajectories in syndromes with intellectual disability, with a focus on Wolf- Hirschhorn and its cognitive-behavioral profile. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012; 117: 167-79.