

MP Rivera Moya*, A Fernández Alonso*,
N Rodríguez Criado**, I Mesian Pérez**

* Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

** Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Correspondencia:

Idir Mesian Pérez

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Avda. Menéndez Pelayo, 65

28009. Madrid

Idir.mesian@salud.madrid.org

Caso Clínico

Microdelección 1q21.1 y psicosis. A propósito de un caso

<https://doi.org/10.31766/revpsij.v35n4a7>

A case report of 1q21.1 microdeletion and psychosis

RESUMEN

La microdelección 1q21.1 no constituye por sí misma un síndrome clínico reconocible, ya que algunas personas con la delección no presentan hallazgos clínicos y otras tienen repercusiones variables. Sin embargo, se han descrito alteraciones relacionadas con la ausencia de los genes localizados en dicho fragmento. Entre estas características se incluyen microcefalia, rasgos faciales dismórficos, alteraciones oculares, defectos cardíacos, anomalías genitourinarias, malformaciones esqueléticas, convulsiones, retraso en el neurodesarrollo, dificultades en el aprendizaje y discapacidad intelectual leve. En cuanto a patologías psiquiátricas, hay mayor incidencia de trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, trastornos del sueño y esquizofrenia.

Presentamos el caso clínico de una paciente portadora de microdelección 1q21.1 hospitalizada en una Unidad de Psiquiatría del Niño y el Adolescente por sintomatología delirante y alucinaciones.

Palabras clave: microdelección 1q21.1, neurodesarrollo, psicosis, esquizofrenia.

ABSTRACT

The 1q21.1 microdeletion does not cause a typical clinical syndrome, since some people with the deletion do

not show clinical findings and others have different manifestations. However, alterations related to the absence of localized genes in that fragment have been described. These characteristics include microcephaly, dysmorphic facial features, ocular alterations, heart diseases, genitourinary anomalies, skeletal malformations, seizures, neurodevelopmental disorders, learning disabilities and mild intellectual disability. About psychiatric pathologies, there is a higher incidence of autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety and mood disorders, sleep disorders and schizophrenia.

We report a clinical case of a female patient with the 1q21.1 microdeletion admitted in a Child and Adolescent Psychiatry Unit with delusional symptoms and hallucinations.

Key words: 1q21.2 microdeletion, neurodevelopment, psychosis, schizophrenia.

INTRODUCCIÓN

Una microdelección es una alteración genética infrecuente caracterizada por la ausencia de un pequeño segmento cromosómico que abarca a múltiples genes. Las microdelecciones 1q21.1 se diagnostican muy infrecuentemente en población general en personas a las que se les realiza un estudio cromosómico o genético.

Hay dos tamaños en la microdelección 1q21.1. En las delecciones de clase 1, el trozo de ADN que falta incluye

nueve genes, mientras que en las deleciones de clase 2, el ADN que falta incluye veinticinco genes conocidos. El fenotipo que el individuo presenta se ve alterado debido a la falta de ese fragmento. Aun así, existe gran variabilidad individual. Los individuos con una microdelección pueden ser sujetos sin síntomas o bien pueden presentar diferentes patologías: enfermedades somáticas, problemas del neurodesarrollo, del aprendizaje, del comportamiento y enfermedades psiquiátricas.

Más específicamente, las personas con esta alteración genética presentan microcefalia en el 50% de los casos por la ausencia del gen HYD1N, responsable también de la presencia en el 30% de los casos de retraso en el desarrollo, dificultades en el aprendizaje y discapacidad intelectual leve. También pueden presentar rasgos faciales ligeramente dismórficos, con protuberancia frontal, ojos hundidos, pliegues epicánticos, puente nasal prominente o con punta bulbosa, filtrum largo y paladar muy arqueado.

Por otra parte, se observan anomalías oculares en el 33% de los individuos por ausencia del gen GJA8. Este gen determina la síntesis de la proteína conexina 50, responsable de la transparencia del cristalino, por lo que su falta contribuye a la aparición de varios tipos de cataratas y otros defectos oculares.

Las convulsiones (crisis tónico-clónicas o crisis de ausencia en su mayoría) se observan en aproximadamente el 16% de los casos y a menudo comienzan durante el primer año de vida.

Otras alteraciones somáticas que presentan son defectos cardíacos congénitos (por ausencia del gen GJA5), alteraciones genitourinarias (por ausencia del gen CHD1L) o malformaciones esqueléticas.

En cuanto a patologías psiquiátricas, directamente en relación con las alteraciones en el neurodesarrollo, existen datos de una mayor incidencia de trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, trastornos del sueño y psicosis. Se ha observado que la esquizofrenia es más común entre personas con una microdelección en 1q21.1 que en la población general; la ausencia del gen GJA8 se ha asociado con esta patología y se han identificado microdeleciones 1q21.1 distales entre el 0,2% y el 0,6% de las personas diagnosticadas. Es también posible que la microcefalia esté relacionada con la incidencia de esquizofrenia, pero la conexión aún no está clara.

Se expone el siguiente caso clínico por la particularidad y poca frecuencia del cuadro con el objetivo de describir las características que presenta una paciente con una microdelección 1q21.1 y sintomatología psicótica, así como su abordaje, tratamiento y evolución.

CASO CLÍNICO

Se trata de una adolescente de 15 años que ingresa en una Unidad de Psiquiatría del Niño y el Adolescente tras ser trasladada al Servicio de Urgencias del mismo hospital por un episodio de desorientación, nerviosismo, desorganización conductual, discurso incoherente y alucinaciones auditivas.

Antecedentes personales:

En cuanto a sus antecedentes somáticos, no presenta alergias medicamentosas conocidas ni consumo de tóxicos. Su calendario vacunal está acorde a la edad. Es alérgica al cromo y tiene diagnóstico de dermatitis atópica. Es portadora de la microdelección 1q21.1, por la cual tiene seguimiento en múltiples especialidades médicas; entre las más relevantes, inicia seguimiento a los dos años con neurología por crisis epilépticas de petit mal y de ausencia y, posteriormente, mioclónico-astáticas, en tratamiento con valproato y lamotrigina hasta los cinco años, cuando se retira el tratamiento, sin haber presentado nuevas crisis. Fue también diagnosticada de escoliosis a los once años, en tratamiento con corsé hasta los catorce, precisando de intervención quirúrgica a esa edad. Padece de miopía.

En cuanto a los antecedentes en salud mental, tiene un primer contacto puntual a los catorce años en consultas de psicología en circuito privado por dificultades en la relación con iguales. Con quince años, inicia seguimiento en consultas de psiquiatría al presentar sintomatología psicótica. Pautaron tratamiento con mala evolución a pesar de tratamiento con paliperidona y risperidona y necesidad de hospitalización.

Antecedentes familiares:

Su padre padeció corea minor a los trece años y ha iniciado varias psicoterapias que no ha finalizado por diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo. Los padres no relatan otros antecedentes de interés. No se han realizado pruebas genéticas a los familiares de primer grado.

Historia del desarrollo y estructura familiar:

Embarazo gemelar controlado, sin incidencias. La pa-

ciente fue la primera en nacer por parto eutócico a término, sin embargo, su hermano precisó de cesárea. No hubo signos de sufrimiento fetal, mientras que su hermano sí necesitó incubadora, aunque sin repercusiones posteriores. El peso al nacer fue de 2360 gramos. La lactancia fue mixta hasta los cuatro meses, sin problemas posteriores en la introducción de alimentos. Presentó dificultad para conciliar el sueño en la infancia. La deambulación se inició a los dos años. Existió un retraso en la adquisición del lenguaje, no iniciándose hasta pasados los dos años, sin necesidad de logopeda. El control de esfínteres se produjo a los cuatro años. La crianza fue compartida materna y paterna. Acudió a la guardería desde el año y medio, con dificultades en la adaptación escolar debido al retraso madurativo presentado. Repitió tercero de educación infantil con cinco años y tuvo adaptación curricular durante toda la etapa de educación primaria. Con el paso a educación secundaria no ha necesitado de adaptación y ha finalizado tercero de educación secundaria con un rendimiento académico adecuado. Según informes del centro académico, a los trece años presentaba una capacidad intelectual media, mientras que en un informe previo a los nueve años se recogía un CI total de 74, un perfil atencional bajo, problemas en el aprendizaje y las habilidades sociales y retraso madurativo. A nivel social tiene escasas relaciones con iguales y no ha tenido parejas estables conocidas. Realiza actividades extraescolares de música y natación. Presentó la menarquia a los trece años, con ciclos irregulares desde entonces. Actualmente vive con sus padres y su hermano mellizo. Su madre, de 56 años, trabaja como profesora. Su padre, de 66 años, esta prejubilado desde los 59 años. Existen buenas relaciones intrafamiliares.

Historia de la enfermedad actual:

Los padres relatan que un año atrás, a sus catorce años, la paciente comenzó a verbalizar que “oía de más”, comentario al que no le dieron importancia a pesar de la reiteración de esta queja. Refieren que el cambio a la educación secundaria fue complicado para ella, ya que nunca ha tenido grupo de amigos, se encuentra aislada socialmente, dice haber sufrido una situación de acoso escolar mediante comentarios hirientes para ella y han aumentado las exigencias académicas, siéndole difícil mantener el rendimiento al que solía estar acostumbrada. En los últimos meses de colegio antes del verano comenzó a comentar que sus compañeros, cuando estaban reunidos en

grupo, se ponían a hablar sobre ella, afirmando que oía como le decían “esa está loca, es lesbiana, es puta”. Su actitud de suspicacia permaneció tras finalizar las clases, poniéndose a vigilar por la ventana de su cuarto para ver si la gente por la calle rumoreaba de ella como sentía que habían hecho sus compañeros. Igualmente, cuando iba por la calle en ocasiones se quedaba mirando a algún transeúnte con la convicción de que se fijaban demasiado en ella, provocando todo ello una tendencia al aislamiento. En este contexto comenzó a verbalizar escuchar voces descalificadoras e insultantes en su cabeza que le hacen los mismos comentarios que creía oír por parte de sus compañeros y a quienes acaba contestando pidiendo que desaparezcan. Estas conversaciones con las voces que escucha se convirtieron en algo habitual en el domicilio, provocando la preocupación de sus padres junto con una acentuación de la situación de aislamiento y una problemática de insomnio global que comenzó a presentar durante un viaje que hizo a la playa con toda la familia y que persistió a su regreso al domicilio habitual. La paciente afirma que toda esta situación le ha generado gran angustia, con imposibilidad para conciliar el sueño y deterioro evidente en su funcionamiento global.

A la vuelta del viaje a la playa inició seguimiento en consultas de psiquiatría y se inició tratamiento farmacológico con risperidona y, posteriormente, paliperidona, apareciendo efectos secundarios extrapiramidales graves que obligaron a la retirada de la medicación. La imposibilidad de un adecuado control ambulatorio, así como el agravamiento sintomatológico presentado, con la adición a los síntomas ya descritos de una desorganización del pensamiento y el lenguaje y una desorganización conductual llevaron a los padres a acudir al Servicio de Urgencias del hospital, desde donde la paciente acaba ingresando en la Unidad de Psiquiatría del Niño y el Adolescente.

Exploración psicopatológica:

Consciente y orientada globalmente. Abordable y colaboradora. Lenguaje espontáneo y fluido. Discurso desorganizado, reiterativo y perseverante. Impresiona de dificultades cognitivas leves. Angustia psicótica. No se aprecia semiología afectiva mayor. Autorreferencialidad. Ideación delirante de perjuicio, interpretaciones delirantes, todas en base a que la gente rumorea de ella y se reúne para insultarla. Alucinaciones auditivas con repercusión emocional y conductual. Soliloquios. No risas inmotivadas ni bloqueos del pensamiento. Desor-

ganización conductual. No ideación ni planificación suicida. No auto ni heteroagresividad. Apetito conservado. Insomnio global. Nula conciencia de enfermedad. Juicio de realidad mermado.

Pruebas complementarias:

Hemograma y bioquímica general sin alteraciones relevantes, con hormonas tiroideas en rango normal. Prueba de embarazo negativa. Tóxicos en orina únicamente positivos para benzodiazepinas. Pruebas de neuroimagen y electroencefalograma sin hallazgos relevantes. Electrocardiograma sin alteraciones significativas. Se realizan interconsultas a Medicina del adolescente y Genética para valoración somática y orientación a la paciente y a los padres.

Evolución:

Desde el inicio del ingreso la paciente se mostró adaptada y adecuada a las normas de la planta, aunque con dificultades iniciales durante las entrevistas por la desorganización en su discurso, influido por la clara sintomatología psicótica presente. Desde las primeras entrevistas se evidenció semiología productiva con alucinaciones auditivas, ideación delirante de referencia y de perjuicio en torno a la posibilidad de que los compañeros del colegio estén hablando constantemente de ella para humillarla e interpretaciones delirantes ante cualquier sonido o ruido que escuchaba y del que asumía que eran murmullos de gente que estaba hablando de ella. Describía una situación previa de acoso escolar en el que algunos compañeros de clase le hacían comentarios hirientes y que suponían una angustia importante para ella. Sintomatológicamente presentaba también soliloquios que justificaba al intentar responder a las voces con el objetivo de que cesaran. Negaba otro tipo de ideación delirante y no se objetivaron otros síntomas psicóticos.

A nivel farmacológico, ante los efectos secundarios causados por los tratamientos con risperidona y paliperidona, se inició tratamiento con aripiprazol sin problemas graves de tolerancia, aunque sí preciso de biperideno por la presencia de síntomas extrapiramidales en forma de temblor distal de manos.

Tras una mejoría inicial parcial con disminución de la desorganización conductual y del pensamiento, se favoreció la integración de la paciente en las actividades propias de la sala y en los espacios comunes, sin presentar

en ningún momento problemas de manejo, manteniendo correctas relaciones con los compañeros y con el personal sanitario.

Con la remisión progresiva de la clínica psicótica, la paciente fue capaz de realizar crítica de algunas de las ideas previamente manifestadas, entendiendo las mismas como síntomas de su enfermedad, aunque impresionando también de persistir cierta minimización de la misma, con una conciencia parcial de enfermedad, aunque mejor que la presentada al inicio del ingreso. No obstante, persistieron, aunque en menor intensidad y con menor frecuencia, las alucinaciones auditivas. En este sentido, fue capaz de identificar las voces también como un síntoma más, pero mantuvo soliloquios con ellas porque sentía que así era capaz de controlar mejor su presencia. A lo largo del ingreso se acaba regulando también el sueño, siendo este otro foco que se trabaja con ella como parte indispensable de sus cuidados futuros.

Se trabaja con la paciente y la familia las características del episodio psicótico, la conciencia de enfermedad y la probable relación del episodio actual con su condición genética de base. Ante la mejoría clínica, constatada también por los padres, se logra reincorporar a la paciente a su entorno habitual, con un retorno al domicilio y a sus actividades habituales sin que presente reagudización de la sintomatología productiva ni desorganización conductual y regulado el ciclo del sueño.

Juicio diagnóstico:

Trastorno esquizofreniforme (F20.8), según criterios diagnósticos de la clasificación CIE-10.

Tratamiento:

Se instauró tratamiento farmacológico con aripiprazol 20mg/día, clorazepato dipotásico 5mg/día y biperideno 4mg/día y se integró grupos psicoterapéuticos abiertos durante la hospitalización. Igualmente, se trabajaron elementos psicoeducativos con ella y con la familia. De cara al alta, se coordinó con los recursos ambulatorios la necesidad de un dispositivo de Hospital de Día.

DISCUSIÓN

Debido a la gran variedad de manifestaciones descritas en la microdelección 1q21.1, que abarca desde individuos asintomáticos a pluripatología severa, es necesario realizar un abordaje multidisciplinar de estos pacientes

en los que se incluyan tanto las valoraciones por diversos médicos especialistas como las pruebas complementarias para confirmar o descartar la afectación de los órganos o sistemas que pueden verse alterados debido a dicha alteración cromosómica.

En este caso, la paciente había acudido durante su infancia a consultas de pediatría, endocrinología, cardiología, oftalmología, traumatología y neurología, en las cuales se había realizado un correcto despistaje de sintomatología asociada con dicha microdelección y se habían tratado y seguido las enfermedades presentadas según lo requerido en cada caso.

Durante su desarrollo madurativo surgieron dificultades debido al retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo y problemas en la adaptación al entorno escolar por las que fue necesario aplicar medidas adicionales para lograr los objetivos acordes a su edad, siendo finalmente capaz de conseguirlo, pero persistiendo dificultades en las relaciones sociales con iguales. Es en torno a este contexto donde aparecieron síntomas compatibles con un episodio psicótico, para el cual hay que considerar tanto la propia vulnerabilidad biológica de la paciente como la situación de múltiples estresores vivenciados (acoso escolar, aislamiento social y aumento de las exigencias académicas, fundamentalmente).

En el abordaje inicial del cuadro presentado tan importante fue objetivar y tratar la clínica psicótica como realizar un despistaje multiorgánico de otras patologías debido a la condición genética de la paciente, pudiendo descartar en ese momento una afectación somática aguda. En lo que respecta al tratamiento de la psicosis, durante el ingreso se combinó el tratamiento farmacológico con el psicoterapéutico y se aportó consejo genético en consulta especializada tanto a la paciente como a sus padres. Debido a las complicaciones farmacológicas surgidas con anterioridad, se combinó la dosis mínima eficaz de neuroléptico con intervenciones psicológicas destinadas al reconocimiento de los síntomas, la formación de una narrativa propia del episodio vivido y la adquisición una mayor conciencia de enfermedad. La paciente se mostró implicada en el tratamiento en todo momento y, pese a persistir alucinaciones auditivas de menor intensidad, tuvo una patente mejoría clínica a la que también contribuyó la buena adherencia terapéutica de la paciente y el trabajo y compromiso realizado por parte de sus padres.

CONCLUSIONES

La microdelección 1q21.1 es una alteración cromosómica infrecuente en la cual se ven afectados multitud de genes, lo que puede traducirse en una amplia variedad de alteraciones fenotípicas.

Hay pocos casos descritos en los que los pacientes afectos presenten síntomas psicóticos, a pesar de lo cual sí que se encuentra una relación directa entre la microdelección y el aumento del riesgo de psicosis. Por este motivo, es importante conocer las diversas manifestaciones clínicas y asociaciones con otras patologías para poder ofrecer un correcto abordaje multidisciplinar que incluya a las diferentes especialidades para descartar afectación a otros niveles.

De la misma manera, en caso de iniciarse el cuadro con alguno de los síntomas somáticos descritos con anterioridad, se debería tener en cuenta que en su evolución pueden aparecer problemas en el neurodesarrollo y trastorno mental grave, teniendo por tanto que hacer énfasis en el seguimiento estrecho de estos pacientes para facilitar un diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mefford HC et al. Recurrent Rearrangements of Chromosome 1q21.1 and Variable Pediatric Phenotypes. *N Engl J Med* 2008; 359 (16): 1685–1699.
2. Haldeman-Englert CR, Jewett T. 1q21.1 Recurrent Microdeletion. *GeneReviews* [Internet]. Last Update: November 12, 2015.
3. Busè M, Cuttaia HC, Palazzo D, Mazara MV, Lauricella SA, Malacarne M, Pierluigi M, Cavani S, Piccione M. Expanding the phenotype of reciprocal 1q21.1 deletions and duplications: a case series. *Ital J Pediatr* 2017; 43 (1): 61.
4. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008; 455 (7210): 237-41.
5. Rees E, Walters JT, Georgieva L et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry* 2014; 204 (2): 108-14.
6. Stefansson H et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008; 455 (7210): 232-6.