

Síndrome de multiplicación Xp11.22-p11.23 en una paciente con esteatosis hepática. A propósito de un caso clínico

Dres Jorge Hernández-Navas,¹ Valentina Ochoa-Castellanos,² Luis Dulcey-Sarmiento,³ Jaime Gómez-Ayala,⁴ Valentina Hernández-Navas,⁵ Juan Sebastián Therán Leon⁶

¹ Doctor en medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Facultad de fonoaudiología académica, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ Especialista en medicina interna, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

⁴ Especialista en medicina interna, profesor agregado de clínica. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

⁵ Facultad de medicina. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁶ Especialista en medicina familiar, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Introducción. El síndrome de duplicación Xp11.22-p11.23, descrito en 2009 por Giorda et al., se caracteriza por discapacidad intelectual, retraso en el habla y anomalías en el electroencefalograma. **Objetivos.** Destacar un hallazgo inusual en pacientes con este síndrome y su importancia para el conocimiento médico. **Caso clínico.** Paciente femenina, adulta joven, con antecedente de cromosomopatías, que acude a consulta cardiovascular. Se detecta esteatosis hepática, un hallazgo raro

en esta condición y con escasa evidencia en la literatura, además de hiperdislipidemia mixta. **Discusión.** Las duplicaciones en Xp11.22-p11.23 pueden afectar el metabolismo de lípidos y carbohidratos a través de alteraciones en genes clave, promoviendo la acumulación de grasa en el hígado y contribuyendo a la esteatosis hepática. **Conclusiones.** Comprender los mecanismos metabólicos en el síndrome de duplicación Xp11.22-p11.23 es fundamental para desarrollar estrategias de manejo y tratamiento que aborden tanto las manifestaciones genéticas como sus efectos metabólicos en los pacientes afectados.

Palabras claves. Esteatosis hepática, cromosomopatías, genética, autismo, discapacidad intelectual.

Xp11.22-p11.23 Multiplication Syndrome in a Patient with Hepatic Steatosis. A Clinical Case Report

Summary

Introduction. Xp11.22-p11.23 duplication syndrome, described in 2009 by Giorda et al., is cha-

Correspondencia: Dr. Jorge Andrés Hernández-Navas
Correo electrónico: jorgeandreshernandez2017@gmail.com

racterized by intellectual disability, speech delay, and electroencephalogram abnormalities. **Objectives.** To highlight an unusual finding in patients with this syndrome and its significance for medical knowledge. **Clinical Case.** A young adult female patient with a history of chromosomopathies abnormalities who attended a cardiovascular consultation. Hepatic steatosis was identified, a rare finding in this condition and with little evidence in the literature, in addition to mixed hyperdyslipidemia. **Discussion.** Duplications in Xp11.22-p11.23 may affect lipid and carbohydrate metabolism through alterations in key gene, promoting fat accumulation in the liver and contributing to hepatic steatosis. **Conclusions.** Understanding the metabolic mechanisms in Xp11.22-p11.23 duplication syndrome is critical for developing management and treatment strategies that address both the genetic manifestations and their metabolic effects in affected patients.

Keywords. Hepatic steatosis, chromosomopathies, genetics, autism, intellectual disability.

Introducción

El síndrome de duplicación Xp11.22-p11.23 fue descrito en 2009 por Giorda *et al.* Se caracteriza por presentar discapacidad a nivel intelectual, retraso en el habla y anomalías en el electroencefalograma. Al pasar los años las características de este síndrome fueron confirmadas por diferentes autores. Los individuos con esta enfermedad comparten múltiples factores, como la discapacidad intelectual moderada a severa, el inicio temprano de la pubertad, anomalías en los pies, deterioro del lenguaje, conductas autistas y convulsiones. En este síndrome la duplicación puede resultar en una variedad de manifestaciones clínicas, que van desde problemas neurológicos y retraso en el desarrollo hasta características dismórficas y trastornos metabólicos. La identificación y el diagnóstico de este síndrome es complejo, requiriendo análisis genéticos detallados. Comprender las implicaciones clínicas y el manejo adecuado de los pacientes con duplicación Xp11.2-p11.23 es fundamental para mejorar su calidad de vida y ofrecer un

manejo personalizado. Este síndrome ilustra la importancia de la genética en la medicina moderna y los desafíos que presenta en términos médico-diagnósticos y terapéuticos.¹

La esteatosis hepática, conocida como hígado graso, es una condición caracterizada por el acúmulo de grasa excesiva a nivel hepático. Esta afección puede ser inducida por diversos factores, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina, consumo excesivo de alcohol y múltiples trastornos metabólicos. La esteatosis hepática puede progresar a condiciones más graves como esteatohepatitis, fibrosis hepática y cirrosis, afectando significativamente la función hepática. Recientemente se ha identificado una relación entre el síndrome de duplicación Xp11.2-p11.23 y la esteatosis hepática. Los genes duplicados en la región Xp11.2-p11.23 incluyen aquellos que regulan el metabolismo de lípidos y carbohidratos, lo que puede predisponer a los individuos con este síndrome a la génesis de grasa a nivel hepático. Diversos estudios han demostrado que dicha duplicación genética puede alterar la homeostasis metabólica, promoviendo el depósito de lípidos hepáticos y contribuyendo al desarrollo de esteatosis hepática en estos pacientes.²⁻⁶

Caso clínico

Una paciente femenina de 20 años, residente en Santander, Bucaramanga, Colombia, con antecedentes de autismo en la niñez, incontinencia urinaria, discapacidad intelectual moderada y síndrome de multiplicación Xp11.22-p11.23 acudió a la consulta externa para realizar un control cardiovascular.

Al examen físico la paciente se encontraba en aceptables condiciones generales, alerta, orientada, con puntaje Glasgow 15/15, sin déficit neurológico, sensibilidad y fuerza muscular conservada, pares craneales sin focalización. Hemodinámicamente estable, presentaba un índice de masa corporal (30.30) categorizada como obesidad grado 1. Al examen físico llamaban la atención los signos de acantosis nigricans, reflejo de la resistencia a la insulina producto del desorden metabólico en el paciente. Ambulatoriamente se le realizó una ecografía de abdomen total con reporte de estructura

heterogénea compatible con esteatohepatitis severa, un diagnóstico poco común en los pacientes con esta microduplicación cromosómica. A su vez el reporte de paraclínicos mostró colesterol total fuera de metas (243 mg/dl) y triglicéridos fuera de metas (409 mg/dl).

Imagen 1. Presencia de micrognatia e hipertelorismo.



Discusión de resultados

Regulación genética del metabolismo de los lípidos.

La región Xp11.2-p11.23 del cromosoma X contiene genes fundamentales que regulan el metabolismo lipídico, influyendo directamente en procesos como la síntesis, el transporte y la oxidación de los ácidos grasos. En condiciones fisiológicas normales, el equilibrio entre la lipogénesis (síntesis de grasas) y la lipólisis (degradación de grasas) está finamente regulado por una serie de proteínas y enzimas. Sin embargo, las duplicaciones en esta región

pueden desencadenar una sobreexpresión de proteínas que favorecen la lipogénesis y una disminución de las que participan en la lipólisis. Este desajuste puede alterar el equilibrio entre estos procesos, resultando en una acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos y, por consiguiente, en el desarrollo de esteatosis hepática. Este fenómeno se debe a una incapacidad del hígado para metabolizar los ácidos grasos de manera eficiente, lo que lleva a una alteración en la homeostasis lipídica y puede manifestarse clínicamente como una acumulación de grasa en el hígado.^{5,6}

Esteatosis hepática y esteatohepatitis

La acumulación de lípidos en el hígado no solo genera un trastorno metabólico, sino que también promueve un ambiente inflamatorio. La esteatosis hepática, caracterizada por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, puede inducir inflamación, originando el cuadro clínico de esteatohepatitis. La inflamación resultante es consecuencia de la sobrecarga de ácidos grasos libres y sus productos metabólicos, los cuales son tóxicos para los hepatocitos. Esta condición no solo afecta la funcionalidad hepática, sino que también favorece el daño celular crónico, que puede evolucionar a fibrosis hepática e incluso cirrosis si no se trata adecuadamente. El hecho de que pacientes con duplicaciones en la región Xp11.2-p11.23 puedan presentar esteatosis hepática resalta la importancia de estudiar las interacciones entre las alteraciones genéticas y los procesos metabólicos en condiciones tan complejas.^{7,8}

Metabolismo de los carbohidratos y resistencia a la insulina

Los genes localizados en la región Xp11.2-p11.23 también están involucrados en la regulación del metabolismo de los carbohidratos, particularmente en la sensibilidad a la insulina. En este caso, la paciente presenta signos clínicos de resistencia a la insulina, un trastorno metabólico comúnmente relacionado con alteraciones en los procesos genéticos que modulan la acción de la insulina. La insulina es una hormona clave para la regulación de la glucosa en sangre y juega un papel crucial en la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo. Cuando los re-

ceptores de insulina en las células son menos sensibles, la capacidad del organismo para metabolizar la glucosa se ve comprometida, lo que provoca un aumento en los niveles de glucosa en sangre y una mayor conversión de glucosa en ácidos grasos. Estos ácidos grasos se almacenan principalmente en el hígado, contribuyendo de manera directa al desarrollo de esteatosis hepática.⁹

Interrelación entre los desórdenes lipídicos y la resistencia a la insulina

La relación entre la disfunción en el metabolismo de los lípidos y la resistencia a la insulina es bidireccional. La acumulación excesiva de ácidos grasos en el hígado y los tejidos periféricos puede inducir resistencia a la insulina, creando un círculo vicioso en el que la resistencia a la insulina facilita la acumulación de grasa en el hígado, y la sobrecarga de grasa en los hepatocitos contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina. Este círculo vicioso aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, lo que subraya la importancia de un manejo temprano y efectivo de las alteraciones lipídicas y la insulina en los pacientes con síndromes genéticos como el síndrome de duplicación Xp11.2-p11.23.¹⁰

Implicaciones clínicas y perspectivas terapéuticas

El tratamiento y manejo de la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina en los pacientes con duplicaciones en la región Xp11.2-p11.23 deben enfocarse en estrategias que modulen tanto los desórdenes lipídicos como la regulación de la glucosa. Se recomienda la implementación de cambios en el estilo de vida, como mantener una dieta balanceada y realizar ejercicio físico, junto con intervenciones farmacológicas dirigidas a mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir los niveles de lípidos en sangre. En este contexto los inhibidores de la PCSK9, los fármacos para la diabetes tipo 2 como los inhibidores de SGLT2 o los fármacos que actúan sobre el metabolismo lipídico podrían ser opciones terapéuticas efectivas. Es crucial un enfoque multidisciplinario para la atención de estos pacientes, incluyendo su seguimiento regular con especialistas en endocrinología, hepatología y genética.¹¹⁻¹²

Conclusión

La paciente con síndrome de duplicación cromosómica en la región Xp11.2-p11.23 presenta alteraciones metabólicas complejas que afectan tanto el metabolismo de los lípidos como el de los carbohidratos. La acumulación de lípidos en el hígado, manifestada como esteatosis hepática, y la presencia de resistencia a la insulina son manifestaciones de una disfunción metabólica asociada a la duplicación genética en esta región. Estos trastornos se encuentran interrelacionados, ya que la resistencia a la insulina no solo altera el metabolismo de la glucosa, sino que también favorece la acumulación de ácidos grasos en el hígado, contribuyendo al desarrollo de esteatosis hepática y aumentando el riesgo de progresión a esteatohepatitis y fibrosis hepática.

El conocimiento de la relación entre las alteraciones genéticas en el cromosoma X y su impacto sobre el metabolismo lipídico y glucídico es crucial para el manejo adecuado de esta patología rara. Los tratamientos deben ser multidisciplinarios, dirigidos a mejorar la sensibilidad a la insulina y a regular la acumulación de lípidos en el hígado. Además, es fundamental implementar un enfoque terapéutico integral que incluya cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos que modulen tanto la resistencia a la insulina como la homeostasis lipídica. Este enfoque no solo optimiza la calidad de vida del paciente, sino que también previene complicaciones graves como la fibrosis hepática, la cirrosis y las enfermedades cardiovasculares, comunes en los pacientes que presentan trastornos metabólicos crónicos.

El seguimiento regular de estos pacientes, con una evaluación constante de los parámetros metabólicos, es esencial para detectar tempranamente cualquier deterioro en la función hepática o el desarrollo de complicaciones asociadas. En resumen, el manejo adecuado de estos pacientes requiere de un enfoque personalizado, considerando las alteraciones genéticas y metabólicas que presentan, con el fin de optimizar su salud a largo plazo.

Nota del editor. El editor responsable por la publicación del presente trabajo es Jorge Hernández.

Contribución de autores. Jorge Hernández-Navas: Autor principal, responsable de la concepción, redacción y revisión del manuscrito. Valentina Ochoa-Castellanos: Colaboró en la recopilación de datos y revisión del manuscrito. Luis Dulcey-Sarmiento: Contribuyó a la discusión y análisis de los datos. Jaime Gómez-Ayala: Participó en la supervisión clínica y revisión del manuscrito. Valentina Hernández-Navas: Contribuyó a la revisión de la literatura y revisión final. Juan Sebastián Therán León: Validó los resultados clínicos y revisó el manuscrito.

Responsabilidades éticas. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores firmaron carta de compromiso, confidencialidad y cumplimiento de actividades en el proyecto de investigación. Los autores declaran que en este manuscrito no se incluyen datos de pacientes.

Financiación. Esta investigación no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Arican P, Cavusoglu D, Gencpinar P, Ozyilmaz B, Ozdemir TR, Dundar NO. A De Novo Xp11.23 Duplication in a Girl with a Severe Phenotype: Expanding the Clinical Spectrum. *J Pediatr Genet* [Internet]. 2018 Jun [cited 2024 Jul 28]; 7 (2): 74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707408/>
- Czakó M, Till Á, Zima J, Zsigmond A, Szabó A, Maász A, *et al.* Xp11.2 Duplication in Females: Unique Features of a Rare Copy Number Variation. *Front Genet* [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2024 Jul 29]; 12:635458. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936165/>
- Zhang F, Gu W, Hurles ME, Lupski JR. Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 Jul 29]; 10: 451-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19715442/>
- Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Mar 7 [cited 2024 Jul 29]; 144 (5): 350-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520476/>
- Mendoza-Ferreira N, Coutelier M, Janzen E, Hosseini-barkooie S, Löhr H, Schneider S, *et al.* Biallelic CHP1 mutation causes human autosomal recessive ataxia by impairing NHE1 function. *Neurol Genet* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Jul 29]; 4 (1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379881/>
- Cetin EG, Demir N, Sen I. The Relationship between Insulin Resistance and Liver Damage in non-alcoholic Fatty Liver Patients. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 29]; 54 (4): 411. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33364879/>
- Sánchez S, Juárez U, Domínguez J, Molina B, Barrientos R, Martínez-Hernández A, *et al.* Frequent copy number variants in a cohort of Mexican-Mestizo individuals. *Mol Cytogenet* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 28]; 16 (1): 1-14. Available from: <https://molecularcytogenetics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13039-022-00631-z>
- Delaby E. Dissection de l'architecture génétique de l'autisme par analyse des variations du nombre de copies de gènes. [cited 2024 Jul 28]; Available from: <https://theses.hal.science/tel-01086685>
- Síndrome de microduplicación 7q11.23 [Internet]. [cited 2024 Jul 28]. Available from: <https://rare-diseases.info.nih.gov/espanol/13383/sindrome-de-microduplicacion-7q1123>
- Broli M, Bisulli F, Mastrangelo M, Fontana E, Fiocchi I, Zucca C, *et al.* Definition of the neurological phenotype associated with dup (X) (p11.22-p11.23). *Epileptic Disord* [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Jul 28]; 13 (3): 240-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21926047/>
- Síndrome de duplicación 7q11.23 - Stanford Medicine Children's Health [Internet]. [cited 2024 Jul 28]. Available from: <https://www.stanfordchildrens.org/es/services/cardiovascular-connctive-tissue/7q1123-duplication-syndrome.html>
- Mudassir BU, Alotaibi MA, Kizilbash N, Alruwaili D, Alruwaili A, Alenezi M, *et al.* Genome-wide CNV analysis uncovers novel pathogenic regions in cohort of five multiplex families with neurodevelopmental disorders. *Heliyon* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Jul 28]; 9 (9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37810058/>