

## TAOK1: variante *de novo* asociada a dismorfia craneofacial, talla baja y retraso en el desarrollo motor

Fátima Pareja Marín, Carla Miró Vicedo, Pascual Escrivá Tomás

Publicado en Internet:  
10-septiembre-2025

Fátima Pareja Marín:  
[pareja\\_fat@gva.es](mailto:pareja_fat@gva.es)

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante. España.

### Resumen

#### Palabras clave:

- Enfermedades raras
- Retraso del desarrollo
  - Secuenciación del exoma
  - Trastornos del desarrollo infantil

Los avances en la secuenciación genética están permitiendo la detección de anomalías cromosómicas relacionadas con el neurodesarrollo. El gen *TAOK1*, situado en el cromosoma 17, participa en la síntesis de quinasas, que intervienen en múltiples procesos celulares y se relacionarían con los procesos de migración neuronal. Variantes de reciente descripción en el gen *TAOK1* se relacionan con alteraciones en el desarrollo psicomotor, con o sin alteración intelectual y con o sin alteraciones del comportamiento. Otras variantes se han asociado a rasgos dismórficos, microcefalia, hipotonía, dificultades iniciales para la alimentación y retraso del crecimiento. Se presenta un caso con una variante *de novo* en el gen *TAOK1*, asociada a macrocefalia, dismorfia facial, talla baja y retraso motor.

### Abstract

#### Key words:

- Developmental delay disorder
- Exome sequencing
  - Failure to thrive
  - Rares diseases

Widespread use of exome sequencing is leading to the knowledge of chromosomal anomalies related to neurodevelopmental disorders. The *TAOK1* gene in chromosome 17 is involved in kinase synthesis, which play a role in many cellular processes and are known to take part in neural migration. Recently reported variants of *TAOK1* are associated with psychomotor disorders, with or without intellectual disability and behavioral disorders. Other variants have been associated with dysmorphic features, microcephaly, hypotonia, feeding difficulties and growth retardation. We present one case with a *de novo* variant in *TAOK1* associated with macrocephaly, facial dysmorphia, short stature and motor developmental delay.

## INTRODUCCIÓN

Los avances en la secuenciación genética están permitiendo la detección de anomalías cromosómicas relacionadas con el neurodesarrollo. El gen *TAOK1*, situado en el cromosoma 17, participa en la síntesis de quinasas, que intervienen en múltiples procesos celulares y se relacionarían con los procesos de migración neuronal. Las variantes del gen *TAOK1*, descritas recientemente, se han asociado a trastornos del desarrollo psicomotor, que

pueden presentarse con o sin discapacidad intelectual y con o sin alteraciones del comportamiento. Además, algunas de estas variantes se han vinculado a rasgos dismórficos, microcefalia, hipotonía, dificultades iniciales para la alimentación y retraso del crecimiento.

## CASO CLÍNICO

Paciente de dos meses y medio de vida, de sexo femenino, en la que se objetivaban rasgos dismórficos

**Cómo citar este artículo:** Pareja Marín F, Miró Vicedo C, Escrivá Tomás P. *TAOK1: variante *de novo* asociada a dismorfia craneofacial, talla baja y retraso en el desarrollo motor*. Rev Pediatr Aten Primaria. 2025;27:287-90. <https://doi.org/10.60147/cb8f68e7>

presentes desde el nacimiento. Se trata de una primera gestación de una madre sana. Se realizó amniocentesis tras la detección de un pliegue nucal aumentado, con cariotipo y *array* cromosómico de resultado normal.

El parto de inicio espontáneo fue a las 36 semanas y 5 días de edad gestacional y su finalización por cesárea debido a presentación podálica. Nació sin precisar reanimación. Presentó la siguiente somatometría (percentiles Intergrowth-21st): peso de 2890 g (p64), talla de 44 cm (p4) y perímetro craneal de 35 cm (p97). Precisó ingreso por distrés respiratorio transitorio, llamando la atención la implantación baja de los pabellones auriculares junto con macrocefalia relativa y braquidactilia. Su cribado neonatal no presentó alteraciones.

Se inició el estudio ante la macrocefalia relativa, plagiocefalia, frente prominente, raíz nasal ancha, nariz bulbosa, *filtrum* prominente, hipertelorismo leve y braquidactilia leve (**Figura 1**). Paralelamente, se había iniciado estudio por

acondroplasia o hipocondroplasia que había resultado negativo. La talla progresaba por <p3, mientras que el perímetro craneal estaba entre p85-97. Se solicitó un estudio *array* que resultó ser negativo. A los 10 meses de vida, presentaba dificultades para la sedestación. Al año de vida, ausencia de gateo, no deambulación autónoma y desarrollo del lenguaje normal para la edad. Presentaba persistencia de rasgos dismórficos con frente prominente, nariz bulbosa, *filtrum* marcado, orejas rotadas de implantación baja, macrocefalia relativa y talla en p3 (**Figura 2**). Ante los hallazgos descritos, se solicitó secuenciación del exoma, cuyo resultado se describe a continuación. A los 19 y 21 meses siguió sin deambulación autónoma, haciendo manifiesta cierta hipotonía global y talla en p3. A los 22 meses inició deambulación espontánea. En el estudio de secuenciación se detectó una variante patogénica del gen TAOK1. El estudio de ambos padres para el gen TAOK1 resultó ser normal.

**Figura 1.** Metacarpo estrecho. 5.º metacarpiano normal



**Figura 2.** Megacefalia relativa, *filtrum* amplio, nariz bulbosa



## DISCUSIÓN

El gen *TAOK1* está implicado en la migración y función neuronal, y sus variantes se han asociado con alteraciones del neurodesarrollo.

Se han descrito fenotipos recurrentes entre los pacientes portadores de variantes en *TAOK1*, como macrocefalia, talla baja, rasgos dismórficos faciales (frente prominente, nariz bulbosa, orejas de implantación baja), hipotonía, dificultades en la alimentación y retraso del crecimiento. Algunos de los casos asocian distintos grados de discapacidad intelectual y ocasionalmente se han relacionado con autismo.

La mayoría de las variantes reportadas son de aparición *de novo*, como es nuestro caso, aunque también se han documentado casos con herencia parental, incluso en el contexto prenatal<sup>1</sup>.

La primera asociación fenotípica se describió en 2016<sup>2</sup>. En publicaciones posteriores se demostró que las variantes de pérdida de función encontradas en *TAOK1* son una causa adicional de trastornos del neurodesarrollo y que estos pacientes son similares fenotípicamente<sup>3,4</sup>.

La variante detectada en nuestro caso es la c.888del; p.(Thr297Glnfs\*5). Consiste en una delección de un nucleótido, localizada en el exón 11 de 20 del gen *TAOK1* (transcrito NM\_020791.4) que genera el cambio de aminoácido treonina a glutamina en la posición 297 de la cadena polipeptídica, más un cambio en la pauta de lectura que provoca la aparición de un codón de parada prematuro 4 posiciones después del sitio de iniciación. Este cambio generaría una proteína truncada de 300 aminoácidos, en lugar de los 1001 aminoácidos que presenta la proteína normal.

La variante presente en nuestra paciente genera una proteína de menor expresión que lo normal, lo

cual se traduce en el fenotipo con macrocefalia, talla baja, plagiocefalia, nariz bulbosa y *filtrum* prominente. No se evidencia pliegue antimongolídeo, ni cortedad del quinto dedo de las manos, descritos en otras variantes. En el área del neurodesarrollo, presenta afectación del desarrollo motor principalmente, sin apenas interferencia en el desarrollo del lenguaje, ni en las habilidades motoras finas ni de la relación social.

La resonancia magnética cerebral no ha sido realizada en nuestro caso, habida cuenta de la escasa especificidad de los hallazgos que se describen en la literatura<sup>1-3</sup>. Actualmente nuestra paciente se encuentra en seguimiento multidisciplinar, persistiendo macrocefalia, rasgos descritos, leve hipotonía, talla baja, con escasa repercusión intelectual.

## CONCLUSIONES

Dado el avance de las técnicas genéticas, esta patología evidencia la necesidad de comenzar los estudios genéticos con el exoma, que a la larga ahorra la necesidad de otras pruebas complementarias<sup>5</sup>. Presentamos este caso con el objetivo de contribuir a la ampliación de la casuística existente y favorecer futuras correlaciones entre el genotipo y las anomalías fenotípicas observadas.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

Contribución de los autores: guion, supervisión de la redacción, traducción (FPM), recopilación de la bibliografía, asistentes de redacción y corrección (CMV y PET).

Los autores han remitido un formulario de consentimiento de los padres/tutores para publicar información de su hijo/a.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yu L, Yang C, Shang N, Ding H, Zhu J, Zhu Y, et al. Paternal De Novo Variant of TAOK1 in a Fetus With Structural Brain Abnormalities. *Front Genet*. 2022;13:836853. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.836853>
2. Xie B, Fan X, Lei Y, Chen R, Wang J, Fu C, et al. A novel *de novo* microdeletion at 17q11.2 adjacent to NF1 gene associated with developmental delay, short stature, microcephaly and dysmorphic features. *Mol Cytogenet*. 2016;9:41. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0251-y>
3. Dulovic-Mahlow M, Trinh J, Kandaswamy KK, Braathen GJ, Di Donato N, Rahikkala E, et al. De Novo Variants in TAOK1 Cause Neurodevelopmental Disorders. *Am J Hum Genet*. 2019;105(1):213-220. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.05.005>
4. Van Woerden GM, Bos M, De Konink C, Distel B, Avagliano Trezza R, Shur NE, et al. TAOK1 is associated with neurodevelopmental disorder and essential for neuronal maturation and cortical development. *Hum Mutat*. 2021;42(4):445-59. <https://doi.org/10.1002/humu.24176>
5. Hunter JM, Massingham LJ, Manickam K, Bartholomew D, Williamson RK, Schwabed JL, et al. Inherited and *de novo* variants extend the etiology of TAOK1-associated neurodevelopmental disorder. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2022;8(2):a006180. <https://doi.org/10.1101/mcs.a006180>