

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Sumario

Editorial

Movimiento *One Health* en España 280
C. Muñoz Madero

Temas de Formación Continuada (*)

Bases moleculares del diagnóstico de las enfermedades genéticas 282
A. González-Meneses López

Orientación diagnóstico-terapéutica del niño con malformaciones o fenotipo dismórfico o sugerente de enfermedad genética 289
R. Arroyo Ruiz, P. Prieto Matos

Disponible *on-line* también en inglés 

Implicación de la gestación asistida en las enfermedades genéticas 299
M.J. Sánchez Soler, F. Santos-Simarro

Epigenética y enfermedad: enfermedades de impronta 307
G. Pérez de Nancíares Leal, A. Manero Ruiz de Azúa, Y. Vado Ranedo

Síndrome de Noonan y otras RASopatías 319
A. Carcavilla Urqui

Bases genéticas de la hiperplasia suprarrenal congénita 326
B. Ezquieta Zubizaray, E. Lorente Martín

Regreso a las Bases

Semiología dismórfica de la cabeza y cara 338
N.V. Ortiz Cabrera

© El Rincón del Residente

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico encontrando lo que no esperas 343
J. Izquierdo Frechilla, M. García de Oteyza

Viviendo el futuro de la Pediatría... hoy

Innovador proyecto en Oncología Pediátrica: ejercicio físico para acelerar la curación de niños con cáncer 343
M. García Boyano

© Terapia cinematográfica en la infancia y adolescencia

Prescribir películas para entender el síndrome de Down 344
J. González de Dios

© Historia de la Medicina y la Pediatría

Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia. La tuberculosis en la infancia en la posguerra española. Publicaciones sobre el tema en dos revistas pediátricas nacionales 345
V.M. García Nieto, M. Zafrá Anta

Noticias 346





Directora Ejecutiva

Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria y Medicina de la Adolescencia.
Sistema Nacional de Salud. Madrid

Subdirectores Ejecutivos

Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Pediatria de Atención Primaria. CS El Serral.
Sant Vicents dels Horts. Barcelona
T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Pediatria. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Jefe de Redacción

Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma. Madrid

Exdirector J. del Pozo Machuca (1995-2009) Fundador

Consejo Editorial Editorial Board

S. Ammerman, MD, FAAP
Pediatria. Medicina de la adolescencia. FHCC Alliance Medical Center. Healdsburg, CA. (EE.UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
Pediatria. Sociedad latinoamericana infectología pediátrica. (República Dominicana)

J. Campistol Plana, MD, PhD
Neuropediatria. Hospital Universitario Sant Joan de Deu y Universidad de Barcelona. Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Cardiología pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
Oftalmología pediátrica. ICOPH. Clinica Saint Louis Poissy (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Amante Laffón. Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Institut Borja de Bioètica. Universidad Ramon Llull. Hospital Sant Joan de Déu Terres de Lleida. Lleida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Pediatria. Servicio de E. Infecciosas y Patología Tropical. Hospital Universitario San Juan de Dios. Barcelona

M. García Boyano, MD
Pediatria de Atención Primaria. CS Bustarviejo. Madrid

V.M. García Nieto, MD, PhD
Nefrología pediátrica. Sistema Nacional de Salud. Santa Cruz de Tenerife. Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Pediatria de Atención Primaria. Fundación Prandi - SEPEAP. Valencia

G.A. Girard, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la adolescencia. Hospital José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. (Argentina)

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Neuropediatria. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Urgencias de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca.

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Unidad de Reumatología pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.

F. López Sánchez, PhD
Psicólogo Clínico. Cátedra Psicología Sexualidad. Universidad de Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Dermatología. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Paz. Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Pediatria. Director del Instituto Valenciano de Pediatría y Puericultura. Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS El Llano. Gijón. Universidad de Oviedo. Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Pediatria. Servicio Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Clínico. Universidad de Valladolid. Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Pediatria. Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario La Paz. Madrid

P. Moleiro, MD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia. Centro Hospitalario de Leiria. (Portugal)

F. Moraga Llop, MD, PhD
Pediatria. Especialista en vacunas y E. infecciosas. Asesor Externo del Comité de Vacunas de la AEP y del Departamento de Salud de Cataluña. Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Endocrinología pediátrica. Hospital Ruber Internacional. Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia. Profesor de Psicología Educativa. Universidad Central de Ecuador. Quito. (Ecuador)

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Pediatria. Servicio de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Pediatria. Unidad de Salud Medioambiental. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Pediatria Atención Primaria. CS de Pizarrales. Universidad Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Salamanca.

D. Rodríguez Álvarez, MD
Pediatria. Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario La Paz. Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Collado Villalba. Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Pediatria. Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Universidad La Laguna. Tenerife. Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Psiquiatría. Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Pediatria de Atención Primaria. CS Vite. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago

F. Santos Simarro, MD, PhD
Pediatria. Diagnóstico Molecular y Genética Clínica. Hospital Universitario Son Espases. Mallorca

T. Silber, MD, PhD
Pediatria. Medicina de la Adolescencia y Adulto Joven. Children's National Hospital. Washington DC. George Washington University. Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Endocrinología. Great Ormond Street Hospital for Children (GOSH) NHS Foundation. Londres (Inglaterra)

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente

C. Coronel Rodríguez

Vicepresidenta

B. Aguirrezabalaga González

Secretaria

M.C. Sánchez Jiménez

Tesorero

A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi

F. García-Sala Viguer

Asesor de la Junta Directiva

F.J. Pellegrini Belinchón

Presidentes de Honor

† F. Prandi Farras

J. del Pozo Machuca

Traducciones al inglés

English translations

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD

Endocrinología pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

Vocales Nacionales y Regionales

<https://sepeap.org/la-sociedad/junta-directiva/>

Grupos de Trabajo

<https://sepeap.org/grupos/>



En portada

Las enfermedades genéticas son procesos complejos que pueden ser debidos a múltiples causas: alteraciones cromosómicas, alteraciones monogénicas y otras alteraciones no tradicionales como la expansión de tripletes, la disomía uniparental y la herencia mitocondrial, tanto por afectación del ADN mitocondrial como de ADN nuclear expresado en la mitocondria. Conocer adecuadamente las bases moleculares de estas patologías permite acercarnos a su diagnóstico y eventualmente a su tratamiento.

Pediatría Integral on-line y normas de publicación:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
8 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es



Miembro de la European Confederation of Primary Care Pediatricians

El objetivo de PEDIATRÍA INTEGRAL es desarrollar un programa integrado de formación continuada orientado, preferentemente, al PEDIATRA extrahospitalario y de Atención Primaria, así como a todos aquellos profesionales interesados en la Pediatría como pueden ser profesionales de otras especialidades médicas y los residentes en formación (MIR) de pediatría. PEDIATRÍA INTEGRAL es la Revista Oficial de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración.

PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o temas de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante) y cartas al editor (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica, desde 2016, ocho números al año y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde www.pediatriaintegral.es.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Conven-

ción de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha: 7/8/2024.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: www.madrid.org

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: www.pediatriaintegral.es



sepeap

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria



FUNDACIÓN PRANDI DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542

ISSN versión en línea: 2695-6640

SVP: 188-R-CM

Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción

secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad

publicidad@pediatriaintegral.es

Continuing Education Program in Community Pediatrics and Primary Care

Summary

Editorial

One Health approach in Spain 280
C. Muñoz Madero

Topics on Continuous Training in Paediatrics (✱)

Molecular basis for the diagnosis of genetic diseases 282
A. González-Meneses López

Diagnostic and therapeutic approach to children with malformations, dysmorphological phenotype or features suggestive of genetic disease 289
R. Arroyo Ruiz, P. Prieto Matos

On-line version also available in English 

Implication of Assisted Reproductive Technology in Genetic Diseases 299
M.J. Sánchez Soler, F. Santos-Simarro

Epigenetics and disease: imprinting diseases 307
G. Pérez de Nancía Leal, A. Manero Ruiz de Azúa, Y. Vado Ranedo

Noonan Syndrome and other RASopathies 319
A. Carcavilla Urqui

Genetic basis of congenital adrenal hyperplasia 326
B. Ezquieta Zubizaray, E. Llorente Martín

Return to the Fundamentals

Dysmorphological semiology of head and face 338
N.V. Ortiz Cabrera

© The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis 343
Finding what is not expected
J. Izquierdo Frechilla, M. García de Oteyza

Living the future of Pediatrics... today

Innovative project in Pediatric Oncology: physical exercise to accelerate healing of children with cancer 343
M. García Boyano

© Film therapy in childhood and adolescence

Prescribing films to understand Down syndrome 344
J. González de Dios

© History of Medicine and Pediatrics

Pediatric diseases that have gone down in history. Tuberculosis in childhood in postwar Spain. Publications on the subject in two national pediatric journals 345
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

News 346



MOVIMIENTO ONE HEALTH EN ESPAÑA

C. Muñoz Madero

Departamento de medicamentos de uso veterinario. Jefe de Área de preclínica y clínica y centralizados.
Coordinadora del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos en sanidad animal - Miembro del CVMP

“La estrategia *One Health* no debe de implicar solo una forma de trabajar, sino también una forma de pensar”

Puede que la pregunta inmediata que os hagáis al leer este editorial y ver quién lo escribe sea ¿qué hace una veterinaria escribiendo en una revista de Pediatría? Probablemente, el título ya ofrece alguna pista sobre ello, ni más ni menos que explicar el enfoque *One Health* o de “una sola salud”, y la importancia que tiene a la hora de afrontar los riesgos sanitarios.

Pero empecemos conociendo este concepto. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define *One Health* como el enfoque necesario para optimizar la salud de las personas, los animales y los ecosistemas mediante la integración de estos campos, en lugar de tratarlos por separado.

Este concepto, que nos puede parecer nuevo, en realidad se conoce desde hace más de un siglo. De hecho, en parte, ya está incluido en el propio lema de veterinaria *Hygia Pecoris, Salus Populi* (la sanidad del ganado es la salud del pueblo).

Tomemos como punto de inflexión el año 2004, cuando la *Wildlife Conservation Society* reúne a expertos de salud humana y sanidad animal en un simposio titulado “Construyendo puentes interdisciplinarios para la salud en un mundo globalizado”. Las conclusiones de este simposio se conocen como los “*Doce Principios de Manhattan*”, que constituyen la base del documento publicado en el año 2008 por cuatro organizaciones internacionales: la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), en colaboración con el Banco Mundial (BM) y la Coordinación del Sistema de las Naciones Unidas para la Gripe (UNSIC), bajo el título: “*Contributing to One World, One Health; a strategic Framework for Reducing Risks of Infectious Diseases at the Animal-Human-Ecosystems Interface*”.

Dicho documento establece los pilares en los que ha de fundamentarse un método holístico para prevenir las enfermedades epidémicas y epizooticas, de modo que respete la integridad de los ecosistemas, en beneficio de la salud humana y la biodiversidad del mundo entero.

Sin embargo, podemos afirmar que fue la pandemia de la COVID-19, una crisis de salud humana derivada de un virus de posible origen animal, la que puso de manifiesto la relevancia del concepto *One Health* a la hora de comprender y afrontar los riesgos sanitarios mundiales.

Como informa la OMS, alrededor del 60 % de las enfermedades infecciosas emergentes que se registran en el mundo proceden de los animales, tanto salvajes como domésticos. Y es que, en las últimas tres décadas, se han detectado más de 30 nuevos agentes patógenos humanos, el 75 % de los cuales tiene su origen en animales.

Además, destaca que existe una relación directa entre la transferencia de agentes patógenos de animales silvestres a seres humanos y factores medioambientales, como la pérdida de biodiversidad, el crecimiento exponencial de la población humana, el comercio de animales silvestres, la introducción de especies invasoras, las prácticas agrícolas intensivas o la deforestación, que nos lleva a una progresiva degradación de los hábitats naturales y que representa una amenaza directa para muchas especies, aunque aún necesitemos muchos más datos para conocer cómo estas alteraciones afectan a la transmisión y la susceptibilidad de la enfermedad.

Por tanto, el concepto *One Health* debe estar presente en la coordinación de los esfuerzos multisectoriales de prevención, preparación y respuesta a las enfermedades zoonóticas (transmisibles de los animales a los humanos o viceversa), incluyendo la importancia que tiene el medioambiente para su transmisión.

Por poner algunos ejemplos, este concepto resulta esencial para el control de enfermedades zoonóticas prioritarias como la rabia, la influenza aviar o las fiebres hemorrágicas virales como el Ébola. Además, numerosos problemas transversales, como la resistencia a los antimicrobianos, la seguridad alimentaria, el cambio climático y la fragilidad de las infraestructuras sanitarias, deben pensarse desde una perspectiva multisectorial y multidisciplinaria, que garantice este enfoque de «Una sola salud».

Una vez explicado el concepto y sus orígenes, pasemos a la práctica: ¿qué significa trabajar bajo “una sola salud”? Pensemos en la realidad de nuestro día a día para evaluar cuánto estamos aplicando este concepto y si podríamos mejorar la forma de abordar nuestros problemas.

Trabajar con una perspectiva *One Health* implica conocimiento, integración y colaboración. Pero, previo a esto, es necesario realizar un ejercicio de humildad. Tenemos que reconocer nuestra limitación a la hora de resolver los problemas de forma aislada, y, por tanto, la necesidad de la participación de otros en la consecución de nuestras metas. Esto nos permite integrar nuestro conocimiento en una red de colaboración, que nos llevará a afrontar los problemas de una forma más eficaz.

Por tanto, la estrategia *One Health* no debe de implicar solo una forma de trabajar, sino también una forma de pensar. Debemos realizar y fomentar un cambio de mentalidad que sitúe estos principios en la base de nuestros respectivos trabajos.

Y creedme que no es fácil. Los estrechos vínculos entre la salud humana, animal y ambiental deberían implicar una estrecha colaboración, comunicación y coordinación entre los sectores implicados que, en muchas ocasiones, no es posible, simplemente por las rígidas condiciones en las que realizamos nuestro trabajo donde, por ejemplo, para abordar un mismo problema, aplicamos diferente metodología, usamos diferente lenguaje y establecemos distintas prioridades.

Para realizar este cambio, es necesario trabajar varios aspectos. En primer lugar, es fundamental una implicación política en todos los niveles, que asegure una sólida coordinación regional, nacional e internacional, por encima de las diferencias que existen en relación a las políticas de salud, regulaciones y recursos.

En segundo lugar, la implicación política siempre debe ir acompañada de financiación. Y esto último, es una parte muy importante del problema a la hora de implementar una estrategia *One Health*. Frecuentemente, vemos como el apoyo institucional no se acompaña de financiación, lo que frena, sin duda, el desarrollo de estructuras que nos permitan implementar las bases de un nuevo sistema de trabajo, como sistemas de vigilancia integrados, recogida y tratamiento de datos (*Big Data*), sistemas de coordinación y comunicación ágiles y eficaces, así como investigación.

Y, en tercer lugar, formar y comunicar de forma *One Health*. Poner en marcha una autentica estrategia que realmente implique a las futuras generaciones con el objetivo de alcanzar un cambio de comportamiento a largo plazo. Son las propias universidades las que tienen que liderar este cambio, formando y preparando a las nuevas generaciones de profesionales para afrontar los problemas de manera holística.

Pero, además, tenemos que preguntarnos cuál debe ser nuestra implicación personal, qué podemos hacer cada uno de nosotros para favorecer el paso de la teoría a la práctica.

Y en este sentido, permitidme que os hable del Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) <https://resistenciaantibioticos.es/es>, como un claro ejemplo de trabajo *One Health* en nuestra lucha frente a la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

Todos somos conscientes de que la RAM es un problema de salud global que está poniendo en riesgo la medicina moderna. No solo dificulta el tratamiento de enfermedades infecciosas comunes, sino que también compromete los procedimientos médicos y veterinarios que dependen de la eficacia de los antibióticos. Para abordar este complejo y multifacético desafío, es necesario implementar estrategias coordinadas a nivel mundial.

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), es el organismo que coordina el PRAN desde sus inicios en 2014. Este plan de acción ha buscado siempre involucrar al mayor número de actores para luchar frente a la RAM mediante una estrategia *One Health* que incluye tanto la salud de los animales como la de los seres humanos y la del medioambiente.

Gracias a esta estrategia, en la actualidad, el PRAN ha conseguido que España se sitúe como el primer país con mayor reducción de consumo de antibióticos veterinarios y el tercero en salud humana a nivel europeo (con una disminución del consumo de antibióticos del 69,5 % en sanidad animal y del 17 % en salud humana).

Desde el principio, en el PRAN hemos promovido un diálogo abierto entre todas las personas implicadas, lo que nos ha permitido desarrollar a lo largo de estos años un número de acciones tangibles, como, por ejemplo, establecer un buen sistema de vigilancia del consumo y de la resistencia como elementos clave para tener una mejor perspectiva de la situación real que tenemos en cada momento.

Un punto muy importante en el éxito obtenido ha sido, tanto la dedicación por compartir constantemente la información, como la realización de evaluaciones de riesgo que pudiesen resultar en políticas y regulaciones.

Este año celebramos los 10 años de existencia del PRAN con la satisfacción de ver que los resultados nos indican que vamos por el buen camino. Sin embargo, también nos enfrentamos a nuevos retos, como son el fomentar la innovación, imprescindible para mejorar la disponibilidad de antibióticos, usar nuevas tecnologías para mejorar nuestro conocimiento de problema y, sobre todo, continuar fomentando la colaboración entre las diferentes áreas para poder construir puentes que unan esos silos que aún existen.

Os animo a salir de los silos, mirar a nuestro alrededor y uniros a nuestra celebración.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Bases moleculares del diagnóstico de las enfermedades genéticas

A. González-Meneses López

Unidad de Dismorfología. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.
Universidad de Sevilla



Resumen

Las enfermedades genéticas son unos procesos complejos que pueden ser debidos a múltiples causas, desde alteraciones cromosómicas, que afectan a un cromosoma completo o parte de él, a alteraciones monogénicas que pueden tener, tanto herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Además de estas herencias mendelianas tradicionales, existen otras alteraciones genéticas correspondientes a las herencias no tradicionales, como son la expansión de tripletes, responsables de enfermedades, como el X frágil, la enfermedad de Huntington o la distrofia miotónica de Steinert; otras formas de herencia no tradicional son la disomía uniparental, responsable de enfermedades como el síndrome de Prader-Willi o de Angelman, y la herencia mitocondrial, tanto por afectación del ADN mitocondrial como de ADN nuclear expresado en la mitocondria. El adecuado conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades genéticas nos permite una mejor comprensión de las herramientas necesarias para el diagnóstico, así como de los patrones de herencia subyacentes en estas enfermedades.

Abstract

Genetic diseases are complex processes that can be due to multiple causes, from chromosomal alterations affecting either a whole chromosome or part of it, to monogenic alterations that can have either autosomal dominant, autosomal recessive, or X-linked inheritance. In addition to these traditional Mendelian inheritances, there are other genetic alterations corresponding to non-traditional inheritances, such as triplet expansions, responsible for diseases like Fragile X syndrome, Huntington's disease, or myotonic dystrophy. Other forms of non-traditional inheritance include uniparental disomy, responsible for diseases like Prader-Willi or Angelman syndrome, and mitochondrial inheritance, involving both mitochondrial DNA and nuclear DNA expressed in the mitochondria. Adequate knowledge of the molecular bases of genetic diseases allows for a better understanding of the tools needed for diagnosis as well as the underlying inheritance patterns in these diseases.

Palabras clave: Enfermedades genéticas; Alteraciones cromosómicas; Herencia autosómica dominante; Herencia autosómica recesiva; Herencia ligada al cromosoma X; Enfermedad por expansión de tripletes; Enfermedad mitocondrial.

Key words: Genetic diseases; Chromosomal alterations; Autosomal dominant inheritance; Autosomal recessive inheritance; X-linked inheritance; Triplet expansion diseases; Mitochondrial diseases.

OBJETIVOS

- Conocer las bases moleculares de las diferentes enfermedades genéticas que afectan al ser humano.
- Identificar las herramientas de diagnóstico más adecuadas para cada una de las alteraciones genéticas subyacentes.
- Conocer los diferentes patrones de herencia asociados a las enfermedades genéticas.
- Entender el papel de la genética en el diagnóstico de las enfermedades infantiles, fundamentalmente aquellas asociadas a discapacidad intelectual y malformaciones congénitas.

Autor de correspondencia: pediatra@gonzalez-meneses.es

Introducción

Las enfermedades genéticas son un grupo heterogéneo de alteraciones, cuya causa principal es una alteración en la información genética contenida en la célula, bien sea en el ADN (ácido desoxirribonucleico) nuclear, bien sea en el ADN mitocondrial.

Nuestro material genético es heredado de nuestros progenitores, siendo el ADN nuclear, el perteneciente al núcleo de la célula, heredado al 50 % de nuestro padre y de nuestra madre, y el ADN mitocondrial heredado solo de nuestra madre, al ser aportado por el óvulo tras la fecundación⁽¹⁾.

En líneas generales, los genes codifican proteínas que, a su vez, realizarán las funciones biológicas que les son propias. Así, una alteración en esta codificación (mutación) puede hacer que la función de dicha proteína no se produzca adecuadamente, dando lugar a una patología de base genética. Estas mutaciones pueden afectar a una sola de las copias del gen o a ambas, condicionando así el patrón de herencia de dichas enfermedades⁽¹⁾.

Tabla I. Alteraciones genéticas según su etiología

Alteración genética	Causa	Herramienta diagnóstica
Alteraciones cromosómicas/ aneuploidías	Anomalías en la estructura o número de cromosomas	Cariotipo, hibridación <i>in situ</i> fluorescente (FISH) o Array CGH
Mutaciones monogénicas (dominantes, recesivas o ligadas a X) o digénicas	Mutaciones en un solo gen o de varios en las formas digénicas	Secuenciación del gen/genes afectado/s
Expansión de tripletes	Mutación de uno solo por expansión de un triplete	Secuenciación del gen afecto con técnica específica, capaz de identificar el número de tripletes
Disomía uniparental	Presencia de dos copias de una zona genética provenientes del mismo progenitor, o delección de la copia proveniente de uno de los progenitores. Deben ser zonas con impronta génica	Array CGH o <i>Fish</i> para las formas por delección. PCR de metilación en las disomías uniparentales (también detecta las delecciones)
Alteraciones mitocondriales	Afectación de genes expresados en la mitocondria, bien del ADN mitocondrial o del ADN nuclear que se expresa en la mitocondria	Secuenciación del gen afecto en el ADN genómico de expresión mitocondrial. Secuenciación del ADN mitocondrial de modo específico

Aunque todas las enfermedades pueden estar influidas por la genética, en el presente trabajo abordaremos específicamente aquellas donde la genética es determinante en su etiología y fisiopatología, fundamentalmente por afectación de un solo gen como causa del problema subyacente.

Etiología de las enfermedades genéticas y patrones de herencia

Las alteraciones genéticas pueden producirse por una alteración en varios genes simultáneamente o por una alteración solo en un gen. Cuando se producen por varios genes simultáneamente, puede ser tanto por exceso de genes (duplicaciones) como por defecto (delecciones). En la tabla I podemos encontrar un resumen de las diferentes etiologías de alteraciones genéticas.

Alteraciones cromosómicas

Las alteraciones cromosómicas se producen cuando se altera un cromosoma total o parcialmente, siendo el cariotipo y el array CGH, las herramientas más adecuadas para su diagnóstico.

Cuando la alteración afecta a un cromosoma, hablamos de cromosopatías. Así, consideramos las aneuploidías como aquellas alteraciones genéticas provocadas por el exceso o defecto de un cromosoma completo. Entre las aneuploidías

más frecuentes, tenemos el síndrome de Down, por exceso de un cromosoma 21⁽²⁾, o el síndrome de Turner, por falta de un cromosoma X⁽³⁾. En muy raras ocasiones, podemos tener una dotación cromosómica completa duplicada (todos los cromosomas duplicados), si bien es algo que solo es compatible con la vida cuando se produce en mosaico. Es lo que conocemos como triploidía (si hay una dotación genética completa de más), o tetraploidía (si hay dos dotaciones genéticas de más)⁽⁴⁾. En las cromosopatías consideramos mosaico cuando no todas las células tienen la misma dotación genética. Así, un individuo con síndrome de Down en mosaico será aquel que tiene un porcentaje de sus células con la trisomía 21 y otro porcentaje de ellas sin dicha trisomía⁽²⁾.

Cuando parte de un cromosoma está situado en otro cromosoma que no le corresponde, hablamos de translocación. Las translocaciones pueden ser equilibradas (también llamadas robertsonianas) o desequilibradas. Las translocaciones equilibradas son aquellas que no alteran el número total de genes ni su marco de lectura, mientras que las translocaciones desequilibradas sí alteran el número total de genes del individuo o alteran el marco de lectura de alguno de los genes incluidos en los puntos de corte de la translocación. La importancia de las translocaciones equilibradas radica en que puede desequilibrarse en la descendencia del individuo portador de dicha translocación, estimándose en

1:1.000 la presencia de una translocación equilibrada en la población general⁽⁴⁾.

Las aneuploidías se ven influidas fundamentalmente por la edad materna, como ocurre con frecuencia en el síndrome de Down, cuya incidencia aumenta exponencialmente en función de la edad de la madre^(2,4).

La herramienta más importante y utilizada para la identificación de aneuploidías, es el cariotipo, aplicado habitualmente en los leucocitos obtenidos de sangre periférica, si bien puede aplicarse también a fibroblastos o a células fetales. Es, además, la única prueba que puede detectar las translocaciones equilibradas⁽⁵⁾.

Cuando la delección o duplicación de genes afecta solo a un pequeño número de ellos, hablamos de microdelección o microduplicación, siendo una causa muy frecuente de alteraciones cromosómicas⁽⁴⁾. Este tipo de alteraciones provoca lo que conocemos como síndromes de genes contiguos, que son afectaciones simultáneas debidas a la alteración de varios genes situados físicamente de modo adyacente en un mismo cromosoma, pero que afectan a órganos y sistemas distantes entre sí. Entre estos síndromes de genes contiguos, podemos destacar, entre otros, el síndrome de Williams-Beuren, por delección a nivel 7q11.23, o el síndrome de DiGeorge, por delección 22q11⁽⁶⁾, como casos paradigmáticos, donde encontramos alteraciones cardiológicas, renales o malformativas asociadas a diferentes grados de discapacidad intelectual,

debido a esta afectación simultánea de genes contiguos que actúan en diferentes órganos. El array CGH es la mejor herramienta para el diagnóstico de este tipo de alteraciones; si bien suele ser necesario confirmar las alteraciones encontradas mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) o cariotipo, para un adecuado consejo genético^(4,5,7).

La mayoría de las alteraciones cromosómicas suelen ser “*de novo*”; es decir, no heredadas de los padres del paciente, salvo que sean debidas a una translocación cromosómica^(2,4). No obstante, en algunos casos, el padre o la madre^(4,6), considerándose entonces como herencia autosómica dominante si la alteración está en los cromosomas 1 al 22, o ligada al cromosoma X, si está en uno de los cromosomas X de la madre⁽⁴⁾. En estos casos, la clínica presente en los individuos afectados de una misma familia puede ser variable, lo que indica diferente grado de expresividad de las alteraciones clínicas asociadas a la cromosopatía. En el caso de las alteraciones cromosómicas ligadas al cromosoma X, esta diferente expresividad puede estar también influida en las mujeres portadoras por la diferente expresión de cada cromosoma X en las células; ya que, en cada una de las células, uno de los cromosomas X de la mujer está silenciado, habitualmente de un modo aleatorio, lo que se conoce como fenómeno de Lyonización o inactivación selectiva del cromosoma X⁽⁸⁾. No es infrecuente que, en estas familias, se detecten varones afectados de discapacidad intelectual, con o sin malformaciones asociadas, siendo las mujeres portadoras fenotípicamente sanas o solo mínimamente afectas, como ocurre en la mayoría de las alteraciones ligadas al cromosoma X no cromosómicas⁽⁸⁾.

Alteraciones monogénicas

Las alteraciones monogénicas son aquellas debidas a la alteración de un solo gen, pueden ser autosómico dominante, autosómico recesivo o ligadas al cromosoma X fundamentalmente, siendo la secuenciación masiva, la herramienta que actualmente permite mejor su identificación en la mayoría de los casos.

Las alteraciones monogénicas son aquellas que se producen como consecuencia de una mutación que afecta a la correcta lectura de la información con-

tenida en un solo gen. Esta alteración puede encontrarse únicamente en una de las copias del gen, tal es el caso de las enfermedades autosómicas dominantes, o en ambas copias de dicho gen, como ocurre en las enfermedades autosómicas recesivas. Cuando el gen alterado se encuentra en el cromosoma X, normalmente afectará de modo diferencial si se trata de un varón o de una mujer, siendo habitualmente más intensa la alteración en los varones al tener exclusivamente un cromosoma X⁽⁹⁾. No obstante, existen alteraciones ligadas a X de modo dominante, donde las mujeres son las únicas afectadas en su mayoría, siendo letal la afectación en los varones, como es el caso del gen *MECP2* en el síndrome de Rett⁽¹⁰⁾.

Que una alteración sea autosómica dominante o autosómica recesiva, depende de las características intrínsecas del propio gen. Así, hay genes donde una sola alteración es suficiente para desencadenar la clínica asociada a la insuficiencia de dicho gen, como ocurre en la acondroplasia o la neurofibromatosis tipo 1, entre otras.

Lo que caracteriza de modo inequívoco la transmisión autosómica dominante es un padre afecto que transmite la patología a su hijo varón. De este modo, una persona afectada de una de estas enfermedades puede transmitir dicha mutación y, por tanto, la enfermedad subyacente, a un 50 % de su descendencia, independientemente del sexo de los mismos. Existen, no obstante, muchas alteraciones asociadas a genes dominantes, donde la afectación es tan severa que no suele ser habitual que una persona afectada pueda reproducirse. En estos casos, es común que la aparición de dicha afectación sea “*de novo*” en la familia, es decir, el hijo afectado es el primero que padece dicha alteración en la familia, y la mutación genética responsable no ha sido heredada de ninguno de sus progenitores, como por ejemplo ocurre con la haploinsuficiencia del gen *KAT6A*, que provoca el síndrome de Arboleda-Tham, caracterizado por discapacidad intelectual moderada-severa, microcefalia y cardiopatía congénita fundamentalmente⁽¹¹⁾.

En cambio, en las enfermedades recesivas, ambos padres suelen ser portadores de la alteración subyacente, teniendo cada uno de ellos un alelo mutado y otro no mutado, lo cual no les ocasiona patología alguna. La transmisión a su

descendencia de ambos alelos mutados dará lugar a una persona afectada por la alteración que se trate, lo que ocurrirá únicamente en el 25 % de su descendencia, independientemente del sexo de los mismos. Un ejemplo típico de este tipo de patología es la fibrosis quística, donde aproximadamente una de cada 25 personas es portadora, y que cuando dos portadores emparejan, tiene una posibilidad de 1 entre 4 de tener un hijo afectado por dicha patología⁽¹²⁾. Este tipo de herencia, la autosómica recesiva, es especialmente frecuente en familias o poblaciones con una alta tasa de consanguinidad, al ser más probable que una mutación ya presente en algunos miembros de la familia pueda ser transmitida a la descendencia de un modo patológico, al emparentar diferentes parientes entre sí⁽⁹⁾.

El diagnóstico genético de las enfermedades monogénicas, bien sean autosómicas dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X, se basa en la secuenciación del gen sospechoso, bien específicamente, bien dentro de una secuenciación masiva y simultánea de genes con consecuencias similares, siendo este último caso, el más habitual hoy día⁽⁹⁾. Así, ante una sospecha de fibrosis quística por tener un paciente un test del sudor positivo y clínica compatible, podemos secuenciar únicamente el gen *CFTR*, para tratar de identificar las mutaciones causales en cada uno de los alelos de dicho gen, el materno y el paterno⁽¹²⁾. Sin embargo, en caso de un paciente con retraso mental, con o sin malformaciones congénitas, se podrían secuenciar simultáneamente varios cientos de genes que son capaces de dar un fenotipo concordante mediante técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (NGS), con el objetivo de encontrar el gen responsable^(5,9).

Patología genética por expansión génica

En las alteraciones genéticas debidas a la expansión génica, la expansión de tripletes más allá de lo considerado fisiológico es la causa de la alteración subyacente del gen. No pueden ser identificadas adecuadamente mediante técnicas de secuenciación masiva y requieren pruebas específicas para su detección.

En algunos genes, la patología se produce por la expansión de tripletes

repetitivos cuando dichos genes son transmitidos a la descendencia.

Así, existen algunos genes que están formados, entre otros, por triplete repetitivos de ADN en un número determinado. En ocasiones, al transmitirse a los descendientes, dicho número de triplete aumenta, haciendo dichas zonas inestables, pudiendo aumentar aún más su tamaño en las siguientes generaciones e inactivando su transcripción⁽¹³⁾.

Este es el modo de herencia que podemos encontrar en: la distrofia miotónica de Steinert (gen *DMPK*)⁽¹⁴⁾, la enfermedad de Huntington (gen *HTT*) y el síndrome de X frágil por expansión del gen *FMRI*⁽¹⁵⁾. El empeoramiento de la clínica y el aumento de su precocidad presentada por el paciente, conforme la expansión de tripletes es mayor con el paso de las generaciones, es lo que conocemos como fenómeno de anticipación.

Así, la enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo progresivo autosómico dominante, caracterizado por: corea, distonía, falta de coordinación, deterioro cognitivo y dificultades de conducta, debido a una pérdida y atrofia progresiva y selectiva de células neurales en el núcleo caudado y el putamen. En personas no afectadas, el rango de tripletes repetidos es de 9 a 36, mientras que aquellos con enfermedad de Huntington, tienen más de 37 repeticiones en el gen *HTT*⁽¹³⁾. Conforme una persona con tripletes aumentados tiene descendencia, aquellos que reciban el triplete afecto tenderán a aumentarlo en número en el momento de la concepción, presentando, a su vez, una clínica más severa y precoz conforme pasan las generaciones.

Análogamente, en la distrofia miotónica de Steiner ocurre un fenómeno parecido, con la particularidad que cuando el alelo expandido se transmite de una madre a su hijo, puede aumentar mucho más intensamente que cuando es de un varón a su hijo, pudiendo dar lugar, en el caso de las mujeres, a hijos afectados de formas de Steinert congénito⁽¹⁴⁾.

También, en el síndrome de X frágil podemos ver esta expansión con fenómeno de anticipación, si bien en este trastorno vemos una afectación más intensa en los varones que en las mujeres, ya que los varones solo tienen un cromosoma X y el gen *FMRI*, que es el afectado en este proceso, se encuentra en dicho cromosoma. Las mujeres pueden

estar también afectadas; pero, habitualmente, con una intensidad menor que los varones de su familia⁽¹⁴⁾.

Para el diagnóstico de esta patología por expansión, requeriremos de técnicas especiales capaces de detectar con precisión el número de tripletes expandidos en el gen concreto, no siendo adecuadas las técnicas de secuenciación masiva, como el exoma⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Disomía uniparental e impronta génica

Las alteraciones genéticas causadas por disomía uniparental o impronta génica son debidas a una alteración que tiene en cuenta si el alelo heredado es del padre o de la madre. Para su correcto diagnóstico, son precisas, en muchos casos, pruebas específicas para determinar dicha herencia alélica.

La impronta génica, también llamada *imprinting*, es el mecanismo genético por el cual el material genético se expresa de forma diferente según se herede del padre o de la madre. En el genoma humano se han identificado genes con impronta en todos los autosomas excepto el 21⁽⁹⁾. Es importante en todos aquellos procesos donde se puede producir una disomía uniparental, que es el fenómeno en el cual una parte del material genético ha sido heredado exclusivamente de uno de los progenitores⁽⁹⁾.

Así, existen diferentes síndromes genéticos que están basados en la disomía uniparental y la impronta génica.

Destacamos, entre ellos, el síndrome de Prader Willi y el síndrome de Angelman, que son debidos a alteraciones en la región cromosómica 15q11-q13, que tiene impronta génica⁽¹⁶⁾.

Así, los pacientes afectados por el síndrome de Prader Willi presentan al nacimiento una gran hipotonía, con grandes dificultades para la deglución que suelen irse resolviendo progresivamente, presentando posteriormente en su infancia una discapacidad intelectual moderada, con marcha y lenguaje habitualmente presentes, y una gran avidez por la comida que les hace engordar de modo intenso, si no existe un adecuado control de la ingesta. Es infrecuente la presencia de epilepsia en ellos, pero sí es frecuente el hipogenitalismo en los varones⁽¹⁶⁾.

Las personas con síndrome de Prader Willi pueden tener, desde el punto de

vista genético, bien una delección del alelo paterno (en un 75-80 % de los casos) o una disomía uniparental materna (dos alelos presentes, pero ambos heredados de la madre, por lo que falta el alelo paterno), lo que ocurre en un 15-20 % restante⁽¹⁶⁾. Rara vez, sobre un 1-3 %, la alteración es debida a un defecto de la impronta, teniendo el paciente un cromosoma de cada progenitor, pero con una impronta genómica incorrecta, donde el cromosoma paterno lleva una impronta materna, silenciando los genes de expresión paterna⁽¹⁶⁾.

Por el contrario, las personas con síndrome de Angelman tienen unas manifestaciones clínicas muy diferentes de aquellas con síndrome de Prader Willi. Así, los neonatos con síndrome de Angelman pueden presentar hipotonía, pero no tan severa como en el síndrome de Prader Willi. Su desarrollo psicomotor es más deficiente, presentando una discapacidad intelectual habitualmente severa, donde es frecuente la epilepsia y donde el lenguaje suele estar ausente. La marcha, cuando se consigue (no en todos los pacientes), es a menudo anómala, con tendencia a la flexión de miembros superiores e inferiores.

En los pacientes con síndrome de Angelman, el defecto genético subyacente puede ser: delección del alelo materno (70-75 %), disomía uniparental paterna (3-7 %), defectos del centro del *imprinting* (2-4 %) o mutaciones en el gen *UB3A* (10 %)⁽¹⁶⁾.

Para el diagnóstico de estas alteraciones, podemos recurrir a herramientas capaces de detectar una delección, como el array CGH, si bien no detectaría las disomías uniparentales sin delección; o a técnicas especiales, como la PCR de metilación, capaz de detectar, tanto la pérdida cromosómica como la disomía uniparental^(15,16).

Otra patología muy influida por la impronta génica es el síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome caracterizado por sobrecrecimiento presente desde el nacimiento, macroglosia y, en ocasiones, defectos de la pared abdominal. Se caracteriza, también, por el aumento de susceptibilidad a tumores abdominales en la primera infancia. Su defecto genético reside en la región cromosómica 11p15.5, donde hay una región con impronta génica, pudiendo tener diferentes alteraciones en esta región, como delecciones o disomías

uniparentales, o mutaciones de genes específicos de esta región génica capaces de dar un fenotipo similar⁽¹⁷⁾.

Esta disomía uniparental, en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, puede ocurrir de dos maneras principales: la disomía uniparental paterna y la materna. En el caso de la disomía uniparental paterna, el individuo hereda ambos cromosomas 11 de su padre; mientras que en la materna, ambos cromosomas provienen de la madre.

Además, la disomía uniparental en el síndrome de Beckwith-Wiedemann puede aumentar el riesgo de tumores embrionarios, especialmente el tumor de Wilms y el hepatoblastoma⁽¹⁷⁾.

Herencia digénica

La herencia digénica es una forma peculiar de herencia que involucra alteraciones en dos genes simultáneamente. Si bien no son muy frecuentes las alteraciones que presenta dicha herencia, debe ser tenida en cuenta para un correcto diagnóstico en las patologías susceptibles.

La herencia digénica es un fenómeno genético en el cual un rasgo fenotípico o una enfermedad son el resultado de la interacción de variantes en dos genes diferentes. Este tipo de herencia implica la contribución combinada de múltiples genes en la determinación de un fenotipo específico. A diferencia de la herencia mendeliana clásica, en la que un solo gen puede determinar un rasgo, la herencia digénica requiere la presencia de variantes en dos genes para manifestar el fenotipo.

En los casos de herencia digénica, las variantes genéticas individuales pueden no ser suficientes para causar la enfermedad por sí solas, pero su combinación puede resultar en la expresión del fenotipo. Esto puede incluir interacciones aditivas, en las cuales las variantes en ambos genes contribuyen de manera similar al fenotipo, o interacciones epistáticas, en las cuales una variante en un gen modifica el efecto de la variante en otro gen.

El ejemplo más característico es el síndrome de Bardet-Biedl, un trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, retinitis pigmentosa, polidactilia y otras características. Este síndrome puede ser causado por mutaciones en varios genes diferentes, inclui-

dos *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, entre otros. La interacción de las variantes en estos genes puede influir en la gravedad y la expresión clínica del síndrome, estando descrita la herencia digénica en este proceso, es decir, mutaciones en diferentes genes *BBS* pueden dar lugar a enfermedad, en lugar de dos mutaciones en el mismo gen *BBS*⁽¹⁸⁾. Estas mutaciones, si bien pueden estar en genes diferentes, pueden ser identificadas mediante técnicas habituales de secuenciación.

Herencia mitocondrial

En la herencia mitocondrial podemos encontrar afectación diferente en individuos de la misma familia en función de la distribución de las mitocondrias alteradas en las diferentes células de su organismo. Es lo que se conoce como fenómeno de heteroplasmia.

La herencia mitocondrial es un tipo especial de herencia genética que implica la transmisión de características fenotípicas a través del ADN mitocondrial (ADNmt), que se encuentra en las mitocondrias y en las estructuras celulares encargadas de la producción de energía. A diferencia de la herencia nuclear, donde los genes se heredan de ambos progenitores, la herencia mitocondrial sigue un patrón específico y está mediada exclusivamente por el ADNmt, al ser todo este ADN heredado de nuestra madre a través del óvulo.

La herencia mitocondrial puede manifestarse de dos formas principales: herencia recesiva mitocondrial y herencia por alteración del ADN mitocondrial. En la herencia recesiva mitocondrial, una mutación en un gen que codifica una proteína que se expresa en las mitocondrias, se hereda de forma autosómica recesiva, lo que significa que un individuo debe heredar dos copias mutadas del gen (una de cada progenitor) para desarrollar la enfermedad. Las enfermedades mitocondriales recesivas pueden presentar una amplia variedad de síntomas y afectar a diferentes sistemas del cuerpo, como los músculos, el sistema nervioso y los órganos sensoriales, al ser estructuras ricas en producción energética y, por tanto, ricas en mitocondrias. En este tipo de afectación mitocondrial, todas las mitocondrias se verán afectadas de igual manera⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Por otro lado, la herencia por alteración del ADN mitocondrial implica mutaciones en el propio ADNmt, que pueden surgir de forma espontánea o ser heredadas de la madre. Dado que las mitocondrias se transmiten casi exclusivamente a través de la línea materna, las mutaciones en el ADNmt solo se heredan de la madre. Esto significa que todos los descendientes de una mujer afectada por una enfermedad mitocondrial por alteración del ADNmt estarán en riesgo de heredar la alteración, independientemente de su sexo. Sin embargo, no todas las mitocondrias tienen que estar afectadas y no todos los tejidos van a tener una afectación similar, sino que dependerá de la distribución de las mitocondrias afectadas. Este fenómeno se conoce con el nombre de heteroplasmia.

Las enfermedades mitocondriales causadas por alteraciones del ADNmt pueden afectar a una amplia gama de tejidos y órganos, y la gravedad de la enfermedad puede variar significativamente, incluso dentro de la misma familia. Ejemplos de enfermedades mitocondriales incluyen: el síndrome de Leigh, la encefalopatía mitocondrial, la neuropatía óptica hereditaria y la miopatía mitocondrial, entre otras⁽²⁰⁾. El diagnóstico de estas alteraciones difiere si se trata de mutaciones del ADN mitocondrial o nuclear, ya que las alteraciones en la mitocondria pueden ser detectadas por métodos de secuenciación habitual, como el exoma, mientras que la secuenciación del ADN mitocondrial requiere de técnicas específicas para el estudio de dicho ADN mitocondrial⁽²⁰⁾.

Conclusiones

Las enfermedades genéticas abarcan un amplio espectro de trastornos cuya etiología reside en la alteración del material genético. Conocer adecuadamente las bases moleculares de estas patologías permite acercarnos a su diagnóstico y eventualmente a su tratamiento.

Las enfermedades genéticas abarcan un amplio espectro de trastornos cuya etiología reside en la alteración del material genético. Estas alteraciones pueden involucrar, tanto al ADN nuclear como al ADN mitocondrial, con patrones de herencia diversos, que van desde las cromosomopatías hasta las enfermeda-

des monogénicas y las enfermedades por expansión génica.

La comprensión de los mecanismos subyacentes a estas enfermedades es fundamental para el diagnóstico, el manejo clínico y el asesoramiento genético adecuado. En el caso de las cromosomopatías, la edad materna y la presencia de translocaciones equilibradas pueden influir en la incidencia de aneuploidías. Las enfermedades monogénicas pueden presentar patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, con implicaciones significativas para el consejo genético y la evaluación del riesgo en la descendencia.

La disomía uniparental y la impronta génica son fenómenos complejos que pueden dar lugar a síndromes genéticos bien conocidos, como el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Angelman y el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Estos trastornos ilustran la importancia de la regulación epigenética y los efectos de la expresión génica diferencial según el origen parental.

Por otro lado, la herencia digénica revela la interacción entre múltiples genes en la determinación de ciertos fenotipos, como se observa en el síndrome de Bardet-Biedl. Esta complejidad genética resalta la necesidad de enfoques integrales en el diagnóstico molecular y la investigación genética.

Finalmente, la herencia mitocondrial representa un desafío único, debido a su exclusiva transmisión materna y la variabilidad en la afectación de los tejidos a causa de la heteroplasmia. Las enfermedades mitocondriales pueden afectar a una amplia gama de sistemas y presentar una gran variabilidad fenotípica, incluso dentro de una misma familia, lo que subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario en su diagnóstico y manejo clínico.

En conjunto, estas diversas formas de herencia genética ilustran la complejidad del genoma humano y la importancia de una comprensión integral de los mecanismos genéticos en la práctica clínica y la investigación biomédica.

Función del pediatra de Atención Primaria

La genética es una rama de la medicina totalmente transversal y que trasciende a todas las demás ramas de la medicina, al estudiar las causas íntimas

de muchas patologías. Los estudios genéticos actuales nos están permitiendo conocer, en muchos casos, las causas genéticas etiológicas de muchas patologías anteriormente desconocidas. Para el pediatra de Atención Primaria, conocer y estar familiarizado con los estudios necesarios para el diagnóstico genético, es fundamental para una adecuada atención a su paciente con una enfermedad de posible causa genética.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

1. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio*. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009; Cap. 1: Gen. 101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132198/>.
2. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW; Council on genetics, et al. *Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome*. *Pediatrics*. 2022; 149: e2022057010.
3. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. *Turner Syndrome*. 2023. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>.
- 4.*** Queremel Milani DA, Tadi P. *Genetics, Chromosome Abnormalities*. 2023. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>.
- 5.*** González-Meneses López A. *Diagnóstico prenatal y consejo genético*. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 235-40. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/diagnostico-genetico-prenatal-y-consejo-genetico/>.
- 6.*** Orphanet: una base de datos en línea de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Copyright, INSERM 1999. Disponible en: <https://www.orpha.net/>.
- 7.*** Santos Simarro F, Vallespín García E, Palomares Bralo M. *Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones*. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 241-8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/nuevas-metodologias-en-el-estudio-de-enfermedades-geneticas-y-sus-indicaciones-2/>.

8. Ahn J, Lee J. X chromosome: X inactivation. *Nature Education*. 2008; 1: 24.
- 9.*** Arroyo Carrera I. *Genética Básica para el Pediatra*. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 564-70. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/genetica-basica-para-el-pediatra/>.
10. Kaur S, Christodoulou J. *MECP2 Disorders*. 2001. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497/>.
11. Arboleda VA, Lee H, Dorrani N, Zadeh N, Willis M, Macmurdo CF, et al. *De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay*. *Am J Hum Genet*. 2015; 96: 498-506.
12. Rafeeq MM, Murad HAS. *Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches*. *J Transl Med*. 2017; 15: 84.
13. Walker FO. *Huntington's disease*. *Lancet*. 2007; 369: 218-28.
14. Hamel JI. *Myotonic Dystrophy*. *Continuum (Minneapolis)*. 2022; 28: 1715-34.
15. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK, Adam MP, Feldman J, et al. *FMR1 disorders*. 1998. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>.
16. Gabau E, Aguilera C, Baena N, Ruiz A, Guitart M. *Enfermedades por alteración de la impronta genética. Síndrome de Prader Willi y de Angelman*. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 249-57. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/enfermedades-por-alteracion-de-la-impronta-genetica-sindrome-de-prader-willi-y-de-angelman/>.
17. Shuman C, Kalish JM, Weksberg R. *Beckwith-Wiedemann Syndrome*. 2000. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>.
18. Gnanasekaran H, Chandrasekhar SP, Kandeeban S, Periyasamy P, Bhende M, Khetan V, et al. *Mutation profile of Bardet-Biedl syndrome patients from India: Implicative role of multiallelic rare variants and oligogenic inheritance pattern*. *Clin Genet*. 2023; 104: 443-60.
19. Chin HL, Lai PS, Tay SKH. *A clinical approach to diagnosis and management of mitochondrial myopathies*. *Neurotherapeutics*. 2024; 21: e00304.
20. Wei W, Chinnery PF. *Inheritance of mitochondrial DNA in humans: implications for rare and common diseases*. *J Intern Med*. 2020; 287: 634-44.

Bibliografía recomendada

- GeneReviews. Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

GeneReviews es un recurso internacional *on-line*, que proporciona información clínicamente relevante, estructurada y comprensible para alteraciones hereditarias en un formato estandarizado estilo revista, que cubre diagnóstico, manejo y asesoramiento genético para pacientes y sus familias. Cada capítulo de GeneReviews está escrito por uno o más expertos en una enfermedad específica y pasa por un riguroso proceso de edición y revisión por pares antes de publicarse en línea. GeneReviews actualmente comprende 893 capítulos y tiene más de siete millones de usuarios al

año. Los dos formatos generales de GeneReviews son: capítulos centrados en un solo gen o fenotipo (~95 %) y resúmenes que resumen las causas de afecciones genéticas comunes (p. ej., pérdida auditiva genética, enfermedad de Alzheimer) (~5 %). Forma parte de las bases de datos de la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos.

- OMIM. Base de datos de enfermedades genéticas. Disponible en: <https://omim.org/>. OMIM es un compendio completo y autorizado de genes humanos y fenotipos genéticos que está disponible gratuitamente y se actualiza diariamente. Los resúmenes de texto completos con referencias en OMIM contienen información sobre todos los trastornos mendelianos conocidos y más de 16.000 genes. OMIM se centra en la relación entre fenotipo y genotipo. Se actualiza diariamente y las entradas contienen numerosos

enlaces a otros recursos genéticos. Esta base de datos fue iniciada a principios de la década de 1960 por el Dr. V.A. McKusick, como un catálogo de rasgos y trastornos mendelianos, titulado Herencia mendeliana en el hombre (MIM). Entre 1966 y 1998 se publicaron doce ediciones de libros de MIM. La versión en línea, OMIM, fue creada en 1985, gracias a una colaboración entre la Biblioteca Nacional de Medicina y la Biblioteca Médica William H. Welch de Johns Hopkins. Estuvo disponible de forma generalizada en Internet a partir de 1987. En 1995, el NCBI, el Centro Nacional de Información Biotecnológica, desarrolló OMIM para la *World Wide Web*. OMIM está escrito y editado en el Instituto McKusick-Nathans de Medicina Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, bajo la dirección de la Dra. A. Hamosh.

Caso clínico

Nos consulta un paciente varón de 7 años por retraso psicomotor global para tratar de llegar a un diagnóstico etiológico. Presenta un retraso de los ítems del desarrollo que ha tenido casi desde el inicio y por el que ha recibido atención infantil temprana. Consiguió la deambulación con 2 años y medio y el lenguaje también con retraso, diciendo palabras con intención a partir de los 3 años. No presenta rasgos de trastorno del espectro autista.

Sus padres son un matrimonio, aparentemente sanos y no consanguíneos, y tiene un hermano mayor varón sano. Entre los antecedentes familiares, destaca que un hermano de la madre presenta también retraso del desarrollo de causa no aclarada.

Se han descartado, en el paciente, causas externas conocidas de discapacidad intelectual, teniendo una prueba de talón normal mediante análisis de carnitinas y acilcarniti-

nas por espectrometría de masas en tándem, así como unos niveles normales de hormonas tiroideas y de anticuerpos de celiaquía.

Ante los antecedentes familiares de discapacidad intelectual, se realiza como descarte de alteraciones cromosómicas, un estudio de array CGH que es normal, así como un estudio de expansión del gen *FMR1*, que indica que tiene una expansión dentro de la normalidad, descartando el cuadro.

Posteriormente, se realiza un exoma clínico de discapacidad intelectual, que muestra una mutación patogénica en el gen *ARX*, ligado al cromosoma X recesivo, gen responsable de discapacidad intelectual no sindrómica.

La segregación familiar de dicha mutación muestra que la alteración ha sido heredada de su madre sana y que el hermano de la madre afectado por discapacidad intelectual, también presenta la misma mutación.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatruiintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Bases moleculares del diagnóstico de las enfermedades genéticas

1. ¿Cuál es la característica PRINCIPAL de las enfermedades genéticas?
 - a. Son causadas únicamente por alteraciones cromosómicas.
 - b. Pueden ser debidas a diversas causas genéticas.
 - c. Se heredan exclusivamente de la madre.
 - d. Afectan solo a un pequeño porcentaje de la población.
 - e. La transmisión paterna no existe.
2. ¿Qué TIPO de herencia está asociada al síndrome de Prader-Willi?
 - a. Herencia autosómica dominante.
 - b. Herencia autosómica recesiva.
 - c. Disomía uniparental materna.
 - d. Herencia mitocondrial.
 - e. Ninguna de las anteriores.
3. ¿Qué FENÓMENO genético está implicado en el síndrome de X frágil?
 - a. Expansión de tripletes.
 - b. Herencia autosómica dominante.
 - c. Disomía uniparental.
 - d. Herencia mitocondrial.
 - e. Herencia autosómica recesiva.
4. ¿Qué tipo de ALTERACIÓN genética puede causar el síndrome de Beckwith-Wiedemann?
 - a. Herencia autosómica recesiva.
 - b. Herencia autosómica dominante.
 - c. Disomía uniparental.
 - d. Herencia mitocondrial.
 - e. Herencia ligada al cromosoma X.
5. ¿Qué HERRAMIENTA es la más completa para el diagnóstico de aneuploidías?
 - a. Secuenciación del gen sospechoso.
 - b. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH).
 - c. Cariotipo.
 - d. Array CGH.
 - e. Exoma clínico.
6. ¿Cuál es la causa MÁS PROBABLE de la discapacidad intelectual en el paciente?
 - a. Trastorno del espectro autista.
 - b. Expansión del gen *FMR1*.
 - c. Mutación patogénica en el gen *ARX*.
 - d. Deficiencia de hormonas tiroideas.
 - e. Celiaquía no diagnosticada.
7. ¿Qué PRUEBA se realizó para descartar alteraciones cromosómicas en el paciente?
 - a. Análisis de carnitinas y acilcarnitinas.
 - b. Estudio de expansión del gen *FMR1*.
 - c. Array CGH.
 - d. Prueba de talón.
 - e. Exoma clínico.
8. ¿Cuál es el MECANISMO de transmisión de la mutación patogénica encontrada en el paciente?
 - a. Herencia autosómica dominante.
 - b. Herencia autosómica recesiva.
 - c. Herencia ligada al cromosoma Y.
 - d. Herencia ligada al cromosoma X recesiva.
 - e. Herencia mitocondrial.

Caso clínico



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Orientación diagnóstico-terapéutica del niño con malformaciones o fenotipo dismorfológico o sugerente de enfermedad genética

R. Arroyo Ruiz*, P. Prieto Matos**

*Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Raras de Castilla y León

**Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Universidad de Salamanca. Unidad de Diagnóstico de Enfermedades Raras de Castilla y León
Hospital Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca



Resumen

El abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con enfermedades raras supone un reto, debido a la rápida evolución y auge existente en la actualidad en el ámbito genético. Las peculiaridades de las múltiples patologías, tanto en historia natural como en mecanismo de producción y desarrollo, hacen que la importancia de una anamnesis detallada y una exploración clínica exhaustiva y sistemática sean pilares fundamentales en este proceso, así como antecedentes relevantes que nos puedan orientar a la elección de la prueba diagnóstica correcta. En este aspecto, es clave un enfoque integral que combine la investigación, la atención clínica especializada y el seguimiento a largo plazo en las enfermedades raras en el ámbito pediátrico. Para ello, es importante la colaboración entre pediatras de Atención Primaria, especialistas de consultas y pediatras con formación en genética, con el fin de conseguir una atención integral a las familias afectadas. El objetivo de esta revisión es describir de forma sucinta pero precisa, el enfoque diagnóstico de estos pacientes, centrándose en la relevancia y justificación de una buena anamnesis y exploración, para posteriormente con esa información realizar una correcta interpretación clínica y asesoramiento genético de las variantes obtenidas, junto a un repaso de las opciones terapéuticas actuales.

Abstract

The diagnostic and therapeutic approach to patients with rare diseases is challenging, due to the current rapid progress and development in the field of Genetics. The characteristics of the multiple pathologies, both in natural history and in the mechanism of production and development, highlight the importance of a detailed medical history and an exhaustive and systematic clinical examination as essential pillars in this process, as well as relevant background information that can guide us in the selection of the correct diagnostic test. In this regard, a comprehensive approach that combines research, specialized clinical care and long-term follow-up in rare diseases in the pediatric setting is key. To this end, collaboration between primary care pediatricians, hospital specialists and pediatricians trained in Genetics is crucial in order to achieve comprehensive care for affected families. The aim of this review is to describe in a succinct but precise way, the diagnostic approach to these patients, focusing on the relevance and rationale of a proper medical history and examination, and then with this information to perform a correct clinical interpretation and genetic counseling of the variants obtained, along with a review of the current therapeutic options.

Palabras clave: Malformación; Dismorfología; Secuenciación masiva; Diagnóstico; Tratamiento.

Key words: Malformation; Dymorphology; Massive sequencing; Diagnosis; Treatment.

OBJETIVOS

- Resaltar la importancia de la evaluación integral de las personas en las que se sospecha una enfermedad rara.
- Establecer los pasos que se deben realizar, desde la sospecha de la enfermedad rara hasta alcanzar el diagnóstico.
- Capacitar al pediatra para interpretar correctamente los resultados de los estudios genéticos y comunicar esta información de manera efectiva al paciente.
- Proporcionar información sobre recursos adicionales que pueden ser útiles en el proceso diagnóstico de enfermedades genéticas.

Autor de correspondencia: pabloprieto@usal.es

Introducción

Importancia de la genética y definiciones

La genética en medicina avanza con la tecnología, facilitando la identificación de enfermedades. Las enfermedades raras, con frecuencia, genéticas, requieren de una alta sospecha para llegar al diagnóstico y tratamiento.

La importancia de la genética en la práctica médica ha ido en aumento en relación con el gran avance de la tecnología molecular y genómica, identificando con más facilidad los genes causantes de las enfermedades, permitiendo establecer relaciones fenotipo-genotipo y desarrollando tratamientos desde el punto de vista genético.

Definimos enfermedad rara aquella cuya frecuencia es inferior a 1 de cada 2.000 personas. Una gran parte de estas enfermedades se deben a una causa genética, siendo importante el conocimiento de las particularidades del diagnóstico de estas enfermedades, tanto a nivel clínico como de estudio molecular^(1,2). La parte de la genética que se dedica al diagnóstico y la prevención de estas patologías es la genética clínica, teniendo un papel principal los profesionales sanitarios, como genetistas clínicos y dismorfólogos⁽³⁾.

La Dismorfología, por otro lado, sería la ciencia que se ocupa del estudio de las variantes y anomalías morfológicas humanas, con la intención de reconocer ciertos patrones y combinaciones particulares que orienten a discernir las distintas enfermedades genéticas⁽⁴⁾.

Las malformaciones son anomalías que ocurren a lo largo del desarrollo fetal y puede afectar a parte o a la totalidad de un órgano o a una estructura anatómica, pudiendo ser mayores (tiene consecuencias importantes para la salud o vida del individuo) o menores (producen poco impacto en la salud del individuo).

Cuándo sospechar una enfermedad rara

Sospechar una de estas enfermedades, habitualmente genéticas, no siempre es fácil, pero hay ciertos factores que podrían ayudarnos a determinar en qué pacientes deberíamos pensar en una patología de base genética.

Las malformaciones, anomalía en la morfología de una estructura corporal

u orgánica producida por un desarrollo anormal, pueden ser orientativas⁽⁵⁾. Dos o más malformaciones mayores u orgánicas, o una mayor y otras dos menores, deben hacernos pensar que la probabilidad de trastorno genético es muy elevada⁽⁶⁾.

También, hay ciertos signos y síntomas, que veremos más adelante, que pueden hacernos sospechar de síndromes genéticos, como un desarrollo sexual diferente, pérdida de hitos del desarrollo ya adquiridos, hipotonía congénita, displasias esqueléticas, hipoacusias marcadas desde el nacimiento, síndromes crónicos resistentes a tratamiento habitual, consanguinidad... Toda esta sintomatología debe hacernos sospechar y derivar a una consulta de enfermedades raras⁽⁷⁾.

Evaluación inicial del paciente

Anamnesis

Los antecedentes familiares, detallados con un árbol genealógico, son fundamentales para identificar enfermedades genéticas. Además, la anamnesis abarca los antecedentes personales, resaltando hitos del desarrollo y realizando un repaso de todos los aspectos médicos relevantes para un diagnóstico preciso. Este proceso exhaustivo debe proporcionar una visión integral de la situación del paciente.

Los antecedentes familiares son una de las herramientas más importantes de las que nos podemos valer a la hora de determinar la sospecha de una enfermedad genética, ya que nos van a informar del tipo de patrón de herencia que puede tener la enfermedad.

A la hora de recoger estos antecedentes, es importante dejar registrado el momento en el que se obtienen los mismos, ya que los cambios evolutivos pueden ayudarnos a realizar el diagnóstico, siendo necesario conocer el momento en el que estos han ocurrido.

Entre los antecedentes familiares más relevantes en la evaluación diagnóstica

(Tabla I) se encuentran: la *edad de los progenitores* al momento de la concepción, donde una edad avanzada, especialmente en la paternidad, sugiere la posibilidad de enfermedades *de novo*, mientras que en la maternidad puede indicar una patología cromosómica; la *consanguinidad* en la familia apunta hacia enfermedades con un patrón de herencia recesivo; los *abortos de repetición en familiares o en el mismo individuo* pueden estar asociados con enfermedades que se repiten en familiares (orientando a enfermedades recesivas o existencia de mosaicismos) o traslocaciones cromosómicas balanceadas⁽⁸⁾ que, aunque no presenten manifestaciones fenotípicas claras, pueden causar problemas de infertilidad y abortos recurrentes; el uso de *técnicas de reproducción asistida* se ha vinculado con un mayor riesgo de patologías relacionadas con el *imprinting*, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann⁽⁹⁾; además, los antecedentes familiares de enfermedades infantiles importantes, como malformaciones congénitas, hipoacusias precoces, defectos cardíacos o neurológicos, también son elementos relevantes para considerar en la evaluación diagnóstica.

Todos estos antecedentes familiares deben ser recogidos de la forma más exhaustiva y detallada, y deben ir acompañados de un **árbol genealógico** que recoja de forma visual la historia familiar. Este árbol genealógico nos va a permitir, de forma gráfica, estimar patrones de herencia, identificar a familiares que se encuentren en riesgo y facilitar la interpretación de los estudios de segregación de manera gráfica. La elaboración del árbol genealógico debe realizarse utilizando una serie de símbolos estandarizados, los cuales están definidos en recomendaciones internacionales⁽¹⁰⁻¹²⁾ (Fig. 1). En el momento actual, la necesidad de avanzar hacia "hospitales sin papel", presenta un desafío para la elaboración de árboles genealógicos de calidad, pero existen aplicaciones y recursos (que más adelante nombraremos) que pueden ser de ayuda en este proceso fundamental para la interpretación y el manejo de la información.

Existen algunas **peculiaridades que pueden generar confusión** en la interpretación de la herencia, como la penetrancia incompleta, la expresividad variable, las variantes *de novo* y los mosaicismos. La *penetrancia incompleta* se refiere a

Tabla I. Datos importantes de los antecedentes familiares

- Edad de los progenitores
- Consanguinidad
- Abortos de repetición
- Técnicas de reproducción asistida
- Enfermedades congénitas o infantiles en la familia

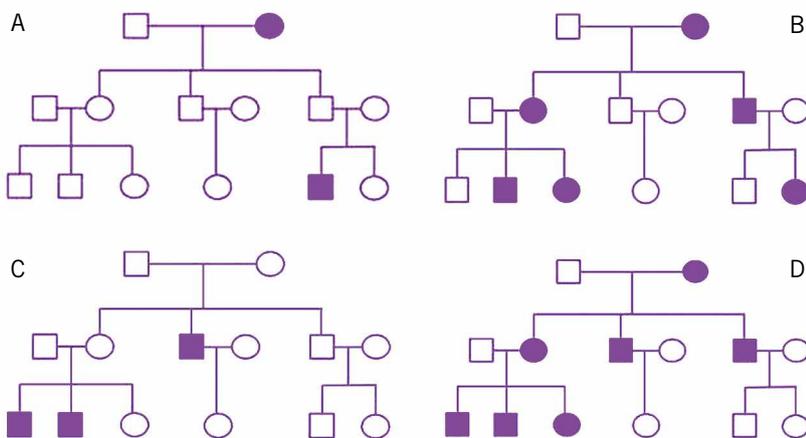


Figura 1. Árboles genealógicos, mostrando distintos patrones de herencia. **A.** Autosómico recesivo. **B.** Autosómica dominante. **C.** Ligado a X. **D.** Mitocondrial.

que algunos portadores de un genotipo concreto no expresen el rasgo asociado, mientras que otros sí lo hagan. Por otro lado, la *expresividad variable* implica que una misma alteración genética puede manifestarse en diferentes personas con diversos grados de gravedad. Las *variantes de novo* son aquellas que surgen de forma espontánea en un individuo y no están presentes en ninguno de sus progenitores. Los *mosaicismos* se refieren a la presencia de dos o más poblaciones celulares genéticamente distintas dentro de un mismo individuo, lo que puede influir en la expresión fenotípica de una enfermedad genética. Estas peculiaridades deben ser tenidas en cuenta en la interpretación de la herencia y en el asesoramiento genético.

Los **antecedentes personales**, desde el prenatal y perinatal hasta el postnatal, son cruciales para comprender las enfermedades raras⁽¹³⁾. Aspectos relevantes incluyen: la *duración de la gestación*, tanto por exceso como por defecto, que puede asociarse con cromosopatías; alteraciones en el *líquido amniótico*, que pueden indicar condiciones, como atresia esofágica en polihidramnios⁽¹⁴⁾ o malformaciones renales en oligohidramnios; *infecciones durante el embarazo*, útiles para el diagnóstico diferencial de síndromes genéticos e infecciones congénitas; el *tipo de parto*, que puede desencadenar secuelas neurológicas que ayudan a distinguir entre causas durante el parto o congénitas; la edad gestacional; la *ganancia ponderoestatural*, que puede indicar trastornos, como el síndrome de Silver-Russel o displasias óseas. Los *hitos del desarrollo y su evolución* juegan un papel fundamental por la alta pre-

valencia de retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual en las enfermedades raras y genéticas. Por tanto, en todo paciente con malformaciones, alteraciones en el fenotipo o en que sospechemos una enfermedad genética, es fundamental atender a los signos de alarma que puedan indicar una anomalía del neurodesarrollo⁽¹⁵⁾.

La complejidad de las enfermedades de carácter genético hace que la información obtenida en el apartado de **enfermedad actual** deba ser lo más completa, ordenada y precisa. Se debe iniciar con preguntas abiertas para que los progenitores refieran los problemas más importantes. Una vez obtenida la información inicial, es importante que intentemos dirigir la anamnesis con preguntas semidirigidas, obteniendo síntomas y su momento de inicio, de todos los aparatos y sistemas. Obtener la información, crónica o no, de todas las enfermedades: neurológica, cardiológica, oftalmológica, endocrinológica, inmunológica... nos va a permitir realizar posteriormente una buena relación clínico-genética de todos los datos del paciente.

Es tan importante registrar tanto los síntomas positivos como los negativos. Muchas veces, en las valoraciones clínico-genéticas posteriores podemos encontrarnos con hallazgos que nos hagan dudar, y el hecho de haber registrado los datos también negativos, nos pueden ayudar a descartar diagnósticos posibles.

La reevaluación clínica puede ser tan importante o más que la valoración inicial. El seguimiento longitudinal puede darnos nuevos puntos de vista, demostrar nuevos síntomas u otros que pasaron desapercibidos. En este tipo de consultas,

todo dato es importante y debe quedar reflejado en la historia clínica, ya que podrá ser de utilidad para interpretar los estudios genéticos posteriores.

Exploración dismorfológica

La exploración debe ser completa, sistemática, ordenada y detallada. Todo detalle cuenta y todo debe quedar reflejado en la historia médica, tanto los datos positivos como los negativos. Cualquier detalle puede ser importante. Es importante la recogida de fotografías para poder consultar datos que puedan haberse escapado en la exploración inicial.

Si la exploración física en una consulta médica es importante, en el estudio de las enfermedades raras es crucial y se necesita que sea completa, sistemática, ordenada y detallada. En la medicina actual, tan centrada en las pruebas complementarias y con avances en genética molecular que permiten secuenciar un genoma en menos de una semana, la exploración física en las enfermedades raras es esencial. Cada detalle, por pequeño que parezca, puede ser fundamental para llegar al diagnóstico. En algunos casos, guiará el estudio genético, mientras que, en otros, si está bien realizada, puede ser diagnóstica. Todo genetista clínico, dismorfólogo o pediatra general debe conocer la gratificante sensación de, realizando una exploración exhaustiva, llegar a un diagnóstico que minutos antes parecía imposible. Detalles, como incisivos centrales grandes, un hoyuelo en el lóbulo de la oreja, una pequeña heterocromía en el iris, una hipertricosis cubital, una deformidad de Madelung o un talón prominente, pueden orientar hacia síndromes, como el de KBG, Mowat-Wilson, Waardenburg, Wiedemann-Steiner, Leri-Weill o 3M, respectivamente. Este enfoque de máximo detalle y sistematicidad garantiza un análisis integral del paciente, facilitando la detección de patrones clínicos y favoreciendo el diagnóstico precoz, especialmente en la consulta de dismorfología.

La sistemática de la exploración se puede establecer de cualquier manera, nosotros recomendamos establecer un orden descendente para ayudar a recordar todos los apartados necesarios. Esta exploración debe acompañarse de la realización de fotografías (con permiso escrito) que permita la consulta de estas

Tabla II. Resumen de la exploración física

Craneofacial	<ul style="list-style-type: none"> – Cráneo: tamaño, forma, fontanelas y suturas – Frente: tamaño y forma – Periorbital: ojos (tamaño, posición, forma, color iris, pupila, tamaño palpebral, orientación), cejas, pestañas, párpados y lacrimal – Pabellón auricular: forma, implantación, tamaño, rotación, apéndices, hélix, trago, antitrigo y antehélix – Nariz: forma, tamaño, raíz, columnela, alas y narinas – Boca y cavidad orofaríngea: tamaño, forma, orientación, <i>filtrum</i>, labios, encías, dentición paladar, lengua y úvula – Mandíbula: tamaño, forma y posición
Cuello	<ul style="list-style-type: none"> – Longitud, forma, anchura, apéndices y malformaciones
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> – Clavículas: forma y número – Esternón: forma y disposición – Mamilas: forma, número y distancia – Columna: desviaciones – Apéndices
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> – Defectos, megalias y masas – Región anal: permeabilidad e implantación
Extremidades	<ul style="list-style-type: none"> – Superiores: longitud, desviaciones, asimetrías y manos – Inferiores: longitud, desviaciones, asimetrías y manos
Genitales	<ul style="list-style-type: none"> – Configuración y estadio puberal
Piel y anejos	<ul style="list-style-type: none"> – Piel: consistencia, elasticidad, anomalías vasculares y anomalías pigmentarias – Pelo: implantación, cantidad y remolinos – Uñas: fragilidad, forma y consistencia

a posteriori, ya sea estudiando el caso clínico o recibiendo las variantes candidatas de un estudio genético que nos permitan realizar una correcta interpretación de este.

Esta exploración debe comenzar con una **inspección general**, que constituye la primera evaluación del individuo. En esta fase, se evalúan: la actitud corporal, el somatotipo, la postura, la marcha, las posibles asimetrías y cualquier parecido físico con otros familiares.

Posteriormente, se procede a realizar una **antropometría** básica, que incluye mediciones de peso, talla y perímetro craneal, pudiendo extenderse a otras mediciones comunes, como la braza, la talla sentada y el segmento inferior e, incluso, a otras mediciones menos frecuentes, teniendo en cuenta la existencia de tablas de normalidad para una gran variedad de parámetros⁽¹⁶⁾. Todas las valoraciones antropométricas deben ir percentiladas y, a ser posible, acompañadas de una puntuación de desviación estándar.

Luego pasaremos a la exploración propiamente dicha, que estará dividida según cada región corporal (Tabla II)

siendo, sin duda alguna, la **región craneofacial** la parte más importante y la que más información nos va a otorgar en el análisis de estos pacientes⁽¹⁷⁻²¹⁾. Continuaremos la exploración dismórfica, prestando especial atención al **cuello**, **tórax**, **abdomen** (incluyendo zona ano-rectal)⁽²²⁻²⁵⁾, **extremidades**^(26,27), **piel y anejos**, sumando a esto el estadio puberal de **Tanner**^(28,29), con la descripción de los **genitales**. No es objetivo de estas líneas hacer una revisión sistemática de cada uno de los apartados, pero invitamos al lector a consultar algunas de las citas de este artículo o consultar el artículo “Regreso a las Bases: Semiología dismórfica de la cabeza y cara” de este número o artículos de números anteriores de esta misma revista⁽⁵⁾, para profundizar en lo que debe ser una correcta exploración dismórfica.

Toma de decisiones en la evaluación inicial

Después de la primera evaluación en consulta frente al paciente, se habrán identificado las malformaciones y/o características fenotípicas más relevantes, distinguiéndolas de aquellas de menor

importancia. A partir de estos hallazgos, se realizará una primera aproximación para determinar qué alteraciones podrían estar directamente relacionadas con la posible enfermedad, cuáles podrían ser secundarias a otras, cuáles podrían estar interconectadas entre sí y cuáles podrían ser hallazgos incidentales sin una relación aparente con la enfermedad en cuestión.

A partir de aquí, la ampliación a otras pruebas puede variar según los hallazgos obtenidos hasta el momento y las sospechas diagnósticas específicas. Es común realizar **pruebas de imagen**, como ecografías abdominales, radiografía de la mano izquierda, serie ósea y estudios de imagen cerebral (TC o RM). En cuanto a las **pruebas de laboratorio**, se pueden solicitar análisis generales de sangre y orina, así como pruebas hormonales y estudios metabólicos y enzimáticos más avanzados, según sea necesario. También, es frecuente que, dada la alta incidencia de alteraciones en pacientes con malformaciones o fenotipo dismórfico, se requiera **interconsulta con otros especialistas**, como oftalmólogos, otorrinolaringólogos, cardiólogos y otros, para evaluar posibles asociaciones con problemas adicionales.

Es necesario tener en cuenta que el diagnóstico de estas enfermedades complejas precisa habitualmente del trabajo en equipo con implicación de varias especialidades pediátricas y otras especialidades, tanto clínico-quirúrgicas (oftalmología, ORL, etc.), como relacionadas con el diagnóstico (laboratorio, radiología, anatomía patológica, etc.).

Enfoque diagnóstico

Códigos HPO (*Human Phenotype Ontology*) y diagnóstico diferencial

Los avances tecnológicos en diagnóstico requieren estandarizar la información clínica para interpretarla de forma eficiente. Los códigos HPO facilitan esta tarea, describiendo fenotipos humanos que debemos priorizar según la relevancia para el diagnóstico. La inteligencia artificial y las bases de datos están transformando el proceso diagnóstico al almacenar e integrar múltiple información. Es importante saber qué esperar de cada prueba genética para poder seleccionar la que más se adapta a la situación de nuestro paciente. En los próximos años se espera que la secuenciación del genoma completo se convierta en la prueba más informativa.

Los avances tecnológicos en el uso de sistemas de diagnóstico han hecho necesario estandarizar la información clínica para su correcta interpretación por los sistemas bioinformáticos. Esto implica que, una vez que tengamos la información clínica de nuestro paciente, debemos tomarnos un tiempo para transformarlo de nuestro lenguaje clínico a uno estandarizado. Para ello, utilizaremos los códigos HPO (*Human Phenotype Ontology*)^(30,31). Los HPO proporcionan un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas encontradas en las enfermedades humanas. Cada término del HPO, que se acompaña de un código único, describe una anomalía. En el momento actual existen más de 13.000 términos HPOs que pueden ser muy generales (*Growth abnormality* HP:0001507) o más específicos (*Infancy onset short-trunk short stature* HP:0011406), estando interrelacionados y pudiendo seleccionar los más específicos o generales en función de las circunstancias. Es recomendable ordenar los términos seleccionados de nuestros pacientes por su importancia, de acuerdo con las características de cada caso. Así, es habitual que una malformación mayor como una atresia de esófago (*Esophageal atresia* HP:0002032) o una microftalmía (*Microphthalmia* HP:0000568), nos ayuden más al diagnóstico que una talla baja (*Short stature* HP:0004322) o un retraso motor (*Motor delay* HP:0001270), sobre todo, si estos son leves.

Teniendo en cuenta las particularidades de cada caso clínico, así como nuestros conocimientos y experiencia, en el mejor de los casos, seremos capaces de llegar a un diagnóstico claro (síndrome de Noonan con léntigos), realizar un diagnóstico diferencial que nos oriente hacia un grupo de enfermedades (RASopatías) y, en otros casos, solo podremos orientar el diagnóstico mediante los HPOs (*Hypertelorism*, *Short stature*, *Multiple lentiginos*).

Los avances actuales en inteligencia artificial, *big data* y su integración en multitud de bases datos, están dando lugar a la creación de recursos innovadores que nos ofrecen herramientas adicionales (*face2gen*, *Phenomizer*, entre otros) que facilitan el proceso diagnóstico, ofreciendo un enfoque más preciso y eficiente en la identificación y comprensión de estas enfermedades.

Solicitud de pruebas genéticas

Una vez que, tras una completa anamnesis y exploración, hemos establecido una sospecha clínica diagnóstica o una orientación por HPOs, llega el momento de decidir qué prueba genética vamos a realizar a nuestro paciente. Para tomar esta decisión, es fundamental comprender qué tipo de **variante genética** es la responsable de la enfermedad o grupo de enfermedades que consideramos como la posible causante de la situación clínica de nuestro paciente.

Generalmente, se distinguen dos grandes grupos de variantes genéticas: SNVs (cambios de un solo nucleótido) y CNVs (cambio en el número de copias de una secuencia particular de ADN en el genoma de un individuo, incluyendo: inserciones, duplicaciones o deleciones de nucleótidos en la cadena). De estas últimas, pueden derivarse variantes dinámicas que ocasionan un aumento en el número de repeticiones de un determinado microsatélite, conocidas como expansiones de tripletes^(32,33).

Si la sospecha es clara y la **variante es conocida**, debido a antecedentes familiares u otras razones, se solicitará una secuenciación tipo Sanger o una qPCR (PCR cuantitativa en tiempo real) o MLPA (amplificación de sondas tras ligazón múltiple), dependiendo de si la variante es una SNV o una CNV. Por ejemplo, si un progenitor está afectado por una variante en el gen *RET* (responsable del MEN2A) y se desea determinar si el hijo es portador de dicha variante,

solicitaremos un Sanger de la variante concreta. Solicitaremos un MLPA o qPCR en caso de que la variante que debemos buscar sea una CNV, como en el caso de que estudiemos a un hijo de una mujer afecta de neurofibromatosis, que tiene una deleción del gen *NF1*.

En el caso de que la **enfermedad sea sospechada, pero la variante sea desconocida**, se recurre al MLPA para detectar CNVs (deleción 7q si sospechamos síndrome de Williams) o a la secuenciación de un gen específico mediante Sanger (gen *EXT1* en la encondromatosis múltiple).

En situaciones donde la enfermedad puede ser causada por **variantes en múltiples genes o regiones, o cuando solo se puede realizar una orientación de la enfermedad mediante HPOs**, se necesitan pruebas capaces de analizar SNVs en múltiples genes (secuenciación de nueva generación)⁽³⁴⁾ o buscar CNVs en todo el ADN genómico (CGH arrays)⁽³⁵⁾. Es común combinar varias técnicas, debido a la posibilidad de que la variante responsable de la enfermedad pueda ser una CNV o una SNV.

Existen **otras pruebas** que se utilizan cuando la enfermedad que sospechamos está producida por una expansión de tripletes o por alteración de la metilación, en cuyo caso será necesario solicitar una *TP-PCR* (*Triplet Repeat Primed PCR*)⁽³⁶⁾, o un MS-MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples metilación específica)⁽³⁷⁾.

En los últimos años, gracias a los avances técnicos y bioinformáticos, las

Tabla III. Algunos test diagnósticos en función de la sospecha establecida

	SNV	CNV
Variante conocida	Secuenciación de Sanger	qPCR, MLPA
Gen o zona conocida	Secuenciación de Sanger	MLPA
Varios/muchos genes	Secuenciación nueva generación – Panel de genes – Exoma – Genoma	CGH Arrays Exoma (¿?) Genoma
Otros	MS-MLPA Expansión de tripletes	

CGH arrays: variables detectadas por hibridación genómica comparada; CNV: cambio en el número de copias de una secuencia particular de ADN en el genoma de un individuo; MLPA: amplificación de sondas tras ligazón múltiple; MS-MLPA: MLPA específico de metilación; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; qPCR: PCR cuantitativa en tiempo real; SNV: cambios de un solo nucleótido.

nuevas técnicas de secuenciación masiva, que antes eran incapaces de detectar CNVs, están adquiriendo mayor capacidad de identificarlas. Actualmente, también tenemos a nuestra disposición la secuenciación del **genoma completo**, que es la prueba diagnóstica que más información puede aportarnos y que se espera que, en los próximos años, se convierta en la prueba única capaz de detectar la mayoría de las enfermedades genéticas. Mediante esta técnica, obtendremos las variantes presentes, tanto en las regiones codificantes como en las no codificantes, lo que nos permitirá encontrar también variantes a nivel estructural.

En la tabla III hacemos un resumen de las técnicas diagnósticas que podemos utilizar para la detección de los distintos tipos de variantes.

Interpretación clínica de las pruebas genéticas y asesoramiento

El proceso diagnóstico no finaliza con los resultados de la prueba genética. En casos no concluyentes, se debe determinar si se finaliza el proceso, se realizan más pruebas o se reorienta con nuevos HPOs. La interpretación de los resultados, ya sean concluyentes o no, es crucial para ofrecer un asesoramiento genético completo a la familia, considerando posibles implicaciones fenotípicas, opciones de tratamiento y herencia de la variante.

El proceso diagnóstico no concluye cuando se reciben los resultados de la prueba genética. Independientemente de que la prueba haya resultado positiva o no concluyente, es necesario interpretar el resultado.

En casos de **pruebas genéticas no concluyentes**, es necesario determinar si se finaliza el proceso diagnóstico, se amplían con nuevas pruebas o se realiza una reorientación con nuevos HPOs. El cierre del proceso diagnóstico ocurre si el objetivo era descartar una variante genética específica, una enfermedad o si se sugiere que la enfermedad sospechada podría no tener una causa genética identificable. En estos casos, se informa a la familia sobre los resultados y se concluye el proceso.

Sin embargo, si el resultado es no concluyente, pero existe certeza de una sospecha genética clara, debemos insistir en obtener un diagnóstico. Debemos considerar las limitaciones de la prueba

Tabla IV. Datos utilizados en los criterios de la American College of Medical Genetics (ACMG) para predecir la patogenicidad de las variantes genéticas

- SNV, CNV, *missense*, *nonsense*...
- Aparición *de novo* (paternidad confirmada, paternidad no confirmada)
- Estudios funcionales
- Prevalencia en afectos o controles
- Localización de la variante (*hot spot*, exón, intrón, *splicing*)
- Frecuencia en población general
- Cis/Trans confirmados
- Otras variantes en el mismo codón
- Proporción de variantes patogénicas (en el gen o en el dominio)

CNV: cambio en el número de copias de una secuencia particular de ADN en el genoma de un individuo; SNV: cambios de un solo nucleótido.

genética inicial. Es posible que necesitemos *buscar otro tipo de variante*. Por ejemplo, si se solicitó un CGH arrays debido a una posible CNV, pero también es necesario descartar SNVs mediante secuenciación masiva. Debemos estar conscientes de la *posibilidad de errores* inherentes a la técnica diagnóstica. En muchos casos, será necesario realizar una reorientación del caso con nuevos HPOs, o solicitar un reanálisis de la prueba inicial que, debido a avances en bioinformática o nuevos conocimientos científicos, puede resultar fructífera. Por tanto, ante pruebas no concluyentes, es esencial mantener una comunicación directa con el laboratorio que realizó la prueba genética o con genetistas de laboratorio, para apoyar el proceso de interpretación y tomar decisiones adecuadas.

Si la prueba genética revela una **variante genética concluyente**, es fundamental interpretarla en el contexto del paciente. Cada variante debe ser evaluada en términos de su patogenicidad según los criterios de la *American College of Medical Genetics (ACMG)* (38). Aunque una variante patogénica tiene más probabilidad de ser la causa de la clínica del paciente, esto no siempre es así. Puede tratarse de una variante única en una enfermedad de herencia recesiva, o una variante que solo explica parte de la clínica. Por otro lado, una variante catalogada como “de significado incierto” podría resultar diagnóstica. Los estudios adicionales de segregación, clínica muy compatible o nuevos conocimientos, pueden cambiar la interpretación de la patogenicidad. Por lo tanto, es esencial que los médicos comprendan que esta interpretación depende de múl-

tiples factores y puede evolucionar con el tiempo (Tabla IV).

Una vez interpretada la variante en el contexto del paciente, podemos determinar si el estudio es concluyente o no. Si consideramos que no es concluyente y que no explica la clínica de nuestro paciente, debemos comportarnos como hemos explicado antes. En caso afirmativo, se debe ofrecer un asesoramiento genético completo a la familia, que incluya información sobre el diagnóstico, posibles implicaciones fenotípicas, opciones de tratamiento, investigación, apoyo psicológico y consideraciones sobre la herencia de la variante. Todo esto debe ser comunicado con empatía y claridad por un médico con la formación adecuada(7).

Tratamientos actuales de las enfermedades genéticas

Los avances en investigación y en los conocimientos en fisiopatología de las enfermedades está cambiando el tratamiento de enfermedades genéticas. Actualmente, hay más de 1.300 estudios en curso y 4.000 en reclutamiento en ClinicalTrials.gov sobre tratamientos huérfanos. Se exploran terapias genéticas, sustitutivas y sintomáticas para mejorar el tratamiento.

Los nuevos hallazgos en relación con la fisiopatología de las enfermedades raras y genéticas han condicionado un cambio de paradigma en el tratamiento y manejo de dichas enfermedades. Actualmente, en la base de datos de *Clinical trials*, si filtramos por enfermedad genética encontramos más de 1.300 estudios en activo y más de 4.000 en fase de reclutamiento(39).

Estos avances nos informan de un creciente interés en las terapias específicas y dirigidas; sin embargo, actualmente, el tratamiento que actúa directamente sobre el gen afecto solo ocurre en contadas enfermedades. En función de la diana terapéutica, podemos diferenciar el tratamiento de las enfermedades raras en: tratamientos genéticos, aquellos que tratan de reparar o modular la expresión genética; tratamientos sustitutivos; y tratamientos sintomáticos⁽⁴⁰⁾.

Los **tratamientos genéticos** pueden actuar a nivel del ADN, ARN o de las proteínas. A nivel del ADN podemos encontrar tratamientos con vectores virales, oligonucleótidos antisentido o ARN de interferencia⁽⁴¹⁾. Ejemplos de estos tratamientos serían el Onasemnogene Apeparovovec (Zolgensma®), Betibeglogén Autotemcel (Zynteglo®) o el Voretigén Neparovovec (Luxturna®), utilizados en la atrofia medular espinal tipo 1⁽⁴²⁾, en la betatalasemia⁽⁴³⁾ o la enfermedad de Leber⁽⁴⁴⁾, todas enfermedades de consecuencias severísimas cuyo pronóstico ha cambiado radicalmente con estos nuevos tratamientos.

En el caso de los oligonucleótidos antisentido, tenemos el ejemplo de la distrofia muscular de Duchenne con Eteplirsén®, este actúa a nivel del *splicing* de RNA, eliminando el exón 51, lo que condiciona que no exista un codón de terminación prematuro. Esto induce una proteína truncada, pero que es funcional, ocasionando una patología mucho más leve⁽⁴¹⁾.

Otra línea de tratamiento actual sería la que actúa a nivel molecular, alterando el plegamiento de las proteínas, como por ejemplo el Trikafta® en la fibrosis quística. Este tratamiento está aprobado en pacientes de 2 años o más que presentan, al menos, una copia de la variante F508 del gen *CFTR*⁽⁴⁵⁾.

Por último, hablar de las **terapias sustitutivas** de remplazo enzimático, cuyo objetivo es aportar de forma exógena la enzima deficitaria, como es el caso de algunas enfermedades lisosomales, como el síndrome de Hunter.

En el resto de los casos, aquellas patologías que no tengan ningún tratamiento de medicina de precisión, se les deberá otorgar un adecuado seguimiento y acompañamiento, tanto al paciente como a las familias, coordinándose de forma multidisciplinar, asegu-

rando el mejor **tratamiento de soporte** posible para la enfermedad de nuestros pacientes.

Por tanto, en el momento actual estamos viviendo una explosión de estudios que permiten demostrar la efectividad de nuevos tratamientos que, estamos seguros de que en un futuro próximo, con el avance de la terapia génica, muchas de las enfermedades que actualmente son incluso difíciles de diagnosticar tengan un tratamiento paliativo e incluso curativo que cambie radicalmente el pronóstico de estos pacientes.

Recursos en línea

Hay una serie de recursos *online* que nos pueden facilitar la búsqueda de información con bases de datos públicas o, incluso, sitios web que nos pueden ayudar en el proceso de orientación diagnóstico-terapéutica del niño con malformaciones o fenotipo dismorfológico o sugerente de enfermedad genética, entre ellas encontramos:

- **Orphanet:** recurso único que reúne y mejora el conocimiento sobre las enfermedades raras para mejorar el diagnóstico, la atención y el tratamiento de los pacientes con enfermedades raras. Posee una base de datos sobre todo aspecto que atañe a las enfermedades raras, con información sobre enfermedades raras, guías clínicas, genes, hojas informativas para familias etc. Disponible en: <https://www.orpha.net/es>.
- **OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men):** catálogo que proporciona descripciones completas y referenciadas de todas las enfermedades mendelianas conocidas y más de 15.000 genes. Disponible en: <https://www.omim.org/>.
- **GeneReviews:** recurso web con múltiples revisiones e información sobre enfermedades genéticas. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
- **Face2Gene:** conjunto de aplicaciones de fenotipado parcialmente gratuitas, que utilizando fotografías de pacientes y términos HPOs, y gracias a tecnologías de inteligencia artificial, facilita la detección precoz de síndromes. Disponible en: <https://www.face2gene.com/>.

- **Human Genome Variation Society Nomenclature:** página web con información sobre la nomenclatura estándar de variantes y genes. Disponible en: <https://hgvs-nomenclature.org/stable/>.
- **HPO (Human Phenotype Ontology):** página web con la terminología estandarizada de anomalías fenotípicas. Disponible en: <https://hpo.jax.org/app/>.
- **Clinical Trials:** portal que agrupa ensayos clínicos en realización a nivel mundial. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>.
- **Phenomizer:** aplicación incluida dentro de la web HPO que ayuda al diagnóstico, ofreciendo posibles diagnósticos ante la presencia de HPOs. Disponible en: <https://hpo.jax.org/app/tools/phenomizer>.
- **POSSUMweb:** base de datos de pago de dismorfología que proporciona herramientas que pueden ayudar al diagnóstico de síndromes dismórficos. Disponible en: <https://www.possum.net.au/>.
- **Dx29:** software para el análisis y la gestión de síntomas, la creación y el intercambio del historial médico que ayuda a la obtención de un diagnóstico. Disponible en: <https://dx29.ai/>.
- **GenoPro y TreeStudio:** aplicaciones que ofrecen una solución práctica a la creación de árboles familiares y genogramas, de forma abierta. Disponible en: <https://genopro.com/es/> y <https://treestudio.healthincod.com/>.
- **MalaCards:** base de datos de enfermedades y genes que recoge información de más de 44 fuentes, integrándola y creando anotaciones específicas de enfermedades y conexiones entre ellas. Disponible en: <https://www.malacards.org/>.
- **Varsome:** plataforma que proporciona herramientas para interpretar y filtrar variantes genéticas, así como acceso a una amplia base de datos de información genómica y clínica. Disponible en: <https://varsome.com/>.
- **Franklin:** plataforma avanzada para la interpretación de variantes genéticas. Disponible en: <https://franklin.genoox.com/>.
- **GnomAd:** base de datos que integra datos de variantes de exomas y genomas

a nivel mundial, siendo muy útil para conocer la prevalencia de variantes en la población general. Disponible en: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.

- **ClinVar**: recurso de la *National Library of Medicine* que recoge variantes genéticas y relacionándolas con fenotipos específicos y clasificándolas por niveles de confianza representados por estrellas. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria desempeña un papel fundamental en el diagnóstico temprano de enfermedades raras mediante la **sospecha**. Su familiaridad con el paciente desde el nacimiento, le permite reconocer síntomas y signos inusuales, así como integrar información de múltiples consultas para un diagnóstico precoz. Es el punto de partida crucial para la identificación temprana de estas condiciones.

Una vez realizado el diagnóstico, el pediatra de Atención Primaria asume un rol central en la **coordinación de la atención del paciente**, actuando como enlace con la medicina especializada para facilitar la comunicación entre diferentes especialistas. Además, desempeña una función crucial de **acompañamiento a las familias**, especialmente en enfermedades graves y crónicas, siendo su punto de referencia durante todo el proceso diagnóstico y de tratamiento.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades Raras En Pediatría. *An Sist Sanit Nava*. 2008; 31: 21-9.
2. González-Lamuño D. Una visión general sobre las enfermedades raras. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 550-63. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/una-vision-general-sobre-las-enfermedades-raras/>.
3. Guillén Navarro E. Genética clínica y dismorfología: generalidades. *Rev Esp Pediatría*. 2009; 65: 12-4.

4. Aase JM. *Diagnostic Dysmorphology*. New York and London: Plenum Medical Book Company; 1990. p.1-4.
5. Ramos Fuentes FJ, Ramons Cáceres M, Ribate Molina MP. Semiología de las malformaciones y deformaciones craneofaciales. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 529-38. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/semiologia-de-las-malformaciones-y-deformaciones-craneofaciales/>.
6. Jones KL, Adam MP. Evaluation and diagnosis of the dysmorphic infant. *Clin Perinatol*. 2015; 42: 243-61.
7. García Miñaur S. Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 507-14. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/consulta-de-genetica-clinica-y-diagnostico-genetico-prenatal/>.
8. Hasanzadeh-NazarAbadi M, Baghbanif F, Namazi I, Mirzaee S. Robertsonian translocation between chromosomes (no.21/14) in relation to the history of spontaneous abortion in a family. *Iran J Reprod Med*. 2014; 12: 581-5.
9. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, Palumbo O, Carella M, Baldassarre G. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics*. 2017; 140: e20164311.
- 10.*** Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 745-52.
11. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008; 17: 424-33.
12. Sheehan E, Bennett RL, Harris M, Chan-Smutko G. Assessing transgender and gender non-conforming pedigree nomenclature in current genetic counselors' practice: The case for geometric inclusivity. *J Genet Couns*. 2020; 29: 1114-25.
13. Gómez EG. Indicaciones del estudio genético. Documento AEPEd. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3-estudiogene.pdf>.
14. García H, Franco Gutiérrez M. Manejo multidisciplinario de los pacientes con atresia de esófago. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2011; 68; 467-75.
- 15.*** Soto Insuga V, González Alguacil E, García Peñas JJ. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 303-15. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-09/deteccion-y-manejo-del-retraso-psicomotor-en-la-infancia-2/>.
16. Lapunzina P, Aiello H. Manual de antropometría normal y patológica. Fetal, neonatal, niños y adultos. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2002.
- 17.*** Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughan J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 6-28.
18. Carey JC, Cohen MM Jr, Curry CJ, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 77-92.
19. Hall BD, Graham JM Jr, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: standard terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 29-39.
20. Hunter A, Frias JL, Gillissen-Kaesbach G, Hughes H, Jones KL, Wilson L. Elements of morphology: standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 40-60.
21. Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall JG, Méhes K, Patton M, Stevenson RE. Elements of morphology: standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 61-76.
22. Díaz C, Copado Y, Muñoz, G, Muñoz H. Malformaciones de la pared abdominal. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016; 27; 499-05.
23. Levitt MA, Peña A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 33. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 98.
24. Moog R. Malformaciones Congénitas Del Pene. EMC – Pediatría. 2008; 43: 1-10.
25. Louis-Sylvestre C. Malformaciones Congénitas de La Vulva. EMC - Ginecol.-Obstet. 2022; 58: 1-9.
26. Espandar R, Mortazavi SM, Baghdadi T. Angular deformities of the lower limb in children. *Asian J Sports Med*. 2010; 1: 46-53.
27. Sass P, Hassan G. Lower extremity abnormalities in children. *Am Fam Physician*. 2003; 68: 461-8. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2004; 69: 1049.
28. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303.
29. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 13-23.
30. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, Addo-Lartey EB, Anagnostopoulos AV, Anderton J, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res*. 2024; 52: D1333-D46.
31. Robinson PN, Köhler S, Bauer S, Seelow D, Horn D, Mundlos S. The Human Phenotype Ontology: a tool for annotating and analyzing human hereditary disease. *Am J Hum Genet*. 2008; 83: 610-5.

32. Corella D, Ordovas JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70: 744-53.
33. Civeira F, Rodríguez-Rey JC, Pocoví M. Introducción a la genética y su utilidad en el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares: conceptos básicos y el ejemplo de la hipercolesterolemia familiar. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 9: 14-23.
34. Santillana-Garzón S, Diego-Álvarez D, Buades C, Romera-López A, Pérez-Cabornero L, Valero-Hervás D, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades genéticas: del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva. *Rev Méd Clín Condes*. 2015; 26: 458-69.
35. Palacios Verdú MG, Pérez-Jurado LA. Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 515-28. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/nuevas-metodologias-en-el-estudio-de-enfermedades-geneticas-y-sus-indicaciones/>.
36. Benitez J. Implicaciones clínicas y genéticas de las mutaciones dinámicas en clínica neuropediátrica [Clinical and genetic implications of dynamic mutations in neuropaediatric practice]. *Rev Neurol*. 1999; 28: 60-3.
37. Acosta-Fernández E, Corona-Rivera JR, Ríos-Flores Izabel M, Torres-Anguiano E, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, et al. Utilidad de la técnica de MS-MLPA en el diagnóstico de los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Silver-Russell. *Gac Méd Méx*. 2022; 158: 210-8.
38. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17: 405-24.
39. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>.
40. Abarca Barriga HH, Trubnykova M, Castro Mujica MC. Tratamiento de Las Enfermedades Genéticas: Presente y Futuro. *Rev Fac Med Hum*. 2021; 21: 399-416.
41. Rossor AM, Reilly MM, Sleight JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Pract Neurol*. 2018; 18: 126-31.
42. Hoy SM. Onasemnogene Apeparvovec: First Global Approval. *Drugs*. 2019; 79: 1255-62.
43. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S,

Caso clínico

Niño de 3 años seguido en Atención Primaria, en cuyos antecedentes neonatales destaca la presencia de una hernia diafragmática y un cribado neonatal de hipoacusia alterado, razón por la cual es derivado a consulta de genética-enfermedades raras.

Antecedentes familiares: madre: 25 años, sana, G3 A1 V2 (interrupción legal por malformaciones múltiples). Padre: 28 años, sano. Existe consanguinidad. Tío materno fallecido a los 6 meses por enfermedad de Wolman. Sin abortos de repetición.

Árbol genealógico (Fig. 2).

Antecedentes personales: edad gestacional 40+1, seguido en consulta de alto riesgo por embarazo anterior con malformaciones, sin infecciones, sin radiación ionizante. Antropometría neonatal: peso: 3.650 g; longitud: 53 cm; cefálico: 36,5 cm. Periodo neonatal: precisa reanimación avanzada por hernia diafragmática (cirugía a las 48 h). No pasa el cribado auditivo. Refieren hitos del desarrollo con cierto retraso.

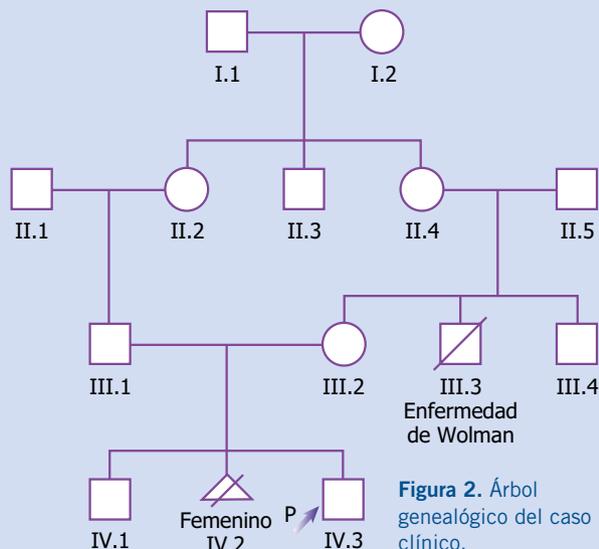


Figura 2. Árbol genealógico del caso clínico.

Enfermedad actual: *Cardiología:* valorado en etapa neonatal con CIV muscular e hipertensión pulmonar, ambas resueltas y, actualmente, “corazón normal”. *Neurológica:* inicio de deambulación a los 2,5 años, pero, actualmente, no es capaz de correr y sube escaleras con ayuda. Lenguaje con capacidad de decir y expresar sí/no y decir dos bisílabos (mamá, agua). No tiene control de esfínteres. Refiere interés por otros niños, pero no juega con ellos, no tiene juego simbólico. Sin crisis, EEG normal. *Oftalmología:* derivado a oftalmología a los 18 meses por nistagmo, siendo diagnosticado de una distrofia retiniana con mal pronóstico visual, actualmente con corrección óptica mal tolerada. *ORL:* hipoacusia neurosensorial severa. Se ha iniciado tratamiento con implante coclear, presentando una meningitis en el postoperatorio. *Traumatología:* sin deformidades óseas, sin escoliosis en el momento actual. *Dermatología:* en la etapa de lactante presentó dermatitis atópica. *Nefrología:* sin infecciones de orina. Realiza ECO renal en etapa neonatal normal. *Neumología:* ingreso a los 6 meses de vida por bronquiolitis VRS, precisando O₂ en alto flujo. *Otros datos:* no parecidos en la familia.

Exploración física (no se ponen todos los signos negativos por problemas de espacio). *General:* hernia umbilical pequeña. *Antropometría:* peso: -1,9 DE; talla: -2,1 DE; perímetro cefálico: 0,8 DE. *Cráneo, cuello y cara:* hipertelorismo, implantación baja de los pabellones auriculares y rotados a posterior, micrognatia leve, nariz corta con *filtrum* largo y amplio. *Cavidad orofaríngea:* dientes normales, úvula normal. *Extremidades:* normales, manos y pies normales. *Genitales:* Tanner I, G1, P1, A1 con testes de 2 ml, uno de ellos ligeramente ascendido. *Piel y anejos:* normal. *Otras pruebas pendientes:* resonancia magnética cerebral.

HPOs. *Principales:* Congenital diaphragmatic hernia HP:0000776; Retinal dystrophy HP:0000556. *Secundarios:* Sensorineural hearing impairment HP:0000407; Global developmental delay HP:0001263; Autosomal recessive inheritance HP:0000007; Abnormal heart morphology HP:0001627; Hypertelorism HP:0000316; Abnormal location of ears HP:0000357. *Otros:* Atopic dermatitis HP:0001047; Short stature HP:0004322; Relative macrocephaly HP:0004482; Micrognathia HP:0000347.

et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1479-93.

44. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology.* 2019; 126: 1273-85.
45. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16: 410.

Bibliografía recomendada

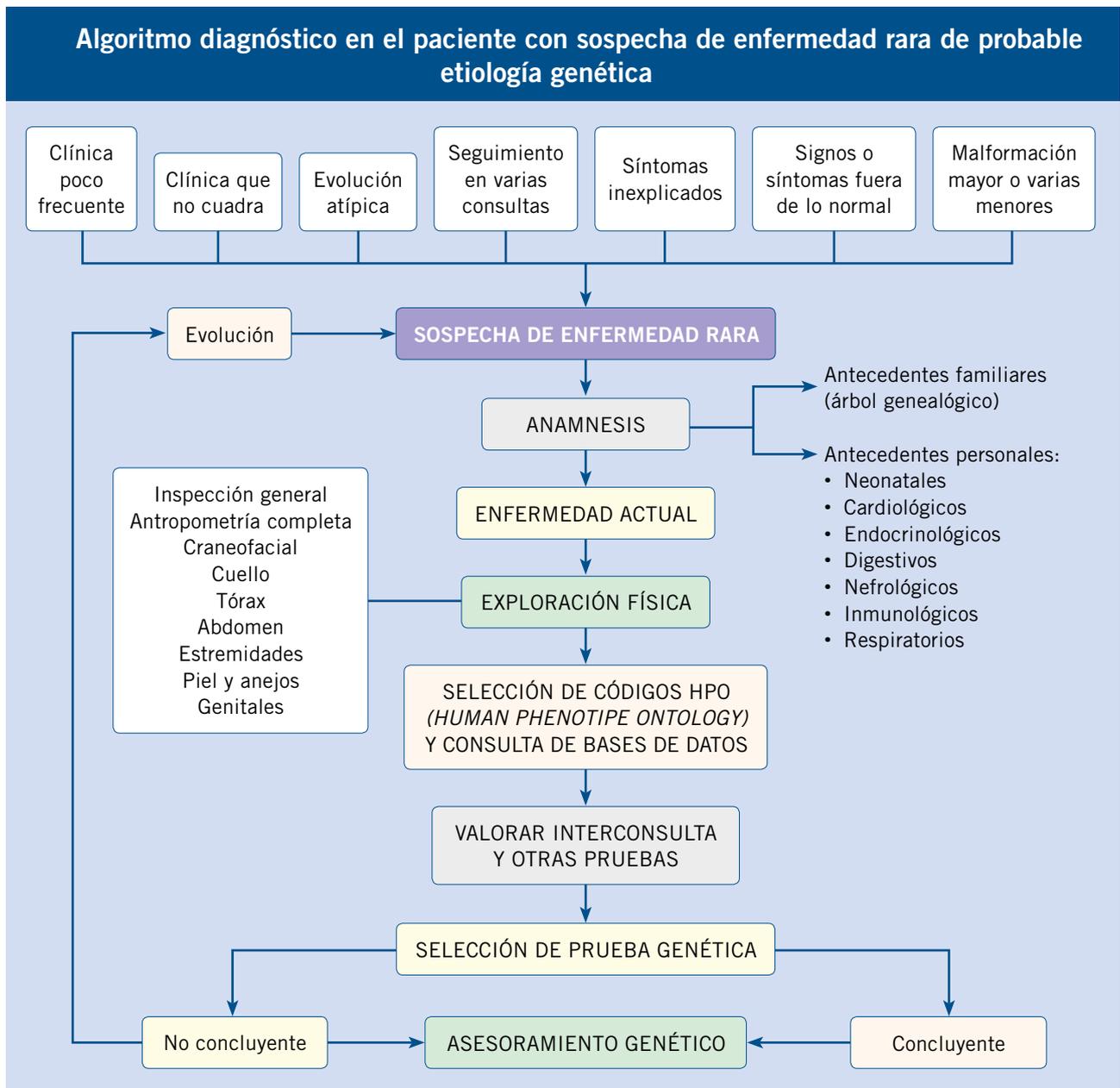
- Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O’Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet.* 1995; 56: 745-52.
Artículo de obligada consulta para realizar un árbol genealógico de forma adecuada.
- Soto Insuga V, González Alguacil E, García Peñas JJ. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. *Pediatr Integral.* 2020; XXIV: 303-15. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-09/deteccion-y-manejo-del-retraso-psicomotor-en-la-infancia-2/>.

Señala de forma clara la detección y el manejo de los retrasos psicomotores en la infancia, algo que es importante conocer dada la gran frecuencia de estas alteraciones en las enfermedades raras.

- Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 6-28 y sucesivos que establecen la terminología de la exploración.

Artículos de obligada consulta para realizar una correcta exploración en pacientes dismorfológicos.

- Recursos en línea: es importante saber manejar gran parte de los recursos en línea citados en este artículo, ya que van a servir de apoyo y referencia en el diagnóstico de las enfermedades raras.





Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Orientación diagnóstico-terapéutica del niño con malformaciones o fenotipo dismorfológico o sugerente de enfermedad genética

9. ¿En CUÁL de las siguientes situaciones considera más probable el diagnóstico de una enfermedad rara de etiología monogénica?
- Niña de 10 años con una comunicación interventricular leve, polidactilia de ambas manos, agenesia de un riñón y una discapacidad intelectual moderada.
 - Niña de 3 años con retraso global del desarrollo, con una mayor afectación en el área motora que ha precisado 4 ingresos por hipoxemia junto con tos y fiebre con estudio etiológico negativo, exceptuando uno de ellos (virus respiratorio sincitial).
 - Niño de 6 años operado de una traslocación de grandes vasos, alérgico al látex y una desnutrición moderada.
 - Niño de 8 años, fruto de una gestación gemelar, diagnosticado de un trastorno del espectro autista grado 2, con unos antecedentes de neumonía bacteriana a los 4 años.
 - Todas son correctas.
10. De las siguientes afirmaciones, señale la INCORRECTA:
- Incluir en la historia que el paciente tiene pelo rizado y ojos claros, aun cuando uno de los progenitores los tiene, puede llegar a ser importante.
 - No es recomendable recoger fotografías al realizar una exploración dismorfológica, dado los problemas legales que eso conlleva.
 - Es importante ser sistemático en la exploración dismorfológica, apuntando en la historia clínica, tanto los datos positivos como los negativos.
 - La parte de la exploración que más datos suele aportar en dismorfolología es la descripción de cráneo y cara.
 - En la historia clínica de un varón, la presencia de antecedentes familiares de abortos de repetición puede ser útil para enfocar el estudio genético.
11. ¿Cuál es el OBJETIVO principal de los códigos HPO (*Human Phenotype Ontology*) en el diagnóstico de enfermedades genéticas raras?
- Describir la historia clínica del paciente de forma detallada.
 - Estandarizar la información clínica para facilitar la interpretación y el diagnóstico.
 - Poder realizar pruebas genéticas complejas.
 - Registrar únicamente los síntomas positivos del paciente.
 - Todas son correctas.
12. En relación con los criterios de la *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*, ¿cuál de los siguientes datos sobre una variante NO se tendrá en cuenta para predecir la patogenicidad de una variante?
- Es una variante de tipo *missense*.
 - Existen estudios funcionales que avalan la patogenicidad de la variante.
 - La variante muestra que se sustituye una citosina por una timina.
 - Es una variante que aparece en menos del 1% de la población general.
 - La variante es *de novo*.
13. De las siguientes afirmaciones, señale la respuesta CORRECTA:
- En el momento actual, es habitual que no exista un tratamiento farmacológico para la mayoría de las enfermedades genéticas.
 - Con el aumento de burocracia, dificultades económicas actuales y aumento del conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades genéticas, se espera que cada vez haya un menor acceso a los medicamentos.
 - La penetrancia de un gen se refiere a la probabilidad de una persona que padeciendo una enfermedad concreta, esta tenga un diagnóstico genético.
 - El trabajo en equipo no es necesario para llegar al diagnóstico de las enfermedades raras, siendo capaz una sola persona de acumular todo el conocimiento y los recursos necesarios para llegar al diagnóstico.
 - Todas son correctas.

Caso clínico

14. Con relación al caso clínico, señale la respuesta CORRECTA:

- Los datos referidos en la historia clínica hacen poco probable que la causa de sus síntomas y signos sea una enfermedad de etiología monogénica.
- El pediatra de Atención Primaria, que conoce al paciente y lo sigue desde el nacimiento, es el que más capacidad tiene de sospechar que el niño tiene una enfermedad de posible etiología genética.
- Una vez derivado el paciente a atención especializada, todo el seguimiento y atención a la familia queda bajo la responsa-

bilidad de la atención especializada.

- La presencia de consanguinidad en este caso concreto es poco importante.
- Todas son correctas.

15. Consultando algunos de los recursos ofrecidos o cualquier otro que tenga a su alcance, ¿se atrevería a plantear un diagnóstico de SOSPECHA principal?

- Displasia craneofrontonasal.
- Síndrome de Donnai-Barrow.
- Síndrome de Coffin-Siris.
- Síndrome de Warburg-Micro.
- Todas son correctas.

16. Dentro de la dificultad que puede entrañar un diagnóstico de estas características, ¿qué PRUEBA considera más adecuada para confirmar la sospecha clínica?

- Es suficiente con la sospecha clínica, no sería necesario avanzar en el proceso diagnóstico.
- Siempre debemos empezar por el cariotipo, como base de todo diagnóstico genético.
- Una secuenciación masiva enfocada por los HPOs.
- No tener acceso a los restos de la interrupción del embarazo, limita de forma significativa los recursos diagnósticos de este caso.
- Todas son correctas.



Questionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Diagnostic and therapeutic approach to children with malformations, dysmorphological phenotype or features suggestive of genetic disease

R. Arroyo Ruiz*, P. Prieto Matos**

*Rare Diseases Diagnosis Unit of Castilla y León

**Department of Biomedical and Diagnostic Sciences.

University of Salamanca. Rare Diseases Diagnostic Unit of Castilla y León

Salamanca University Hospital

Salamanca Biomedical Research Institute



Abstract

The diagnostic and therapeutic approach to patients with rare diseases is challenging, due to the current rapid progress and development in the field of Genetics. The characteristics of the multiple pathologies, both in natural history and in the mechanism of production and development, highlight the importance of a detailed medical history and an exhaustive and systematic clinical examination as essential pillars in this process, as well as relevant background information that can guide us in the selection of the correct diagnostic test. In this regard, a comprehensive approach that combines research, specialized clinical care and long-term follow-up in rare diseases in the pediatric setting is key. To this end, collaboration between primary care pediatricians, hospital specialists and pediatricians trained in Genetics is crucial in order to achieve comprehensive care for affected families. The aim of this review is to describe in a succinct but precise way, the diagnostic approach to these patients, focusing on the relevance and rationale of a proper medical history and examination, and then with this information to perform a correct clinical interpretation and genetic counseling of the variants obtained, along with a review of the current therapeutic options.

Key words: Malformation; Dysmorphology; Massive sequencing; Diagnosis; Treatment.

Palabras clave: Malformación; Dismorfología; Secuenciación masiva; Diagnóstico; Tratamiento.

Resumen

El abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con enfermedades raras supone un reto, debido a la rápida evolución y auge existente en la actualidad en el ámbito genético. Las peculiaridades de las múltiples patologías, tanto en historia natural como en mecanismo de producción y desarrollo, hacen que la importancia de una anamnesis detallada y una exploración clínica exhaustiva y sistemática sean pilares fundamentales en este proceso, así como antecedentes relevantes que nos puedan orientar a la elección de la prueba diagnóstica correcta. En este aspecto, es clave un enfoque integral que combine la investigación, la atención clínica especializada y el seguimiento a largo plazo en las enfermedades raras en el ámbito pediátrico. Para ello, es importante la colaboración entre pediatras de Atención Primaria, especialistas de consultas y pediatras con formación en genética, con el fin de conseguir una atención integral a las familias afectadas. El objetivo de esta revisión es describir de forma sucinta pero precisa, el enfoque diagnóstico de estos pacientes, centrándose en la relevancia y justificación de una buena anamnesis y exploración, para posteriormente con esa información realizar una correcta interpretación clínica y asesoramiento genético de las variantes obtenidas, junto a un repaso de las opciones terapéuticas actuales.

AIMS

- To highlight the importance of comprehensive assessment of individuals in whom a rare disease is suspected.
- To establish the steps that must be taken, from suspicion of the rare disease to reaching the diagnosis.
- To aid the pediatrician to correctly interpret the results of genetic studies and communicate this information effectively to the patient.
- To provide information about additional resources that may be useful in the diagnostic process of genetic diseases.

Corresponding author: pabloprieto@usal.es

Introduction

Relevance of Genetics and definitions

Genetics in medicine advances with technology, facilitating the identification of diseases. Rare diseases, often genetic, require high suspicion to reach a diagnosis and treatment.

The importance of Genetics in medical practice has been increasing in relation to the great advance of molecular and genomic technology, making it easier to identify the genes that cause diseases, allowing the establishment of phenotype-genotype relationships and developing treatments from the genetic view.

Rare disease is defined as one whose frequency is less than 1 in 2,000 people. A large part of these diseases are due to a genetic cause, and knowledge of the particularities of the diagnosis of these diseases is important, both at a clinical and at a molecular study level^(1,2). The part of Genetics that is dedicated to the diagnosis and prevention of these pathologies is Clinical Genetics, with health professionals, such as clinical geneticists and dysmorphologists, playing a main role⁽³⁾.

Dysmorphology, on the other hand, would be the science that deals with the study of human morphological variants and anomalies, with the intention of recognizing certain patterns and particular combinations that guide the discernment of different genetic diseases⁽⁴⁾.

Malformations are anomalies that occur throughout fetal development and can affect part or all of an organ or an anatomical structure, and may be major (they have important consequences for the health or life of the individual) or minor (they produce little impact on the health of the individual).

When to suspect a rare disease

Suspecting one of these diseases, usually genetic, is not always easy, but there are certain factors that could help us determine which patients should be considered to have a genetic-based pathology.

Malformations, abnormalities in the morphology of a bodily structure or organ produced by abnormal development, can be indicative⁽⁵⁾. Two or

more major or organic malformations, or one major and two minor ones, should make us think that the probability of a genetic disorder is very high⁽⁶⁾.

Also, there are certain signs and symptoms, which will be commented later, that can make us suspect genetic syndromes, such as different sexual development, loss of already acquired developmental milestones, congenital hypotonia, skeletal dysplasias, marked congenital hypoacusis, chronic syndromes resistant to conventional treatment, consanguinity... All these symptoms should raise suspicion and referral to a rare diseases clinic⁽⁷⁾.

Initial patient evaluation

Medical history

Family history, detailed with a family tree, is essential to identify genetic diseases. In addition, the personal history should highlight developmental milestones and review all medical aspects relevant to an accurate diagnosis. This meticulous process should provide a comprehensive view of the patient's situation.

Family history is one of the most important tools to be used when determining the suspicion of a genetic disease, since it will inform of the type of inheritance pattern that the disease may have.

When collecting this history, it is important to record the moment in which they are obtained, since evolutionary changes can help us make the diagnosis, making it necessary to know the moment in which these have occurred.

Among the most relevant family history in the diagnostic evaluation (Table I) are: the *age of the parents* at the time of conception, where advanced age, especially in paternity, suggests the possibility of *de novo* diseases, while in maternity may indicate a chromosomal pathology; *consanguinity* in the

family points towards diseases with a recessive inheritance pattern; Repeated *miscarriages in family members or in the same individual* may be associated with diseases that are repeated in family members (leading to recessive diseases or the existence of mosaicism) or balanced chromosomal translocations⁽⁸⁾ that, although they do not present clear phenotypic manifestations, can cause problems of infertility and recurrent miscarriages; the use of *assisted reproduction techniques* has been linked to a greater risk of pathologies related to imprinting, such as Beckwith-Wiedemann syndrome⁽⁹⁾; in addition, family history of important childhood diseases, such as congenital malformations, early hearing loss, cardiac or neurological defects, are also relevant elements to consider in the diagnostic evaluation.

All this family history must be collected in the most exhaustive and detailed way, and must be accompanied by a **family tree** that visually collects the family history. This family tree will allow us, graphically, to estimate inheritance patterns, identify relatives who are at risk and facilitate the graphical interpretation of segregation studies. The preparation of the family tree must be carried out using a series of standardized symbols, which are defined in international recommendations⁽¹⁰⁻¹²⁾ (Fig. 1). At the current time, the need to move towards "paperless hospitals" presents a challenge for the development of quality family trees, but there are applications and resources (which will be named later) that can be helpful in this fundamental process for interpretation and management of information.

There are some **peculiarities that can generate confusion** in the interpretation of inheritance, such as incomplete penetrance, variable expressivity, *de novo* variants and mosaicisms. *Incomplete penetrance* refers to the fact that some carriers of a specific genotype do not express the associated trait, while others do. On the other hand, *variable expressivity* implies that the same genetic alteration can manifest itself in different people with varying degrees of severity. *De novo variants* are those that arise spontaneously in an individual and are not present in any of his/her parents. *Mosaicism* refers to the presence of two or more genetically distinct cell popula-

Table I. Important family history data

- Age of parents
- Consanguinity
- Recurrent miscarriages
- Assisted reproduction techniques
- Congenital or childhood diseases in the family

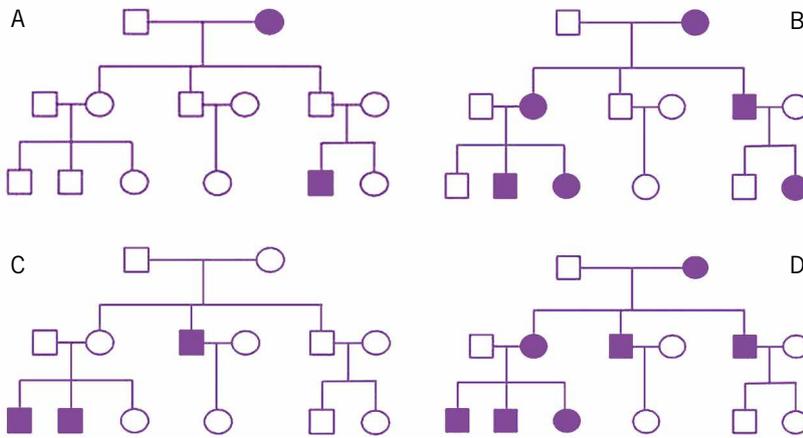


Figure 1. Family trees, showing different inheritance patterns. **A.** Autosomal recessive. **B.** Autosomal dominant. **C.** Linked to X. **D.** Mitochondrial.

tions within the same individual, which can influence the phenotypic expression of a genetic disease. These peculiarities must be taken into account in the interpretation of heredity and in genetic counseling.

Personal history, from prenatal and perinatal to postnatal, is crucial to understand rare diseases⁽¹³⁾. Relevant aspects include: the *length of gestation*, both due to excess and deficiency, which can be associated with chromosomopathies; alterations in the *amniotic fluid*, which may indicate conditions, such as esophageal atresia in polyhydramnios⁽¹⁴⁾ or kidney malformations in oligohydramnios; *infections during pregnancy*, useful for the differential diagnosis of genetic syndromes and congenital infections; the *type of birth*, which can trigger neurological sequelae that help distinguish between birth or congenital causes; gestational age; *weight-length gain*, which may indicate disorders, such as Silver-Russel syndrome or bone dysplasias. *Developmental milestones and their progression* play a fundamental role due to the high prevalence of global developmental delay and intellectual disability in rare and genetic diseases. Therefore, in any patient with malformations, alterations in phenotype or in whom we suspect a genetic disease, it is essential to pay attention to the warning signs that may indicate a neurodevelopmental anomaly⁽¹⁵⁾.

The complexity of genetic diseases means that the information obtained in the **current disease** section must be as complete, orderly and precise as possible. It should start with open questions so that parents can point out the most

important problems. Once the initial information is obtained, it is important that the clinical history is directed with semi-directed questions, obtaining symptoms and their onset time from all the devices and systems. Obtaining information, chronic or not, on all diseases: neurological, cardiological, ophthalmological, endocrinological, immunological... will allow us to subsequently make a good clinical-genetic relationship of all the patient's data.

It is equally important to record both positive and negative symptoms. Many times, in subsequent clinical-genetic evaluations we may encounter findings that make us doubt, and the fact that we have also recorded negative data can help us rule out possible diagnoses.

Clinical reassessment may be as important or more important than the initial assessment. Longitudinal follow-up can give us new points of view, demonstrate new symptoms or others that went unnoticed. In this type of consultation, all data is important and should be reflected in the clinical history, as it may be useful to interpret subsequent genetic studies.

Dysmorphological examination

The examination must be complete, systematic, orderly and detailed. Every detail counts and everything must be reflected in the medical history, both positive and negative data. Any detail can be relevant. It is important to collect photographs to be able to consult data that may have escaped in the initial examination.

If the physical examination in a medical consultation is important, in

the study of rare diseases it is crucial and needs to be complete, systematic, orderly and detailed. In today's medicine, so focused on complementary tests and with advances in molecular genetics that allow a genome to be sequenced in less than a week, physical examination in rare diseases is essential. Every detail, no matter how small it may seem, can be essential to reach the diagnosis. In some cases, it will guide the genetic study, while in others, if well performed, it can be diagnostic. Every clinical geneticist, dysmorphologist or general pediatrician must know the gratifying sensation of, performing an exhaustive examination, reaching a diagnosis that seemed impossible minutes before. Details, such as large central incisors, a dimple in the earlobe, a small heterochromia in the iris, ulnar hypertrichosis, Madelung deformity or a prominent heel, can point towards syndromes, such as KBG, Mowat-Wilson, Waardenburg, Wiedemann-Steiner, Leri-Weill or 3M, respectively. This approach of maximum detail and systematicity guarantees a comprehensive analysis of the patient, facilitating the detection of clinical patterns and favoring early diagnosis, especially in dysmorphology consultation.

The examination systematic can be established in any way, we recommend establishing a descending order to help remember all the necessary sections. This examination must be accompanied by taking photographs (with written permission) that allow them to be consulted with hindsight, either by studying the clinical case or receiving candidate variants from a genetic study that allow us to make a correct interpretation of it.

This examination should begin with a **general inspection**, which constitutes the first evaluation of the individual. In this phase, the following are evaluated: body attitude, somatotype, posture, gait, possible asymmetries and any physical resemblance to other family members.

Subsequently, basic **anthropometry** is performed, which includes measurements of weight, height and head circumference, and can be extended to other common measurements, such as breaststroke, sitting height and lower segment and even other less frequent measurements, taking into account the existence of normality tables for a wide

Table II. Summary of physical examination

Craniofacial	<ul style="list-style-type: none"> – Skull: size, shape, fontanels and sutures – Forehead: size and shape – Periorbital: eyes (size, position, shape, iris color, pupil, eyelid size, orientation), eyebrows, eyelashes, eyelids and lacrimal duct – Pinna: shape, implantation, size, rotation, appendages, helix, tragus, antitragus and antihelix – Nose: shape, size, root, columella, wings and nostrils – Mouth and oropharyngeal cavity: size, shape, orientation, philtrum, lips, gums, palate dentition, tongue and uvula – Jaw: size, shape and position
Neck	– Length, shape, width, appendages and malformations
Chest	<ul style="list-style-type: none"> – Clavicles: shape and number – Sternum: shape and arrangement – Bottles: shape, number and distance – Column: deviations – Appendices
Abdomen	<ul style="list-style-type: none"> – Defects, megalies and masses – Anal region: patency and implantation
Limbs	<ul style="list-style-type: none"> – Upper: length, deviations, asymmetries and hands – Lower: length, deviations, asymmetries and feet
Genitalia	– Configuration and pubertal stage
Skin and annexes	<ul style="list-style-type: none"> – Skin: consistency, elasticity, vascular anomalies and pigmentary anomalies – Hair: implantation, quantity and swirls – Nails: fragility, shape and consistency

variety of parameters⁽¹⁶⁾. All anthropometric assessments should be percentilized and, if possible, accompanied by a standard deviation score.

Then we will move on to the examination itself, which will be divided according to each body region (Table II), with the **craniofacial region** being, without a doubt, the most important part and the one that will provide us with the most information in the analysis of these patients⁽¹⁷⁻²¹⁾. We will continue the dysmorphic examination, paying special attention to the **neck, thorax, abdomen** (including anorectal area)⁽²²⁻²⁵⁾, **limbs**^(26,27), **skin and adnexa**, adding to this the **Tanner pubertal stage**^(28,29), with the description of the **genitals**. It is not the objective of these lines to make a systematic review of each of the sections, but we invite the reader to consult some of the quotes from this article or consult the article “Back to Basics: Dysmorphological semiology of the head and face” of this journal issue or articles from previous issues⁽⁵⁾, to delve deeper into what a correct dysmorphological examination should be.

Decision making in the initial evaluation

After the first evaluation in consultation with the patient, the most relevant malformations and/or phenotypic characteristics will have been identified, distinguishing them from those of less importance. Based on these findings, a first approach will be made to determine which alterations could be directly related to the possible disease, which could be secondary to others, which could be interconnected with each other and which could be incidental findings without an apparent relationship with the disease in question.

From here, the extension to other tests may vary depending on the findings obtained so far and specific diagnostic suspicions. It is common to perform **imaging tests**, such as abdominal ultrasound, left hand x-ray, bone series, and brain imaging studies (CT or MRI). Regarding **laboratory tests**, general blood and urine tests may be ordered, as well as hormonal tests and more advanced metabolic and enzymatic studies, as necessary. Also, it is common

that, given the high incidence of alterations in patients with malformations or dysmorphic phenotype, **consultation with other specialists**, such as ophthalmologists, otorhinolaryngologists, cardiologists and others, is required to evaluate possible associations with additional problems.

It is necessary to take into account that the diagnosis of these complex diseases usually requires teamwork with the involvement of several pediatric specialties and other specialties, both clinical-surgical (ophthalmology, ENT, etc.), as well as related to the diagnosis (laboratory, radiology, pathological anatomy, etc.).

Diagnostic approach

HPO (Human Phenotype Ontology) codes and differential diagnosis

Technological advances in diagnosis require standardizing clinical information to interpret it efficiently. HPO codes facilitate this task, describing human phenotypes that we must prioritize based on relevance to the diagnosis. Artificial intelligence and databases are transforming the diagnostic process by storing and integrating multiple information. It is important to know what to expect from each genetic test to be able to select the one that best suits our patient's situation. In the coming years, whole genome sequencing is expected to become the most informative test.

Technological advances in the use of diagnostic systems have made it necessary to standardize clinical information for its correct interpretation by bioinformatic systems. This implies that, once we have our patient's clinical information, we must take time to transform it from our clinical language to a standardized one. To do this, we will use the HPO (Human Phenotype Ontology)^(30,31) codes. HPOs provide a standardized vocabulary of phenotypic abnormalities found in human diseases. Each HPO term, which is accompanied by a unique code, describes an anomaly. At present there are more than 13,000 HPO terms that can be very general (Growth abnormality HP:0001507) or more specific (Infancy onset short-trunk short stature HP:0011406), being interrelated and being able to select the most specific or general ones depending

on the circumstances. It is advisable to order the selected terms of our patients by their importance, according to the characteristics of each case. Thus, it is common that a major malformation such as esophageal atresia (Esophageal atresia HP:0002032) or microphthalmia (Microphthalmia HP:0000568) is more helpful in the diagnosis than short stature (Short stature HP:0004322) or motor delay (Motor delay HP:0001270), especially if these are mild.

Taking into account the particularities of each clinical case, as well as our knowledge and experience, in the best of cases, we will be able to reach a clear diagnosis (Noonan syndrome with lentiginosis), make a differential diagnosis that guides us towards a group of diseases (RASopathies) and, in other cases, we can only guide the diagnosis through HPOs (Hypertelorism, Short stature, Multiple lentiginosis).

Current advances in artificial intelligence, big data and their integration into a multitude of databases are giving rise to the creation of innovative resources that offer us additional tools (face2gen, Phenomizer, among others) that facilitate the diagnostic process, offering a more accurate and efficient approach in the identification and understanding of these diseases.

Request for genetic testing

Once, after a complete history and examination, we have established a clinical diagnostic suspicion or an orientation for HPOs, it is time to decide which genetic test we are going to perform on our patient. To make this decision, it is essential to understand what type of **genetic variant** is responsible for the disease or group of diseases that we consider as the possible cause of our patient's clinical situation.

Generally, two large groups of genetic variants are distinguished: SNVs (single nucleotide changes) and CNVs (change in the number of copies of a particular DNA sequence in the genome of an individual, including: nucleotide insertions, duplications or deletions in the chain). From the latter, dynamic variants can be derived that cause an increase in the number of repetitions of a given microsatellite, known as triplet expansions^(32,33).

If the suspicion is clear and the **variant is known**, due to family history

or other reasons, Sanger sequencing or qPCR (quantitative real-time PCR) or MLPA (multiple ligation probe amplification) will be requested, depending on whether the variant is an SNV or a CNV. For example, if a parent is affected by a variant in the *RET* gene (responsible for MEN2A) and we want to determine if the child is a carrier of said variant, we will request a Sanger or qPCR in case the variant we must look for is a CNV, as in the case where we study a child of a woman affected by neurofibromatosis, who has a deletion of the *NF1* gene.

In the event that the **disease is suspected, but the variant is unknown**, MLPA is used to detect CNVs (7q deletion if we suspect Williams syndrome) or sequencing of a specific gene using Sanger (*EXT1* gene in multiple enchondromatosis).

In situations where the disease can be caused by **variants in multiple genes or regions, or when only HPO targeting of the disease can be performed**, tests capable of analyzing SNVs in multiple genes are needed (next-generation sequencing)⁽³⁴⁾ or search for CNVs in all genomic DNA (CGH arrays)⁽³⁵⁾. It is common to combine several techniques, due to the possibility that the variant responsible for the disease could be a CNV or a SNV.

There are **other tests** that are used when the disease we suspect is caused by triplet expansion or methylation alteration, in which case it will be

necessary to request a TP-PCR (Triplet Repeat Primed PCR)⁽³⁶⁾, or an MS-MLPA (specific methylation-specific multiple ligand-dependent probe amplification)⁽³⁷⁾.

In recent years, thanks to technical and bioinformatic advances, new massive sequencing techniques, which were previously incapable of detecting CNVs, are becoming more capable of identifying them. Currently, we also have at our disposal **complete genome sequencing**, which is the diagnostic test that can provide us with the most information and which is expected to, in the coming years, become the only test capable of detecting most genetic diseases. Using this technique, we will obtain the variants present, both in the coding and non-coding regions, which will also allow us to find variants at a structural level.

Table III summarizes the diagnostic techniques that can be used to detect the different types of variants.

Clinical interpretation of genetic tests and counseling

The diagnostic process does not end with the results of the genetic test. In inconclusive cases, it must be determined whether to end the process, perform more tests, or reorient with new HPOs. The interpretation of the results, whether conclusive or not, is crucial to offer complete genetic counseling to the family, considering possible phenotypic implications, treatment options and inheritance of the variant.

Table III. Some diagnostic tests based on the established suspicion

	SNV	CNV
Known variant	Sanger sequencing	qPCR, MLPA
Known gene or area	Sanger sequencing	MLPA
Several/many genes	New generation sequencing – Gene panel – Exome – Genome	CGH Arrays Exome (?) Genome
Others	MS-MLPA Triplet Expansion	

CGH arrays: variables detected by comparative genomic hybridization; CNV: change in the number of copies of a particular DNA sequence in an individual's genome; MLPA: multiple ligation probe amplification; MS-MLPA: methylation-specific MLPA; PCR: polymerase chain reaction; qPCR: Quantitative real-time PCR; SNV: single nucleotide changes.

The diagnostic process does not conclude when the results of the genetic test are received. Regardless of whether the test was positive or inconclusive, the result must be interpreted.

In cases of **inconclusive genetic tests**, it is necessary to determine whether the diagnostic process is completed, expanded with new tests or redirected with new HPOs. Closure of the diagnostic process occurs if the goal was to rule out a specific genetic variant, disease, or if it is suggested that the suspected disease may not have an identifiable genetic cause. In these cases, the family is informed of the results and the process is concluded.

However, if the result is inconclusive, but there is certainty of a clear genetic suspicion, we must insist on obtaining a diagnosis. We must consider the limitations of the initial genetic test. We may need *to look for another type of variant*. For example, if an array CGH was ordered due to a possible CNV, but SNVs also need to be ruled out by bulk sequencing. We must be aware of the *possibility of errors* inherent to the diagnostic technique. In many cases, it will be necessary to reorient the case with new HPOs, or request a reanalysis of the initial test which, due to advances in bioinformatics or new scientific knowledge, may be fruitful. Therefore, when faced with inconclusive tests, it is essential to maintain direct communication with the laboratory that performed the genetic test or with laboratory geneticists, to support the interpretation process and make appropriate decisions.

If genetic testing reveals a **conclusive genetic variant**, it is essential to interpret it in the context of the patient. Each variant must be evaluated in terms of its pathogenicity according to the criteria of the American College of Medical Genetics (ACMG)⁽³⁸⁾. Although a pathogenic variant is more likely to be the cause of the patient's symptoms, this is not always the case. It may be a unique variant in a recessively inherited disease, or a variant that only explains part of the symptoms. On the other hand, a variant classified as "of uncertain significance" could be diagnostic. Additional segregation studies, very compatible clinical features or new knowledge may change the interpretation of pathogenicity. Therefore, it

Table IV. Data used in the American College of Medical Genetics (ACMG) criteria to predict the pathogenicity of genetic variants

- SNV, CNV, missense, nonsense...
- *De novo* manifestation (confirmed paternity, unconfirmed paternity)
- Functional studies
- Prevalence in subjects or controls
- Location of the variant (hot spot, exon, intron, splicing)
- Frequency in the general population
- Confirmed Cis/Trans
- Other variants in the same codon
- Proportion of pathogenic variants (in the gene or in the domain)

CNV: change in the number of copies of a particular DNA sequence in an individual's genome; SNV: single nucleotide changes.

is essential for clinicians to understand that this interpretation depends on multiple factors and may evolve over time (Table IV).

Once the variant is interpreted in the context of the patient, we can determine whether the study is conclusive or not. If we consider that it is not conclusive and that it does not explain our patient's symptoms, we must behave as we have explained before. If so, comprehensive genetic counseling should be offered to the family, including information about the diagnosis, possible phenotypic implications, treatment options, investigation, psychological support and considerations about the inheritance of the variant. All of this must be communicated with empathy and clarity by a doctor with appropriate training⁽⁷⁾.

Current treatments for genetic diseases

Advances in research and knowledge in the pathophysiology of diseases are changing the treatment of genetic diseases. Currently, there are more than 1,300 ongoing studies and 4,000 recruiting studies on ClinicalTrials.gov on orphan treatments. Genetic, replacement and symptomatic therapies are being explored to improve treatment.

New findings in relation to the pathophysiology of rare and genetic diseases have led to a paradigm shift in the treatment and management of these diseases. Currently, in the Clinical trials database, if filtered by genetic disease more than 1,300 active studies and more

than 4,000 in the recruitment phase may be found⁽³⁹⁾.

These advances inform us of a growing interest in specific and targeted therapies; however, currently, treatment that acts directly on the affected gene only occurs in few diseases. Depending on the therapeutic target, we can differentiate the treatment of rare diseases into: genetic treatments, those that try to repair or modulate genetic expression; replacement treatments; and symptomatic treatments⁽⁴⁰⁾.

Genetic treatments can act at the level of DNA, RNA or proteins. At the DNA level we can find treatments with viral vectors, antisense oligonucleotides or RNA interference⁽⁴¹⁾. Examples of these treatments would be Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma®), Betibeglogen Autotemcel (Zynteglo®) or Voretigén Neparvovec (Luxturna®), used in spinal cord atrophy type 1⁽⁴²⁾, in beta-thalassemia⁽⁴³⁾ or Leber disease⁽⁴⁴⁾, all of these with very severe consequences whose prognosis has radically changed with these new treatments.

In the case of antisense oligonucleotides, there is the example of Duchenne muscular dystrophy with Eteplirsén®, which acts at the level of RNA splicing, eliminating exon 51, which means that there is no premature termination codon. This induces a truncated but functional protein, causing a much milder pathology⁽⁴¹⁾.

Another current line of treatment would be one that acts at a molecular level, altering protein folding, such as Trikafta® in cystic fibrosis. This treatment is approved in patients aged

2 years or older who have at least one copy of the F508 variant of the *CFTR* gene⁽⁴⁵⁾.

Finally, regarding enzyme **replacement therapies**, whose objective is to exogenously provide the deficient enzyme, there is the case of some lysosomal diseases, such as Hunter syndrome.

In the rest of the cases, those pathologies that do not have any precision medicine treatment, they must be provided with adequate monitoring and support, both to the patient and to the families, coordinating in a multidisciplinary manner, ensuring the best possible **support treatment** for the illness of our patients.

Therefore, currently we are experiencing an explosion of studies that allow us to demonstrate the effectiveness of new treatments that, we are sure that in the near future, with the advance of gene therapy, many of the diseases that are currently even difficult to diagnose will have palliative and even curative treatment that radically changes the prognosis of these patients.

Online resources

There are a series of online resources that can make it easier to search for information with public databases or even websites that can help in the process of diagnostic-therapeutic guidance for children with malformations or a dysmorphological phenotype or one suggestive of a genetic disease. Some of them include:

- **Orphanet**: A unique resource that brings together and enhances knowledge about rare diseases to improve the diagnosis, care and treatment of patients with rare diseases. It has a database on all aspects related to rare diseases, with information on rare diseases, clinical guides, genes, information sheets for families, etc. Available in: <https://www.orphanet/es>.
- **OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men)**: catalog that provides complete and referenced descriptions of all known Mendelian diseases and more than 15,000 genes. Available in: <https://www.omim.org/>.
- **GeneReviews**: Web resource with multiple reviews and information on genetic diseases. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/.

- **Face2Gene**: partially free of charge group of applications for phenotyping, which use patient photographs and HPO terms, and thanks to artificial intelligence technologies, facilitate the early detection of syndromes. Available in: <https://www.face2gene.com/>.
- **Human Genome Variation Society Nomenclature**: web page with information on the standard nomenclature of variants and genes. Available in: <https://hgvs-nomenclature.org/stable/>.
- **HPO (Human Phenotype Ontology)**: web page with standardized terminology for phenotypic anomalies. Available in: <https://hpo.jax.org/app/>.
- **Clinical Trials**: portal that brings together clinical trials being carried out worldwide. Available in: <https://clinicaltrials.gov/>.
- **Phenomizer**: application included within the HPO website that helps with diagnosis, offering possible diagnoses in the presence of HPOs. Available in: <https://hpo.jax.org/app/tools/phenomizer>.
- **POSSUMweb**: Pay-per-view dysmorphology database that provides tools that can assist in the diagnosis of dysmorphic syndromes. Available in: <https://www.possum.net.au/>.
- **Dx29**: software for symptom analysis and management, creation and exchange of medical history to help obtain a diagnosis. Available in: <https://dx29.ai/>.
- **GenoPro and TreeStudio**: applications that offer a practical solution to the creation of family trees and genograms, in an open way. Available in: <https://genopro.com/es/> and <https://treestudio.healthincode.com/>.
- **MalaCards**: disease and gene database that collects information from more than 44 sources, integrating it and creating specific annotations of diseases and connections between them. Available in: <https://www.malacards.org/>.
- **Varsome**: platform that provides tools to interpret and filter genetic variants, as well as access to an extensive

database of genomic and clinical information. Available in: <https://varsome.com/>.

- **Franklin**: advanced platform for the interpretation of genetic variants. Available in: <https://franklin.genoox.com/>.
- **GnomAd**: database that integrates exome and genome variant data worldwide, being very useful for knowing the prevalence of variants in the general population. Available in: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
- **ClinVar**: resource from the National Library of Medicine that collects genetic variants and relates them to specific phenotypes and classifies them by confidence levels represented by stars. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.

Role of the Primary Care pediatrician

The Primary Care pediatrician plays a fundamental role in the early diagnosis of rare diseases through **suspicion**. His familiarity with the patient since birth allows him to recognize unusual symptoms and signs, as well as to integrate information from multiple consultations for an early diagnosis. He is the crucial starting point for early identification of these conditions.

Once the diagnosis is made, the Primary Care pediatrician assumes a central role in **coordinating the patient's care**, acting as a liaison with specialized medicine to facilitate communication between different specialists. In addition, he plays a crucial role in **supporting families**, especially in severe and chronic illnesses, being their point of reference throughout the diagnostic and treatment process.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in the preparation of the manuscript. Declaration of interests: none.

References

The asterisks show the interest of the article in the authors' opinion.

1. González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades Raras En Pediatría. Rare

- Diseases in Pediatrics. *An Sist Sanit Nava*. 2008; 31: 21-9.
2. González-Lamuño D. Una visión general sobre las enfermedades raras. An overview of rare diseases. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 550-63. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/una-vision-general-sobre-las-enfermedades-raras/>.
 3. Guillén Navarro E. Genética clínica y dismorfología: generalidades. *Clinical genetics and dysmorphology: generalities*. *Rev Esp Pediatrics*. 2009; 65: 12-4.
 4. Aase JM. *Diagnostic Dysmorphology*. New York and London: Plenum Medical Book Company; 1990. p. 1-4.
 5. Ramos Fuentes FJ, Ramons Cáceres M, Ribate Molina MP. Semiología de las malformaciones y deformaciones craneofaciales. *Semiology of craniofacial malformations and deformations*. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 529-38. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/semiologia-de-las-malformaciones-y-deformaciones-craneofaciales/>.
 6. Jones KL, Adam MP. Evaluation and diagnosis of the dysmorphic infant. *Clin Perinatol*. 2015; 42: 243-61.
 7. García Miñaur S. Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal. *Clinical genetics consultation and prenatal genetic diagnosis*. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 507-14. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/consulta-de-genetica-clinica-y-diagnostico-genetico-prenatal/>.
 8. Hasanzadeh-NazarAbadi M, Baghbani F, Namazi I, Mirzaee S. Robertsonian translocation between chromosomes (no. 21/14) in relation to the history of spontaneous abortion in a family. *Iran J Reprod Med*. 2014; 12: 581-5.
 9. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, Palumbo O, Carella M, Baldassarre G. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics*. 2017; 140: e20164311.
 - 10.*** Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 745-52.
 11. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008; 17: 424-33.
 12. Sheehan E, Bennett RL, Harris M, Chan-Smutko G. Assessing transgender and gender non-conforming pedigree nomenclature in current genetic counselors' practice: The case for geometric inclusivity. *J Genet Couns*. 2020; 29: 1114-25.
 13. Gómez EG. Indicaciones del estudio genético. Documento AEPED. Indications for genetic study. AEPED document. Available in: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3-estudiogene.pdf>.
 14. García H, Franco Gutiérrez M. Manejo multidisciplinario de los pacientes con atresia de esófago. Multidisciplinary management of patients with esophageal atresia. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2011; 68: 467-75.
 - 15.*** Soto Insuga V, González Alguacil E, García Peñas JJ. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. Detection and management of psychomotor delay in childhood. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 303-15. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-09/deteccion-y-manejo-del-retraso-psicomotor-en-la-infancia-2/>.
 16. Lapunzina P, Aiello H. Manual de antropometría normal y patológica. Fetal, neonatal, niños y adultos. Manual of normal and pathological anthropometry. Fetal, neonatal, children and adults. 1st ed. Barcelona: Masson; 2002.
 - 17.*** Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughan J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 6-28.
 18. Carey JC, Cohen MMJr, Curry CJ, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 77-92.
 19. Hall BD, Graham JM Jr, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: standard terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 29-39.
 20. Hunter A, Frias JL, Gillessen-Kaesbach G, Hughes H, Jones KL, Wilson L. Elements of morphology: standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 40-60.
 21. Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall JG, Méhes K, Patton M, Stevenson RE. Elements of morphology: standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 61-76.
 22. Díaz C, Copado Y, Muñoz, G, Muñoz H. Malformaciones de la pared abdominal. Malformations of the abdominal wall. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016; 27: 499-05.
 23. Levitt MA, Peña A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 33. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 98.
 24. Moog R. Malformaciones Congénitas Del Pene. Congenital Penile Malformations. EMC - Pediatría. 2008; 43: 1-10.
 25. Louis-Sylvestre C. Malformaciones Congénitas de La Vulva. Congenital Malformations of the Vulva. EMC - Gynecol.-Obstet. 2022; 58: 1-9.
 26. Espandar R, Mortazavi SM, Baghdadi T. Angular deformities of the lower limb in children. *Asian J Sports Med*. 2010; 1: 46-53.
 27. Sass P, Hassan G. Lower extremity abnormalities in children. *Am Fam Physician*. 2003; 68: 461-8. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2004; 69: 1049.
 28. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303.
 29. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 13-23.
 30. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, Addo-Lartey EB, Anagnostopoulos AV, Anderton J, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res*. 2024; 52: D1333-D46.
 31. Robinson PN, Köhler S, Bauer S, Seelow D, Horn D, Mundlos S. The Human Phenotype Ontology: a tool for annotating and analyzing human hereditary disease. *Am J Hum Genet*. 2008; 83: 610-5.
 32. Corella D, Ordovas JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70: 744-53.
 33. Civeira F, Rodríguez-Rey JC, Pocoví M. Introducción a la genética y su utilidad en el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares: conceptos básicos y el ejemplo de la hipercolesterolemia familiar. Introduction to genetics and its usefulness in the diagnosis of cardiovascular diseases: basic concepts and the example of familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 9: 14-23.
 34. Santillana-Garzón S, Diego-Álvarez D, Buades C, Romera-López A, Pérez-Cabornero L, Valero-Hervás D, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades genéticas: del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva. Molecular diagnosis of genetic diseases: from genetic diagnosis to genomic diagnosis with massive sequencing. *Rev Méd Clín Condes*. 2015; 26: 458-69.
 35. Palacios Verdú MG, Pérez-Jurado LA. Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. New methodologies in the study of genetic diseases and their indications. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 51528. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/nuevas-metodologias-en-el-estudio-de-enfermedades-geneticas-y-sus-indicaciones/>.
 36. Benítez J. Implicaciones clínicas y genéticas de las mutaciones dinámicas en clínica neuropediátrica. Clinical and genetic implications of dynamic mutations in neuropediatric practice. *Rev Neurol*. 1999; 28: 60-3.
 37. Acosta-Fernández E, Corona-Rivera JR, Ríos-Flores Izabel M, Torres-Anguiano

- E, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, et al. Utilidad de la técnica de MS-MLPA en el diagnóstico de los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Silver-Russell. Usefulness of the MS-MLPA technique in the diagnosis of Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes. *Gac Méd Méx.* 2022; 158: 210-8.
38. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405-24.
39. ClinicalTrials.gov. Available in: <https://clinicaltrials.gov/>.
40. Covers Belly HH, Trubnykova M, Castro Mujica MC. Tratamiento de Las Enfermedades Genéticas: Presente y Futuro. *Treatment of Genetic Diseases: Present and Future. Rev Fac Med Hum.* 2021; 21; 399-416.
41. Rossor AM, Reilly MM, Sleight JN. Antisense oligonucleotides and other genetic therapies made simple. *Pract Neurol.* 2018; 18: 126-31.
42. Today SM. Onasemnogene Apeparovvec: First Global Approval. *Drugs.* 2019; 79: 1255-62.
43. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1479-93.
44. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology.* 2019; 126: 1273-85.
45. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16: 410.

Clinical case

A 3-year-old boy followed up in Primary Care, whose neonatal history highlights the presence of a diaphragmatic hernia and an altered neonatal screening for hearing loss, is referred to the Genetics-rare diseases clinic.

Family history: Mother: 25 years old, healthy, Gestations: 3, Miscarriages/losses: 1 (legal interruption due to multiple malformations), live births: 2. Father: 28 years old, healthy. There is consanguinity. Maternal uncle died at 6 months due to Wolman's disease. No recurrent miscarriages.

Family tree (Fig. 2).

Personal background: Gestational age 40+1, followed in the High-risk clinic for previous pregnancy with malformations, no infections, no exposure to ionizing radiation. Neonatal anthropometry: weight: 3,650 g; length: 53 cm; cephalic perimeter: 36.5 cm. Neonatal period: he required advanced resuscitation for diaphragmatic hernia (surgery at 48 hours of life). He did not pass the hearing screening. He presents certain delay in developmental milestones.

Current illness: *Cardiology:* he was evaluated in the neonatal stage when muscular IVC and pulmonary

hypertension were identified, both resolved and, currently presents a "normal heart". *Neurology:* he started ambulation at 2.5 years, but he is not currently able to run and climbs stairs with help. In terms of language, he has the ability to say and express yes/no and say two disyllabic (mom, water). He has no sphincter control. He reports interest in other children, but he does not play with them, he does not have symbolic play. He has not had seizures and has a normal EEG. *Ophthalmology:* he was referred to Ophthalmology at 18 months due to nystagmus, being diagnosed with retinal dystrophy with poor visual prognosis, and he currently poorly tolerates optical correction. *ENT:* he has severe sensorineural hearing loss. Treatment with cochlear implant has been started, presenting meningitis in the postoperative period. *Traumatology:* he has no bone deformities, no scoliosis at the current time. *Dermatology:* he presented atopic dermatitis as an infant. *Nephrology:* he has not had any urinary infections. A normal renal US was performed in the neonatal stage. *Pulmonology:* admission at 6 months of age for RSV bronchiolitis, requiring high flow O₂. *Other information:* no similarities in the family.

Physical examination: (not all negative signs are included due to word limit). *General:* small umbilical hernia. *Auxology:* weight: -1.9 SD; height: -2.1 SD; Head circumference: 0.8 SD. *Skull, neck and face:* hypertelorism, ear pinnae present a low implantation and are posteriorly rotated, mild micrognathia, short nose with long and wide *philtrum*. *Oropharyngeal cavity:* normal teeth, normal uvula. *Limbs:* normal, normal hands and feet. *Genitals:* Tanner stage I, G1, P1, A1 with 2 ml testes, one of them slightly raised. *Skin and annexes:* normal. *Other pending tests:* brain MRI.

HPOs. *Main:* Congenital diaphragmatic hernia HP:0000776; Retinal dystrophy HP:0000556. *Secondary:* Sensorineural hearing impairment HP:0000407; Global developmental delay HP:0001263; Autosomal recessive inheritance HP:0000007; Abnormal heart morphology HP:0001627; Hypertelorism HP:0000316; Abnormal location of ears HP:0000357. *Others:* Atopic dermatitis HP:0001047; Short stature HP:0004322; Relative macrocephaly HP:0004482; Micrognathia HP:0000347.

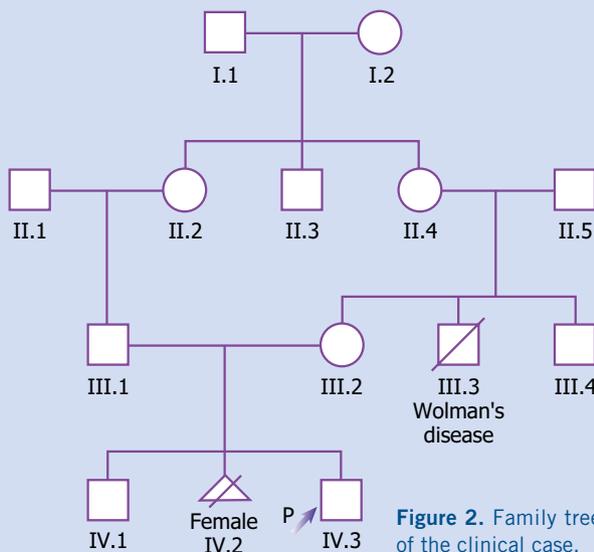


Figure 2. Family tree of the clinical case.

Recommended bibliography

- Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. Am J Hum Genet. 1995; 56: 745-52.

A must-read article to properly create a family tree.

- Soto Insuga V, González Aiguacil E, García Peñas JJ. Detección y manejo del

retraso psicomotor en la infancia. Detection and management of psychomotor delay in childhood. *Pediatr Integral*. 2020; XXIV: 303-15. Available in: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-09/deteccion-y-manejo-del-retraso-psicomotor-en-la-infancia-2/>.

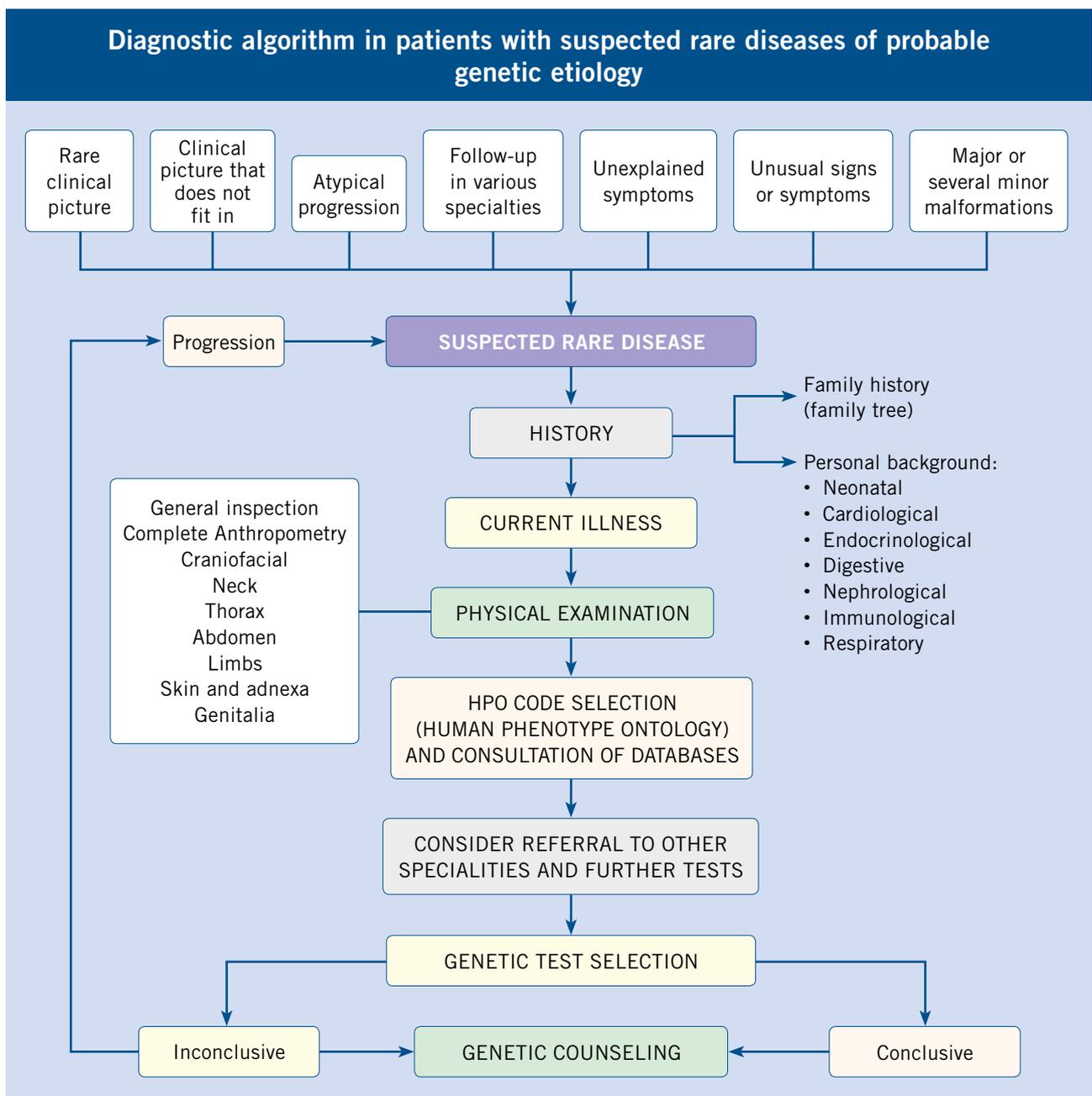
It clearly indicates the detection and management of psychomotor delay in childhood, which is important to know given the high frequency of these alterations in rare diseases.

- Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G.

Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 6-28 et seq. that establish the terminology of the exploration.

Mandatory articles to carry out a correct examination in dysmorphological patients.

- Online resources: it is important to know how to use many of the online resources mentioned in this article, since they will serve as support and reference in the diagnosis of rare diseases.





Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: www.sepeap.org.

In order to obtain certification by the Spanish “*formación continuada*” national health system for health professionals, 70% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the “on-line” quiz.

Diagnostic and therapeutic approach to children with malformations, dysmorphological phenotype or features suggestive of genetic disease

9. WHICH of the following cases do you consider most likely to be diagnosed with a rare disease of monogenic etiology?
- A 10-year-old girl with a mild ventricular septal defect, polydactyly of both hands, agenesis of one kidney and a moderate intellectual disability.
 - A 3-year-old girl with global developmental delay, with greater involvement in the motor area, that required 4 admissions for hypoxemia along with cough and fever with a negative etiological study, except for one of them (respiratory syncytial virus).
 - A 6-year-old boy operated of translocation of great vessels, allergic to latex and moderate malnutrition.
 - An 8-year-old boy, the result of a twin pregnancy, diagnosed with a grade 2 autism spectrum disorder, with a history of bacterial pneumonia at 4 years old.
 - They are all correct.
10. Of the following statements, indicate the INCORRECT one:
- It can be important to include in the history that the patient has curly hair and light eyes, even though one of the parents has them.
 - It is not advisable to collect photographs when performing an, given the legal problems that this entails.
 - It is important to be systematic in the dysmorphological examination, noting in the clinical history, both positive and negative data.
 - The part of the examination that usually provides the most data in dysmorphology is the description of skull and face.
 - In the medical history of a man, the presence of a family history of recurrent gestational losses may be useful to focus the genetic study.
11. What is the main PURPOSE of HPO codes (Human Phenotype Ontology) in the diagnosis of rare genetic diseases?
- To describe the patient’s medical history in detail.
 - To standardize clinical information to facilitate interpretation and diagnosis.
 - Being able to perform complex genetic tests.
 - Recording only the patient’s positive symptoms.
 - They are all correct.
12. In relation to the criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), which of the following data about a variant will NOT be taken into account to predict the pathogenicity of a variant?
- A missense type of variant.
 - There are functional studies that support the pathogenicity of the variant.
 - The variant shows that a cytosine is replaced by a thymine.
 - It is a variant that appears in less than 1% of the general population.
 - The variant is *de novo*.
13. For the following statements, indicate the CORRECT answer:
- At present, it is common that there is no pharmacological treatment for most genetic diseases.
 - With the increase in bureaucracy, current economic difficulties and increased knowledge of the pathophysiology of genetic diseases, it is expected that there will be increasingly less access to medications.
 - The penetrance of a gene refers to the probability that a person suffering from a specific disease will have a genetic diagnosis.
 - Teamwork is not necessary to reach the diagnosis of rare diseases, as a single person is capable of monopolizing all the knowledge and resources necessary to reach the diagnosis.
 - They are all correct.

Clinical case

14. With regards to the clinical case, indicate the **CORRECT** answer:
- a. The data reported in the medical history make it unlikely that the cause of his symptoms and signs is a disease of monogenic etiology.
 - b. The Primary Care pediatrician, who knows the patient and follows him from birth, is the one most likely to suspect that the child has a disease of possible genetic etiology.
 - c. Once the patient is referred to specialized care, all follow-up and care for the family remains under the responsibility of specialized care.
 - d. The presence of consanguinity in this specific case is unimportant.
 - e. All of the above are correct.
15. Consulting some of the resources offered or any other available to you, would you be able to suggest the main **SUSPECTED** diagnosis?
- a. Craniofrontonasal dysplasia.
 - b. Donnai-Barrow syndrome.
 - c. Coffin-Siris syndrome.
 - d. Warburg-Micro syndrome.
 - e. They are all correct.
16. Within the difficulty that a diagnosis of these characteristics can entail, what **TEST** do you consider most appropriate to confirm the clinical suspicion?
- a. Clinical suspicion is sufficient, it would not be necessary to advance in the diagnostic process.
 - b. We must always start with the karyotype, as the basis of any genetic diagnosis.
 - c. Massive sequencing focused on HPOs.
 - d. Not having access to the remains of the previously terminated pregnancy, significantly limits the diagnostic resources of this case.
 - e. They are all correct.



Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatriaintegral.es. To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 70% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Implicación de la gestación asistida en las enfermedades genéticas

M.J. Sánchez Soler*, F. Santos-Simarro**

*Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. **Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca



Resumen

Este trabajo explora la posible implicación de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en la aparición de enfermedades genéticas y/o malformaciones congénitas en niños concebidos por estos métodos. La evidencia científica actual apoya que, aunque las TRA son cada vez más seguras y comunes, existe un leve aumento en el riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores y algunas menores, así como un mayor riesgo de síndromes por defecto de impronta genómica. Se discuten posibles factores asociados, como la realización de la fecundación *in vitro* (FIV), el tiempo de exposición al cultivo embrionario, la vitrificación de embriones, el test genético preimplantatorio (PGT) o la hiperestimulación ovárica. No parece existir un riesgo aumentado de alteraciones cromosómicas ni de enfermedades monogénicas, salvo aquellos asociados la edad materna y paterna. Es importante que las parejas que se van a someter a estos procedimientos sean informadas adecuadamente sobre estos riesgos.

Abstract

This paper explores the possible implication of assisted reproductive techniques (ART) in the occurrence of genetic diseases and/or congenital malformations in children conceived by these methods. Current scientific evidence supports that, although ART is becoming safer and more common, there is a slightly increased risk of major and some minor congenital malformations, as well as an increased risk of genomic imprinting defect syndromes. Possible associated factors are discussed, such as the performance of in vitro fertilization (IVF), time of exposure to embryo culture, embryo vitrification, preimplantation genetic testing (PGT) or ovarian hyperstimulation. There does not appear to be an increased risk of chromosomal alterations or monogenic diseases, except for those associated with maternal and paternal age. It is important that couples who are going to undergo these procedures are adequately informed about these risks.

Palabras clave: Técnicas de reproducción asistida; Malformaciones congénitas; Defectos de impronta; Metilación.

Key words: Assisted reproductive techniques; Congenital malformations; Imprinting defects; Methylation.

OBJETIVOS

- Actualizar el conocimiento sobre el impacto de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en el desarrollo de enfermedades genéticas y malformaciones congénitas mayores y menores en niños concebidos por TRA.
- Describir los posibles factores específicos de la TRA responsables del impacto sobre la salud de estos niños.
- Mejorar el asesoramiento de las parejas que van a someterse a estos procedimientos, así como resolver las dudas de familiares y profesionales implicados en ellos.

Autor de correspondencia: fernando.santos@sib.es

Introducción

Los inicios de las técnicas de reproducción asistida se remontan a los años 30, pero fue en 1984 cuando nació el primer niño concebido por fecundación *in vitro* (FIV) en España y desde el año 2017 existe un Registro Nacional sobre el uso de estas técnicas en nuestro país.

Los inicios de la FIV se remontan a los años 30, cuando Pincus et al. empiezan a estudiar cultivos de embriones de roedores y consiguen liberar ovocitos inmaduros del folículo de la coneja⁽¹⁾. Años más tarde, Edwards estudió ovocitos humanos, y consiguen su

maduración completa en unas 37 horas aproximadamente. Desde entonces, a pesar del rechazo inicial que hubo hacia estas investigaciones, se siguió avanzando, fue posible la obtención de múltiples ovocitos vía laparoscópica, se empezaron a transferir embriones a parejas con esterilidad y, tras múltiples transferencias fallidas, en el año 1978 nació el primer niño concebido por FIV en Londres. Fue, en 1984, cuando esto se consiguió en España. Posteriormente, se han producido grandes avances en el campo de la reproducción humana, siendo los más relevantes: el desarrollo de distintos protocolos de estimulación ovárica; mejoras de las condiciones del cultivo;

la introducción de la ecografía vaginal, que permite recuperar los ovocitos sin necesidad de anestesia general y dirigir la transferencia; la criopreservación; la introducción de la inyección espermática intracitoplasmática (ICSI), el test genético preimplantatorio (PGT), etc.

Pronto fue necesario regular el uso de estas técnicas. En nuestro país, la Ley 14/2006 de 26 de mayo (modificada en julio 2015) sobre técnicas de reproducción humana asistida (<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-9292>) es la que regula estos procedimientos. También, se consideró imprescindible crear registros sobre la actividad de las clínicas de reproducción asistida, y en España contamos con un Registro Nacional desde 2017, año en el que el Ministerio de Sanidad suscribió un contrato con la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), para encargarse del mismo. Actualmente, más de 1.300 centros participan en este registro. A nivel internacional, es el *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology* (ICMART) el que nos permite conocer las tendencias más significativas del uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA) a nivel mundial.

La accesibilidad a estas técnicas es cada día mayor y las tasas de éxito son mejores. Ello, añadido a los cambios socioeconómicos de las últimas décadas, como la incorporación de la mujer al ámbito laboral, el retraso en el deseo reproductivo y el hecho de que entre el 12-17 % de hombres y mujeres tienen problemas de esterilidad⁽²⁾, ha condicionado que el número de niños concebidos por estos procedimientos aumente cada día. Actualmente, hay más de 10 millones de niños-TRA a nivel mundial, lo que condiciona que en torno al 7,9 % de recién nacidos en Europa y al 5,1 % en EE.UU. hayan sido concebidos por estos procedimientos⁽³⁾.

La preocupación por el posible impacto de estas técnicas sobre la salud de niños y gestantes ha ido siempre de la mano de estos avances y mejoras progresivas. Así, desde los años 80, se han ido publicando muchos trabajos en relación a lo anterior y, de forma muy breve, podemos decir que la mayoría de autores y últimos metaanálisis describen más patología perinatal, malformaciones congénitas y riesgo de síndromes por defecto de impronta genómica en esta población^(4,5). La mayoría coinciden en

que no existen diferencias en cuanto a desarrollo psicomotor, capacidad intelectual, crecimiento ni desarrollo de alteraciones cromosómicas^(6,7). Los resultados son más dispares y escasos en cuanto a autismo, cáncer, riesgo cardiovascular y fertilidad.

No obstante, los resultados siguen siendo contradictorios, los diseños de los estudios poco homogéneos y la posibilidad de que existan múltiples factores de confusión implicados es muy alta⁽⁸⁻¹⁰⁾.

TRA y malformaciones congénitas mayores

Los últimos metaanálisis describen un ligero aumento de riesgo de malformaciones congénitas mayores en niños nacidos de gestaciones únicas conseguidas tras TRA (OR = 1,22, 95 % CI [1,17, 1,28], $p < 0,05$).

Los datos sobre las anomalías congénitas en niños-TRA son contradictorios a día de hoy, debido fundamentalmente a las diferencias en la forma de clasificar estas anomalías por los autores, los diseños de estudio, los tipos de TRA analizados y el tiempo de seguimiento. No obstante, el último metaanálisis⁽⁴⁾ describe un riesgo aumentado de desarrollar malformaciones mayores en niños concebidos de gestaciones únicas conseguidas gracias a estos procedimientos (FIV/ICSI). En este trabajo, los autores, de un total de 7.866 artículos, seleccionaron 14 publicados entre 2008 y 2018. Basándose en ellos, realizaron el análisis comparativo entre el grupo de niños-TRA nacidos de gestaciones únicas y el grupo de nacidos tras concepción natural, detectando un incremento del riesgo en el grupo TRA: OR = 1,22, 95 % CI [1,17, 1,28], $p < 0,05$. No detectaron diferencias al comparar ambos grupos nacidos de gestaciones múltiples (RR: 1,12, IC 95 % 0,97-1,30).

La última revisión sistemática⁽¹¹⁾, basada en la selección de 11 artículos publicados en los últimos 10 años (2010-2016), también detecta un aumento de riesgo de malformaciones en el grupo de niños TRA de gestaciones únicas, basándose en 5 de esos estudios. Sin embargo, los autores concluyen que este incremento del riesgo de anomalías congénitas no está directamente relacionado con la TRA en sí misma, sino que depende de la edad de los padres,

tipos de infertilidad y comorbilidades de la pareja y número de fetos durante la gestación, entre otros factores.

Un estudio reciente de cohorte prospectivo⁽⁹⁾ llevado a cabo en la población española, también apoya la importante influencia de estos factores en la salud de los niños-TRA. Los autores siguieron hasta los 3 años de edad a 230 niños concebidos por TRA y 209 niños control apareados por el mismo grupo de edad materna, tipo de gestación (múltiples o única) y edad gestacional, sin detectar mayor riesgo de desarrollar malformaciones congénitas en el grupo TRA (tasa alta de malformaciones, 7-8 %, en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos).

Por otro lado, además de estudiar la posible asociación entre el conjunto de malformaciones congénitas y las TRA, numerosos autores se han centrado en estudiar la posible asociación con algunos tipos concretos de estas anomalías. Así, Zwick et al., en 2012⁽¹²⁾, describen en la población alemana nacida entre 1997 y 2011 un riesgo muy elevado de anomalías anorrectales en población TRA (FIV/ICSI), tanto para gestaciones únicas como múltiples: 7,7 (IC 95 %, 4,6-12,7) y 4,9 (IC 95 %, 2,4-10,1), respectivamente. Los autores no detectaron diferencias estadísticamente significativas entre gestaciones tras FIV o ICSI.

En relación con el riesgo de determinadas cardiopatías congénitas, se publica en 2013, un estudio de casos y controles de niños concebidos entre 1987 y 2009⁽¹³⁾, en combinación con el estudio de cohortes de cardiopatías congénitas EPICARD, que incluye 1.583 niños-TRA con cardiopatía (tetralogía de Fallot, coartación aórtica, hipoplasia de cavidades izquierdas y transposición de grandes arterias) y 4.104 controles (niños con otras malformaciones) no expuestos a TRA. Los 3 tipos de TRA estudiados (FIV/ICSI y estimulación ovárica) se asociaron con el desarrollo de tetralogía de Fallot (6,6 % vs. 3,5 %), OR: 2,4 (IC 95 % 1,5-3,7). Hubo más asociación con ICSI, siendo la OR de 3 (IC 95 % 1-8,9). No se detectó asociación con los otros tres tipos de cardiopatías estudiadas.

En el metaanálisis citado previamente⁽⁴⁾, los autores también establecieron que existía un mayor riesgo de algunas malformaciones concretas en nacidos de gestaciones únicas TRA:

- Cardiovasculares: OR: 1,51, 95 % CI (1,34-1,69).
- Urogenitales OR: 1,24, 95 % CI (1,11-1,38) $p < 0,05$.
- Sistema nervioso central OR: 1,33, 95 % CI (1,14-1,55) $p < 0,05$.
- Orofaciales OR: 1,45, 95 % CI (1,15-1,83) $p < 0,05$.

Posibles factores asociados al incremento de riesgo de malformaciones congénitas en niños TRA

Los principales factores postulados como causales del impacto en la salud de niños y gestantes sometidos a estos procedimientos son los siguientes: la realización de ICSI, tiempo de exposición al cultivo embrionario, la vitrificación de embriones, el PGT y la aparición de hiperestimulación ovárica.

Asociación entre ICSI y malformaciones congénitas

En cuanto a la existencia o no de un mayor riesgo de anomalías congénitas en nacidos de gestaciones conseguidas tras ICSI frente a los nacidos tras FIV, algunos autores describen tasas más altas, otros describen mayor riesgo asociado al uso de FIV, mientras otros no detectan diferencias. No existe consenso.

Un artículo muy reciente⁽¹⁴⁾ en población danesa, noruega y suiza, en el que se compara una amplia cohorte de niños nacidos tras gestaciones únicas conseguidas tras ICSI (39.784) y tras FIV (47.178), muestra un aumento de riesgo en el grupo ICSI (Fig. 1), OR ajustado de 1,07 (95 % CI, 1,01-1,14), pero muy leve. A día de hoy, de acuerdo a los registros nacionales e internacionales, en el 85 % de los ciclos se realiza ICSI, por lo que es importante conocer que el impacto sobre la salud de los niños nacidos tras este tratamiento parece ser nulo o muy bajo.



Figura 1. Microinyección intracitoplasmática del espermatozoide en el ovocito.



Figura 2. Estadios del embrión. A. Embrión día 3. B. Embrión en día 5: blastocisto.

Tiempo de exposición a cultivo embrionario

A día de hoy, hay una tendencia generalizada a transferir embriones en estadios tardíos (día 5 o 6 tras la fertilización), ya que ello parece conseguir una situación más similar a la fisiológica, una mejor adaptación del endometrio para la implantación, seleccionar los embriones de mejor calidad y, consecuentemente, mejores tasas de implantación y gestaciones clínicas. No obstante, una transferencia más tardía condiciona mayor tiempo de exposición de los embriones al medio de cultivo artificial, lo que se ha postulado que podría tener efectos en la salud de los niños-TRA⁽¹⁵⁾.

La última revisión sistemática⁽¹⁶⁾ en la que se analiza si hay diferencias en cuanto al riesgo para el recién nacido de presentar anomalías congénitas, en función del día de la transferencia embrionaria (día 3 o día 5-6) (Fig. 2), no mostró diferencias significativas RR: 0,80 (95 % CI, 0,63-1,03).

Vitrificación embrionaria (Fig. 3)

Un reciente metaanálisis⁽¹⁶⁾ en el que se compara el riesgo de patología perinatal y defectos congénitos en función de si la transferencia se ha producido en fresco o tras desvitrificación embrionaria, describe menor riesgo de prematuridad, bajo peso y peso bajo para la edad gestacional en el grupo de transferencia de embrión vitrificado; y no muestra diferencias en el riesgo de anomalías congénitas. En este trabajo también se describe un aumento de riesgo de recién nacido grande para la edad gestacional y de HTA materna, aspectos que han sido previamente descritos en la literatura.

Por ello, la tendencia de vitrificar siempre o "Freeze all", para disminuir las tasas de hiperestimulación ovárica, y conseguir una situación más similar a la fisiológica, debe ser cuestionada⁽¹⁷⁾ y

valorar su práctica de forma individualizada.

Realización de PGT

El uso de PGT va en aumento cada año. El último registro de la actividad TRA en el año 2019 en España (Registro SEF 2019) informa que se llevaron a cabo 14.189 ciclos, siendo la indicación más frecuente la edad materna avanzada.

La biopsia embrionaria se realiza en estadio de blastocisto expandido (embrión en día 5 o 6). El riesgo de dañar al embrión se estima en $< 1\%$ y, en la mayoría de casos, los embriones son vitrificados tras la biopsia. En cuanto al posible impacto sobre la salud de niños y gestantes expuestos a TRA, la última revisión sistemática y metaanálisis⁽¹⁸⁾ en la que se revisaron los trabajos publicados en los últimos 20 años y se compararon 3 grupos: 3.682 niños-PGT, 127.719 concebidos tras FIV/ICSI y 915.222 tras concepción natural, no hubo más tasas de malformaciones en el primer grupo. Los autores describen un mayor riesgo de HTA materna en el grupo PGT en relación con el grupo gestaciones tras FIV/ICSI y naturales, así como más riesgo de pequeño para la edad gestacional OR: 3,95 (IC 95 % 2,32-6,72).

Un estudio retrospectivo posterior⁽¹⁹⁾ que compara los resultados perinatales tras transferencias realizadas de embriones vitrificados biopsiados o no biopsiados



Figura 3. Vitrificación embrionaria.



Figura 4. Ovario hiperestimulado.

entre los años 2016 y 2018, mostró tasas superiores de recién nacido vivo tras PGT 41,1 % *vs.* 35,6 % (aOR: 1,27, 95 % IC 1,05-1,54 $p = 0,012$). Las tasas de malformaciones congénitas fueron similares en ambos grupos.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una complicación poco frecuente (3,1-8 %), pero, potencialmente grave, de los tratamientos de reproducción asistida (Fig. 4). Es más frecuente en mujeres jóvenes y delgadas, en casos de síndrome de ovario poliquístico o con imagen ecográfica del “signo del collar” y en mujeres con valores de estradiol elevado (>2.500 pg/ml). Se ha asociado a mayor riesgo de patología perinatal, como gran prematuridad y bajo peso al nacimiento⁽²⁰⁾, y también a un riesgo aumentado de defectos congénitos, aunque los estudios son muy escasos y no hay suficiente evidencia científica que lo apoye.

Otro posible factor asociado a los problemas de salud estudiados en los niños concebidos gracias a técnicas de reproducción asistida es la subfertilidad. Esta se ha asociado a mayor riesgo de patología perinatal, malformaciones mayores, así como a la obtención de peores resultados en la evaluación del desarrollo psicomotor^(21,22), por lo que también debemos tener esto en cuenta.

TRA y malformaciones congénitas menores

Se ha descrito aumento de riesgo de malformaciones capilares, hemangioma y lesiones pigmentarias, así como un fenotipo facial recurrente asociado al uso de estas técnicas, pero son necesarios más estudios que corroboren estos datos.

Las malformaciones menores son un conjunto de anomalías del desarrollo que no tienen una repercusión clínica significativa en los pacientes. En cuanto a su asociación con las TRA, los estudios realizados son muy escasos. No obstante, se ha descrito la TRA como factor de riesgo de hemangioma infantil⁽²³⁾, y en hijos de parejas subfértiles y sometidas a TRA se han descrito altas tasas de anomalías menores clínicamente irrelevantes, de acuerdo con la clasificación de Merks et al.⁽²⁴⁾. Entre el 50 y el 54 % presentó este tipo de anomalías⁽²⁵⁾, siendo las más frecuentes: hemangioma infantil (2-5 %), hernia inguinal y umbilical (1-3 %), hipospadias (1-2 %) y criptorquidia (1-2 %). En un estudio ya citado previamente⁽⁹⁾, en el que también se compara el riesgo de anomalías menores entre una cohorte de 230 niños-TRA y 209 niños concebidos de forma natural, en conjunto no se detectan diferencias entre grupos, pero sí en algunas de ellas. Concretamente, los autores describen más riesgo de malformaciones capilares OR: 1,72 (IC 95 % 1,00-2,97 $p = 0,05$) y lesiones pigmentarias en esta población OR: 1,92 (IC 95 % 1,23-3,08 $p = 0,004$), independientemente de la edad materna, la edad gestacional, el tipo de gestación (múltiple o única) y el sexo. Respecto al riesgo de hemangioma infantil, aunque se describe mayor incidencia en el grupo TRA (4,76 % *vs.* 3,4 %), las diferencias no fueron estadísticamente significativas al ajustar los resultados por sexo, prematuridad y otros posibles factores de confusión.

En este trabajo se detectó también un patrón craneofacial recurrente en el 68 % de la población TRA no descrito con anterioridad, caracterizado por frente prominente, hipoplasia mediofacial, epicantus, mejillas llenas y labio superior fino⁽¹⁸⁾. El programa de reconocimiento facial (<https://www.face2gene.com/>) que incluyó pacientes controles, con síndrome alcohólico fetal y niños-TRA, permitió distinguir los tres patrones craneofaciales.

El conocimiento de este fenotipo facial por parte de los clínicos y, en especial, por los especializados en el estudio de pacientes con anomalías congénitas o trastornos del neurodesarrollo lo consideramos fundamental, de cara a solicitar los estudios genéticos más oportunos en cada caso. Los rasgos craneofaciales son, en ocasiones, la pista para alcanzar un diagnóstico genético específico, pero

conocer los patrones craneofaciales asociados a factores no genéticos, como la exposición a algunos fármacos, tóxicos, o esta asociación con el uso de TRA, puede minimizar ocasionalmente los estudios a realizar.

TRA y defectos de impronta genómica

Los síndromes por defecto de impronta, como el síndrome de: Beckwith-Wiedemann, Silver-Russel, Prader-Willi, entre otros, son más frecuentes en población concebida por TRA según los últimos metaanálisis.

La impronta genómica hace referencia a los mecanismos de regulación de la expresión génica sin cambios de la secuencia de ADN e incluye modificaciones en: las colas de histonas (acetilación, metilación, fosforilación, etc.), la metilación del ADN y el grado de compactación del ADN sobre los nucleosomas.

El mecanismo más ampliamente estudiado es la metilación del ADN. Esta reacción está catalizada por enzimas ADN metiltransferasas, que unen un grupo metilo de la S-adenosilmetionina al carbono 5 del anillo de la citosina de los dinucleótidos de la secuencia CpG⁽²⁶⁾.

Estas marcas epigenéticas condicionan, en determinadas regiones cromosómicas, la expresión monoalélica de determinados genes según su origen parental. Desde 1991, se han descrito en el ser humano más de 100 genes sometidos a este tipo de regulación génica (<https://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>), cuyas funciones están implicadas en procesos fundamentales del desarrollo fetal: crecimiento, metabolismo, desarrollo placentario y neurológico⁽²⁷⁾. Estos mecanismos se llevan a cabo durante la gametogénesis y la fase preimplantatoria y, por ello, el uso de TRA se ha planteado como posible modificador de estos procesos.

La pérdida o ganancia de metilación tendrá, en ocasiones, efectos graves sobre el desarrollo fetal y del individuo, y podrá condicionar un grupo de trastornos genéticos denominados síndromes por defecto de impronta (SDI). Entre ellos se incluyen el síndrome de: Prader-Willi (SPW), Angelman (SA), Silver-Russell (SSR), Beckwith-Wiedemann (SBW) y Temple.

Estos síndromes son enfermedades muy poco frecuentes y, aunque algunos autores no han detectado diferencias entre su desarrollo en niños-TRA o concebidos de forma natural, la gran mayoría de autores sí describe, desde el 2002, mayor tasa de estas patologías en niños concebidos por TRA^(28,29). El último metaanálisis publicado en 2018⁽⁵⁾, en el que se analiza el riesgo para cuatro de estos trastornos por defecto de impronta, se describe un riesgo aumentado de todos ellos: SA: sOR 4,7 (IC 95 % 2,6-8,5, basándose en 4 estudios); SBW, sOR 5,8 (95 % CI 3,1-11,1, 8 estudios); SPW sOR 2,2 (IC 95 % 1,6-3,0, 6 estudios); SSR, sOR 11,3 (IC 95 % 4,5-28,5, 3 estudios).

En un estudio posterior realizado en población japonesa⁽³⁰⁾ en el que fueron incluidos 931 pacientes afectados de SDI, los autores describen un riesgo aumentado de 4,46 y 8,91 para el síndrome de Beckwith-Wiedemann y Silver-Russell, respectivamente; y de 3,44 para el síndrome de Prader-Willi. Los autores también describen que los fenotipos son, en ocasiones, atípicos, sin las características más comunes presentes en estos síndromes, lo que puede tener relación con el hecho de que puede haber alteraciones epigenéticas en locus distintos a los que condicionan estos síndromes. Esta premisa se apoya en los resultados de estudios específicos de epigenética en distintas muestras de población TRA y concebidos de forma natural (humana y animal), en los que se detectan patrones diferentes de metilación^(31,32).

A día de hoy, se desconoce el factor específico de la TRA implicado en estos cambios y el momento exacto en el que se producen. Algunos factores postulados son: la exposición al cultivo celular⁽³³⁾, la estimulación ovárica⁽³⁴⁾, la técnica ICSI⁽³⁵⁾ y la vitrificación embrionaria⁽³⁶⁾, los mismos factores postulados como causales del incremento del riesgo de desarrollar malformaciones congénitas. Sin embargo, es muy complejo poder determinar el que está directamente relacionado con el aumento de los SDI, debido a los distintos tipos de TRA y protocolos de tratamiento, las diferentes condiciones basales y hábitos de las parejas infértiles y por la escasa prevalencia de estos síndromes.

Por todo ello, son necesarios más estudios al respecto y en muestras más amplias, para poder alcanzar un mejor

entendimiento de estos procesos y así minimizar las alteraciones secundarias en la medida de lo posible.

Cromosomopatías y TRA

No hay evidencia, a día de hoy, de que el uso de TRA aumente el riesgo de cromosomopatías en la descendencia, por lo que no está indicado ofrecer estudio prenatal invasivo en las gestaciones conseguidas por estos procedimientos, a no ser que haya otro motivo que lo justifique.

En cuanto a la hipótesis de si existe un mayor riesgo de alteraciones cromosómicas en fetos o niños TRA (sobre todo tras ICSI), en probable relación con las alteraciones seminales presentes en algunos pacientes, inicialmente se publicaron distintos trabajos que lo sugerían⁽³⁷⁾, pero, en la actualidad, no hay evidencia científica que lo apoye y la mayoría de autores no detectan diferencias^(38,39). La última revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2021⁽⁴⁰⁾ sobre la asociación entre ICSI y anomalías cromosómicas, tampoco detecta un incremento de riesgo de estas anomalías en niños concebidos tras ICSI en comparación con los concebidos tras FIV aOR: 0,75 (IC 95 % 0,41-1,38) ni tras concepción natural OR: 1,29 (IC 95 % 0,69-2,43). Los autores seleccionan 19 artículos de un total de 4.648 de estudios de cohorte para realizar el metaanálisis y se pudo realizar el análisis de riesgo teniendo en cuenta los datos de 5 de ellos. Los diferentes diseños de estudio, la realización de test prenatales, postnatales o en embriones en los distintos trabajos, hace difícil extraer conclusiones robustas del análisis conjunto de estos trabajos.

Con todo, en la actualidad, no se ofrece diagnóstico prenatal invasivo tras estos procedimientos, algo que sí se planteaba al inicio del uso de esta técnica en los años noventa. Sí se describe una clara asociación entre el aumento progresivo de estas alteraciones y la edad materna en población-TRA⁽⁴¹⁾, al igual que ocurre en población general⁽⁴²⁾. Ello hay que tenerlo en cuenta, dado que según los últimos datos publicados por el ICMART, hasta el 27 % de las mujeres tratadas son mayores de 40 años, porcentaje que ha ido subiendo año tras año y que puede que a fecha actual sea superior.

Enfermedades monogénicas y TRA

No hay evidencia científica que apoye que el uso de TRA aumente el riesgo de enfermedades monogénicas en la descendencia.

No hay evidencia de que el uso de estos procedimientos se asocie con un mayor riesgo de enfermedades monogénicas. No obstante, hay que tener en cuenta la asociación entre la edad paterna avanzada y el riesgo de algunas enfermedades. También, en varones con afectación seminal muy grave, se ha postulado, pero no hay evidencia científica suficiente que lo apoye.

Es importante comentar la realización, cada día más frecuente, de los estudios de cribado genético de portadores de enfermedades de herencia autosómica recesiva y/o ligada al X en parejas que van a someterse a TRA. Con este tipo de estudios, el objetivo es disminuir el riesgo de enfermedades monogénicas en la descendencia de estas parejas, pero debemos recordar que siempre queda un riesgo residual por las limitaciones del estudio (variantes de significado incierto, continua descripción de genes asociados a patología, etc.), y que este tipo de estudios no permiten evitar la aparición de enfermedades genéticas *de novo* en los futuros recién nacidos.

Conclusiones

Las técnicas de reproducción asistida son procedimientos cada vez más utilizados y, aunque son seguros y la mayoría de niños concebidos gracias a estos procedimientos son sanos, la evidencia científica actual apoya que existe un leve incremento de riesgo de malformaciones congénitas mayores y algunas menores y mayor riesgo de síndromes por defecto de impronta genómica. No parece existir riesgo de alteraciones cromosómicas ni de enfermedades monogénicas, salvo el asociado al aumento de la edad materna y paterna, respectivamente.

No obstante, cada vez son más los autores que insisten en la posibilidad de que exista una influencia mayor de otros factores en los resultados comentados, como son la gemelaridad, tipos de infertilidad, etc., y no la TRA en sí misma. Las parejas deben ser informadas adecuadamente, y se debe tener en cuenta su edad al explicar las tasas de éxito, así como los posibles efectos de la misma

sobre su salud durante la gestación y la de su descendencia en un futuro. Por todo lo anterior, también se debe recomendar transferir un único embrión en la medida de lo posible, con lo que se minimiza la tasa de gestaciones múltiples y secundariamente la de prematuridad, así como de otros problemas de salud relacionados.

Basándose en la actualización realizada sobre el impacto de la gestación asistida en las enfermedades genéticas, se ha realizado un documento informativo dirigido a las parejas que van a someterse a estos tratamientos, con el objetivo de mejorar su asesoramiento.

Hoja informativa para las familias

En la actualidad, fundamentalmente por el retraso en el deseo reproductivo (estilo de vida, cambios socioeconómicos, etc.), entre el 12-17 % de las parejas tiene dificultades para concebir. Ello ha condicionado un aumento de las indicaciones y uso de las técnicas de reproducción asistida (TRA) y ha supuesto que entre el 5-7 % de los niños sean concebidos gracias a TRA a nivel mundial.

- La tasa general de gestación por embrión transferido se estima en 36-45 % aproximadamente hasta los 40 años, y la tasa de abortos entre el 12-25 % (similar a la población general). En caso de realización de test genético preimplantatoria (PGT), las tasas de parto/transferencia son del 40 % aproximadamente (Registro de la Sociedad española de fertilidad 2019).
- Durante el procedimiento pueden aparecer complicaciones, generalmente leves, siendo las más frecuentes: dolor abdominal, sangrado, hiperestimulación ovárica o una baja respuesta (obtención de un escaso número de ovocitos).

En cuanto al **posible impacto sobre la salud de los recién nacidos**, los datos más relevantes son los siguientes:

- El crecimiento y desarrollo suele ser normal, similar al de la población general. Tampoco hay evidencia de que exista mayor riesgo de retraso psicomotor, problemas de aprendizaje y/o comportamiento en este grupo de niños.
- La tasa de malformaciones congénitas mayores se describe algo superior en niños nacidos de gestaciones únicas tras TRA (OR = 1,22), pero no tras

gestaciones múltiples. No obstante, la última revisión sistemática y otros estudios sugieren que este incremento no está relacionado con la TRA en sí misma, sino con otros múltiples factores como la edad de los miembros de la pareja, las causas de infertilidad, el tipo de gestación (múltiple o única) y otras comorbilidades.

- Los últimos metaanálisis no detectan más riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de PGT.
- El conjunto de las malformaciones menores no parecen verse incrementadas en estos niños, aunque los datos son escasos. Sí se ha descrito mayor riesgo de malformaciones capilares, lesiones pigmentarias, así como anomalías craneofaciales no específicas.
- No hay evidencia de que exista un riesgo aumentado de enfermedades cromosómicas ni por variantes en genes concretos (enfermedades monogénicas) en niños concebidos por TRA.
- Se describe mayor riesgo de enfermedades de muy baja prevalencia debidas a defectos de impronta genética, como el síndrome de: Beckwith-Wiedemann, Silver-Russel, Temple, Angelman y Prader Willi, aunque el riesgo absoluto sigue siendo muy bajo.

Función del pediatra en Atención Primaria

- Realizar una correcta anamnesis, documentando siempre la historia familiar, el tipo de gestación (natural o por TRA) y, en caso de tratarse de una TRA, documentar el motivo y si se ha realizado con gametos propios o muestra de donante y el tipo.
- Realizar una exploración física sistemática, incluyendo una exploración de anomalías congénitas menores que puedan orientar hacia una sospecha de diagnóstico de cuadro malformativo y/o entidad genética específica que pueda estar relacionada con las TRA.
- Derivar a una consulta de genética especializada de aquellos casos sospechosos.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Fauser BG Edwards R. The early days of IVF. *Human reproduction update*. 2005; 11: 437-8.
2. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15000 women and men. *Hum Reprod*. 2016; 31: 2108-18.
3. Pinborg A, Wennerholm UB, Bergh C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2023; 120: 449-56.
4. Lu Y, Liu L, Zhang P, Sun Y, Ma C, Li Y. Risk of birth defects in children conceived with assisted reproductive technology: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101: e32405.
- 5*** Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics*. 2019; 11: 21.
6. Gong M, Shi H, Zhang YG, Ming L. Prenatal screening at 11-13+6 weeks in assisted reproductive technology singleton pregnancies and those conceived naturally. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41: 1514-9.
7. Moses XJ, Torres T, Rasmussen A, George C. Congenital anomalies identified at birth among infants born following assisted reproductive technology in Colorado. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100: 92-9.
- 8*** Sánchez Soler MJ, López-González V, Ballesta-Martínez MJ, Gálvez-Pradillo J, Nicolás-Arnao M, Gómez-Sánchez E, et al. Risk of mayor and minor birth defects in children conceived by assisted reproductive technology (IVF/ICSI): A prospective controlled cohort study. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021; 95: 448-58.
9. Sánchez-Soler MJ, López-González V, Ballesta-Martínez MJ, Gálvez-Pradillo J, Domingo-Martínez R, Pérez-Fernández V, et al. Assessment of psychomotor development of Spanish children up to 3 years of age conceived by assisted reproductive techniques: Prospective matched cohort study. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020; 92: 200-7.
10. Serafin D, Grabarek BO, Boron D, Madej A, Cnota W, Czuba B. Evaluation of the Risk of Birth Defects Related to the Use of Assisted Reproductive Technology: An Updated Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19: 4914.
11. Zwink N, Jenetzky E, Schmiedeke E, Schmidt D, Märzheuser S, Grasshoff-Derr S, et al. Assisted reproductive techniques and the risk of anorectal malformations: a German case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 65.
12. Tararbit K, Lelong N, Thieulin A-C, Houyel L, Bonnet D, Goffinet F, et al.

- The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod.* 2013; 28: 367-74.
13. Henningsen AA, Opdahl S, Wennerholm UB, Tiitinen A, Rasmussen S, Romundstad LB, et al. Risk of congenital malformations in live-born singletons conceived after intracytoplasmic sperm injection: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Fertil Steril.* 2023; 120: 1033-41.
 14. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? *Reprod Biomed Online.* 2016; 32: 142-6.
 15. Siristatidis C, Papapanou M, Karageorgiou V, Martins WP, Bellos I, Teixeira DM, et al. Congenital anomaly and perinatal outcome following blastocyst- vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and network meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023; 61: 12-25.
 16. Maheshwari A, Pandey S, Raja EA, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update.* 2018; 24: 35-58.
 17. Zheng W, Yang C, Yang S, Sun S, Mu M, Rao M, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021; 27: 989-1012.
 18. Hao Y, Long X, Kong F, Chen L, Chi H, Zhu X, et al. Maternal and neonatal outcomes following blastocyst biopsy for PGT in single vitrified-warmed embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2022; 44: 151-62.
 19. Liu C, Chen H, Zhao J, Chen Y, Xu B. Comparative study on risk of birth defects in singleton ART birth under high levels of estrogen after fresh embryo transfer and frozen embryo transfer. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35: 9536-43.
 20. Seggers J, de Walle HEK, Bergman JEH, Groen H, Hadders-Algra M, Bos ME, et al. Congenital anomalies in offspring of subfertile couples: a registry-based study in the northern Netherlands. *Fertil Steril.* 2015; 103: 1001-10.e3.
 21. Mainigi MA, Olalere D, Burd I, Sapienza C, Bartolomei M, Coutifaris C. Peri-Implantation Hormonal Milieu: Elucidating Mechanisms of Abnormal Placentation and Fetal Growth. *Biol Reprod.* 2014; 90: 26.
 22. Dickison P, Christou E, Wargon O. A Prospective Study of Infantile Hemangiomas with a Focus on Incidence and Risk Factors. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28: 663-9.
 23. Merks JHM, Heval MO, Rijn JMVDB, Cobben JM, Leeuwen FE van, Hennekam RCM. Normal Values for Morphological Abnormalities in School Children. *Am J Med Genet Part A.* 2006; 140: 2091-109.
 24. Seggers J, Haadsma ML, Bos AF, Heineman MJ, Keating P, Middelburg KJ, et al. Dysmorphic features in 2-year-old IVF/ICSI offspring. *Early Hum Dev.* 2012; 88: 823-9.
 25. Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC. Mammalian Genomic Imprinting. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011; 3: a002592.
 26. Miyoshi N, Barton SC, Kaneda M, Hajkova P, Surani MA. The continuing quest to comprehend genomic imprinting. *Cytogenet Genome Res.* 2006; 113: 6-11.
 27. Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update.* 2005; 11: 473-82.
 28. Hiura H, Okae H, Chiba H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, et al. Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol.* 2014; 13: 193-202.
 29. Cortessis VK, Azadian M, Buxbaum J, Sanogo F, Song AY, Sriprasert I, et al. Comprehensive meta-analysis reveals association between multiple imprinting disorders and conception by assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35: 943-52.
 30. Chen Z, Hagen DE, Elsik CG, Ji T, Morris CJ, Moon LE, et al. Characterization of global loss of imprinting in fetal overgrowth syndrome induced by assisted reproduction. *Proc Natl Acad Sci.* 2015; 112: 4618-23.
 31. Smith LC, Therrien J, Filion F, Bressan F, Meirelles FV. Epigenetic consequences of artificial reproductive technologies to the bovine imprinted genes SNRPN, H19/IGF2, and IGF2R. *Front Genet.* 2015; 6: 58.
 32. Rivera RM, Stein P, Weaver JR, Mager J, Schultz RM, Bartolomei MS. Manipulations of mouse embryos prior to implantation result in aberrant expression of imprinted genes on day 9.5 of development. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 1-14.
 33. Market-Velker BA, Zhang L, Magri LS, Bonvissuto AC, Mann MRW. Dual effects of superovulation: loss of maternal and paternal imprinted methylation in a dose-dependent manner. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 36-51.
 34. El Hajj N, Haertle L, Dittrich M, Denk S, Lehnen H, Hahn T, et al. DNA methylation signatures in cord blood of ICSI children. *Hum Reprod.* 2017; 32: 1761-9.
 35. Sciorio R, Manna C, Fauque P, Rinaudo P. Can Cryopreservation in Assisted Reproductive Technology (ART) Induce Epigenetic Changes to Gametes and Embryos? *J Clin Med.* 2023; 12: 4444.
 36. Bonduelle M, Assche E van, Joris H, Keymolen K, Steirterghem V, Liebaers I, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod.* 2002; 17: 2600-14.
 37. Gong M, Shi H, Zhang YG, Ming L. Prenatal screening at 11-13+6 weeks in assisted reproductive technology singleton pregnancies and those conceived naturally. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 1514-9.
 38. Ghahiri A, Firozmand A, Ghasemi M, Nasiri F, Sharifi M, Abdollahi M. A comparative cohort study for detecting the incidence of trisomy 21 in ART and non-ART neonates. *Iran J Reprod Med.* 2014; 12: 435-8.
 39. Berntsen S, Laivuori H, la Cour Freiesleben N, Loft A, Söderström-Anttila V, Oldereid NB, et al. A systematic review and meta-analysis on the association between ICSI and chromosome abnormalities. *Hum Reprod Update.* 2021; 27: 801-47.
 40. Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T. Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet.* 2016; 89: 614-9.
 41. Park IY, Kwon JY, Kim YH, Kim M, Shin JC. Maternal Age-Specific Rates of Fetal Chromosomal Abnormalities at 16-20 Weeks' Gestation in Korean Pregnant Women ≥ 35 Years of Age. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27: 214-21.
 42. Janeczko D, Hołowczuk M, Orzeł A, Klatka B, Semczuk A. Paternal age is affected by genetic abnormalities, perinatal complications and mental health of the offspring. *Biomed Rep.* 2020; 12: 83-8.

Bibliografía recomendada

- Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics.* 2019; 11: 21.

Este artículo es especialmente interesante, porque además de estudiar la asociación entre el uso de TRA y los síndromes por defectos de impronta, describe la clínica de los casos diagnosticados, así como las distintas alteraciones genéticas identificadas según el tipo de gestación (natural o tras TRA).

- Sánchez Soler MJ, López-González V, Ballesta-Martínez MJ, Gálvez-Pradillo J, Nicolás-Arnao M, Gómez-Sánchez E, et al. Risk of mayor and minor birth defects in children conceived by assisted reproductive technology (IVF/ICSI): A prospective controlled cohort study. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021; 95: 448-58.

Artículo de interés al ser un estudio prospectivo de una cohorte española de niños concebidos gracias a TRA y un grupo control de similares características (prematuridad, gemelaridad, edad materna, etc.), en el que se estudian las diferencias en el desarrollo de malformaciones mayores y menores entre grupos. Por el diseño del estudio, muchos de los posibles factores de confusión son eliminados y los resultados son algo distintos a los descritos en los últimos metaanálisis.

Caso clínico

Motivo de consulta: paciente remitida a los 4 años para valoración y asesoramiento por talla baja con déficit de GH y rasgos particulares.

Antecedentes familiares: madre: 42 años. Talla: 170 cm. Sin hábitos tóxicos ni medicación crónica. Esterilidad primaria. GAV 1/0/1. Padre: 42 años, sano. Talla: 180 cm. No consanguíneos. No refieren otros antecedentes familiares de interés (abortos de repetición, malformaciones congénitas, discapacidad intelectual, etc.).

Antecedentes personales: gestación conseguida mediante técnicas de reproducción asistida con gametos paternos, mediante transferencia de embrión congelado (TEC) por complicación tras ciclo (hiperestimulación ovárica materna). Hiperémesis gravídica hasta el 6º mes. Cribado de riesgo de cromosopatías de bajo riesgo. Ecografías prenatales normales hasta semana 37 de gestación en la que se detecta retraso de crecimiento intrauterino (CIR). Nacimiento mediante cesárea programada a las 38+2 semanas por CIR y presentación podálica. No precisó reanimación. Peso: 2.380 g (P3). Longitud: 47 cm (P10). Perímetro cefálico: 34 cm (P50). Cribado metabólico normal. Cribado auditivo normal. Desarrollo psicomotor: sonrisa social: 2 meses. Sostén cefálico: 12 meses. Deambulación autónoma a los 3 años. Hipotonía generalizada. Torpeza motora, dificultades para subir escaleras. Adquisición retrasada del lenguaje con abundantes dislalias. Comportamiento amable, siempre está tranquila. Escolarizada en ciclo infantil, con buena adaptación, aunque con cierto desfase, algunas dificultades en la relación social. Control de esfínteres próximo a los 5 años. Acude a atención temprana 3 veces/semana, donde recibe fisioterapia y logopeda. Sin eventos sugestivos de crisis convulsivas. Sin datos de regresión. Audición y visión normal. Dentición retrasada. Alimentación: problema deglutorio (más acusado con líquidos) desde el nacimiento, por lo que ha precisado sonda nasogástrica hasta los 2 años y, posteriormente, gastrostomía hasta los 3 años. En seguimiento por múltiples especialistas:

- Endocrinología por el retraso de crecimiento desde los 2 años, iniciándose tratamiento con GH a los 3 años con muy buena respuesta.
- Traumatología desde el nacimiento por displasia de caderas bilateral que precisó tratamiento ortopédico. Pie aducto.
- Neuropediatría por síndrome hipotónico. Pruebas complementarias realizadas: EMG, EEG, RM cerebral, bioquímica con CK, hemograma, cariotipo y FISH Prader-Willi: normal; estudio de metilación para síndrome de Silver-Russell con resultado normal.
- Valoración oftalmológica con fondo de ojo normal.
- Estudio nefrológico con función renal normal.
- Estudio cardiológico: ecocardiograma y ECG a los 2 años, normal.

Exploración física (5 años y 3 meses): peso: 17 kg (p21, -0,84 DE). Talla: 102,5 cm (p2, -2,1 DE). Perímetro cefálico: 50 cm (p32, -0,49 DE). Buen estado general. Proporciones corporales normales. Macrocefalia relativa, frente algo prominente. Raíz nasal aplanada. Hipoplasia de alas nasales. Ojos redondeados con desviación de comisuras palpebrales inferior. Hipoplasia malar. Pabellones auriculares con hélix

plegado, carnoso, de implantación baja, rotados. Sin fositas, fistulas ni apéndices preauriculares. Paladar ojival y encías normales. Úvula normal. Dientes de morfología y tamaño normal. Cuello normal. Tórax simétrico, mamilas separadas no invertidas. ACP: normal. Abdomen: blando y depresible, sin masas ni visceromegalias, globuloso. Cicatriz de gastrostomía. Genitales femeninos normales. Neurológico: hipotonía generalizada. Sin focalidad. Adecuada colaboración. Locomotor: sin escoliosis, genu valgo leve y pies planos. Hipotrofia de pantorrillas. Dedos de manos largos, afilados distalmente. Leve implantación baja del primer dedo. Leve clinodactilia del 5º dedo de mano izquierda. Surcos palmares y plantares normales. Fosita sacra superficial, en fondo de saco. Sin limitación articular de miembros. Piel: sin manchas ni discromías significativas. Nevus en palma izquierda. Sin pits palmares.

Exploraciones complementarias:

- **Array-CGH (60 k):** se identifica una duplicación de significado incierto de un segmento del brazo largo del cromosoma 3 en la banda q22.3, de un tamaño comprendido entre 0,25 y 0,56 Mb. Afecta a la dosis de 3 genes (*TMEM22*, *NCK1*, *IL2ORB*) no asociados a patología en OMIM, heredada de la madre. Al ser la madre portadora sana de esta misma CNV, es más probable que se trate de una variante familiar sin repercusión clínica.
- **Estudio de metilación de la región 14q32:** hipometilación que conlleva la sobre-expresión de genes *MEG3/GTL2*.

Juicio clínico: síndrome de Temple (#6161222): Retraso psicomotor, hipotonía, trastorno deglutorio, retraso de crecimiento y rasgos particulares secundarios.

Asesoramiento genético: la paciente fue remitida por hipotonía, retraso psicomotor, problemas deglutorios, retraso de crecimiento prenatal y rasgos particulares, sospechándose, tras su valoración, un trastorno genético específico. Dentro de los estudios realizados, el análisis de una región del cromosoma 14 ha mostrado un patrón de metilación alterado (mecanismo de regulación de la expresión de algunos genes). Ello se considera la causa de sus problemas médicos, confirmando el diagnóstico de síndrome de Temple. Esta enfermedad genética es una enfermedad rara, que se caracteriza por bajo peso al nacimiento (87 %), hipotonía (93 %), talla baja con macrocefalia relativa (56 %), y problemas de alimentación (43 %). Evolutivamente los pacientes suelen presentar sobrepeso, hiperlaxitud articular, y es frecuente la pubertad adelantada. En torno al 83 %, presenta retraso psicomotor y, aproximadamente el 39 %, discapacidad intelectual. Pueden presentar también rasgos faciales similares a los presentes en la paciente (raíz nasal aplanada, frente prominente, ojos almendrados, paladar ojival, etc.) y, en ocasiones, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o trastornos de regulación de la glucemia. Por todo ello, estos pacientes precisan un seguimiento interdisciplinar según sus necesidades, y controles periódicos por Endocrinología.

Existen distintos mecanismos por los que esa región del cromosoma 14 puede verse alterada, habiéndose detectado en este caso un defecto de metilación aislado. En estos casos suele ocurrir de forma esporádica, y el riesgo de recurrencia para los padres o en futuras gestaciones de la paciente, se considera bajo.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Implicación de la gestación asistida en las enfermedades genéticas

17. En relación con el incremento de riesgo de malformaciones congénitas en niños concebidos por técnicas de reproducción asistida (TRA), señale la respuesta CORRECTA:

- a. No existen diferencias estadísticamente significativas entre gestaciones conseguidas tras FIV (fecundación *in vitro*) o ICSI (introducción de la inyección espermática intracitoplasmática).
- b. No se ha visto un aumento de riesgo de cardiopatías congénitas.
- c. No se ha visto un aumento de riesgo de anomalías urogenitales.
- d. No se ha visto un aumento de riesgo de anomalías del sistema nervioso central.
- e. No se ha visto un aumento de riesgo de defectos orofaciales.

18. ¿CUÁL de los siguientes se ha asociado con mayor frecuencia en niños concebidos mediante FIV/ICSI?

- a. Síndrome de Turner.
- b. Síndrome de Edwards.
- c. Tetralogía de Fallot.
- d. Displasia de cadera.

e. Síndrome de Down.

19. Una malformación congénita menor, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Solo afecta a un órgano.
- b. No tiene una repercusión clínica significativa.
- c. Es una variante de la normalidad.
- d. Es heredada de uno de los progenitores.
- e. No se ha relacionado con las técnicas TRA.

20. ¿Cuál de los siguientes NO es un trastorno genético asociado a un defecto de impronta?

- a. Síndrome de Temple.
- b. Síndrome de Angelman.
- c. Síndrome de Beckwith-Widemann.
- d. Síndrome de Menkes.
- e. Síndrome de Silver-Russell.

21. Las TRA se han asociado con un incremento, ¿de CUÁL de los siguientes?

- a. Anomalías cromosómicas.
- b. Enfermedades monogénicas de novo.
- c. Enfermedades monogénicas recesivas.

d. Defectos de impronta.

e. Con ninguno de los anteriores.

Caso clínico

22. El síndrome de Temple es debido a un defecto de impronta que AFECTA al cromosoma:

- a. 6.
- b. 7.
- c. 11.
- d. 14.
- e. 15.

23. ¿Cuál de las siguientes manifestaciones se ASOCIA habitualmente con el síndrome de Temple?

- a. Hipotonía.
- b. Retraso del crecimiento.
- c. Retraso del desarrollo psicomotor.
- d. Rasgos faciales particulares.
- e. Todos los anteriores.

24. El riesgo de recurrencia de un defecto de metilación aislado es:

- a. Del 25 %.
- b. Del 50 %.
- c. Depende del sexo fetal.
- d. Muy bajo.
- e. No existe.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Epigenética y enfermedad: enfermedades de impronta

G. Pérez de Nanclares Leal,
A. Manero Ruiz de Azúa,
Y. Vado Ranedo

Grupo de investigación en enfermedades raras.
Laboratorio de (epi)genética molecular. Instituto de
Investigación Sanitaria Bioaraba. Hospital Universitario
Araba - Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. Álava



Resumen

La epigenética hace referencia a cambios hereditarios en la expresión de los genes que, a diferencia de las mutaciones, no afectan a la secuencia del ADN. Los principales mecanismos epigenéticos conocidos son: la metilación del ADN (incluyendo la impronta), las modificaciones de la cromatina y el ARN no codificante. La impronta genómica afecta a un pequeño número de genes, conocidos como genes improntados, que se expresan de manera monoalélica y están metilados de manera asimétrica dependiendo de su origen parental. Tanto variantes nucleotídicas (como en los genes de expresión bialélica) o, más específicamente, alteraciones en el patrón de metilación de estos genes, pueden conllevar una expresión o función anómala y causar una patología. Estas enfermedades se conocen como enfermedades de impronta (ImpDis; *Imprinting Disorders*), que comparten mecanismos moleculares y características clínicas comunes. Recientemente, se ha descubierto que algunos pacientes con estas enfermedades no solo manifiestan alteraciones en el patrón de metilación en el locus causal de la misma, sino que pueden presentarla alterada en múltiples loci, fenómeno conocido como MLID (*Multi-locus imprinting disturbances*).

Abstract

Epigenetics refers to heritable changes in gene expression that, unlike mutations, do not affect the DNA sequence. The main known epigenetic mechanisms are DNA methylation (including imprinting), chromatin modifications and non-coding RNA. Genomic imprinting affects a small number of genes, known as imprinted genes, which are monoallelically expressed and asymmetrically methylated depending on their parental origin. Either nucleotide variants (as in biallelically expressed genes) or, more specifically, alterations in the methylation pattern of these genes can lead to abnormal expression or function and cause pathology. These diseases are known as Imprinting Disorders (ImpDis), which share common molecular mechanisms and clinical features. It has recently been discovered that some patients with these diseases not only manifest alterations in the methylation pattern at the causal locus of the disease, but may also have alterations in the methylation pattern at multiple loci, a phenomenon known as MLID (Multi-locus imprinting disturbances).

Palabras clave: Impronta genómica; Metilación; Enfermedades de impronta; Epimutación.

Key words: *Genomic imprinting; Methylation; Imprinting diseases; Epimutation.*

OBJETIVOS

- Exponer los mecanismos epigenéticos y, en especial, la impronta genética, las alteraciones moleculares y enfermedades asociadas.
- Describir las principales características clínicas y epigenéticas de las diferentes enfermedades de impronta (ImpDis).
- Entender la repercusión de las alteraciones de los genes improntados en el fenotipo de los pacientes.
- Dar a conocer la posibilidad de alteración multi-locus de la impronta (MLID) en pacientes con ImpDis.

Epigenética

La epigenética constituye un conjunto de mecanismos moleculares que conllevan cambios en la expresión génica sin alterar la secuencia nucleotídica del ADN. A pesar de no modificar la secuencia del ADN, estas modificaciones epigenéticas son heredables durante las divisiones mitóticas y meióticas⁽¹⁾.

Autor de correspondencia: gnanclares@osakidetza.eus

Tipos de mecanismos epigenéticos

Los principales mecanismos epigenéticos son: la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de las histonas y el ARN no codificante.

Los mecanismos epigenéticos que alteran de forma estable los patrones de expresión génica incluyen la metilación de las citosinas del ADN, modificaciones post-traduccionales de histonas que remodelan la estructura cromatínica y mecanismos basados en ARN no codificante (para ampliar información revisar Al Aboud & Jialal, 2018)⁽²⁾.

Metilación en bases nucleotídicas del ADN

En los mamíferos, la forma principal de metilación del ADN es la 5-metilcitosina (5mC), originada por la adición de un grupo metilo (CH₃) al quinto átomo de carbono del anillo de citosina. La metilación del ADN fue el primer mecanismo epigenético descrito asociado a la impronta genómica⁽²⁾.

La mayoría de 5mC se encuentran en dinucleótidos CpGs que, normalmente, están organizados en islas CpG, comúnmente asociadas a promotores génicos⁽²⁾. De manera general, la metilación en las islas CpG, a lo largo del genoma, tiene una función regulatoria de la expresión génica, ya que la adición de estos grupos metilo compactan la estructura cromatínica, haciendo que los genes resulten inaccesibles a los factores de transcripción y, por ello, transcripcionalmente inactivos. Por el contrario, las regiones cromatínicas desmetiladas presentan una estructura abierta y transcripcionalmente activa. Esta regulación puede ser específica de tejidos o de etapas del desarrollo⁽²⁾.

Modificaciones post-traduccionales de las histonas

En la cromatina, el ADN se encuentra envolviendo un núcleo de ocho proteínas histónicas formando un nucleosoma. Estas histonas sufren modificaciones post-traduccionales (PTMs) en los extremos amino y carboxilo terminal, que pueden alterar su interacción, tanto con el ADN como con otros factores nucleares, incluyendo factores de transcripción y unas proteínas de unión de ADN. De manera general, las PTMs de las histonas alteran la estructura cromatínica, haciéndola más accesible transcripcionalmente (eucromatina o

cromatina activa) o menos (heterocromatina o cromatina inactiva)⁽²⁾.

Estas PTMs, conocidas globalmente como código histónico, incluyen la acetilación, fosforilación, metilación, SUMOilación y ubiquitinación de los residuos aminoacídicos de estas proteínas. Las más estudiadas en la regulación de la expresión génica son la acetilación y metilación de las histonas. Así, la acetilación de las histonas en los residuos de lisina neutraliza su carga positiva, dando lugar a una estructura cromatínica más accesible. Por otro lado, la metilación de las histonas también es común en los residuos de lisina, sin embargo, su función reguladora depende del residuo modificado⁽²⁾; por ejemplo, la metilación de la lisina (K) 4 de la histona (H) 3 (H3K4) implica la formación de eucromatina, mientras que la metilación de la H3K9 conlleva la condensación de la cromatina y silenciamiento de la expresión génica.

ARNs no codificante (ncRNAs)

Los ARN no codificantes (ncRNAs; *non-coding RNA*) son moléculas de ARN que tras su transcripción no generan proteína, muchas veces derivados de *clusters* de genes improntados que, a diferencia de la metilación y de las modificaciones histónicas, regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional⁽³⁾. Existen diferentes tipos de ncRNAs con funciones reguladoras distintas. Por un lado, los ncRNA largos (lncRNAs) actúan reprimiendo en *cis* (mismo alelo) los promotores de los genes flanqueantes, mientras que los micro-ARNs (miRNAs), más pequeños, suelen inhibir la traducción de los mRNAs⁽²⁾.

¿Qué es la impronta genómica?

La impronta genómica conlleva la expresión monoalélica de determinados genes/regiones en función de su origen parental debido a la metilación del ADN.

En el desarrollo de los mamíferos, ambos progenitores contribuyen por igual en el material genético presente en las células de la descendencia, y la mayoría de los genes autosómicos se expresan a niveles equivalentes (expresión bialélica). Sin embargo, durante el desarrollo embrionario, en algunos genes o zonas genómicas, ocurre un fenómeno epigenético conocido como impronta genómica, por el cual uno de los alelos se marca molecularmente de manera reversible indicando su origen parental. Esta marca está pro-

ducida por la metilación del ADN, de ahí que se hable de regiones diferencialmente metiladas (DMRs; *Differentially Methylated Regions*): la presencia del grupo metilo estará presente en uno u otro alelo en función del origen parental del gen/locus del que se trate. Debido al marcaje de los alelos de un gen o locus en función del origen parental, la impronta genómica tiene como resultado funcional la expresión monoalélica de dicho gen, ya que la metilación impide la expresión⁽⁴⁾. Así, hablaremos de impronta paterna, cuando se expresa preferentemente el alelo materno y, de impronta materna, cuando el alelo expresado es el paterno^(3,5). Por tanto, la impronta genómica se trata de un mecanismo de control de la dosis génica. Este mecanismo de regulación se mantiene de manera estable durante las divisiones celulares por mitosis⁽²⁾.

Ciclo vital de la impronta

El ciclo vital de la impronta genómica en mamíferos consta de tres etapas principales: establecimiento, mantenimiento y borrado. El conocimiento de estos procesos procede principalmente de estudios en ratones y, a pesar de que la caracterización en humanos ha revelado ciertas diferencias interespecie, el proceso global de la metilación es comparable (Fig. 1)⁽³⁾.

Los gametos (células haploides) se encuentran marcados epigenéticamente de manera asimétrica en las gDMRs (regiones diferencialmente metiladas de la línea germinal). Tras la fecundación y formación del cigoto pre-implantacional, ocurre la reprogramación genómica, donde la mayoría del marcaje epigenético heredado del espermatozoide y del ovocito es borrado, exceptuando las gDMRs⁽³⁾. La protección de la metilación de las gDMRs está mediada por factores de transcripción sensibles a la metilación, como *ZFP57* y *ZNF445*, así como por las proteínas que forman parte del complejo materno subcortical (SCMC; *subcortical maternal complex*)⁽³⁾.

En etapas posteriores del desarrollo, ocurre el establecimiento y mantenimiento de la metilación específica de tejido y de estadio. Cuando las células germinales primordiales (PGC) migran a los primordios gonadales, se produce una segunda ola de borrado de la metilación. En este caso, la desmetilación será global, incluyendo las gDMRs, para establecer un patrón de metilación específico según el sexo del feto⁽³⁾.

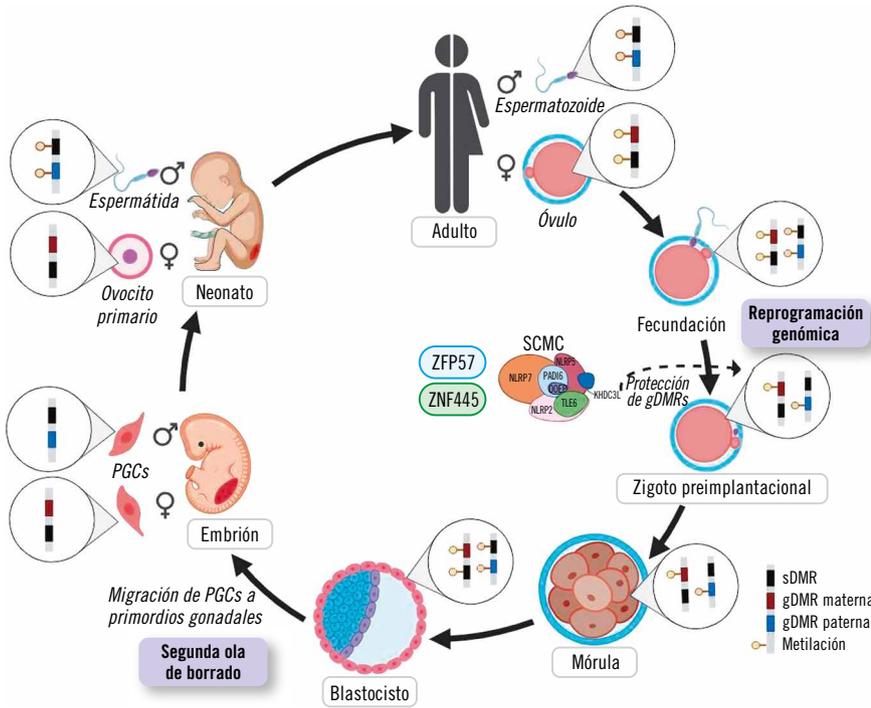


Figura 1. Representación del ciclo de la impronta (borrado, establecimiento y mantenimiento) a lo largo del desarrollo vital de un humano. Las gDMRs de los gametos están marcados epigenéticamente de manera asimétrica, mientras que en el resto del genoma la metilación se distribuye en ambos alelos de manera aleatoria. Tras la fecundación, ocurre la reprogramación genómica; es decir, se pierde todo el marcaje epigenético excepto en las gDMRs. En estas últimas, el SCMC es el complejo encargado de proteger la impronta, junto con otras proteínas embrionarias (ZFP57 y ZNF445). Más adelante en el desarrollo, se establece de nuevo la metilación y se mantiene de forma específica en cada tejido y estadio. Posteriormente, las PGC migran a los primordios gonadales y se produce un segundo borrado de la metilación, en este caso, borrado completo. Esto permitirá establecer *a posteriori* un patrón de metilación específico según el sexo del feto. La remetilación posterior se dará de manera asíncrona. Esto es, las células germinales masculinas tendrán el patrón de metilación completo antes de nacer; mientras que, en las células germinales femeninas, la remetilación se completará cuando el óvulo madure (adolescencia/adulterez). Los cuadrados rojos representan gDMRs de impronta materna y los cuadrados azules las gDMRs de impronta paterna. Los recuadros negros simbolizan las sDMRs. Las "Piruletas amarillas" indican metilación. *Imagen creada con Biorender.com.* gDMR: región diferencialmente metilada germinal; PGC: células germinales primordiales; SCMC: complejo materno subcortical; sDMR: región diferencialmente metilada somática.

La remetilación se produce de manera asíncrona, no solo entre las diferentes DMRs de un individuo, sino también entre sexos. La remetilación de las células germinales masculinas se establece por completo antes del nacimiento; mientras que la metilación de las células germinales femeninas comienza durante la gametogénesis y se completa en el ovocito maduro, tras el nacimiento⁽³⁾.

Alteración de la impronta y enfermedad

Cuando el patrón de impronta está alterado, surgen las enfermedades de impronta (ImpDis). En la actualidad, se conocen catorce ImpDis y, a pesar de tener características comunes (predominantemente afectan al desarrollo placentario, embrionario y neurológico), cada una tiene sus manifestaciones clínicas específicas.

En la actualidad, en el genoma humano se conocen alrededor de 130 genes o regiones improntadas (listado completo: <https://www.geneimprint.com/site/genes-by-species.Homo+sapiens.imprinted-All>), lo que hace referencia a aproximadamente un 1 % de los genes que codifican para proteína en los humanos.

La mayoría de estos genes se expresan durante el desarrollo embrionario y regulan el desarrollo de la placenta y el crecimiento fetal. No obstante, se ha demostrado su función en procesos postnatales, incluyendo la regulación del cerebro y el comportamiento, metabolismo y adaptaciones fisiológicas⁽⁵⁾.

Tabla I. Resumen de las enfermedades de impronta descritas hasta el momento

ImpDis	Incidencia	Locus	Defecto molecular	Frecuencias estimadas	MLID	
Diabetes mellitus neonatal transitoria (TNDM1) OMIM: 601410	1/15.000-1/400.000	6q24	upd(6)pat	41 %	No reportado	
			dup(6q24)pat	29 %	No reportado	
			LOM en <i>PLAGL1</i> : alt-TSS-DMR	con variantes en <i>ZFP57</i>	15 %	50 %
				sin variantes en <i>ZFP57</i>	15 %	
Síndrome de Silver-Russell OMIM: 180860	1/16.000	Cr. 7	upd(7)mat	5,80 %	No reportado	
			11p15.15	upd(11p15)mat	Casos sueltos	No reportado
		del(11p15)pat	Casos sueltos	No reportado		
		dup(11p15)mat	2,30 %	No reportado		
		LOM en <i>H19/IGF2:IG-DMR</i>	28,30 %	5,10 %		
		SNVs y CNVs en <i>CDKN1C, IGF2, HMGA2</i> y <i>PLAG1</i>	Varios casos	No reportado		

(Continúa)

Tabla I. Resumen de las enfermedades de impronta descritas hasta el momento (continuación)

<i>ImpDis</i>	<i>Incidencia</i>	<i>Locus</i>	<i>Defecto molecular</i>	<i>Frecuencias estimadas</i>	<i>MLID</i>		
Síndrome de Birk-Barel OMIM: 612292	20 casos	8q24.3	SNVs en <i>KCNK9</i>	100 %	No reportado		
Síndrome Beckwith-Wiedemann; OMIM:130650	1/10.000-1/80.000	11p15.5	upd(11p15)pat	20 %	No reportado		
			dup(11p15)pat	<1 %	No reportado		
			GOM en <i>H19/IGF2:IG-DMR</i>	5-10 %	No reportado		
			LOM en <i>KCNQ1OT1:TSS-DMR</i>	50 %	12,80 %		
Síndrome de Temple OMIM: 616222	400 casos	14q32	upd(14)mat	54 %	No reportado		
			del(14q32)pat	12 %	No reportado		
			LOM en <i>MEG3/DLKI:IG-DMR</i>	34 %	No reportado		
Síndrome de Kagami-Ogata OMIM: 608149	80 casos	14q32	upd(14)pat	51 %	No reportado		
			del(14q32)mat	22 %	No reportado		
			GOM en <i>MEG3/DLKI:IG-DMR</i>	27 %	No reportado		
Pubertad precoz central (familiar)	23 casos	14q32	SNVs y CNVs en <i>DLK1</i>	100 %	No reportado		
Síndrome de Prader-Willi OMIM: 176270	1/8.000-1/30.000	15q11q13	del(15q11q13)pat	70-75 %	No reportado		
			upd(15)mat	25-30 %	No reportado		
			GOM en <i>SNURF:TSS-DMR</i>	1 %	1 caso		
Síndrome de Angelman OMIM: 105830	1/24.000-1/40.0000	15q11q13	del(15q11q13)mat	75 %	No reportado		
			upd(15)pat	1-2 %	No reportado		
			LOM en <i>SNURF:TSS-DMR</i>	1 %	1 caso		
			SNVs en <i>UBE3A</i>	10 %	No reportado		
Pubertad precoz central 2 OMIM: 615356	124 casos	15q11.2	SNVs y CNVs en <i>MKRN3</i>	100 %	No reportado		
Síndrome de Schaaf-Yang OMIM: 615547	1/1.000.000	15q11.2	SNVs en <i>MAGEL2</i>	100 %	No reportado		
Upd(16)mat*	19 casos	16	upd(16)mat	100 %	No reportado		
iPPSD	iPPSD2 OMIM: 103580	1/90.000-1/294.000	20q13	SNVs y CNVs en <i>GNAS</i>		37,70 %	No reportado
				Defectos en la metilación de locus <i>GNAS</i>	upd(20q13)pat	2,70 %	No reportado
					Delección <i>STX16</i>	13,50 %	
					Delección <i>NESP</i>	Varios casos	
					Insertión de SVA	Casos sueltos	
Sin causa genética	38 %	12,5 %					
Síndrome de Mulchandani-Bhoj-Conlin OMIM: 617352	18 casos	20	upd(20)mat	100 %	No reportado		

En la tabla se recogen todas las enfermedades de impronta conocidas hasta el día de hoy y, además, se incluyen la posición genómica, la incidencia de dicha ImpDis, los defectos moleculares causantes de dicha enfermedad, su frecuencia estimada en la población y si se han reportado casos de alteración multi-locus de la impronta. *Actualizada de: Eggermann et al., 2023. CNV: variante en el número de copia; Cr.: cromosoma; del.: delección; DMR: región diferencialmente metilada; dup.: duplicación; GOM: ganancia de la metilación; IG: intragénico; IPPSD: inactivating PTH/PTHrP signalling disorder; LOM: pérdida de la metilación; mat: origen materno; MLID: alteración multi-locus de la impronta; ND: sin datos; pat: origen paterno; SNV: variante de nucleótido único; SVA: retrotransposones tipo SINE-VNTR-Alu; TSS: sitio de inicio de transcripción; upd: disomía uniparental. *: ImpDis propuesta más reciente, sin consensuar.*

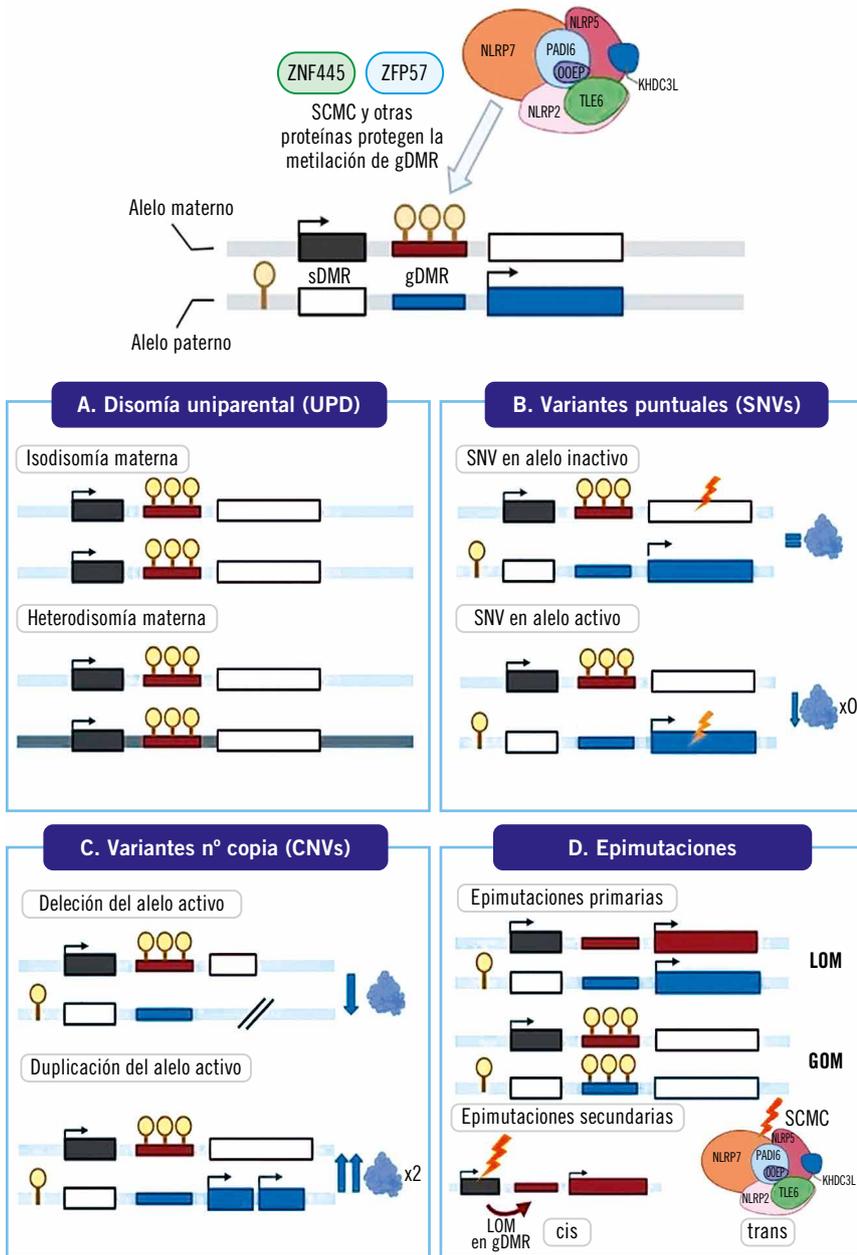


Figura 2. Mecanismos moleculares causantes de las enfermedades de impronta (ImpDis). En la parte superior de la imagen se representa un ejemplo de una región cromosómica sometida a impronta en la que, en condiciones normales, en el alelo materno se expresa una sDMR por no estar su promotor metilado, y en el alelo paterno se expresa el gen regulado por una gDMR. **A.** Disomía uniparental (UPD). Ambos alelos son heredados del mismo progenitor y, por tanto, presentan el estado de metilación asociado. En este ejemplo, se presenta el caso de una UPD de origen materno, donde se observan dos cromosomas maternos y falta la copia de origen paterno. En la isodisomía, los dos cromosomas son iguales, porque uno de ellos se ha duplicado. Por otro lado, en la heterodisomía, se heredan los cromosomas homólogos del mismo progenitor. El patrón de metilación corresponde al del alelo heredado, en este caso, hipermetilación. **B.** Variantes (probablemente) patogénicas de nucleótido único (SNV). En caso de afectar al alelo que se transcribe, la proteína no se expresará o será una proteína con una función anómala. **C.** Variantes en el número de copias (CNV). Las CNVs en genes improntados tienen el mismo efecto funcional que las SNVs. **D.** Las epimutaciones ocurren cuando uno de los alelos tiene alterado el patrón de impronta. Las epimutaciones primarias ocurren cuando dicha alteración no presenta causa genética subyacente conocida. Se consideran epimutaciones secundarias, cuando una alteración (epi)genética es la razón de la alteración de la metilación. En este ejemplo de epimutaciones primarias, en la representación superior hay una hipometilación del alelo materno (y, por lo tanto, sobreexpresión) y en la inferior una hipermetilación del paterno (y, en consecuencia, expresión disminuida). En el caso de las epimutaciones secundarias, hay dos posibilidades: elementos reguladores en *cis* (variantes genéticas en elementos reguladores de la metilación localizados en el mismo alelo que se impronta, como la figura de la izquierda) o en *trans*, que son mutaciones que ocurren en SCMC y/o proteínas responsables del correcto establecimiento y mantenimiento de la metilación. Los cuadrados rojos representan gDMRs de impronta materna y los cuadrados azules las gDMRs de impronta paterna. Los recuadros negros simbolizan las sDMRs. Las “piruletas” amarillas indican presencia de metilación, mientras que sin color indican que no están metiladas. La flecha quiere decir que esa zona se transcribe y el símbolo del rayo hace referencia a una variante genética. *Imagen creada con Biorender.com.* gDMR: región diferencialmente metilada germinal; LOM: pérdida de la metilación; SCMC: complejo materno subcortical; sDMR: región diferencialmente metilada somática.

Comúnmente, estos genes improntados se encuentran organizados en grupos de genes, donde su correspondiente región cromosómica se conoce como región improntada⁽³⁾. El hecho de que se organicen en dominios cromosómicos, sugiere que exista una regulación común para ellos.

Las enfermedades o trastornos de impronta (ImpDis; *Imprinting Disorders*) son un grupo de síndromes congénitos causados por cambios moleculares que afectan a determinadas regiones genómicas improntadas, como 6q24, 7q21, 7q32, 8q24, 11p15, 14q32, 15q11-q13, 19q13 y 20q13. En la actualidad, se conocen 14 ImpDis; 13 de ellas bien definidas y la última en discusión (Tabla I). Todas ellas tienen en común los mecanismos causales y algunas características clínicas.

Mecanismos epigenéticos causales de las enfermedades de impronta

Los principales mecanismos (epi)genéticos causales de las ImpDis incluyen UPD (disomía uniparental), SNVs (variantes patogénicas de nucleótido único), CNVs (variantes en el número de copias) y epimutaciones, tanto en *cis* como en *trans*. Si bien actualmente no hay una tecnología que permita analizar todas estas alteraciones, por lo general, entre el MS-MLPA y la secuenciación es posible alcanzar un diagnóstico. Sin embargo, se requiere del resto de tecnologías para el correcto asesoramiento genético..

Existen diversos cambios moleculares que pueden dar lugar a ImpDis, generando una alteración de la expresión de los genes improntados (Fig. 2).

Disomía uniparental (UPD)

La UPD es la presencia de un par cromosómico derivado únicamente de uno de los progenitores, debido a una no disyunción durante la división celular con cariotipo equilibrado⁽⁶⁾. Esta disomía puede deberse a la herencia de dos cromosomas homólogos, pero genéticamente diferentes de un progenitor, heterodisomía (hUPD), o la herencia de dos copias de un mismo cromosoma parental, isodisomía (iUPD)⁽⁶⁾. En caso de que la disomía ocurra en cromosomas sometidos a impronta, dará lugar a la presencia o ausencia simultánea de regiones de ADN metiladas de forma idéntica y, por tanto, una alteración del patrón de impronta esperado y, en consecuencia, una ImpDis específica.

Variantes puntuales (SNVs) en genes improntados

Variantes patogénicas de pérdida de función en el alelo activo de un gen improntado alteran la función proteica de dicho gen⁽⁴⁾.

Variantes en el número de copias (CNVs) debido a reordenamientos cromosómicos

Las deleciones, inserciones o translocaciones en el alelo activo pueden dar lugar a una pérdida completa o a una duplicación de la dosis génica del gen improntado⁽⁴⁾.

Epimutaciones

A diferencia del resto de mecanismos moleculares implicados en las enfermedades de impronta, las epimutaciones no alteran la secuencia de ADN, sino el patrón de metilación de las DMRs. La mayoría de los casos de ImpDis se deben a epimutaciones primarias; es decir, alteraciones en el patrón de metilación de las DMRs, que dan lugar a la reactivación de un alelo silenciado o al silenciamiento de un alelo activo⁽⁴⁾.

Por otro lado, las epimutaciones pueden ser secundarias, debido a variantes genéticas que afectan en *cis* (mismo alelo) o en *trans* (otro alelo u otras regiones cromosómicas) al establecimiento, mantenimiento y/o borrado de las marcas de metilación. En la actualidad, se han identificado variantes en *trans* que afectan a genes que codifican para proteínas embrionarias implicadas en el proceso de metilación o a los genes maternos que codifican para las proteínas que forman

el SCMC⁽⁵⁾. Ambos tipos de epimutaciones secundarias pueden dar lugar a alteración multi-locus de la impronta (MLID; *multi-locus imprinting disturbances*)⁽⁵⁾.

Técnicas diagnósticas empleadas en el estudio de enfermedades de impronta

Hasta el momento, no existe una tecnología que nos permita analizar de forma sencilla todos los posibles mecanismos responsables de las enfermedades de impronta, sino que, en función de la alteración que queramos identificar puede emplearse una u otra tecnología.

Para la detección de SNVs, al igual que con cualquier otro gen, se recomienda el uso de secuenciación (tanto Sanger como masiva) para el análisis de los genes improntados o los reguladores de la impronta.

Las ganancias o pérdidas en el número de copias pueden ser analizadas por el estudio de arrays de hibridación genómica comparada (aCGH; *Comparative Genomic Hybridization*), hibridación *in situ* fluorescente (FISH; *Fluorescence In Situ Hybridization*) y cariotipo convencional para el estudio del genoma completo (ordenados de mayor a menor resolución). Además, en caso de sospechar una ImpDis concreta, se sugiere el uso de la técnica de amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA) (v. más adelante).

Por otro lado, en pacientes con sospecha de UPD, se puede realizar un estudio de microsatélites o STRs (*Short Tandem Repeats*) de la región cromosómica sospechada o realizar un array de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*). Para la confirmación de UPD, puede ser necesario estudiar también a los progenitores y/o a otros familiares del caso índice⁽⁶⁾.

Finalmente, el estudio de epimutaciones primarias resulta más complejo, debido a que los patrones de metilación no son conservativos en los procesos de amplificación. Además, en algunas de las ImpDis, la alteración de la metilación ocurre de forma post-zigótica, por lo que su alteración podrá ser diferente en los distintos tejidos y, en función de la técnica escogida, estar por debajo de su límite de detección. A lo largo de los años, se han desarrollado técnicas que permiten identificar alteraciones en el patrón de impronta⁽⁷⁾. La técnica más

extendida para el estudio de los patrones de impronta es el MLPA específico de metilación (MS-MLPA; *methylation specific multiplex ligation-dependent probe amplification*), que permite detectar, de forma simultánea, alteraciones de la metilación y la presencia de CNVs⁽⁵⁾. No obstante, existen otras técnicas, algunas de ellas basadas en la digestión del ADN por enzimas de restricción sensibles a metilación (*Southern blot*, o PCR del ADN genómico digerido y posterior electroforesis en gel de agarosa) y otras basadas en el tratamiento del ADN genómico con bisulfito sódico (secuenciación alelo específica del ADN bisulfitado, amplificación por PCR específica de metilación, MS-SNuPE, *Combined Bisulfite Restriction Analysis* (COBRA) o pirosecuenciación)⁽⁸⁾.

En la última década, el avance de la tecnología ha permitido el desarrollo de técnicas para el análisis de la metilación a gran escala, bien basadas en la modificación del ADN con bisulfito, conversión enzimática o secuenciación de lecturas largas.

Enfermedades de impronta (ImpDis)

Las ImpDis presentan características heterogéneas y superpuestas, que repercuten en el crecimiento, el desarrollo, el metabolismo y el comportamiento. Su diagnóstico precoz es importante para aplicar un tratamiento adecuado que optimice los resultados clínicos.

A excepción de los síndromes que conllevan pubertad precoz, los síntomas clínicos de las ImpDis debutan en el nacimiento y/o en la primera infancia, incluso algunos de ellos antes del nacimiento. A pesar de tener características clínicas y moleculares comunes (Tabla I), cada ImpDis se caracteriza por rasgos clínicos específicos, y se han considerado entidades separadas.

Diabetes mellitus neonatal transitoria 1 (TNDM1)

La diabetes mellitus neonatal transitoria 1 (OMIM #601410) tiene, como características cardinales, el retraso grave del crecimiento intrauterino y, aunque comúnmente nacen a término, son pequeños para la edad gestacional y parecen desnutridos. Además, en el periodo neonatal presentan hiperglucemia que suele resolverse a los 18 meses

de edad⁽⁹⁾. Sin embargo, cada vez está más claro que las personas con TNDM1 corren el riesgo de recaer, en la adolescencia o al principio de la edad adulta, con diabetes de tipo 2.

Otros rasgos que pueden presentar estos pacientes incluyen la macroglosia, hernia umbilical, anomalías del sistema nervioso central, cardiopatías congénitas, anomalías en las extremidades e hipotiroidismo⁽¹⁰⁾.

La TNDM1 se asocia con una sobreexpresión de *PLAGL1* en 6q24, un gen de impronta materna, que puede deberse a disomía uniparental paterna en 6q24 (41 %), duplicación paterna en 6q24 (29 %) o pérdida de la metilación (LOM; *Loss Of Methylation*) en *PLAGL1:alt-TSS-DMR* (30 %) (Tabla I)⁽¹¹⁾. Alrededor del 50 % de individuos con TNDM1 y epimutación en *PLAGL1:alt-TSS-DMR* presentan MLID, es decir, muestran alteraciones en el patrón de impronta de otras DMRs en el genoma, generalmente, en mosaico y asociadas a alteraciones en *ZFP57* (v. apartado MLID)⁽¹²⁾.

Síndrome de Silver-Russell (SRS)

El síndrome de Silver-Russell (OMIM #180860) se asocia con retraso del crecimiento pre y postnatal, así como con características craneofaciales específicas (macrocefalia relativa, cara triangular, frente prominente, barbilla pequeña y boca ancha). También pueden presentar asimetría corporal y otras malformaciones en orejas, manos y pies⁽¹³⁾. El diagnóstico clínico se basa en la combinación de varias manifestaciones, siguiendo el sistema de puntuación de Netchine-Haribson⁽¹⁴⁾.

La mayoría de los pacientes presentan alteraciones moleculares en 11p15, siendo la más prevalente (28 %) la hipometilación de *H19/IGF2:IG-DMR*. Aproximadamente, el 6 % presentan UPD materna para el cromosoma 7 [upd(7)mat o upd(7q)mat segmentaria]. Además, se han descrito numerosas alteraciones (submicroscópicas) de los cromosomas 7 y 11, así como de otros cromosomas; por lo tanto, está indicado el estudio de desequilibrios genómicos crípticos mediante aCGH/SNP array tras excluir las epimutaciones upd(7)mat y 11p15⁽¹³⁾.

Por otro lado, se han descrito variantes en otros genes en familias con SRS, como son algunas variantes activan-

tes en el alelo materno de *CDKN1C*, otras inactivantes en el alelo paterno de *IGF2*, así como variantes en *HMGA2* y *PLAG1*⁽¹⁵⁾.

Síndrome de Birk-Barel (BIBARS)

El síndrome de Birk-Barel (OMIM #612292), también conocido como síndrome de impronta *KCNK9*, tiene como síntomas principales: hipotonía congénita, retraso motor y del lenguaje, trastorno del desarrollo intelectual, dificultades de alimentación y problemas de conducta, como la hiperactividad^(16,17). Algunos pacientes, además, presentan convulsiones, apnea del sueño y escoliosis. Finalmente, los rasgos faciales característicos incluyen cara alargada, labio superior fino, microretrognatia y anomalías palatinas, entre otros⁽¹⁶⁾.

El BIBARS está causado por variantes *missense* patogénicas en el alelo materno del gen *KCNK9*, situado en el cromosoma 8q24.3⁽¹⁶⁾. Hasta la fecha, apenas se han descrito 20 individuos con un diagnóstico confirmado molecularmente^(16,17).

Síndrome de Beckwith-Wiedeman (BWS)

Clásicamente, los pacientes con Beckwith-Wiedemann (OMIM #130650) se caracterizan por presentar sobrecrecimiento junto con macroglosia, defectos de la pared abdominal anterior (onfalocelo o exómfalo) y una mayor tendencia a desarrollar tumores. Asimismo, pueden presentar otras características menores que incluyen hernias umbilicales, pliegues en la parte inferior del lóbulo de las orejas y fositas auriculares, hemanjomas, *nevus flammeus* en la glabella y organomegalia⁽¹⁸⁾.

Debido a la alta variabilidad fenotípica entre los pacientes de BWS, donde algunos únicamente presentan macrosomía y otros un cuadro más complejo, los expertos en esta patología redactaron un consenso, definiendo la enfermedad como un espectro de BWS (BWSp)⁽¹⁸⁾. Este consenso propone un sistema de puntuación para las diferentes manifestaciones clínicas y un umbral a partir del cual alcanzar el diagnóstico clínico de BWSp o realizar el estudio genético.

Las principales causas genéticas asociadas a esta entidad incluyen epimutaciones en mosaico en 11p15.5 (60 % de los pacientes con BWSp), siendo principalmente LOM en *KCNQ1OT1:TSS-DMR*

y, en una minoría de casos, ganancia (GOM; *Gain Of Methylation*) en *H19/IGF2:IG-DMR*. En un 20 % es posible identificar disomía paterna en mosaico en 11p15 (Tabla I). La mayoría de los casos de BWS son esporádicos, pero hasta en un 15 % de los casos, es posible identificar una alteración genética. Así, pueden identificarse microdeleciones/duplicaciones o mutaciones puntuales en los sitios de unión de *OCT4/SOX4* en las formas familiares de BWS causadas por hipermetilación de *H19/IGF2:IG-DMR* (5-10 %). Por otra parte, también es posible identificar variantes puntuales en el alelo paterno de *CDKN1C* en casos familiares (5 %)^(4,18). En caso de alta sospecha clínica, sin identificar alteración epigenética, puede ser importante analizar otros tejidos, debido al fenómeno de mosaicismo⁽¹⁸⁾.

El BWSp puede ser confundido con otras ImpDis, como el síndrome de Kagami-Ogata, con el que comparte ciertas características clínicas (v. más adelante) y, por lo tanto, la confirmación diagnóstica mediante estudio genético puede resultar imprescindible para un correcto manejo del paciente⁽¹⁹⁾.

Síndrome de Temple (TS14)

En la etapa prenatal, los pacientes con síndrome de Temple (OMIM #616222) se caracterizan por presentar oligohidramnios, baja actividad fetal, retraso del crecimiento uterino y parto prematuro. En la etapa perinatal y primera infancia puede detectarse bajo peso al nacimiento, talla baja, hipotonía, retraso motor y problemas de alimentación. Asimismo, presentan ciertos rasgos característicos, como cara alargada o triangular, frente prominente, epicanto, nariz corta con punta nasal ancha, narinas antevertidas y/o micrognatia. Durante su evolución, la mayoría de los pacientes cursan con alteraciones esqueléticas, como manos y pies pequeños, clinodactilia, cifoescoliosis, asimetría corporal o hiper movilidad articular, pubertad precoz, edad ósea avanzada y obesidad por hábitos compulsivos⁽²⁰⁾.

Genéticamente, el TS14 está causado por una disomía uniparental materna del cromosoma 14 (upd(14)mat) (54 %), una deleción paterna de 14q32 (12 %) o LOM en *MEG3/DLK1:IG-DMR* (34 %)⁽²¹⁾.

Algunas de las manifestaciones clínicas pueden estar presentes en otras ImpDis; de hecho, en la primera infancia, sus

características son muy similares al SRS y, durante la evolución puede confundirse con el síndrome de Prader-Willi⁽²¹⁾. Por otra parte, ciertas manifestaciones, como el retraso en el crecimiento y la hipotonía, son compartidos con el síndrome de Mulchandani-Bhoj-Conlin⁽²²⁾. Por ello, se recomienda que, ante un resultado genético negativo para las posibles alteraciones del cromosoma 14, se valoren estos diagnósticos diferenciales.

Síndrome de Kagami-Ogata (KOS14)

Las principales características prenatales del síndrome de Kagami-Ogata (OMIM #608149) incluyen polihidramnios, macrosomía fetal y placentomegalia. Tras el nacimiento, los individuos manifiestan anomalías esqueléticas con costillas en forma de percha y tórax acampanado, alteraciones cardíacas, dificultad respiratoria, dificultades de alimentación por baja succión que suele requerir de sonda nasogástrica, retraso del crecimiento postnatal, dismorfia facial (mejillas llenas y surco nasolabial prominente) y retraso intelectual^(19,23). La tasa de mortalidad alcanza el 20-25 % en el periodo neonatal.

Ciertas características clínicas en pacientes con KOS14 son compartidas con pacientes BWS y con SRS, por lo que resulta importante realizar un diagnóstico diferencial en caso de sospecha clínica.

En la actualidad, existen alrededor de 80 casos reportados, de los cuales, aproximadamente, la mitad se deben a disomía uniparental del cromosoma 14 (upd(14)pat), pero también puede ser causado por microdeleciones del alelo materno de la región improntada 14q32 (22 %) o por GOM en *MEG3/DLK1*:IG-DMR (34 %)⁽¹⁹⁾.

Pubertad precoz central (PPC)

La pubertad precoz (PP) se caracteriza por la aparición prematura de los caracteres sexuales secundarios (antes de 8 años en niñas y de los 9 en niños). Se diferencian la PP central (PPC) y PP periférica (PPP). La PPC es la más común y es dependiente de gonadotropinas, que provocan una maduración prematura del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal⁽²⁴⁾.

La PPC puede deberse a alteraciones genéticas en los genes de impronta materna *MKRN3* o *DLK1*, o a alteraciones en genes bialélicos como *KISS1*

y *KISS1R*^(24,25). Variantes en el alelo paterno de *DLK1* son causantes de pubertad precoz central (familiar) y alteraciones en el alelo paterno de *MKRN3* provocan pubertad precoz central 2 (OMIM #615356). La clínica presentada por ambos tipos de PPC es similar, destacando el desarrollo puberal adelantado a la edad del paciente, manifestado como agrandamiento testicular en los niños y telarquia precoz en las niñas, crecimiento lineal acelerado y edad ósea avanzada en ambos⁽²⁴⁾.

Síndrome de Prader-Willi (PWS)

Las principales características presentadas en la etapa perinatal por los pacientes con síndrome de Prader-Willi (OMIM #176270) consisten en: actividad fetal reducida, hipotonía severa y falta de apetito que deriva en dificultad para alimentarse y escaso aumento de peso en recién nacidos y niños/as. A partir de ese momento, aparecen características conductuales adicionales, como mayor interés por la comida y mayor ingesta de alimentos que genera en un aumento de peso y, frecuentemente, obesidad⁽²⁶⁾. Además, presentan otras características, como manos y pies pequeños, estatura baja o hipogonadismo⁽²⁶⁾.

Existen otras enfermedades de impronta que comparten ciertas características con PWS y pueden dar lugar a un diagnóstico incorrecto, como son, por ejemplo: SRS, síndrome de Angelman o síndrome de Schaff-Yang.

Este síndrome está causado por la falta de expresión de genes localizados en la región 15q11-q13 en el alelo paterno, generalmente por deleciones de dicha región en el alelo paterno (70-75 %), por disomía uniparental materna del cromosoma 15 (25-30 %) o por GOM en *SNURF:TSS*-DMR (1 %)⁽²⁶⁾.

Síndrome de Angelman (AS)

El síndrome de Angelman (OMIM #105830) es una enfermedad que afecta al neurodesarrollo. Se caracteriza principalmente por la presencia de un retraso del desarrollo severo, ausencia o capacidad limitada del lenguaje, trastorno del movimiento o equilibrio (ataxia o temblor de las extremidades) y un comportamiento característico con conducta alegre, sonrisa y excitabilidad. Es frecuente la presencia de microcefalia, convulsiones y un patrón de electroencefalograma anormal característico^(27,28).

Además, existen otros síntomas asociados a esta enfermedad, como son los problemas de alimentación durante la infancia, aumento de la sensibilidad al calor, ciclos anormales del sueño o escoliosis⁽²⁷⁾.

El AS puede estar causado por una deleción en el alelo materno de la región 15q11-q13 (75 %), disomía uniparental paterna del cromosoma 15 (1-2 %) o un defecto de impronta (1-3 %). Los defectos de impronta pueden deberse a epimutaciones primarias de impronta sin alteraciones de la secuencia de ADN o a deleciones en la región crítica de la región de control de la impronta (ICR; *Imprinting Control Region*). Asimismo, las variantes patogénicas puntuales o deleciones de *UBE3A* en el alelo materno, también causan el síndrome de Angelman en el 10 % de los casos⁽²⁸⁾.

En, aproximadamente, el 10 % de los individuos con diagnóstico clínico de AS no es posible encontrar el mecanismo genético subyacente y deben considerarse otros diagnósticos⁽²⁸⁾.

Síndrome de Schaaf-Yang (SYS)

El fenotipo presentado por los pacientes de Schaaf-Yang (OMIM #615547) resulta similar al de PWS⁽²⁹⁾. Incluye hipotonía neonatal, anomalías respiratorias, dificultades en alimentación, retraso del desarrollo y del lenguaje, así como apnea del sueño⁽²⁹⁾. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes con SYS presentan sensibilidad anormal a la temperatura e hipogonadismo. Las enfermedades del espectro autista son muy prevalentes en estos pacientes⁽²⁹⁾.

Por el momento, se han reportado alrededor de 165 casos de pacientes con SYS, cuya patología está causada por variantes patogénicas en el alelo paterno del gen *MAGEL2* que dan lugar a una proteína truncada⁽³⁰⁾.

Pseudohipoparatiroidismo (PHP) / iPPSD2 y 3

El pseudohipoparatiroidismo (PHP), recientemente renombrado como iPPSD2 (OMIM #103580) e iPPSD3 (OMIM #603233) (*inactivating PTH/PTHrP signaling disorders*)⁽³¹⁾, engloba un grupo heterogéneo de enfermedades (epi)genéticas raras, caracterizadas por la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia, como consecuencia de la resistencia de ciertos tejidos a las acciones biológicas de la hormona paratiroidea (PTH)⁽³²⁾.

El iPPSD2 está causado por variantes inactivantes (tanto variantes puntuales como deleciones) en el gen *GNAS*, que codifica para la subunidad estimuladora de la proteína G alfa ($G\alpha$). Debido a que *GNAS* está sometido a impronta, la clínica de los pacientes con iPPSD2 depende del alelo parental que presente la alteración genética. Aquellos pacientes con variantes patogénicas en el alelo materno (iPPSD2mat o PHP1A) presentarán fenotipo AHO (*Albright Hereditary Osteodystrophy*) (talla baja, osificaciones ectópicas, cara redondeada y braquidactilia), obesidad, con resistencia a PTH y, a veces, a otras hormonas que actúan a través de $G\alpha$ (TSH, Gn...). Cuando la mutación está presente en el alelo paterno (iPPSD2pat o PPHP/POH), conduce a un fenotipo AHO, normalmente en ausencia de alteraciones hormonales⁽³²⁾. En algunos casos, las osificaciones ectópicas se extienden progresivamente hasta el músculo esquelético y tejidos conectivos profundos⁽³³⁾.

Por otro lado, el iPPSD3 está causado por alteraciones epigenéticas en el locus *GNAS* (20q13.2-20q13.3), incluyendo siempre pérdida de metilación en *GNAS A/B:TSS-DMR*⁽³²⁾. Estos pacientes se caracterizan por presentar hipocalcemia e hiperfosfatemia, una resistencia renal a la PTH que se traduce en valores elevados de la hormona con valores de vitamina D normales, además de una frecuente resistencia a la TSH⁽³²⁾.

Como los pacientes con iPPSD suelen presentar un cuadro clínico heterogéneo y progresivo a lo largo de su vida, es necesario un seguimiento clínico multidisciplinar desde la infancia hasta la edad adulta⁽³²⁾.

Síndrome Mulchandani-Bhoj-Conlin (MBCS)

El síndrome Mulchandani-Bhoj-Conlin (MBCS) (OMIM #617352) se caracteriza por un retraso en el crecimiento prenatal y postnatal moderado, talla baja severa sin microcefalia y dificultades en la alimentación⁽²²⁾. Hasta el momento, se han reportado 18 pacientes con UPD materna del cromosoma 20 (upd(20)mat), tanto isodisomía como heterodisomía.

Es posible que, dada su similitud fenotípica con otras ImpDis, exista un infradiagnóstico de este síndrome. Como hallazgos distintivos respecto al SRS, los pacientes con upd(20)mat no pre-

sentan asimetría, ni frente prominente ni macrocefalia relativa⁽²²⁾. Asimismo, también comparten características con el TS14, como el retraso en el crecimiento y la hipotonía⁽²²⁾.

Síndrome upd(16)mat

Pacientes con esta disomía materna del cromosoma 16 presentan un fenotipo muy heterogéneo y con características clínicas no específicas, debido a la presencia de mosaicismos de trisomía 16. Sin embargo, destacan manifestaciones, como nacimiento prematuro, retraso del crecimiento pre- y post-natal, y cardiopatías congénitas⁽³⁴⁾.

El fenotipo de estos pacientes es muy similar al presentado por los pacientes de SRS, por lo que se propone el estudio de upd(16)mat en personas con dicha sospecha clínica⁽³⁴⁾.

Dada la heterogeneidad clínica de 19 pacientes diagnosticados y que no está establecida aún la contribución que pueden aportar los genes improntados en el cromosoma 16 al fenotipo de los pacientes⁽⁴⁾, esta región se propone como ImpDis, aunque todavía no esté totalmente aceptada⁽⁵⁾.

Alteración multi-locus de la impronta (MLID)

Algunos pacientes con enfermedades de impronta presentan alteraciones de la metilación en más de una zona improntada del genoma, lo que se conoce como alteración multi-locus de la impronta (MLID). En ocasiones, esta MLID está causada por variantes genéticas en genes responsables del establecimiento/mantenimiento de la impronta, lo que tiene importantes implicaciones en el asesoramiento genético a las familias.

A mediados de los 2000, los grupos de Arima et al.⁽³⁵⁾ y Mackay et al.⁽¹¹⁾, describieron por primera vez la presencia de alteración en la metilación en más regiones que la específicamente asociada a una ImpDis concreta. Ambos equipos identificaron pacientes con TNDM1 causada por una epimutación *PLAGL1:alt-TSS-DMR* que, además, presentaban una hipometilación en *KCNQ1OT1:TSS-DMR*.

Con el paso del tiempo, se ha observado que algunos pacientes con una ImpDis presentan anomalías en más de una gDMR, principalmente LOM⁽³⁶⁾. Este

fenómeno epigenético se conoce como alteración multi-locus de la impronta (*Multi-Locus Imprinting Disturbances*, MLID)⁽⁵⁾.

No en todas las ImpDis se han observado casos de MLID (Tabla I). La mayor frecuencia se da en TNDM1 (50 % de los portadores de la epimutación), seguida de BWSp (detectable en el 13 % de los portadores de hipometilación *KCNQ1OT1:TSS-DMR*) y en el 12,5 % de los pacientes con iPPSD3/PHP1B causados por epimutación sin causa genética subyacente. El MLID es menos frecuente en SRS, detectándose en el 5 % de los portadores de la epimutación. En el resto de ImpDis, el MLID se ha descrito en raras ocasiones.

La mayoría de los pacientes afectados por MLID presentan la epimutación en esa DMR "extra" en mosaico; es decir, la alteración de la metilación no es del 100 %, sino más leve y no igual en todos los tejidos del individuo, lo que dificulta su identificación y valorar su implicación en el fenotipo clínico^(5,36).

De hecho, los pacientes con MLID presentan un fenotipo muy heterogéneo, en ocasiones, muy diferenciado de los pacientes que presentan epimutación en una única DMR. Así, en los pacientes con TNDM1-MLID, las manifestaciones no relacionadas con la diabetes son más probables y pueden incluir importantes dificultades de aprendizaje, hipotonía marcada, cardiopatía congénita, sordera, rasgos neurológicos como epilepsia y malformaciones renales⁽¹⁰⁾. Por el contrario, en otras ImpDis, ese efecto no es tan notorio, como en los pacientes con PHP1B/iPPSD3-MLID, en los que no existe una relación significativa entre el defecto de impronta y la resistencia a la PTH o los parámetros de peso/talla⁽³⁷⁾.

La etiología de la MLID está vinculada a factores ambientales, incluidas algunas evidencias de su asociación con la reproducción asistida⁽³⁸⁾ y a la presencia de variantes en genes que controlan el establecimiento y mantenimiento de la metilación en las DMRs⁽³⁹⁾. Estas variantes afectan al genoma embrionario o al materno. Por ejemplo, las variantes de *ZFP57* heredadas de forma autosómica-recesiva afectan al genoma embrionario y son responsables del 50 % de los casos de TNDM1-MLID⁽¹²⁾, mientras que las variantes en genes que codifican componentes del complejo materno subcortical (*NLRP2*, *NLRP5*,

NLRP7, *TLE6*, *PADI6*, *KHDC3L* y *OOEP*) afectan al genoma materno y se han identificado en pacientes con BWS-MLID⁽³⁹⁻⁴³⁾, SRS-MLID^(39,43,44), e iPPSD3-MLID⁽⁴¹⁾.

Los hallazgos de estas variantes genéticas implican un riesgo incrementado de transmisión/recurrencia respecto a la presencia de epimutación aislada, de ahí la importancia de tratar de identificarlas.

Función del pediatra de Atención Primaria

La función del pediatra en estos pacientes es la detección de síntomas clínicos sugestivos de enfermedades de impronta (ImpDis), que puedan ser apoyados por análisis bioquímicos complementarios antes de remitirlos a especialistas en endocrinología, genética, neurología, digestivo... Además, si bien las formas familiares son infrecuentes, el pediatra pudiera sospechar de estar frente a una enfermedad de impronta cuando la herencia familiar no parece cumplir una herencia mendeliana clásica. Adicionalmente, llevará a cabo el seguimiento de los pacientes, orientará a los familiares sobre el riesgo de recurrencia y aclarará dudas generadas durante las consultas con los especialistas hospitalarios.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- Hamilton JP. Epigenetics: Principles and practice. *Dig Dis*. 2011; 29: 130-5.
- Al Aboud NM, Jialal I. Genetics, Epigenetic Mechanism. *StatPearls*. 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30422591>.
- Monk D, Mackay DJG, Eggermann T, Maher ER, Riccio A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*. 2019; 20: 235-48. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0092-0>.
- Eggermann T, Pérez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting

- imprinted loci. *Clin Epigenetics*. 2015; 7: 123. Disponible en: <https://clinicepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-015-0143-8>.
- 5*** Eggermann T, Monk D, de Nanclares GP, Kagami M, Giabicani E, Riccio A, et al. Imprinting disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2023; 9: 1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00443-4>.
6. Liehr T. Uniparental Disomy (UPD) in Clinical Genetics. *Uniparental Disomy (UPD) in Clinical Genetics*. 2014.
- 7*** Pérez de Nanclares G, Lapunzina P. Enfermedades de impronta. Guías de buena práctica clínica. *Enfermedades de Impronta: Guías de buena práctica clínica*; 2015. p. 67-92.
8. Tost J, Dunker J, Gut IG. Analysis and quantification of multiple methylation variable positions in CpG islands by Pyrosequencing. *Biotechniques*. 2003; 35: 152-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12866415>.
9. Temple IK, Mackay DJ. Diabetes Mellitus, 6q24-Related Transient Neonatal. *GeneReviews*®. 1993. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301706>.
10. Boonen SE, Mackay DJ, Hahnemann JM, Docherty L, Gronskov K, Lehmann A, et al. Transient neonatal diabetes, ZFP57, and hypomethylation of multiple imprinted loci: a detailed follow-up. *Diabetes Care*. 2013; 36: 505-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150280>.
11. Mackay DJG, Boonen SE, Clayton-Smith J, Goodship J, Hahnemann JMD, Kant SG, et al. A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet*. 2006; 120: 262-9.
12. Mackay DJG, Callaway JLA, Marks SM, White HE, Acerini CL, Boonen SE, et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat Genet*. 2008; 40: 949-51.
13. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blied J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 105-24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.138>.
14. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, Lieber E, Netchine I, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypic-genotypic correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2015; 52: 446-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951829/>.
15. Abi Habib W, Brioude F, Edouard T, Bennett JT, Lienhardt-Roussie A, Tixier F, et al. Genetic disruption of the oncogenic HMG2-PLAG1-IGF2 pathway causes fetal growth restriction. *Genet Med*. 2018; 20: 250-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28796236>.
16. Barel O, Shalev SA, Ofir R, Cohen A, Zlotogora J, Shorer Z, et al. Maternally Inherited Birk Barel Mental Retardation Dysmorphism Syndrome Caused by a Mutation in the Genomically Imprinted Potassium Channel KCNK9. *Am J Hum Genet*. 2008; 83: 193-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18678320/>.
17. Graham JM, Zadeh N, Kelley M, Tan ES, Liew W, Tan V, et al. KCNK9 imprinting syndrome-further delineation of a possible treatable disorder. *Am J Med Genet Part A*. 2016; 170: 2632-7.
18. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blied J, Ferrero GB, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: An international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 229-49. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.166>.
19. Sakaria RP, Mostafavi R, Miller S, Ward JC, Pivnick EK, Talati AJ. Kagami-Ogata Syndrome: Case Series and Review of Literature. *AJP Rep*. 2021; 11: e65-75.
20. Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet*. 1991; 28: 511-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1681108>.
21. Juriaans AF, Kerkhof GF, Mahabier EF, Sas TCJ, Zwaveling-Soonawala N, Touwslager RNH, et al. Temple Syndrome: Clinical Findings, Body Composition and Cognition in 15 Patients. *J Clin Med*. 2022; 11: 6289.
22. Mulchandani S, Bhoj EJ, Luo M, Powell-Hamilton N, Jenny K, Gripp KW, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure. *Genet Med*. 2016; 18: 309-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248010>.
23. Kagami M, Nishimura G, Okuyama T, Hayashidani M, Takeuchi T, Tanaka S, et al. Segmental and full paternal isodisomy for chromosome 14 in three patients: narrowing the critical region and implication for the clinical features. *Am J Med Genet A*. 2005; 138A: 127-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152632>.
24. Alghamdi A. Precocious Puberty: Types, Pathogenesis and Updated Management. *Cureus*. 2023; 15: e47485.
25. Yuan G, Zhang X, Liu S, Chen T. Chinese familial central precocious puberty with hyperuricemia due to recurrent DLK1 mutation: Case report and review of the literature. *Mol Genet genomic Med*. 2022; 10: e2087. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36353763>.
26. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019; 15:

- 207-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31333129>.
27. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2006; 140: 413-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16470747>.
 28. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome-insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 584-93. Disponible en: <https://www.nature.com/doi/10.1038/nrneurol.2016.133>.
 29. McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, Rech M, Bostwick B, Scott D, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A*. 2018; 176: 2564-74. Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.40650>.
 30. Schaaf CP, González-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet*. 2013; 45: 1405-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076603>.
 31. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: P1-17. Disponible en: <https://academic.oup.com/ejendo/article/175/6/P1/6655093>.
 32. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 476-500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959430>.
 33. Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 518-27.
 34. Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, et al. Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology. *J Med Genet*. 2019; 56: 413-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242100>.
 35. Arima T, Kamikihara T, Hayashida T, Kato K, Inoue T, Shirayoshi Y, et al. ZAC, LIT1 (KCNQ1OT1) and p57KIP2 (CDKN1C) are in an imprinted gene network that may play a role in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33: 2650-60.
 36. Eggermann T, Yapici E, Blied J, Pereda A, Begemann M, Russo S, et al. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences. *Clin Epigenetics*. 2022; 14: 41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35296332>.
 37. Maupetit-Méhouas S, Azzi S, Steunou V, Sakakini N, Silve C, Reynes C, et al. Simultaneous hyper- and hypomethylation at imprinted loci in a subset of patients with GNAS epimutations underlies a complex and different mechanism of multilocus methylation defect in pseudohypoparathyroidism type 1b. *Hum Mutat*. 2013; 34: 1172-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649963>.
 38. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, et al. Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod*. 2012; 27: 2541-8.
 39. Begemann M, Rezwani FI, Beygo J, Docherty LE, Kolarova J, Schroeder C, et al. Maternal variants in NLRP and other maternal effect proteins are associated with multilocus imprinting disturbance in offspring. *J Med Genet*. 2018; 55: 497-504. Disponible en: <https://img.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmedgenet-2017-105190>.
 40. Sparago A, Verma A, Patricelli MG, Pignata L, Russo S, Calzari L, et al. The phenotypic variations of multilocus imprinting disturbances associated with maternal-effect variants of NLRP5 range from overt imprinting disorder to apparently healthy phenotype. *Clin Epigenetics*. 2019; 11: 1-10.
 41. Pignata L, Cecere F, Verma A, Hay Mele B, Monticelli M, Acuzio B, et al. Novel genetic variants of KHDC3L and other members of the subcortical maternal complex associated with Beckwith-Wiedemann syndrome or Pseudohypoparathyroidism 1B and multi-locus imprinting disturbances. *Clin Epigenetics*. 2022; 14: 71. Disponible en: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-022-01292-w>.
 42. Tannorella P, Calzari L, Daolio C, Mainini E, Vimercati A, Gentilini D, et al. Germline variants in genes of the subcortical maternal complex and Multilocus Imprinting Disturbance are associated with miscarriage/infertility or Beckwith-Wiedemann progeny. *Clin Epigenetics*. 2022; 14: 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01262-2>.
 43. Docherty LE, Rezwani FI, Poole RL, Turner CLS, Kivuva E, Maher ER, et al. Mutations in NLRP5 are associated with reproductive wastage and multilocus imprinting disorders in humans. *Nat Commun*. 2015; 6: 8086. Disponible en: <https://www.nature.com/doi/10.1038/ncomms9086>.
 44. Soellner L, Kraft F, Sauer S, Begemann M, Kurth I, Elbracht M, et al. Search for cis-acting factors and maternal effect variants in Silver-Russell patients with ICR1 hypomethylation and their mothers. *Eur J Hum Genet*. 2019; 27: 42-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/s41431-018-0269-1>.
 45. Gabau E, Aguilera C, Baena N, Ruiz A, Guitart M. Enfermedades por alteración de la impronta genética. Síndrome de Prader Willi y de Angelman. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 249-57. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/enfermedades-por-alteracion-de-la-impronta-genetica-sindrome-de-prader-willi-y-de-angelman/>.

Bibliografía recomendada

- Eggermann T, Monk D, de Nancrales GP, Kagami M, Giabicani E, Riccio A, et al. Imprinting disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2023; 9: 1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00443-4>.

Artículo de revisión donde se resumen las principales características clínicas y moleculares de las distintas enfermedades de impronta, así como la posibilidad de MLID y causas genéticas asociadas.

- Pérez de Nancrales G, Lapunzina P. Enfermedades de impronta. Guías de buena práctica clínica. *Enfermedades de Impronta: Guías de buena práctica clínica*; 2015. p. 67-92.

Libro gratuito, en castellano, que recoge las enfermedades de impronta más relevantes, con su diagnóstico clínico y molecular, así como el asesoramiento genético asociado. Existe un capítulo específico dedicado a las asociaciones de pacientes de estas enfermedades.

- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blied J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13: 105-24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.138>.

Documento de consenso internacional para el diagnóstico clínico y molecular de pacientes con síndrome de Silver-Russell, así como su manejo clínico.

- Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blied J, Ferrero GB, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: An international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 229-49.

Documento de consenso internacional para el diagnóstico clínico y molecular de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann, así como su manejo clínico.

- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 476-500.

Documento de consenso internacional para el diagnóstico clínico y molecular de pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas (iPPSD), así como su manejo clínico.

Caso clínico

Varón, primer hijo de padres no consanguíneos, nacido a término tras embarazo espontáneo sin complicaciones, peso al nacer: 4.510 g (>p97, según las tablas de crecimiento de su región). A la exploración, se observó hemihiperplasia, macroglosia, onfalocele, pliegues auriculares y hepatomegalia. Durante el ingreso, a los 16 días de vida, los análisis de laboratorio revelaron hipocalcemia transitoria y niveles de PTH elevados con déficit de vitamina D (Ca: 6,4 mg/dL; P: 12,4 mg/dL; vitamina D: 8 ng/mL; PTH: 96 pg/mL). Se estableció tratamiento con vitamina D a dosis altas.

Siguiendo el sistema de puntuación propuesto en el consenso del síndrome de Beckwith-Wiedemann, este paciente tenía más de 4 puntos, lo que le confiere el diagnóstico clínico de BWSp. Se llevó a cabo un estudio genético mediante MS-MLPA (ME030), en el que se observó una pérdida parcial (pLOM) de la metilación en *KCNQ1OT1*:TSS-DMR, confirmando el diagnóstico.

Durante el seguimiento, mantuvo niveles de PTH elevados con calcio y fósforo normales y niveles de vitamina D en el

límite. A la edad de 12 años presentó unos niveles de PTH de 136 pg/mL con vitamina D normal. Estos hallazgos, junto con la obesidad, sugirieron un posible PHP. Tras el análisis de metilación del locus *GNAS* por MS-MLPA (ME031), se observó pLOM en *GNAS A/B*:TSS-DMR, *GNAS-XL*:Ex1-DMR, *GNAS-AS1*:TSS-DMR y pGOM en *GNAS-NESP*:TSS-DMR sin alteraciones en el número de copias. De esta manera, se confirmó la sospecha de PHP1B/iPPSD3 y, por tanto, MLID, ya que el paciente presentaba alteraciones en el patrón de metilación de varios *loci*.

A continuación, se amplió el estudio al resto de DMRs asociadas con enfermedades de impronta: *PLAGL1*: (6q24.2); *MEST* (7q32.2); *H19/IGF2* y *KCNQ1OT1* (11p15.5); *MEG3* (14q32); *SNRPN* (15q11.2); *PEG3* (19q13.43); *NESP55*, *NESPAS*, *GNAS XLAS* y *GNAS A/B* (20q13.32). Los resultados de este estudio confirmaron las alteraciones anteriormente descritas y, además, se mostraba una LOM completa de *PLAGL1*:alt-TSS-DMR, asociado con diabetes neonatal transitoria.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Epigenética y enfermedad: enfermedades de impronta

25. ¿Cuál de los siguientes NO es un mecanismo molecular causal de las enfermedades de impronta?

- a. Disomía uniparental.
- b. Variantes de número de copias.
- c. Variantes puntuales.
- d. Epimutaciones.
- e. Técnicas de fecundación *in vitro*.

26. ¿CUÁNTAS ImpDis se conocen hasta el momento?

- a. 10 (9 bien descritas y 1 en discusión).
- b. 12 (11 bien descritas y 1 en discusión).
- c. 13 (12 bien descritas y 1 en discusión).
- d. 14 (13 bien descritas y 1 en discusión).
- e. 17 (16 bien descritas y 1 en discusión).

27. ¿Qué es la epigenética?, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Son marcas moleculares atribuibles a la secuencia nucleotídica y no son heredables.
- b. Son marcas moleculares no atribuibles a la secuencia nucleotídica y no son heredables.
- c. Son marcas moleculares atribuibles a la secuencia nucleotídica y son heredables.
- d. Son marcas moleculares no atribuibles a la secuencia nucleotídica y son heredables.
- e. Ninguna de las anteriores es correcta.

28. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el fenómeno de alteración multi-locus de la impronta (MLID) es INCORRECTA?

- a. Se define como la presencia de alteración en el patrón de impronta en más de una región improntada.
- b. Se ha descrito en todas las ImpDis.
- c. Es más frecuente en ImpDis asociadas con pérdida de la metilación (LOM).
- d. Pacientes con MLID, incluso con la misma ImpDis presentan un fenotipo muy heterogéneo.
- e. El MLID puede estar causado por la exposición a factores ambientales y/o por la presencia de variantes en genes que controlan el establecimiento y mantenimiento de la impronta.

29. ¿Cuál de las siguientes técnicas moleculares NO permite estudiar el estado de metilación del ADN?

- a. MS-MLPA.
- b. Pirosecuenciación.
- c. Estudio de STRs.
- d. MS-SNuPE.
- e. COBRA.

Caso clínico

30. ¿POR QUÉ a pesar de presentar LOM completa de *PLAGL1*:alt-TSS-DMR el paciente no presentó clínica asociada con diabetes neonatal transitoria?

- a. Se debe a un error en el diagnóstico clínico.
- b. Se puede deber a un enmascaramiento de sintomatología

entre varias ImpDis (BWS vs. TNDM1).

- c. La clínica de los pacientes con MLID es muy heterogénea y no siempre se presentan las características cardinales de todas las ImpDis.
- d. Todas son correctas.
- e. b y c son correctas.

31. ¿Cuál sería el siguiente ANÁLISIS MOLECULAR a realizar?

- a. Análisis de metiloma.
- b. No es necesario realizar ningún análisis molecular adicional.
- c. Realizar un cariotipo para comprobar la integridad de todos los cromosomas.
- d. Secuenciación de proteínas del SCMC y otras reguladoras de metilación.
- e. Genoma para la búsqueda de SNVs y CNVs causantes de estas alteraciones epigenéticas.

32. ¿Cuál sería el MANEJO CLÍNICO de este paciente?

- a. Derivar a este paciente a un especialista en ImpDis.
- b. Seguimiento del metabolismo fosfocálcico, control glucémico y valoración del riesgo a tumores.
- c. Dado que solo presenta alteraciones en niveles de PTH, se deberían realizar analíticas periódicas de este parámetro.
- d. No necesitaría ningún seguimiento especial, porque las ImpDis que presenta no tienen ningún tratamiento o cura.
- e. Ninguna de las anteriores es correcta.

Síndrome de Noonan y otras RASopatías

A. Carcavilla Urquí

Coordinador de la Unidad Multidisciplinar de Rasopatías. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

Las RASopatías comprenden un grupo de trastornos clínicamente solapados causados por variantes genéticas que afectan a componentes de la cascada de señalización intracelular de las RAS-MAPKinasas. Aunque varios de estos trastornos son muy infrecuentes, juntos representan uno de los mayores grupos de síndromes con afectación multiorgánica conocidos. El síndrome de Noonan es el más frecuente de todos, y constituye una RASopatía prototípica de la que el resto de RASopatías, como el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Costello, o el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple, se diferencian tanto clínicamente como genéticamente. Aunque el diagnóstico es clínico, el estudio molecular es una herramienta inestimable en el diagnóstico y evaluación pronóstica. El tratamiento en el síndrome de Noonan es fundamentalmente sintomático, ya que no existen tratamientos etiológicos disponibles; sin embargo, el conocimiento de la base molecular de estos trastornos abre la vía para la investigación de tratamientos dirigidos a la raíz de este grupo de enfermedades.

Abstract

RASopathies comprise a group of clinically overlapping disorders caused by genetic variations affecting components of the RAS-MAPKinasas intracellular signaling cascade. Although several of these disorders are very rare, together they represent one of the largest known groups of syndromes with multiorgan involvement. Noonan syndrome is the most frequent of all, and constitutes a prototypical RASopathy from which the other RASopathies, such as cardiofaciocutaneous syndrome, Costello syndrome, or Noonan syndrome with multiple lentiginosis, differ both clinically and genetically. Although the diagnosis is clinical, the molecular study is an invaluable tool in the diagnosis and prognostic evaluation. Treatment in Noonan syndrome is primarily symptomatic, as there are no etiologic treatments available; however, knowledge of the molecular basis of these disorders opens the way for research into treatments directed at the root cause of the associated problems.

Palabras clave: Síndrome de Noonan; Síndrome cardiofaciocutáneo; Síndrome de Costello; Vía RAS/MAPK.

Key words: Noonan syndrome; Cardiofaciocutaneous syndrome; Costello syndrome; RAS/MAPK pathway.

OBJETIVOS

- Conocer la base fisiopatológica común al grupo de las RASopatías.
- Identificar las manifestaciones clínicas características del síndrome de Noonan.
- Conocer los criterios clínicos que permiten diagnosticar el síndrome de Noonan, así como sus causas genéticas y los elementos de correlación genotipo-fenotipo.
- Conocer las particularidades clínicas y moleculares que distinguen a cada una de las RASopatías del síndrome de Noonan, así como el diagnóstico diferencial con otras entidades.
- Familiarizarse con los tratamientos disponibles en el síndrome de Noonan y las recomendaciones de seguimiento actuales.

Autor de correspondencia: atilano.carcavilla@salud.madrid.org

Introducción

El síndrome de Noonan y las RASopatías son trastornos genéticos con solapamiento clínico debidos a alteraciones en la regulación de la vía de las RAS-MAPKinasas.

El síndrome de Noonan es un trastorno multisistémico de origen genético y herencia autosómica dominante. Caracterizado por la tríada de fenotipo facial característico, cardiopatía congénita y talla baja; puede presentar además, en grado variable, problemas de alimentación, anomalías linfáticas, manifestaciones musculoesqueléticas, anomalías genitourinarias, trastornos del neurodesarrollo, tendencia al sangrado y predisposición a neoplasias, entre otras manifestaciones⁽¹⁾. En las últimas décadas se ha producido un desarrollo notable del conocimiento de su causa genética y su sustrato bioquímico, que reside en una alteración en la regulación de la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPKinasas⁽²⁾. Se han descrito diversos síndromes

solapados clínicamente con el síndrome de Noonan, como el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Costello, el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente denominado síndrome LEOPARD) o el síndrome de Noonan-like con cabello anágeno suelto, los cuáles se deben también a alteraciones en la regulación de la vía de las RAS-MAPKinasas; por ese motivo, se ha denominado colectivamente a ese grupo de síndromes RASopatías⁽²⁾. La neurofibromatosis tipo 1 también se debe a una alteración de la regulación de las MAPKinasas, y es considerada igualmente una RASopatía.

Epidemiología

El síndrome de Noonan tiene una incidencia estimada de 1:1.000-2.500, y la neurofibromatosis tipo 1 de 1:2.500-3.000, mientras que el resto de RASopatías son bastante menos frecuentes.

El síndrome de Noonan es un trastorno relativamente frecuente, con una incidencia que se estima en uno por cada 1.000 a 2.500 recién nacidos vivos. Sin embargo, su incidencia real es desconocida y, dada su extrema variabilidad clínica, puede pasar sin diagnosticar, tanto en casos leves⁽³⁾ como en casos de letalidad neonatal⁽⁴⁾.

La neurofibromatosis tipo 1 tiene una incidencia estimada de 1 de cada 2.500-3.000, y el resto de RASopatías son mucho menos frecuentes, con incidencias estimadas de 1 de cada 100.000 para el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple⁽¹⁾, 1 de cada 800.000 para el síndrome cardiofaciocutáneo, y 1 de cada 1.290.000 para el síndrome de Costello⁽⁵⁾. El síndrome de Noonan es la segunda causa más frecuente de cardiopatía congénita sindrómica y, consideradas en conjunto, las rasopatías son uno de los trastornos del desarrollo más frecuentes, con una incidencia acumulada de 1 de cada 1.000 recién nacidos.

Etiología y fisiopatología

Las RASopatías comparten una patogénesis molecular común, en la que las variantes genéticas afectan a componentes o moduladores de la cascada de las RAS-MAPKinasas, lo que conduce a un aumento del flujo de señal a través de esta vía.

Tabla I. Correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Noonan

Gen	Manifestaciones clínicas asociadas
<i>PTPN11</i> (También asociado a SNLM)	– Facies típica. Estenosis pulmonar valvular. Tendencia a hematomas. Criptorquidia. Casos familiares
<i>KRAS</i> (También asociado a CFC)	– Deterioro cognitivo, alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
<i>RAF1</i> (Datos limitados de asociación a SNLM)	– Miocardiopatía hipertrófica (a veces, neonatal). Máculas pigmentadas
<i>SOS1</i>	– Manifestaciones cutáneas típicas del síndrome CFC (queratosis pilar, pelo escaso y/o rizado, cejas escasas) – Baja frecuencia de talla baja y discapacidad intelectual
<i>BRAF</i> (Datos limitados de asociación a SNLM)	– Deterioro cognitivo, alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
<i>RIT1</i>	– Mayor frecuencia de miocardiopatía hipertrófica y LMMJ

CFC: síndrome cardiofaciocutáneo; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; SNLM: síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple.

En el año 2001 se identificó el primer gen relacionado con el síndrome de Noonan mediante una técnica de búsqueda de candidatos por posicionamiento: *PTPN11*. En este estudio, los autores identificaron que las variantes en *PTPN11* eran la causa del síndrome de Noonan en cerca de un 50 % de los pacientes⁽⁶⁾. *PTPN11* codifica para SHP2, una protein-tirosín-fosfatasa involucrada en la vía de las RAS-MAPKinasas, una vía de señalización intracelular implicada en múltiples procesos celulares. Las mutaciones en *PTPN11*, de ganancia de función, producen un aumento de la actividad de SHP2, que en último término conducen a una hiperactivación de la vía RAS. A partir de este hallazgo, comenzó una etapa de búsqueda de genes mediante búsqueda de candidatos funcionales, que progresivamente involucró a otros genes de la vía de las RAS-MAPKinasas en la etiología del síndrome de Noonan y las otras RASopatías. En los últimos 10 años, el desarrollo de técnicas de secuenciación genómica ha permitido la búsqueda “libre de hipótesis” de nuevos genes. Como consecuencia de estos desarrollos, en la actualidad, se han descrito más de 20 genes asociados a las RASopatías. De cualquier manera, la heterogeneidad de locus para algunos síndromes, junto con la heterogeneidad de alelo de otros, hace la clasificación de las RASopatías más compleja⁽²⁾.

Dada la expansión de las técnicas de secuenciación genómica y el número creciente de genes documentados en las RASopatías, es imperativo contar con estrategias para validar estos hallazgos. En esa línea, el panel de expertos en rasopatías de la *Clinical Genome Resource* (ClinGen), fundada por los *National Institutes of Health*, ha publicado una revisión de 19 genes implicados en rasopatías, que aporta una clasificación de la fuerza de la evidencia clínica y experimental entre los distintos genes y los fenotipos a los que se han asociado⁽⁷⁾. Se han descrito múltiples ejemplos de correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Noonan, si bien ninguno de ellos se presenta de manera uniforme e invariable. La tabla I resume algunas de las asociaciones más aceptadas.

Clínica

El síndrome de Noonan tiene manifestaciones multisistémicas dominadas por la talla baja, la cardiopatía congénita y la facies típica, con alta variabilidad en su expresión.

El síndrome de Noonan se caracteriza por una afectación multisistémica con alta heterogeneidad y expresión clínica variable⁽⁸⁾. Existen casos muy leves u oligosintomáticos, que pueden no ser diagnosticados a lo largo de su vida.

De herencia autosómica dominante en la abrumadora mayoría de los casos, en los últimos años se ha descrito que algunas variantes de *LZTR1* se asocian a herencia recesiva (mientras que otras variantes en este gen dan lugar a fenotipo con la afectación de un solo alelo)⁽⁹⁾, y que las variantes en *SPRED2* causan una forma autosómica recesiva de síndrome de Noonan⁽¹⁰⁾. El síndrome de Noonan puede considerarse la RASopatía prototípica, y el resto de RASopatías tienen particularidades que permiten distinguirlas. Sin embargo, no existe una manifestación patognomónica de un síndrome, y ninguna manifestación se da en todos los individuos.

El aspecto craneofacial muestra rasgos similares en todas las RASopatías, y es un elemento esencial para la sospecha diagnóstica. Entre otros, destacan: hipertelorismo, ptosis palpebral, oblicuidad palpebral descendente, orejas de implantación baja y antevertidas, cuello ancho y corto con piel redundante en el recién nacido, línea de implantación posterior del cabello baja, facies triangular y diferentes grados de tosquedad facial. Característicamente, el fenotipo facial se va atenuando con la edad⁽¹¹⁾.

La cardiopatía congénita está presente en cerca de un 80 % de los pacientes, con la estenosis pulmonar valvular y la miocardiopatía hipertrófica como las alteraciones más frecuentes. En tercer lugar están los defectos septales, pero se han descrito todo tipo de cardiopatías, aisladas o combinadas, con un grado de gravedad muy variable⁽¹²⁾.

El tamaño al nacimiento es habitualmente normal, con un **hipocrecimiento postnatal** acusado durante los primeros dos años de vida, en los que es común que se produzca un fallo de medro relacionado con **dificultades para la alimentación**. Hasta un 20 % de los pacientes pueden precisar sonda nasogástrica o gastrostomía por estos problemas, que tienden a mejorar para el segundo año de vida. El crecimiento posterior se sitúa habitualmente en el percentil 3 con retraso de la edad ósea, y con un estirón puberal tardío y pobre que conduce a una talla por debajo del percentil 3 en un 20-50 % de los adultos⁽¹³⁾.

Entre las **manifestaciones musculoesqueléticas** destacan las anomalías torácicas (*pectus excavatum*, *pectus carinatum*, tórax en tonel, teletelia), así como cúbito valgo, genu valgo, escoliosis e hiperextensibilidad articular. Las **manifestaciones linfáticas** pueden ser más frecuentes de lo que se consideraba clásicamente, y representan la manifestación fetal más frecuente en el síndrome de Noonan, con casos de translucencia nucal aumentada, higroma quístico, quilotórax fetal e hídrops no inmune. Estos y otros hallazgos, como el polihidramnios, a pesar de su baja especificidad, pueden conducir al **diagnóstico prenatal** de síndrome de Noonan u otras RASopatías⁽³⁾.

La **criptorquidia** está presente en cerca de un 60-80 % de los varones afectados, y la fertilidad está disminuida en los varones, mientras que parece

estar conservada en las mujeres. Se han descrito también **malformaciones renales**, como doble sistema colector, riñón único, estenosis pieloureteral y dilatación de la pelvis renal.

El síndrome de Noonan tiene un **aumento de riesgo de desarrollar tumores sólidos y síndromes mielodisplásicos** que se estima en 8 veces el de la población general⁽¹⁴⁾. Presentan, también, facilidad para hacerse hematomas y una **tendencia al sangrado** con casos infrecuentes de hemorragia grave. Se han descrito diversos trastornos de coagulación, así como disfunción plaquetaria, aunque a menudo no hay una correlación estrecha entre los resultados de las pruebas de coagulación y la tendencia al sangrado⁽¹⁵⁾.

Mientras que el retraso psicomotor es frecuente, el desarrollo neurocognitivo suele ser favorable, con facultades intelectuales conservadas o solo levemente afectadas. El déficit de atención, las dificultades de aprendizaje y los problemas sociales y emocionales son más comunes que en la población general⁽¹⁶⁾.

Además de las manifestaciones comentadas, el síndrome de Noonan presenta una serie de características adicionales de baja especificidad que ocurren con más frecuencia que en la población general, como estrabismo, defectos de refracción, hipoacusia de transmisión y neurosensorial, manchas café con leche y otras lesiones hiperpigmentadas en la piel, piel seca e hiperqueratosis folicular, y manifestaciones orodentales⁽³⁾.

Tabla II. Criterios diagnósticos de Van der Burgt

Característica	A = Criterio mayor	B = Criterio menor
1 Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
2 Cardíaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
3 Talla*	< Percentil p3	< Percentil p10
4 Pared torácica	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
5 Historia familiar	Pariente de primer grado con Noonan	Pariente de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
6 Otras	Todos los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

*Talla de acuerdo a gráficas para la edad y sexo. Síndrome de Noonan: 1A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A-6A) o 2 criterios menores (2B-6B); 1B (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores (2A-6A) o 3 criterios menores (2B-6B). Fuente: Van der Burgt 2007.

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico del síndrome de Noonan es clínico, el estudio molecular es una herramienta inestimable en el estudio de pacientes con síndrome de Noonan y otras RASopatías.

A pesar del desarrollo de las técnicas de caracterización molecular, el diagnóstico del síndrome de Noonan sigue siendo clínico, y cerca de un 15-20 % de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Noonan no tienen una causa

genética identificada. Los criterios más uniformemente aceptados fueron descritos por Van der Burt en 1994 y revisados en 2007⁽¹⁷⁾ (Tabla II).

De cualquier forma, el estudio molecular se ha convertido en una herramienta indispensable para la orientación diagnóstica de estos pacientes, para la confirmación molecular, como ayuda en el diagnóstico diferencial con el resto de RASopatías, para la guía anticipada basada en los elementos de correlación genotipo-fenotipo, y como ayuda en el

estudio familiar⁽²⁾. En líneas generales se recomienda la realización de un panel de secuenciación masiva que incluya, al menos, los genes implicados en las RASopatías. Menos frecuentemente, o en situaciones de duda, se puede optar por la realización de un exoma o un genoma. La realización de estudios genómicos mediante secuenciación Sanger no se recomienda, ya que es más costosa y menos eficiente que el panel de genes. Es recomendable que el estudio genético sea orientado por un genetista clínico.

Tabla III. Síndrome de Noonan y otras RASopatías

Síndrome	Manifestaciones clínicas distintivas	Genes asociados
Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente denominado síndrome LEOPARD)	<ul style="list-style-type: none"> – Lentiginosis múltiple y manchas café con leche – Talla normal – Miocardiopatía hipertrófica – Hipoacusia neurosensorial 	<ul style="list-style-type: none"> – Mutaciones específicas en <i>PTPN11</i> – Asociación discutida con <i>RAF1</i> y <i>BRAF</i>
Síndrome cardiodiacutáneo	<ul style="list-style-type: none"> – Estrechamiento bitemporal y tosquedad facial – Anomalías ectodérmicas, lunares y hemangiomas – Discapacidad intelectual frecuente, epilepsia, anomalías del SNC y anomalías del nervio óptico – Trastornos graves de alimentación 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>BRAF</i>, <i>MAP2K1</i>, <i>MAP2K2</i> y <i>KRAS</i>
Síndrome de Costello	<ul style="list-style-type: none"> – Tosquedad facial, piel suave y laxa, pliegues palmo-plantares profundos, lesiones verrucosas y papilomas periorificiales – Miocardiopatía hipertrófica y taquicardia atrial multifocal – Fallo de medro y talla baja acusada – Riesgo elevado de tumores sólidos (15-20 %) – Retraso psicomotor y discapacidad intelectual – Desviación cubital de la muñeca 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>HRAS</i>
Síndrome Noonan-like con cabello anágeno suelto	<ul style="list-style-type: none"> – Cabello anágeno suelto e hiperpigmentación cutánea – Displasia de la válvula mitral y defectos septales – Discapacidad intelectual leve con TDAH – Déficit de GH 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>SHOC2</i> – <i>PPP1CB</i>
Síndrome CBL	<ul style="list-style-type: none"> – Fuerte asociación a LMMJ – Malformaciones del SNC – Baja frecuencia de facies típica, talla baja, cardiopatía congénita y criptorquidia 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>CBL</i>
Neurofibromatosis tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> – Criterios clínicos de NF1 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>NF1</i>
Síndrome de Legius	<ul style="list-style-type: none"> – Criterios cutáneos de NF1 sin neurofibromas, nódulos de Lisch, pseudoartrosis de la tibia o gliomas del NO 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>SPRED1</i>
Síndrome de Noonan	<ul style="list-style-type: none"> – Ausencia de criterios de otras RASopatías – Ausencia de discapacidad intelectual significativa – LMMJ 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>PTPN11</i>, <i>SOS1</i>, <i>RAF1</i>, <i>BRAF</i>, <i>MAP2K1</i>, <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>, <i>RIT1</i>, <i>SOS2</i>, <i>SPRY1</i>, <i>MAP3K8</i>, <i>MYST4</i>, <i>RASA1</i>, <i>MRAS</i>, <i>RRASA2</i>, <i>MAPK1</i>, <i>LZTR1</i> (dominante y recesivo) y <i>SPRED2</i> (recesivo) – En discusión: <i>RRAS</i>, <i>RASA2</i>, <i>CDC42</i> y <i>YWHAZ</i>

GH: hormona de crecimiento; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; NF1: neurofibromatosis tipo 1; NO: nervio óptico. SNC: sistema nervioso central; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Tabla IV. Síntesis de recomendaciones de seguimiento

Seguimiento cardiológico	Evaluación al diagnóstico, seguimiento según diagnóstico. Si no hay cardiopatía, anual hasta los 3 años y cada 3-5 años desde entonces
Crecimiento y desarrollo	Seguimiento estrecho de peso y talla los 2 primeros años. Si fallo de medro, valorar alimentación con sonda o gastrostomía/ derivar a logopedia. Contemplar tratamiento con hormona de crecimiento a partir de los 2-4 años si talla menor de -2,5 DE
Genitourinario y renal	Manejo de criptorquidia como en la población general. Ecografía renal al diagnóstico
Seguimiento neurológico	Valorar necesidad de atención temprana con terapia ocupacional y fisioterapia. Bajo umbral para solicitar estudio de imagen ante síntomas neurológicos
Seguimiento hematológico y oncológico	Seguimiento para descartar megalias durante los primeros dos años de vida, con estudio hematológico básico cada 3-6 meses. Bajo umbral para realización de pruebas ante signos de alarma de neoplasias. Estudio de hemostasia a partir del año de vida y, en cualquier caso, previo a cualquier cirugía
Audición y vista	Tratamiento enérgico de las infecciones de oído. Remitir a ORL para evaluación formal de audición. Remitir a oftalmología para valoración a partir del año de vida

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye las otras RASopatías y otros síndromes no relacionados.

En el diagnóstico diferencial del síndrome de Noonan deben considerarse las otras rasopatías, incluida la neurofibromatosis tipo 1 (Tabla III), así como otros síndromes no relacionados con la vía RAS-MAPK, como el síndrome de Aarskog, el síndrome de Turner o el síndrome de Baraitser-Winter y la familia de las actinopatías.

Tratamiento

El tratamiento en el síndrome de Noonan es fundamentalmente sintomático, ya que no existen tratamientos etiológicos disponibles; sin embargo, el conocimiento de la base molecular de estos trastornos abre la vía para la investigación de tratamientos dirigidos a la raíz de los problemas asociados: la vía de las RAS-MAPKinasas.

En el momento actual, las posibilidades de tratamiento en el síndrome de Noonan y otras RASopatías se limitan al tratamiento sintomático. Desde el año 2020 está aprobado en España, el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en el síndrome de Noonan con talla baja

(menor de -2,5 DE), por encima de los 2 años de edad. A la hora de iniciar tratamiento con rhGH en el síndrome de Noonan, las deficiencias calóricas deben ser resueltas previamente, debe tenerse en cuenta la patología asociada (seguimiento estrecho de miocardiopatía hipertrófica; vigilancia de escoliosis) y el genotipo (riesgo de neoplasia y de miocardiopatía hipertrófica asociada a algunos genes/mutaciones específicas)⁽¹⁸⁾. Algunos autores recomiendan la realización de una resonancia nuclear magnética cerebral antes de iniciar tratamiento, dado el riesgo de tumores sólidos en estos pacientes.

El conocimiento del sustrato molecular del síndrome de Noonan y otras RASopatías ha abierto el camino para la búsqueda de fármacos etiológicos, dirigidos a atenuar la actividad de la vía RAS-MAPK. Algunos de estos fármacos se emplean ya en cáncer, pero la frecuencia de efectos secundarios y los casos documentados de resistencia dificultan su extrapolación al campo de las rasopatías. Aun así, se han descrito experiencias aisladas favorables con trametinib en pacientes en situaciones clínicas desesperadas, y selumetinib ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos con neurofibromas plexiformes inoperables. El avance en el diagnóstico genético,

el desarrollo de modelos animales y el perfeccionamiento de nuevos fármacos, contribuyen al objetivo último de ofrecer alternativas terapéuticas significativas para los pacientes con RASopatías⁽¹⁹⁾.

Prevención

La mayoría de guías de seguimiento publicadas recomiendan un abordaje por distintas áreas de salud, anticipándose a las manifestaciones esperables en función de la edad y el genotipo, cuando existen elementos de correlación genotipo-fenotipo. La tabla IV reúne una síntesis de las recomendaciones de seguimiento aceptadas actualmente^(8,17,20). Se recomienda, en general, ofrecer contacto con grupos de apoyo y asociaciones de pacientes y familiares de pacientes con síndrome de Noonan y otras RASopatías, que tienen una actividad importante en el territorio nacional.

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria puede jugar un papel esencial en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con síndrome de Noonan.

El pediatra de Atención Primaria puede ser el primer médico que detecte que un niño tiene síndrome de Noonan. Le pueden hacer sospechar el fallo de medro, la criptorquidia, la talla baja, la detección de un soplo o el antecedente de un trastorno linfoproliferativo. La visión global del paciente por parte del pediatra de Atención Primaria, así como el conocimiento de sus familiares, puede ser clave en la detección temprana. Asimismo, algunas de las evaluaciones que deben hacerse en el seguimiento de un niño con síndrome de Noonan pueden ser solicitadas por el pediatra de Atención Primaria, que puede derivar al paciente a endocrinología pediátrica para valorar tratamiento con rhGH, a urología para tratamiento de criptorquidia, o a Atención Temprana si precisa fisioterapia o terapia ocupacional, entre otras actuaciones.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.** Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev*. 2018; 39: 676-700.
- 2.*** Tartaglia M, Aoki Y, Gelb BD. The molecular genetics of RASopathies: An update on novel disease genes and new disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022; 190: 425-39.
- 3.*** Zenker M. Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022; 190: 414-24.
4. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet*. 2014; 51: 689-97.
5. Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A: 1083-94.
6. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001; 29: 465-8.
7. Grant AR, Cushman BJ, Cavé H, Dillon MW, Gelb BD, Gripp KW, et al. Assessing the gene-disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework. *Hum Mutat*. 2018; 39: 1485-93.
- 8.*** Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010; 126: 746-59.
9. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2018; 20: 1175-85.
10. Motta M, Fasano G, Gredy S, Brinkmann J, Bonnard AA, Simsek-Kiper PO, et al. SPRED2 loss-of-function causes a recessive Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet*. 2021; 108: 2112-29.
11. Allanson JE. Objective studies of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: A comparison of three disorders of the Ras/MAPK signaling pathway. *Am J Med Genet A*. 2016; 170: 2570-7.
12. Leoni C, Blandino R, Delogu AB, De Rosa G, Onesimo R, Verusio V, et al. Genotype-cardiac phenotype correlations in a large single-center cohort of patients affected by RASopathies: Clinical implications and literature review. *Am J Med Genet A*. 2022; 188: 431-45.
- 13.*** Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25: 67-73.
- 14.** Villani A, Greer MLC, Kalish JM, Nakagawa A, Nathanson KL, Pajtlér KW, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017; 23: e83-90.
15. Di Candia F, Marchetti V, Cirillo F, Di Minno A, Rosano C, Pagano S, et al. RASopathies and hemostatic abnormalities: key role of platelet dysfunction. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16: 499.
16. Wingbermühle E, Roelofs RL, Oomens W, Kramer J, Draaisma JMT, Leenders E, et al. Cognitive Phenotype and Psychopathology in Noonan Syndrome Spectrum Disorders through Various Ras/MAPK Pathway Associated Gene Variants. *J Clin Med*. 2022; 11: 4735.
- 17.** van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4>.
- 18.** Stagi S, Ferrari V, Ferrari M, Priolo M, Tartaglia M. Inside the Noonan 'universe': Literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: Facts and concerns. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 951331.
19. Saint-Laurent C, Mazeyrie L, Yart A, Edouard T. Novel therapeutic perspectives in Noonan syndrome and RASopathies. 2024; 183: 1011-9.
- 20.*** Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, González-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JJ, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y

de opciones terapéuticas. *An Pediatr Barc Spain*. 2020; 93: 61.e1-e14.

Bibliografía recomendada

- Tartaglia M, Aoki Y, Gelb BD. The molecular genetics of RASopathies: An update on novel disease genes and new disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022; 190: 425-39.

Excelente revisión de la historia del descubrimiento de los distintos genes implicados en las RASopatías, de la mano del autor que identificó el primer gen asociado al síndrome de Noonan.

- Zenker M. Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022; 190: 414-24.

Revisión actualizada de la nosología de las RASopatías, con sus particularidades: breve y claro.

- Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25: 67-73.

Brillante panorámica de la repercusión del síndrome de Noonan en el crecimiento y desarrollo.

- Noonan syndrome guideline development group. Management of Noonan syndrome. A clinical guideline. Disponible en: https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf.

Una guía clásica para el seguimiento del síndrome de Noonan, elaborada por Dyscerne, una red de expertos en dismorfología, en 2010 y revisada en 2011. Está en desarrollo una actualización, hasta que llegue esta sigue siendo una ayuda útil.

- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010; 126: 746-59.

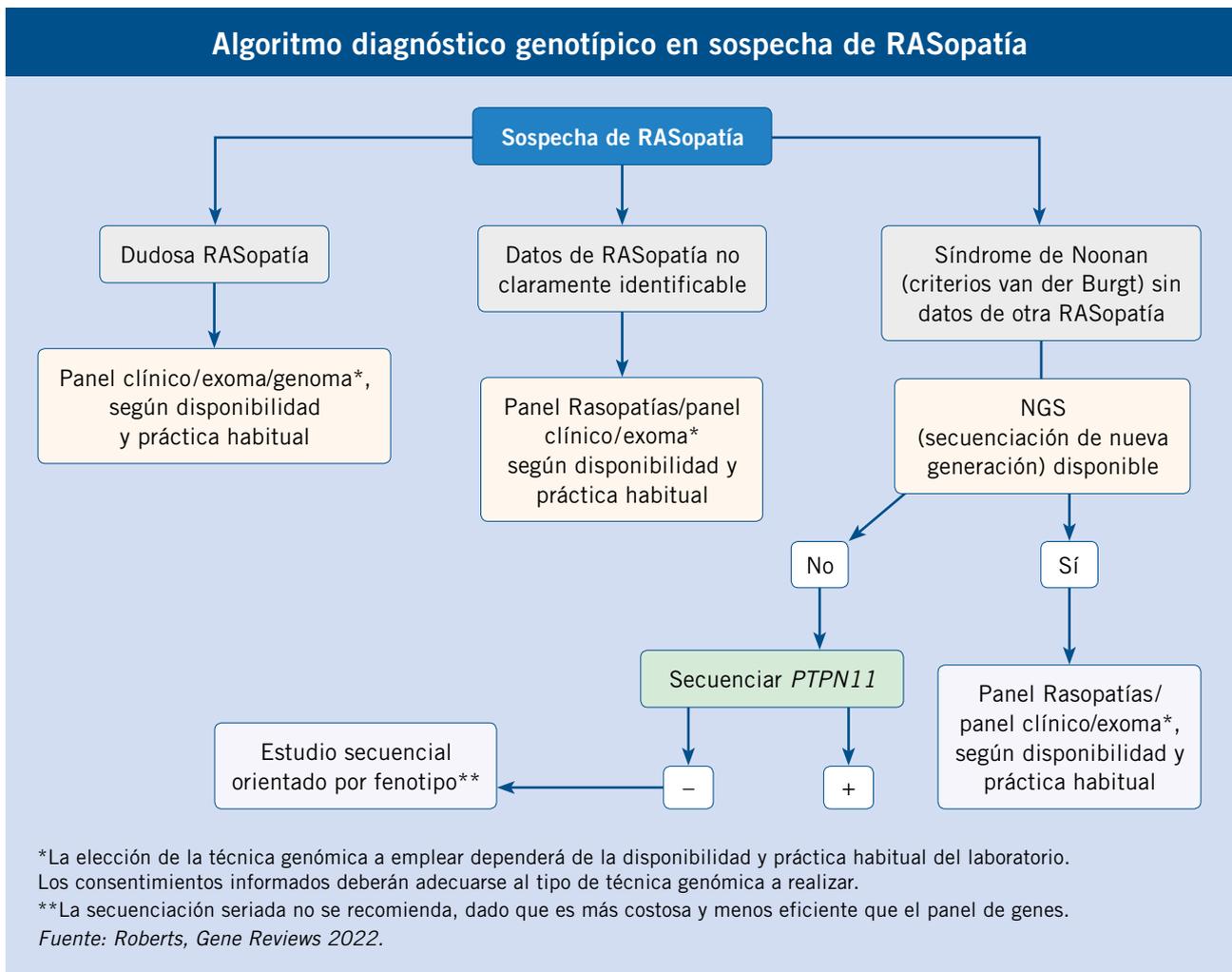
Revisión clásica del síndrome de Noonan con una guía de actuación que, en algunos aspectos se ha quedado un poco antigua, pero ya es un clásico imprescindible.

- Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, González-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JJ, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *An Pediatr Barc Spain*. 2020; 93: 61.e1-e14.

Actualización de las guías de actuación en síndrome de Noonan, adaptada a nuestro medio.

Caso clínico

Lactante varón de 7 meses remitido por fenotipo particular y retraso ponderoestatural. Entre sus antecedentes familiares: madre: sin antecedentes de interés; talla: 166 cm. Padre: antecedente de criptorquidia operada; estenosis pulmonar valvular con evolución favorable; talla: 163 cm; diagnosticado en la infancia de síndrome de Dubowitz sin estudio genético. A la exploración física, longitud en -4,83 DE y peso en -3,71 DE. Se aprecia hipertelorismo, ptosis palpebral, raíz nasal hundida, orejas de implantación baja algo grandes e implantación baja del cabello. Presenta también 3 manchas café con leche, *pectus excavatum*, hígado a 2 cm del reborde costal derecho y no se palpa el testículo izquierdo. No se auscultan soplos. A la exploración, el padre tiene ptosis palpebral e inclinación palpebral descendente. No tiene manchas en la piel ni lunares.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatruiintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Síndrome de Noonan y otras RASopatías

33. Respecto a las manifestaciones clínicas del síndrome de Noonan, señale la respuesta CORRECTA:

- a. La cardiopatía más frecuente es la estenosis aórtica.
- b. Es habitual que las mujeres tengan hipogonadismo y esterilidad.
- c. Cursa con talla baja de inicio prenatal.
- d. Las manifestaciones linfáticas fetales pueden conducir a su diagnóstico prenatal.
- e. La facies se caracteriza por oblicuidad palpebral ascendente.

34. Respecto a los criterios clínicos de van der Burgt, solo una de las siguientes es CORRECTA:

- a. Si el paciente tiene facies típica, solo hacen falta 2 criterios mayores o 3 menores para tener diagnóstico de síndrome de Noonan.
- b. Tener un familiar con síndrome de Noonan confirmado es un criterio menor.
- c. Tener una talla menor de un p3 es un criterio mayor.
- d. Tener alteraciones electrocardiográficas típicas es un criterio menor.
- e. Tener criptorquidia es un criterio mayor.

35. Respecto a la genética del síndrome de Noonan, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Se trata de un trastorno poligénico, porque se han descrito muchos genes asociados.
- b. El síndrome de Noonan es de herencia autosómica recesiva en la mitad de los casos.
- c. Si se diagnostica en un niño, tiene que haberlo heredado de uno de sus progenitores, porque es de herencia autosómica dominante.
- d. Las mutaciones que lo provocan son en su mayoría de pérdida de función.
- e. El primer gen descrito asociado al síndrome de Noonan fue *PTPN11*, que representa cerca del 50% de los casos.

36. Respecto a las particularidades de las distintas RASopatías, solo una de las asociaciones es CORRECTA:

- a. Síndrome de Costello - anomalías ectodérmicas, epilepsia, anomalías del nervio óptico.
- b. Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple - talla normal y miocardiopatía hipertrófica.
- c. Síndrome de pelo anágeno suelto - riesgo muy elevado de tumores.
- d. Síndrome cardiofaciocutáneo - hiperpigmentación cutánea, displasia de la válvula mitral, defectos septales.
- e. Síndrome de Legius - leucemia mielomonocítica juvenil.

37. Respecto al seguimiento en el síndrome de Noonan, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Si el estudio cardiológico inicial es normal, no es preciso hacer seguimiento cardiológico posterior.
- b. La criptorquidia debe ser operada más tarde que en la población general, a partir de los 3 años.
- c. El tratamiento con hormona de crecimiento se puede iniciar a cualquier edad, una vez confirmado el diagnóstico genéticamente.
- d. Debe tenerse un umbral bajo para solicitar estudio de imagen ante síntomas neurológicos.
- e. Dada la escasa correlación del riesgo de sangrado con los estudios de coagulación, no debe realizarse estudio de hemostasia rutinario ni previo a una intervención.

Caso clínico

38. Ante los hallazgos de la exploración y la anamnesis, ¿cuál parece la orientación diagnóstica más CORRECTA en el momento actual?

- a. Lo más probable es que tenga un síndrome de Dubowitz, como el padre.
- b. Los datos de la exploración y la anamnesis son típicos de un síndrome de Costello.
- c. Cumple criterios diagnósticos de síndrome de Noonan.
- d. Impresiona de una talla baja por talla baja familiar.
- e. Dado que tiene manchas café con leche, lo más probable es que tenga una neurofibromatosis tipo 1.

39. ¿Cuál cree que sería la actitud más **CORRECTA** para confirmar su sospecha diagnóstica?

- Solicitar estudio genético de síndrome de Noonan y otras RASopatías mediante panel de NGS.
- Dado que el diagnóstico clínico es claro, no solicitaría estudio genético.
- Solicitaría estudio del gen *SOS1*.
- Empezaría el estudio genético de síndrome de Dubowitz.
- Solicitaría un exoma.

40. Tras 4 años de seguimiento, el paciente acude a revisión a su consulta. Ha sido operado de criptorquidia y tiene una estenosis pulmonar valvular sin repercusión funcional.

Ha tenido problemas de alimentación por los que ha precisado alimentarse por sonda nasogástrica, pero, en los dos últimos años, está mucho mejor y ha recuperado peso. Su talla está en -2,7 DE, con buena velocidad de crecimiento, y tiene un retraso de la edad ósea de 1,5 años. El estudio genético ha revelado la sustitución p.Asn308Asp en *PTPN11*. Su desarrollo psicomotor es normal. Respecto al tratamiento con rhGH, ¿cuál es la respuesta **CORRECTA**?

- Tiene una mutación característica del síndrome cardiofacio-cutáneo, no tiene indicación de tratamiento con rhGH.
- Debido al riesgo de desarrollar neoplasias, el tratamiento con

hormona de crecimiento está contraindicado.

- Cumple criterios para valorar iniciar tratamiento con rhGH, tras discutir con los padres los pros y contras del tratamiento. Sería recomendable realizar una RNM cerebral antes de iniciar el tratamiento.
- Tiene una cardiopatía congénita, el tratamiento con hormona de crecimiento está contraindicado.
- El tratamiento está indicado en el síndrome de Noonan con talla por debajo de -3 DE, por lo que no tiene indicación de tratamiento con rhGH en el momento actual.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Bases genéticas de la hiperplasia suprarrenal congénita

B. Ezquieta Zubicaray^{*/**}, E. Llorente Martín^{*}

^{*}Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón.

^{**}Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid



Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es consecuencia del déficit monogénico recesivo de alguna de las proteínas (enzimáticas o transportadoras) implicadas en la biosíntesis de cortisol y aldosterona. Su causa mayoritaria (95 %) son alteraciones del gen *CYP21A2* responsable del déficit de esteroide-21-hidroxilasa (HSC-21OHD), entidad no infrecuente incluida en el cribado neonatal. El espectro clínico de la HSC-21OHD abarca desde formas neonatales, que comprometen la vida (clásica pierde-sal) o son crípticas, aunque clásicas (virilizante simple en varones), hasta formas leves de aparición tardía (pediátrica o adulta) no clásicas en las que uno de los alelos deficientes puede ser grave. La relación entre el genotipo *CYP21A2* (definido por la gravedad conjunta de alteraciones, alelos paterno y materno) y la expresión clínica es fuerte; aunque debe garantizarse un análisis genotípico experto, porque es un locus complejo. Los esteroides marcadores identifican los distintos déficits, pero presentan interferencias analíticas en los inmunoanálisis directos y no discriminan alelos graves. El genotipo de *CYP21A2* resulta útil al no verse afectado por situaciones de estrés o prematuridad y poder estar libre de variantes de interpretación incierta. Una batería de alteraciones *CYP21A2* validadas clínicamente permite caracterizar >90 % de las alteraciones graves permitiendo confirmar/descartar/clasificar la enfermedad ya en el periodo neonatal.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is the consequence of a recessive monogenic deficit of some of the proteins (enzymatic or transporter) involved in the biosynthesis of cortisol and aldosterone. Its main cause (95%) is abnormalities of the CYP21A2 gene responsible for steroid-21-hydroxylase deficiency (HSC-21OHD), a not infrequent entity included in the newborn screening. The clinical spectrum of HSC-21OHD ranges from neonatal, life-threatening (classic salt-losing) or cryptic, although classic (single virilizing in males), to mild late-onset (pediatric or adult) non-classical forms in which one of the deficient alleles may be severe. The relationship between CYP21A2 genotype (defined by the joint severity of alterations, paternal and maternal alleles) and clinical expression is strong; although expert genotypic analysis should be warranted, because it is a complex locus. Steroid markers identify the various deficits, but present analytical interferences in direct immunoassays and do not discriminate severe alleles. CYP21A2 genotyping is useful because it is not affected by stress or prematurity and can be free of variants of uncertain interpretation. A pool of clinically validated CYP21A2 alterations allows characterization of >90% of severe alterations allowing confirmation/ruling out/classification of the disease as early as the neonatal period.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita; *CYP21A2*; *CYP11B1*; Deficiencia 21-hidroxilasa; Genotipo/fenotipo; Asesoramiento genético; Pseudogén.

Key words: *Congenital adrenal hyperplasia*; *CYP21A2*; *CYP11B1*; 21-hydroxylase deficiency; Genotype/phenotype; Genetic counseling; Pseudogene.

OBJETIVOS

- Conocer la herencia de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y los genes implicados en los distintos déficits, profundizando en el mayoritario (95 %), la deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (21OHD).
- Conocer la base molecular de las formas graves y leves de la HSC-21OHD.
- Saber que el genotipo *CYP21A2* es muy informativo y orienta sobre la gravedad clínica de esta entidad, aunque se trata de un locus complejo que requiere estudio experto.

- Conocer la utilidad del genotipo *CYP21A2* para confirmar/descartar la sospecha clínica, sospecha ecográfica y los casos detectados y dudosos del cribado neonatal de la HSC-21OHD (ya en cartera básica del Sistema Nacional de Salud).
- Saber que el diagnóstico de portadores y estudio de parejas es necesario, dada la frecuencia de la HSC-21OHD.
- Saber que el tratamiento prenatal es posible en la HSC forma clásica, pero solo puede hacerse con consentimiento informado y en centros de referencia. Requiere genotipado experto al igual que las opciones diagnósticas prenatales (preimplantacional, ADN circulante en sangre materna, sospecha ecográfica).

Autora de correspondencia: begona.ezquieta@salud.madrid.org

Introducción

El déficit de 21-hidroxilasa origina una menor síntesis de glucocorticoide y mineralocorticoide que, en sus formas más graves, compromete la vida. La acumulación del producto previo al bloqueo, la 17-hidroxiprogesterona (17OHP) que se desvía hacia la formación de andrógenos a nivel periférico, da lugar a la virilización neonatal de las niñas, característica de estas formas graves. En las formas leves, la androgenización tardía puede tener una manifestación pediátrica (ambos sexos), adulta en las mujeres o incluso ser críptica.

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una de las enfermedades más frecuentes en endocrinología pediátrica. Comprende un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas debidas a defectos en alguna de las enzimas o de la proteína transportadora, implicadas en la vía esteroidogénica (Fig. 1) en la glándula suprarrenal, lo que resulta en una producción deficiente de cortisol y aldosterona. El déficit de 21 hidroxilasa (21-OHD, OMIM#201910) es responsable del 95 % de los casos de HSC y está relacionado con una

amplia gama de comportamientos clínicos, desde formas clásicas (CL), con graves manifestaciones neonatales, hasta formas no clásicas (NC) de inicio tardío e, incluso, formas crípticas, todas ellas de tipo recesivo. La esteroide 21-hidroxilasa (21-OH) está codificada por el gen *CYP21A2* (Fig. 2), cuyas alteraciones patológicas provocan que la actividad enzimática se encuentre reducida o, incluso, sea nula, lo que conduce a la acumulación de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) que se desvía hacia la formación de andrógenos, tanto en la suprarrenal como de forma periférica^(1,2). Recientemente, se ha documentado la potencia androgénica de estos metabolitos periféricos originados por la vía *back-door*⁽²⁾. Cuando la deficiencia es total no se produce aldosterona y aparece la pérdida salina (PS).

La HSC-21OHD no es infrecuente en sus formas más graves, de 1 en 10.000 a 20.000^(1,2), y es extraordinariamente frecuente en sus formas leves en algunas zonas, 1:200 en el área mediterránea^(3,4). La frecuencia de portadores de alteraciones graves en la población general es elevada, 1:55, y los pacientes muy frecuentemente son heterocigotos

compuestos (alteraciones distintas en alelos paterno y materno).

Si bien la 17-OHP es el marcador metabólico de la deficiencia, el genotipado de *CYP21A2*, dada su independencia fisiológica de situaciones de estrés, prematuridad, etc., contribuye como herramienta diagnóstica, ya que existe una muy fuerte correlación genotipo-fenotipo en esta entidad clínica⁽⁵⁻¹¹⁾ que analizaremos más adelante (v. apartado: “Correlación genotipo-fenotipo. Formas clínicas graves [clásicas] y leves [no clásicas]”) (Fig. 3).

Las manifestaciones clínicas de la HSC-21OHD han sido revisadas exhaustivamente en diversas publicaciones y guías actuales^(1,2,8,10-13) y no constituyen el objetivo de este artículo; no obstante, nos referiremos a ellas brevemente dada la estrecha relación mencionada entre la gravedad de la presentación clínica y el grado de afectación enzimática. Aproximadamente, el 75 % de los pacientes con HSC forma CL tienen la forma PS que, sin detección neonatal, supone en los varones la presentación con una crisis grave de pérdida salina que pone en peligro la vida. La HSC-21OHD es responsable de >80 % de la

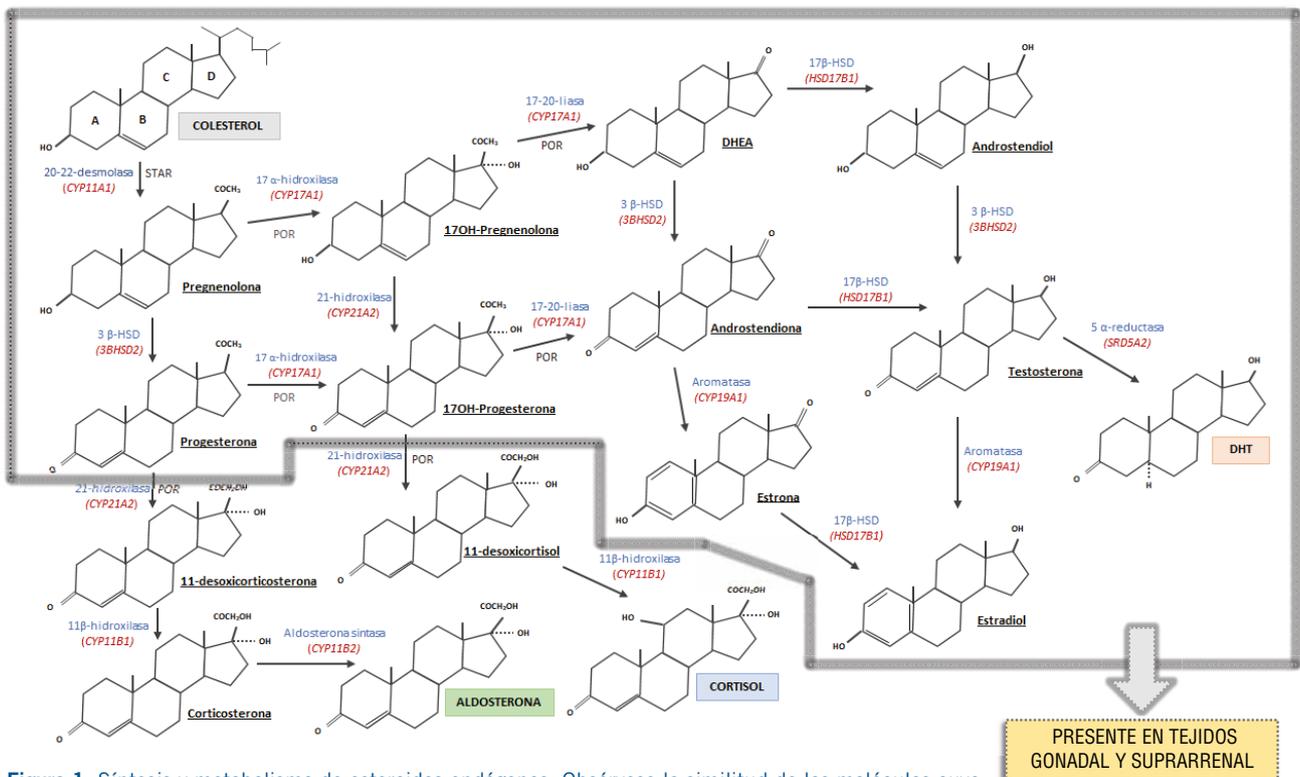


Figura 1. Síntesis y metabolismo de esteroides endógenos. Obsérvese la similitud de las moléculas cuyo núcleo central común (ciclopentano-perhidro-fenantreno) nos hace intuir la difícil discriminación de los anticuerpos de los inmunoensayos. Los genes codificantes de las enzimas que catalizan cada uno de los pasos se indican entre paréntesis. 3β-HSD: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 17β-HSD: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; DHEA: dehidroepiandrosterona; DHT: dihidrotestosterona.

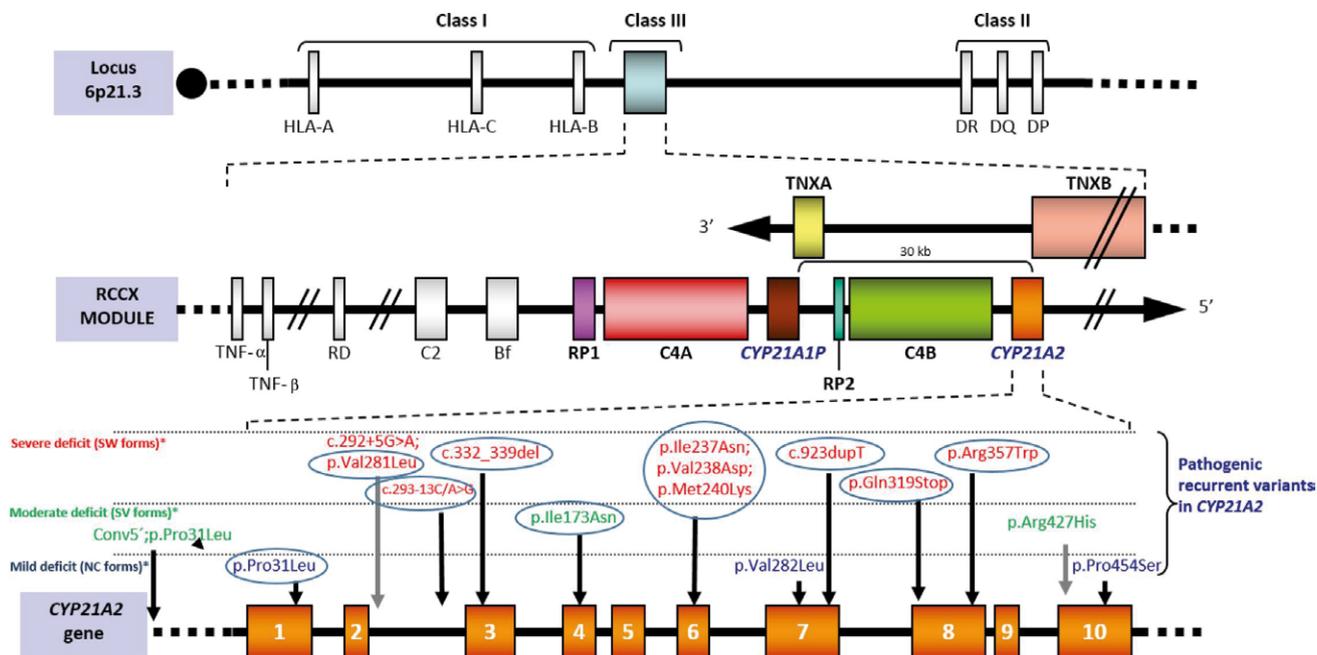


Figura 2. Esquema del locus donde se ubica el gen *CYP21A2* en el brazo largo del cromosoma 6 (citobanda 6p21.3), dentro del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA). Junto a *CYP21A2* y *CYP21A1P*, hay otros tres genes: *RP1*, *C4*, *TNXB* y dos pseudogenes truncados, *RP2* y *TNXA*, que constituyen una unidad genética denominada módulo RCCX (RP-C4-CYP21-TNX)^(7,8). Los genes *C4B* y *C4A* codifican el cuarto componente del complemento sérico, el gen *TNXB* para una proteína de la matriz extracelular denominada tenascina-X⁽²³⁾ y el gen *RP1* para una proteína quinasa nuclear de serina/treonina⁽⁶⁾. Fuente: Arriba y Ezquieta⁽⁶⁾.

insuficiencia suprarrenal pediátrica⁽¹⁴⁾ y es la causa más frecuente de genitales externos masculinizados en individuos afectados con cariotipo 46,XX⁽¹⁾. En la forma clásica virilizante simple (VS), una mínima producción de aldosterona permite evitar la PS^(1,2,5,8-13). La forma virilizante simple (VS) en varones es críptica neonatalmente y el genotipo favorece su correcta detección^(5,15-18). La forma NC puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta temprana con pubarquia precoz o un cuadro clínico parecido al síndrome de ovario poliquístico, y puede ser también asintomática. Esta forma leve puede, en ocasiones, detectarse en el cribado, pero no requerirá intervención alguna, por lo que su correcta clasificación en esta etapa será esencial. El cribado neonatal incluye ya, en la cartera básica del Sistema Nacional de Salud, la HSC-21OHD.

Genes cuyas alteraciones originan los déficits congénitos que causan más infrecuentemente la HSC

Existen otras formas de hiperplasia suprarrenal congénita, aunque mucho menos comunes, que incluyen otros déficits enzimáticos.

Además de la HSC-21OHD, existen otros déficits mucho menos frecuentes que dan lugar a la HSC (Tabla I). Cada uno de ellos tiene su marcador metabólico, el esteroide que se acumula por encima del nivel en que tenga lugar el bloqueo. Estos marcadores han facilitado y siguen permitiendo la clasificación clínica (Fig. 1). Sin embargo, cada vez más, los hallazgos genotípicos (alteraciones documentadas en alguno de los genes implicados) tipifican/clasifican estos déficits. Aunque no podemos olvidar que esto es así solo si las alteraciones detectadas han sido validadas clínicamente como causales (v. apartado: "Estructura del locus del gen *CYP21A2*").

Los estudios genotípicos a aplicar en la HSC, con excepción de 21OHD y 11OHD (deficiencia de 11β-hidroxilasa) que requieren todavía abordajes preferentemente monogénicos, son de tipo multigénico (paneles y secuenciación masiva) y permiten el estudio simultáneo de paneles de genes, facilitando la detección de alteraciones que, debidamente validadas como patogénicas⁽¹⁹⁾, tipificarán el déficit. Datos genotípicos debidamente validados como causales, permiten confirmar la enfermedad y podrán ser utilizados en

el diagnóstico de portadores, prenatal y preimplantacional, no así las alteraciones clasificadas como inciertas o en conflicto. La limitación inherente a las variantes inciertas hace que sigan siendo necesarios los datos bioquímicos mencionados, cuyas limitaciones veremos en el apartado: "Marcador bioquímico [17OHP] vs. genotipo *CYP21A2*. Ventajas e inconvenientes". En lo que se refiere a los genes cuyas alteraciones causan la 21OHD y la 11OHD, señalar que se encuentran en *loci* complejos (contienen genes homólogos o pseudogenes en tándem) y no están debidamente validados en los paneles multigénicos comerciales.

Gen de la 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*)

Alteraciones en este gen causan la deficiencia de 11β-hidroxilasa (OMIM#202010), segunda en frecuencia (aproximadamente el 4 % de todos los casos de HSC) con una incidencia de 1 en 100.000 a 200.000 nacidos vivos. La 11β-hidroxilasa es una enzima mitocondrial P450 tipo I, responsable de la conversión de 11-desoxicortisol en cortisol y de 11-desoxicorticosterona en corticosterona y su defecto, al igual que el de 21OHD, ocasiona acumula-

Tabla I. Bases genéticas y moleculares de la hiperplasia suprarrenal congénita

Entidad	OMIM	Entidad relacionada	Patrón hereditario	Gen implicado	Locus		Función de la proteína	Marcador bioquímico	Andrógenos	Pierde sal	Hipertensión	Forma clínica	Alteraciones recurrentes	Consejo genético	Frecuencia Orphanet
Hiperplasia lipóide	201710		Monogámica recesiva	STAR	8p11.2		Proteína transportadora de colesterol		↓↓↓	Sí	No	Grave	Sí	Familia	
			Monogámica recesiva	CYP11A1	15q23-q24		Colesterol desmolasa		↓↓	Sí	No	Grave		Familia	
Déficit 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	201810		Monogámica recesiva	HSD3B2	1p13.1	Tipos 1 y 2	3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	Pregnenolona 17OH pregnenolona DHEA	↓↓	Muy grave	No	Grave		Familia	
Déficit 17α-hidroxi-lasa	202110		Monogámica recesiva	CYP17	10q24.3	Gen	17α-hidroxi-lasa/liasa	Pregnenolona Progesterona	↓↓	No	Sí	Grave		Familia	
Déficit 21-hidroxi-lasa	201910	Ehler Danlos (delección contigua CYP21A2-TNX)	Monogámica recesiva	CYP21A2	6p21.3	Gen y pseudo-gén	21-hidroxi-lación	17OH progesterona	↑↑↑	Sí (VS, renina↑)	No	Grave	Sí	Familia y portadores población general	1:12.000-1:15.000 (población española)
Déficit 11-hidroxi-lasa	202010	Hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides (híbrido CYP11B1-CYP11B2)	Monogámica recesiva	CYP11B1	8q21	Gen y gen homólogo (CYP11B2)	11-hidroxi-lación	11 deoxicortisol	↑↑	No (sí en híbridos B1B2)	Sí	Grave	Sí	Familia	
Déficit P450 oxidoreductasa	207410	Síndrome de Antley Bixler (también mutaciones en FGFR2), metabolismo de fármacos	Monogámica recesiva	POR	7q11.2	Gen	Enzima auxiliar	17OH progesterona y 17OH pregnenolona	↑↑	Sí/No	No	Grave	Sí	Familia	<50 casos

Formas leves no clásicas e hiperandrogenismo relacionado con hiperplasia suprarrenal congénita

Lipóide	201710		Monogámica recesiva	STAR	8p11.2		Proteína transportadora de colesterol		N	No	No	Menos grave	Sí	Familia	
Déficit 21-hidroxi-lasa	201910		Monogámica recesiva	CYP21A2	6p21.3	Gen y pseudo-gén	21-hidroxi-lación	17OH progesterona tras ACTH	↑	No	No	Leve	Sí	Alteración grave, familia y portadores población general	1:100-1:1000
Déficit 11-hidroxi-lasa	202010		Monogámica recesiva	CYP11B1	8q21	Gen y gen homólogo (CYP11B2)	11-hidroxi-lación	11deoxicortisol tras ACTH	↑	No	No	Leve		Alteración grave, familia y portadores población general	
Patrón bioquímico de déficit 3βHSDH no clásico		Relacionado con insulinoresistencia y ovario poliquístico	Poligámico ¿?	No relacionado con HSD3B2		Múltiple		17OH pregnenolona	Solo clínica	No	No	Leve			Muy frecuente
Deficiencia Sulfotransferasa	612847		Monogámica recesiva	PAPSS2		Gen	Inactivación DHEA	No DHEAS	↑	No	No	Leve			
Hiperandrogenismo, portadores CYP21A2	201910		Poligámico (componentes dominantes y recesivos)	CYP21A2		Múltiple			Solo clínica	No	No	Leve		Portadores, alteración grave	Muy frecuente

ción de andrógenos (Fig. 1) (Tabla I). Pero, a diferencia de esta, no presentan pérdida salina y pueden asociar hipertensión debido a la actividad mineralocorticoide que presenta la 11-desoxicorticoide que se acumula. Su metabolito marcador es el 11-desoxicortisol y una fuente de error en el diagnóstico es la interferencia analítica del 21-deoxicortisol que se acumula en la 21OHD que, en ocasiones, ha llevado a diagnósticos erróneos de déficit de 11-OH en casos afectos de la HSC-21OHD, lo que tiene una importante trascendencia, tanto en el manejo clínico como en el asesoramiento genético de estos pacientes. El 21-deoxicortisol es de hecho considerado en la actualidad un marcador sensible y específico para detectar portadores de la deficiencia de 21OHD⁽²⁾ (v. apartado: “Marcador bioquímico (17OHP) vs. genotipo *CYP21A2*. Ventajas e inconvenientes”).

El gen *CYP11B1*, ubicado en el cromosoma 8q21 (Tabla I), consta de nueve exones y está a 40 kb de su gen homólogo *CYP11B2* que codifica la aldosterona sintetasa. La recombinación asimétrica entre *CYP11B1* y *CYP11B2* produce híbridos de duplicación o de delección que dan lugar, respectivamente, a entidades bien conocidas, aunque infrecuentes: el hiperaldosteronismo familiar tipo I que causa hipertensión suprimible por glucocorticoides y la deficiencia de 11 β -hidroxilasa que, en función de la posición de punto de ruptura del híbrido de delección, puede o no asociar PS^(7,20).

Gen de la 17 α -hidroxilasa (*CYP17A1*)

Las alteraciones del gen *CYP17A1* son la causa de la deficiencia de 17 α -hidroxilasa (OMIM#202110) que representa aproximadamente el 1 % de los casos de HSC, es, por tanto, una forma muy poco frecuente de HSC. El gen *CYP17A1*, ubicado en el cromosoma 10 (10q24.3), codifica una enzima microsomal P450 tipo II que cataliza dos reacciones enzimáticas diferentes (Fig. 1) (Tabla I).

Gen de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (*3BHSD2*)

Las alteraciones de *3BHSD2* (cromosoma 1p3, OMIM#201810)

son una causa muy poco frecuente (<1 %) de HSC. En esta deficiencia se ve afectada la síntesis de todos los esteroides (corticoides, mineralocorticoides y andrógenos), tanto a nivel suprarrenal como gonadal. Esta enzima es responsable de la conversión de pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona en progesterona, 17-OHP y androstenediona, respectivamente (Fig. 1) (Tabla I).

Gen de la P450 oxidoreductasa (*POR*)

La deficiencia de P450 oxidoreductasa (*POR*) (OMIM#207410) es una variante rara de HSC de incidencia desconocida y que se manifiesta como una aparente deficiencia combinada de *CYP17A1* y *CYP21A2*. El gen *POR* está ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11.2) (Tabla I). Sirve como enzima donadora de electrones para *CYP17A1*, *CYP19A1* (aromatasa) y *CYP21A2*, por lo que su deficiencia produce una insuficiencia múltiple, cortisol y esteroides, pero no de mineralocorticoides.

Gen de la proteína transportadora StAR (*STAR*)

Las alteraciones del gen *STAR* (localizado en 8p11.2, OMIM#201710) (Tabla I) causan la hiperplasia lipoide que es la forma más grave de HSC. La proteína (StAR) es esencial para el transporte del colesterol al interior de la mitocondria, por lo que existe un déficit grave de todos los esteroides suprarrenales y gonadales, ya que es el paso limitante en la producción de hormonas esteroides.

Gen de la 20-22 desmolasa (*CYP11A1*)

Las alteraciones de *CYP11A1* causan la deficiencia de la enzima que cataliza el paso de colesterol a pregnenolona dentro de la mitocondria (OMIM#118485). Existen muy pocos casos descritos en la literatura médica. Esta forma es clínica y bioquímicamente idéntica a la forma lipoidea, sin embargo, los pacientes presentan típicamente una atrofia adrenal y gonadal (Tabla I).

Base molecular de la HSC-21OHD

La HSC-21OHD es recesiva, tanto en sus formas graves como leves; en estas últimas, uno de los alelos puede ser grave (50-70 % de las formas leves no crípticas). El genotipo *CYP21A2* es muy informativo y, además de fundamentar el asesoramiento genético, es una herramienta esencial en las decisiones clínicas, ya que orienta sobre la gravedad de la enfermedad y ayuda a descartarla en la etapa pre- y neonatal; aunque la complejidad del locus y de sus alelos (normales y mutados) hace imprescindible un análisis e interpretación expertos.

Se trata de un locus complejo (Fig. 2), cuya estructura contribuye al mecanismo por el que se generan la gran mayoría de sus alteraciones, que luego se transmiten de forma estable por generaciones. Dado que el genotipo *CYP21A2* contribuye a una correcta clasificación clínica que facilitará un mejor manejo de la enfermedad^(5,18), consideramos oportuno presentar mínimamente estos aspectos moleculares de la HSC que nos hacen conscientes de la importancia de un análisis experto, y nos pueden dar claves para comprender la relación genotipo/fenotipo, a la par que conocer aspectos esenciales de los hallazgos genotípicos, que cada vez más ocupan el ámbito diagnóstico.

Estructura del locus del gen *CYP21A2*

El gen *CYP21A2* se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (citobanda 6p21.3), dentro del complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA) (Fig. 2). Éste hecho explica que muy pronto se conociera que algunos haplotipos HLA se asociaban con determinadas formas clínicas de HSC y, aun no conociendo todavía el gen ni sus alteraciones, pudieran realizarse diagnósticos de portadores siguiendo de forma indirecta el gen heredado, mediante los haplotipos HLA. En la actualidad, se conoce bien el gen y sus alteraciones, y los diagnósticos en pacientes se dirigen de forma directa a la detección de estas, que son tanto de tipo puntual como reordenamientos y conversiones más complejos, deleciones y duplicaciones. Esta complejidad, que afecta a los alelos mutados y también a los normales, hace imprescindible contar con una

experiencia demostrada en el estudio de este locus, ya que de ello se deriva que el resultado del genotipado consiga una caracterización completa y pueda ser de ayuda para las decisiones clínicas.

En la figura 2 se muestra la organización del locus con varios de los genes duplicados: en el caso de *CYP21A2* (gen funcional) su pseudogén inactivo *CYP21A1P*. Ambos están formados por diez exones y presentan un alto nivel de homología de secuencia del 98 % en sus exones y del 96 % en sus intrones. El pseudogén *CYP21A1P* es inactivo debido a la presencia de múltiples alteraciones patogénicas, pequeñas inserciones o deleciones y variantes patogénicas puntuales que impiden la síntesis de una proteína funcional. Esta alta homología existente entre gen y pseudogén favorece mecanismos de recombinación y conversión durante la

meiosis. La recombinación asimétrica da lugar a genes quiméricos (híbridos de deleción, denominados rutinariamente deleciones) y también, grandes conversiones del gen. Estos grandes reordenamientos, que fueron los primeros detectados en las formas clásicas de la enfermedad, se encuentran en el 25 % de los alelos graves. La mayoría de las alteraciones restantes en las formas clásicas y también en las formas leves son cambios puntuales. Aproximadamente, un 70 % de los mismos son esas alteraciones puntuales preexistentes en el pseudogén que, de forma aislada, por conversión génica, son transferidas al gen funcional *CYP21A2* (microconversiones) que se comportan como las habituales alteraciones puntuales^(1,2,6-8,10).

La existencia de este mecanismo, si bien complica el estudio por la existencia del pseudogén en el que preexisten

las alteraciones y los alelos complejos con deleciones, duplicaciones y conversiones, facilita el que un panel limitado de alteraciones, permita caracterizar una amplia proporción de los alelos causales, caracterizando >90 % de los alelos en pacientes con formas graves (v. apartado: “Correlación genotipo-fenotipo. Formas clínicas graves [clásicas] y leves [no clásicas]”). Estas alteraciones son bien conocidas (son frecuentes y comunes a todas las poblaciones) y todas ellas están bien validadas clínicamente en su expresión clínica/fenotípica, por lo que su estudio en el contexto asistencial es muy informativo y ayuda en el manejo clínico de los pacientes^(5,12,18).

Alteraciones patogénicas graves y leves del gen *CYP21A2*

Las deleciones y conversiones grandes del gen son siempre de tipo severo

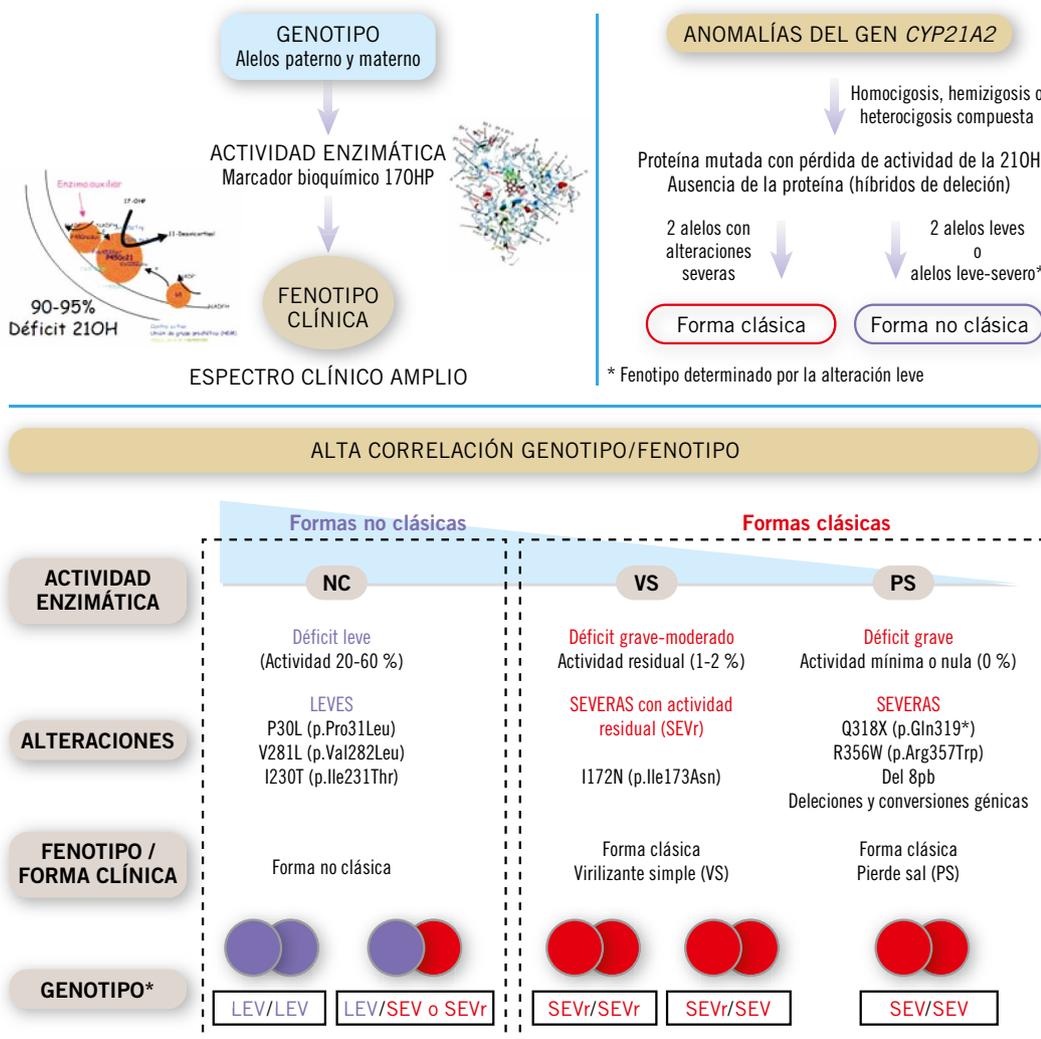


Figura 3. Correlación genotipo/fenotipo en la HSC-210HD. Se trata de una entidad recesiva, cuya manifestación clínica depende del resultado de la afectación de la funcionalidad conjunta de ambos alelos, paterno y materno. Las variantes que causan actividad enzimática nula o mínima en ambos alelos, en homocigidad o en heterocigidad compuesta (alteraciones distintas), dan como resultado formas perdedoras de sal (PS); las variantes nulas en heterocigidad compuesta con alteraciones que permiten una cierta actividad residual o la homocigidad de estas últimas dan como resultado formas virilizantes simples (VS). Las formas no clásicas (NC) se deben a variantes leves en homocigidad (la misma alteración en ambos alelos) o a una heterocigidad compuesta, pudiendo ser una grave y otra leve, o ambas leves.

*Solo puede ser analizada en pacientes en que los dos alelos han sido caracterizados y las alteraciones han sido segregadas. LEV: mutaciones leves; SEV: mutaciones severas; SEVr: mutaciones severas con actividad residual.

o grave, ya que impiden que se produzca proteína funcional (alelos nulos), las alteraciones puntuales pueden ser de tipo leve y también severo. En las figuras 2 y 3 se incluyen las alteraciones frecuentes y el efecto funcional que producen. La forma clínica que asocian, como hemos señalado, vendrá definida por la funcionalidad de la combinación de los alelos paterno y materno (Fig. 3). Las alteraciones puntuales que dan lugar a un codón de parada (*nonsense*) o aquellas de cambio de aminoácido (*missense*) que afectan funciones enzimáticas críticas, como el centro activo, dan como resultado una pérdida completa de funcionalidad y son, por tanto, alteraciones graves o severas que se asocian con formas PS. Los cambios de aminoácido que afectan al anclaje de la membrana, la unión del hemo o alteran la estabilidad de la enzima, son algo menos graves. En pacientes con la forma VS encontramos, en uno o ambos alelos, alteraciones de cambio de aminoácido cuya proteína codificada mantiene una pequeña actividad residual (1-2 %), que es suficiente para evitar la pérdida salina, pero no suficiente para frenar la producción de andrógenos. En *CYP21A2* se encuentran representados todos los tipos de cambios puntuales (Fig. 2): cambio de aminoácido, codón de parada, desplazamiento de la fase de lectura y alteraciones que afectan al procesamiento (*splicing*) del mRNA. De hecho, la alteración más frecuente en las formas graves es la c.293-13C>G, un cambio en el intrón 2 que genera un sitio de procesamiento anómalo 13pb por delante del habitual, que da lugar a un codón de parada posterior que inactiva la funcionalidad del alelo que la porta. Como puede haber cierto procesamiento alternativo normal (ya que no se ve afectada la base normalmente implicada en el procesamiento), puede, en ocasiones, asociarse a formas VS, aunque generalmente se manifiesta en la forma más grave, la PS.

Es importante no olvidar que las conversiones pueden afectar a variantes consecutivas, en ese caso las alteraciones se encontrarán en el mismo gen/alelo (o como se denomina en la jerga genética *en cis*). En cualquier enfermedad recesiva, resulta necesario establecer que las alteraciones detecta-

das están “segregadas” (separadas en los alelos paterno y materno, *en trans*) y ello resulta más que imprescindible en el genotipado *CYP21A2*, ya que no es improbable que las alteraciones puedan encontrarse en el mismo alelo (en *cis*), si se hubieran producido en el mismo evento de conversión génica. Siempre que sea posible, la segregación debe ser documentada en los progenitores. Este estudio permitirá, además, establecer la situación de portadores en los progenitores, lo que también es necesario en HSC-21OHD, dado que un 1 % de los alelos 21OH-deficientes podrían haberse originado *de novo*, por lo que la alteración no estará presente como tal en uno de los progenitores (no son “portadores obligados”). Las alteraciones *de novo* se generan por los mecanismos habituales de *CYP21A2* mencionados y son, por tanto, las mismas que las habituales y se detectarán en los cribados básicos de alteraciones frecuentes.

Además de las alteraciones recurrentes preexistentes en el pseudogén, existen en *CYP21A2* alteraciones denominadas “nuevas” o “raras” (no deben confundirse con las alteraciones *de novo* que acabamos de mencionar) que se heredan del progenitor portador, pero no se originan por conversión. Estas alteraciones “nuevas” son más infrecuentes y no se conocen todavía en muchas de ellas su efecto funcional. Las variantes patogénicas de cambio de aminoácido requieren estudios funcionales para ser clasificadas y se documenta su patogenicidad cuando se validan clínicamente, al ser detectadas en múltiples pacientes no relacionados.

Hasta la fecha, se han informado más de 1.300 variantes de *CYP21A2* en todas las especies, de las que solo 230 podrían tener interés en humanos. Un pequeño porcentaje de estas cubre prácticamente la totalidad de los alelos graves, completando ese 5-7 % de alelos severos que no presentan las alteraciones recurrentes. Otras de estas variantes son leves y en ellas está siendo más difícil validar su causalidad, especialmente en aquellas que afectan a regiones reguladoras. Estas variantes leves tendrían menos impacto para la prevención de las formas graves y el asesoramiento genético. La gran mayoría de las variantes son inocuas (polimorfismos), algunos de

ellos son muy infrecuentes, y no por ello deben ser interpretados como alteraciones causales. Algunas variantes inicialmente descritas como patogénicas han sido posteriormente reclasificadas como “benignas”, lo que pone de manifiesto la dificultad de clasificar las variantes nuevas detectadas⁽⁷⁾.

Es esencial no olvidar que los datos genotípicos solo podrán orientar las decisiones clínicas si se basan en alteraciones cuyos efectos fenotípicos (clínica) hayan sido validados en series amplias de pacientes.

Complejidad de los alelos *CYP21A2*. Requerimiento de análisis experto

Algunas de las variantes puntuales *CYP21A2* se encuentran en alelos complejos que deben ser caracterizados de forma completa para asignar correctamente su gravedad⁽⁶⁾. Una caracterización incompleta de los alelos puede originar falsos positivos y negativos, interpretando como graves alelos leves y viceversa. Algunas de las discordancias entre genotipo y fenotipo que se describieron, sabemos hoy que eran debidas a estudios incompletos o inexpertos, y hoy pueden y deben ser evitadas. Como ejemplos que no son infrecuentes en nuestro medio, citaremos: la variante leve puntual c.92C>T (p.Pro31Leu) que se encuentra en formas NC, pero, en ocasiones, da formas VS cuando asocia una conversión en la región 5⁽⁶⁻⁸⁾ y se encuentra en heterocigosis compuesta con una alteración grave; la alteración puntual c.955C>T (p.Gln319*) que es grave y se asocia con las formas PS, pero, en ocasiones, se encuentra en alelos que presentan un gen duplicado, siendo uno de estos genes funcional y, por lo tanto, no asociando la deficiencia⁽⁴⁾. Otro ejemplo de interés que hemos detectado, en nuestro medio, son algunos pacientes con formas graves PS que en uno de sus alelos tienen la variante c.844G>T (p.Val282Leu), que como tal alteración puntual sería leve, pero que asociaba en todos ellos una variante intrónica rara c.292+5G>A que es grave, variante que también incorporamos en el cribado básico⁽²¹⁾, porque modifica drásticamente la severidad de los alelos c.844G>T (p.Val282Leu), muy frecuentes en el área mediterránea. Resulta imprescindible un análisis com-

pleto que, además, debe garantizar la amplificación específica y eficiente del gen funcional y una definición precisa de las quimeras pseudogén-gen y de los genes duplicados. El caso clínico que se presenta es un buen ejemplo de la importancia de la caracterización completa en *CYP21A2*⁽²²⁾.

Correlación genotipo-fenotipo. Formas clínicas graves (clásicas) y leves (no clásicas)

Existe una relación directa entre el genotipo y la gravedad de la manifestación clínica (fenotipo). En el 90-95 % de los casos⁽⁶⁻⁹⁾, el fenotipo esperado a partir del genotipo detectado se corresponde con la forma clínica que presenta el paciente. El fenotipo esperado viene definido por el alelo cuya alteración permite conservar la mayor actividad enzimática (Fig. 3).

En general, la gravedad de la enfermedad en la infancia se puede predecir con precisión, mediante los genotipos que darán lugar a las formas más graves (PS) y más leves (NC). Se observa cierta variabilidad en el fenotipo intermedio, VS^(8,9), que siempre será más evidente en el sexo femenino. Las variantes patogénicas, como c.293-13C>G (antes denominada i2G, intron2) que afecta al procesamiento del ARNm o las variantes que mantienen una pequeña actividad residual c.518T>A (p.Ile173Asn) y c.1280G>A (p.Arg427His), pueden dar como resultado grados variables de actividad de la 21-hidroxilasa. Los fenotipos clínicos en pacientes con alteraciones leves en ambos alelos son siempre leves. En el caso de variantes leves en heterocigosis compuesta con alteraciones graves, la clínica es primordialmente leve, aunque la presencia de la variante grave puede, en ocasiones, condicionar un fenotipo algo más grave^(7,9) y, desde luego, siempre tendrá que ser considerada en el asesoramiento genético.

Como algunos autores han puesto de manifiesto, el genotipado *CYP21A2* es relevante para el manejo clínico de los pacientes^(5,18), muy especialmente en la etapa neonatal, ya que en esta etapa las interferencias analíticas que presentan los inmunoensayos directos son importantes⁽¹³⁾ y las situaciones de prematuridad, infección y estrés, modifican los niveles de los metabolitos adrenales

(marcadores bioquímicos de las deficiencias).

Portadores e hiperandrogenismo "funcional"

Aunque la enfermedad es recesiva, tanto en sus formas graves como leves, los portadores (alteración en uno de los alelos) muestran respuesta moderadamente elevada de 17OHP a la estimulación con ACTH (v. apartado: "Marcador bioquímico [17OHP] vs. genotipo *CYP21A2*. Ventajas e inconvenientes") y pueden, en ocasiones, presentar hiperandrogenismo. El genotipado de los pacientes ha contribuido a definir mejor la forma no clásica y es imprescindible para garantizar la detección de alelos graves en estos pacientes⁽⁶⁾.

Asesoramiento genético. Detección de portadores: familiares y población general

La alta frecuencia de portadores en población general, evidencia la importante contribución que hace el genotipado al proporcionar información valiosa en la prevención y el manejo de la enfermedad.

En la HSC-21OHD, al igual que ocurre con la fibrosis quística, otra enfermedad recesiva grave pero no infrecuente, no solo los familiares de casos afectos, sino también la población general debe considerarse en el estudio de portadores, ya que en el caso de la HSC-21OHD, 1:55 presentan alteraciones graves y se benefician de un adecuado asesoramiento genético. Dada la elevada frecuencia de portadores en población general, los afectos de la deficiencia y los individuos que hayan sido documentados como portadores de alteración grave (familiares, pacientes con hiperandrogenismo), se encuentran en riesgo de concebir un hijo/a afecto de la forma clásica grave. Como veremos a continuación, en la detección de portadores pueden también emplearse marcadores bioquímicos, pero con ciertas limitaciones. De cualquier manera, es el estudio genotípico el que define la situación de portador, discriminando además si la alteración es grave o leve, lo que es esencial para el asesoramiento genético.

Marcador bioquímico (17OHP) vs. genotipo *CYP21A2*. Ventajas e inconvenientes

El diagnóstico de la HSC-21OHD se apoya en la determinación del esteroide 17-OHP, no obstante, el genotipado *CYP21A2* contribuye también como herramienta diagnóstica, debido a su independencia de la fisiología y su fuerte relación con la gravedad clínica.

El principal biomarcador para el diagnóstico de la HSC-21OHD es la 17 α -hidroxiprogesterona (17OHP)⁽¹³⁾. En el déficit clásico de 21OH, la 17-OHP basal está muy elevada y se encuentra muy por encima de 20 ng/ml a las 48 horas de vida (se alcanzan valores superiores a 30-100 ng/ml). La 17OHP es el marcador empleado en el cribado neonatal. Los recién nacidos con estrés o los prematuros pueden tener valores de 17-OHP >20 ng/ml y, si además existe clínica inespecífica (hipoglucemia, aparente hiperpotasemia, clitoromegalia, hiperpigmentación genital), sospechar de HSC-21OHD. En el periodo neonatal, los inmunoanálisis directos de esteroides, habitualmente empleados, incluso en los hospitales terciarios, muestran interferencias analíticas y pueden ocasionar elevaciones falsas de 17OHP en niños sanos y valores «normales» o incluso elevaciones de aldosterona en recién nacidos con pérdida salina⁽¹¹⁾. En la etapa pediátrica y adulta, el marcador bioquímico de la enfermedad no presenta interferencias y es sensible y específico para el diagnóstico de las formas no clásicas o tardías, pero, a diferencia del genotipo, no identifica los heterocigotos compuestos con alteración severa (que requieren asesoramiento genético).

La 17OHP basal permite la detección de afectos, aunque no es sensible para la detección de portadores. La prueba dinámica tras la estimulación con ACTH mejora la especificidad en la detección de afectos y puede detectar un 50-70 % de los portadores, aunque sin discriminar si estos son portadores de mutación leve o grave. Resulta más sensible para la detección de portadores un metabolito intermedio, el 21-deoxicortisol⁽²⁾, para el que actualmente no se dispone de *kit* comercial, pero puede

documentarse en el análisis con tándem-masas; aunque esta metodología no está todavía implementada de forma rutinaria es de esperar que, al menos, en los hospitales terciarios se encuentre disponible en breve. Entretanto, han de ser los estudios genotípicos los empleados y, de cualquier manera, los portadores detectados bioquímicamente tendrían que ser genotipados para establecer cuál es la alteración *CYP21A2* y si es grave o leve.

En lo que se refiere al diagnóstico diferencial de los distintos déficits enzimáticos, el dato bioquímico es el que define el nivel del bloqueo enzimático, pero sin olvidar que la determinación directa en las muestras perinatales presenta interferencias. Es importante resaltar que, un fallo en el diagnóstico diferencial puede tener consecuencias en el seguimiento clínico y en el consejo genético de los pacientes. Por ello, los casos sospechosos e incluso los confirmados bioquímicamente deben ser genotipados para caracterizar las variantes patogénicas que confirman el diagnóstico y permitirán delinear estrategias terapéuticas personalizadas y permitir un correcto asesoramiento genético.

Aunque la 17-OHP es el marcador metabólico de la deficiencia, el genotipado de *CYP21A2* contribuye como una herramienta de diagnóstico debido a su independencia de la fisiología y su fuerte relación con la gravedad clínica, por lo que proporciona información de pronóstico sobre la gravedad de la enfermedad. Además, la alta frecuencia de portadores y la fertilidad deteriorada recurrente en estos pacientes, evidencian aún más la importante contribución que hace el genotipado. Los estudios moleculares proporcionan información valiosa en la prevención y contribuyen a un mejor manejo de la enfermedad.

No deben olvidarse las dificultades inherentes a la alta complejidad del locus, lo que hace esencial la realización del genotipado de *CYP21A2* bajo la supervisión de personal experto en la materia^(6,7). La secuenciación masiva en sus formatos comerciales no es hoy un abordaje de elección para el estudio *CYP21A2*, dado que este complejo locus génico no se adapta bien a las nuevas tecnologías de secuenciación multigenética (paneles), que en los últimos años han pasado a sustituir a los

abordajes monogénicos por su alto rendimiento, pero que resultan muy difíciles de optimizar en locus tan complejos como el que nos ocupa. Las plataformas masivas actuales no están validadas para caracterizar pares de genes-pseudogenes y tienen la limitación de basarse en amplificaciones por PCR y alinear de forma única lecturas cortas que pueden no incluir regiones específicas del gen. Como consecuencia, todavía no son la opción de primera opción para el genotipado de *CYP21A2*. Sin embargo, el uso de plataformas de tercera generación basadas en la secuenciación directa de largas cadenas de ADN sin amplificación previa parece prometedor.

Aportaciones del conocimiento de la base molecular de la HSC-21OHD

Este apartado señala la contribución del conocimiento del genotipo *CYP21A2* en el contexto clínico de la HSC-21OHD y, de una forma más general, los aspectos particulares de la base molecular de esta entidad que son aplicables en otras entidades para las que los hallazgos genotípicos son ya de obligado manejo en la práctica clínica.

Orientadas a la utilidad clínica en el diagnóstico de la HSC

Confirmación del diagnóstico en la sospecha clínica neonatal

Dadas las limitaciones del marcador bioquímico, determinado mediante los inmunoanálisis directos habituales en el periodo neonatal, el genotipado resulta de elección para confirmar e incluso descartar la sospecha clínica.

Clasificación clínica postcribado neonatal

Para la enfermedad detectada en cribado neonatal, la forma clínica VS es críptica en varones. Las formas NC no se manifiestan neonatalmente, pero pueden, en ocasiones, generar positivos en el cribado neonatal. En estos casos, el genotipo será muy relevante.

Sospecha ecográfica

La sensibilidad y precisión de las técnicas de imagen actuales ha incrementado esta sospecha al detectar genitales ambiguos. De nuevo, el genotipo

podrá ayudar a confirmar/descartar el diagnóstico.

Diagnóstico prenatal, preimplantacional, tratamiento prenatal

El tratamiento prenatal, aunque ha demostrado su eficacia para corregir la masculinización de genitales externos, sigue siendo experimental y requiere consentimiento, ya que debe instaurarse antes de conocer la situación de afecto del feto, y solo los femeninos se benefician del mismo. Debe apoyarse en el genotipado para conocer la situación fetal, al igual que el diagnóstico preimplantacional o el ADN fetal circulante (en estos casos, el análisis del locus es indirecto, dirigido por el genotipo del caso índice determinado por análisis directo de las alteraciones del gen).

Detección de portadores y asesoramiento genético

Aporta sensibilidad y poder discriminatorio de graves y leves. Importante considerar el riesgo en parejas de afectos y portadores en población general.

De carácter general relativas a los estudios genéticos

Confirmar/descartar/clasificar postcribado neonatal

Los estudios genotípicos pueden ser empleados para confirmar y también descartar falsos positivos del cribado neonatal. Será imprescindible que, en el gen o los genes analizados, se haya establecido la causalidad, que las alteraciones analizadas cubran, al menos, el 95 % de las alteraciones causales y que para las variantes analizadas esté bien establecida la patogenicidad (validadas clínicamente).

Diagnóstico prenatal, preimplantacional y sospecha ecográfica

Los estudios genotípicos son la herramienta de elección para este tipo de muestras en que la enfermedad no se ha desarrollado y no se dispone de otros marcadores bioquímicos o de imagen (o estos son muy inespecíficos), pero es imprescindible dirigir el estudio al gen (en la sospecha ecográfica, gen o genes precisos) y alteraciones cuya causalidad está bien documentada (nunca variantes inciertas).

Enfermedades monogénicas y poligénicas o multifactoriales

En la actualidad, aunque la metodología permita estudios multigénicos (lo que ha abierto la posibilidad de investigar sobre la base poligénica de entidades de mayor impacto clínico), el diagnóstico molecular solo puede ser aplicado en enfermedades monogénicas (un solo gen desencadenante). En ocasiones, aun siendo monogénica, puede haber diversos genes que pueden causarla (heterogeneidad genética) y, en estos casos, se ha facilitado enormemente el diagnóstico al poder abordar todos los genes implicados de forma simultánea. Si un solo gen es el causante mayoritario, es conveniente comenzar el estudio por dicho gen (p. ej.: HSC-*CYP21A2*, fibrosis quística-*CFTR*, acondroplasia-*FGFR3*).

Alteraciones puntuales y deleciones (dosis génica)

Las técnicas de secuenciación, tanto monogénica (Sanger) como masiva (NGS), no están diseñadas para detectar deleciones. Cuando una entidad clínica no solo es causada por alteraciones puntuales, y deben analizarse también deleciones o duplicaciones, son necesarios estudios de dosis génica (en la actualidad la técnica de elección es MLPA). Las nuevas técnicas de tercera generación permitirán, debidamente validadas, cubrir ambos tipos de alteraciones.

Función del pediatra en Atención Primaria

Los médicos de Atención Primaria deben conocer las diversas formas de presentación clínica de la HSC, el modo de sospecharlas y derivarlas a tiempo. La Guía para pacientes y familiares⁽²³⁾ puede ayudar a facilitar la información genética. Ante la sospecha clínica, y según la forma de presentación y gravedad que tengan, la derivación será al Servicio de Urgencias, para estabilización y estudio (pérdida salina) o al Servicio de Endocrinología Pediátrica, para estudio ambulatorio.

Pediatra de Primaria en guardia de Urgencias de Hospital

- Paciente con pérdida salina, con o sin diagnóstico.
- Paciente reclamado desde cribado neonatal.

- Paciente con signos inespecíficos (hipoglucemia, hiperpotasemia [hemólisis], hiperpigmentación, clitoromegalia) y 17OHP elevada.

Consulta clínica

- Discriminar si la situación del caso es “tranquilizadora” o “preocupante”.
- Discriminar signos clínicos leves o importantes.
- Discriminar si se trata de una forma leve o una forma clásica en un varón (la forma clásica en la niña ya ha sido probablemente diagnosticada).
- Si se encuentra ante una forma leve, saber discriminar entre hiperandrogenismo en un portador (contexto poligénico) o la forma recesiva NC.
- Orientar el caso hacia el Servicio de Endocrinología o hacia el Genetista.
- Transmitir la necesidad de asesoramiento genético.
- Saber plantear que es una entidad frecuente, con una alta frecuencia de portadores, que solo las alteraciones graves pueden dar lugar a descendencia en riesgo de la forma grave neonatal, que las alteraciones leves son extremadamente frecuentes en nuestro medio.
- Conocer los materiales de apoyo disponibles para pacientes y familiares.

Consulta del dato genético

- Conocer los datos familiares previos, clínicos, genéticos o bioquímicos.
- Transmitir la necesidad de asesoramiento genético.

Consulta del dato bioquímico

Conocer el dato bioquímico del cribado neonatal.

- Conocer que puede haber elevaciones 17OHP por estrés, prematuridad o, incluso, por interferencia analítica que no indican que exista 21OHD.
- Discriminar si la situación es “tranquilizadora” o “preocupante”.
- Los déficits raros van a ser diagnosticados y seguidos por Endocrinología.

Conclusiones

El genotipado *CYP21A2* proporciona un diagnóstico causal de la HSC muy informativo y libre de influencias fisiológicas; es el único que discrimina los alelos graves, también en las formas clínicas leves y permite, desde la etapa

neonatal, confirmar/descartar y clasificar la enfermedad.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.*** Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023; 401: 227-44. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01330-7).
2. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 2022; 43: 91-159. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab016>.
3. Baumgartner-Parzer SM, Nowotny P, Heinze G, Waldhäusl W, Vierhapper H. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle European population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 775-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1728>.
- 4.** Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, et al. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2006; 26: 1172-8. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.1584>.
5. Nordenström A, Falhammar H. Congenital adrenal hyperplasia in the Nordic countries - a potential base for long-term outcome studies. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 28: 100616. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100616>.
- 6.** Arriba M, Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Practical Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 834549. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.834549>.
7. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency [published correction appears in *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 113]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 432. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00432>.
- 8.** Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril*. 2019; 111: 24-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.007>.

9. New MI, Abraham M, González B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci.* 2013; 110: 2611-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1300057110>.
 10. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46: 435-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.008>.
 11. Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical Update on Congenital Adrenal Hyperplasia: Recommendations from a Multidisciplinary Adrenal Program. *J Clin Med.* 2023; 12: 3128. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12093128>.
 - 12.*** Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodríguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr (Barc).* 2017; 87: 116.e1-e10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.12.002>.
 13. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018; 103: 4043-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>.
 14. Chang Z, Lu W, Zhao Z, Xi L, Li X, Ye R, et al. Genetic etiology of primary adrenal insufficiency in Chinese children. *BMC Med Genomics.* 2021; 14: 172. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01021-x>.
 15. Dulín Iñiguez E, Ezquieta Zubicaray B. Newborn screening of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018; 65: 1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.11.001>.
 16. Baumgartner-Parzer S, Witsch-Baumgartner M, Hoepfner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2020; 28: 1341-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0653-5>.
 - 17.*** Huidobro B, Echeverría M, Dulín E, Ezquieta B, Roldán MB, Rodríguez Arao MD, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24: 155-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21648283/>.
 18. Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-Hydroxylase Deficiency: An Exemplary Model of the Contribution of Molecular Biology in the Understanding and Management of the Disease. *Ann Endocrinol.* 2005; 66: 225-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0003-4266\(05\)81754-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4266(05)81754-8).
 - 19.** Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
 - 20.*** Ezquieta B, Luzuriaga C. Neonatal salt-wasting and 11 beta-hydroxylase deficiency in a child carrying a homozygous deletion hybrid CYP11B2 (aldosterone synthase)-CYP11B1 (11 beta-hydroxylase). *Clin Genet.* 2004; 66: 229-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00291.x>.
 - 21.*** Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barriouneo JL, López-Siguero JP, Oliver A, et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify 'apparently mild' CYP21A2 alleles which associate neonatal salt-wasting disease *Prenat Diagn.* 2010; 30: 758-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pd.2537>.
 22. Llorente Martín E, Dabad Moreno MJ, Ezquieta Zubicaray B. CYP21A2 and CYP11B1 gene analyses in a virilized newborn female with congenital adrenal hyperplasia. Genotipado CYP21A2 y CYP11B1 en una neonata virilizada con hiperplasia suprarrenal congénita. *Med Clin (Barc).* 2023; 161: 448-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.010>.
 - 23.*** Luzuriaga Tomás C, Ezquieta Zubicaray B, Quinteiro González S, Alonso Blanco M, Berrade Zubiri S, Bonet Alcaína M, et al. Guía para pacientes y familiares con Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Grupo de trabajo de Suprarrenal-HSC de la SEEP. 2019. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Pub/Ext/es/Guia_HSC_2019.pdf.
- proporcionando conocimientos actuales sobre la hiperplasia suprarrenal congénita, con especial atención a los nuevos desarrollos de diagnóstico y tratamiento.
- Nordenström A, Falhammar H. Congenital adrenal hyperplasia in the Nordic countries - a potential base for long-term outcome studies. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 28: 100616. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100616>. Estudio que incluye pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita para el análisis de los efectos clínicos en pacientes afectados a largo plazo en las diferentes formas clínicas de la enfermedad.
 - Arriba M, Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Practical Approach. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 834549. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.834549>. En este artículo, se describen, de forma práctica, aspectos sobre el diagnóstico molecular de la 21OHD, abordando las complejidades asociadas y cómo el genotipado constituye una herramienta útil y fundamental en el manejo de la enfermedad.
 - Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-Hydroxylase Deficiency: An Exemplary Model of the Contribution of Molecular Biology in the Understanding and Management of the Disease. *Ann Endocrinol.* 2005; 66: 225-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0003-4266\(05\)81754-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4266(05)81754-8). Este artículo aborda los aspectos moleculares de la enfermedad, facilitando su comprensión y manejo en la detección de portadores y diagnóstico prenatal.
 - Ezquieta B, Beneyto M, Muñoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, et al. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2006; 26: 1172-8. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.1584>. Con amplia experiencia, los autores describen la importancia de un diagnóstico molecular preciso y experto en la detección de portadores y en el diagnóstico prenatal por presencias de duplicaciones genéticas en el gen causal de la 21OHD.
 - Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>. Recomendaciones de consenso del Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular, que abordan los estándares y las pautas para la interpretación de variantes genéticas.

Bibliografía recomendada

- Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2023; 401: 227-44. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01330-7). Revisión actualizada y amplia de la hiperplasia suprarrenal congénita que permite una mejor comprensión de la fisiopatología y genética de la enfermedad, así como de los enfoques terapéuticos actualmente utilizados.
- Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev.* 2022; 43: 91-159. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab016>. Visión general y práctica de la fisiopatología y manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita,

Caso clínico

Aunque la insuficiencia suprarrenal en una neonata virilizada es primordialmente debida a 21OHD, no deben olvidarse otros escenarios. El diagnóstico diferencial 21OHD vs. 11OHD resulta esencial para definir el tratamiento: mientras que en el primer caso el mineralocorticoide contribuirá a un mejor control, en el segundo puede aumentar la hipertensión que este déficit puede desencadenar. A continuación, presentamos el caso de una recién nacida con virilización de genitales externos cuyo genotipado ayudó en su manejo clínico, y en el que se evidencia la necesidad de un análisis experto del gen *CYP21A2*⁽²²⁾.

Se trata de una recién nacida con importante virilización de los genitales externos (Prader 5): micropene delgado, criptorquidia bilateral y bolsas escrotales hiperpigmentadas. Aunque en las tres ecografías realizadas durante el embarazo no se habían detectado alteraciones, se objetivaron al nacer órganos internos reproductores femeninos. Datos bioquímicos basales en suero: 17OHP: 17,31 nmol/L; cortisol: 3,4 µg/dL; testosterona: 14,60 ng/mL; DHEA-S: 5,57 µg/mL; androstendiona: >10 ng/mL; aldosterona: 982 pg/mL. Se inició, de forma inmediata, tratamiento con hidrocortisona (15,8 mg/m²/día) y fludrocortisona (0,05 mg/12 h). Se realizaron pruebas citogenéticas, QF-PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa Cuantitativa Fluorescente) y cariotipo en sangre periférica, que confirmaron el sexo genético de la paciente; y se solicitó análisis del gen *CYP21A2* ante la sospecha de HSC.

La secuenciación del gen *CYP21A2* resultaba aparentemente “positiva”, aunque sugestiva de una falta de relación

genotipo/fenotipo. Se detectaban cambios en ambos alelos, materno y paterno (Fig. 4): la variante leve *c.844G>T* (p.Val282Leu) y la alteración severa *c.955C>T* (p.Gln319*), respectivamente. El estudio complementario de dosis génica, necesario para la correcta caracterización del alelo paterno, mostró un patrón indicativo de duplicación del gen funcional. La alteración puntual *c.955C>T* (p.Gln319*) es de tipo severo (codón de parada), pero también puede encontrarse en alelos con duplicación del gen que no asocian la deficiencia 21-OH que, además, no son infrecuentes en la población general⁽⁴⁾. Por tanto, el genotipo *CYP21A2* detectado descartaba que se tratara de una HSC-21OHD clásica. Dado que el resto de déficits ya son extremadamente infrecuentes, consultamos sobre la posible existencia de consanguinidad que nos fue confirmada.

Decidimos analizar *CYP11B1*, segundo gen causante de HSC. Los resultados revelan una alteración de desplazamiento de la fase de lectura no descrita, *c.50_51delins* (p.Ser17*) que origina codón de parada, en homocigosis (Fig. 4). El estudio de los ADNs parentales revela que ambos progenitores son portadores de la alteración. Aunque esta alteración concreta no ha sido descrita, sí se encuentran recogidas en las bases de datos otras alteraciones similares asociadas a 11OHD. Este tipo de cambios dan lugar a proteínas truncadas y son consideradas patogénicas en enfermedades recesivas como la HSC⁽¹⁹⁾. Por tanto, el genotipo *CYP11B1* detectado sí resulta causal del fenotipo de la paciente, confirmando el diagnóstico de HSC-11OHD, lo que llevó a suspender el tratamiento con fludrocortisona.

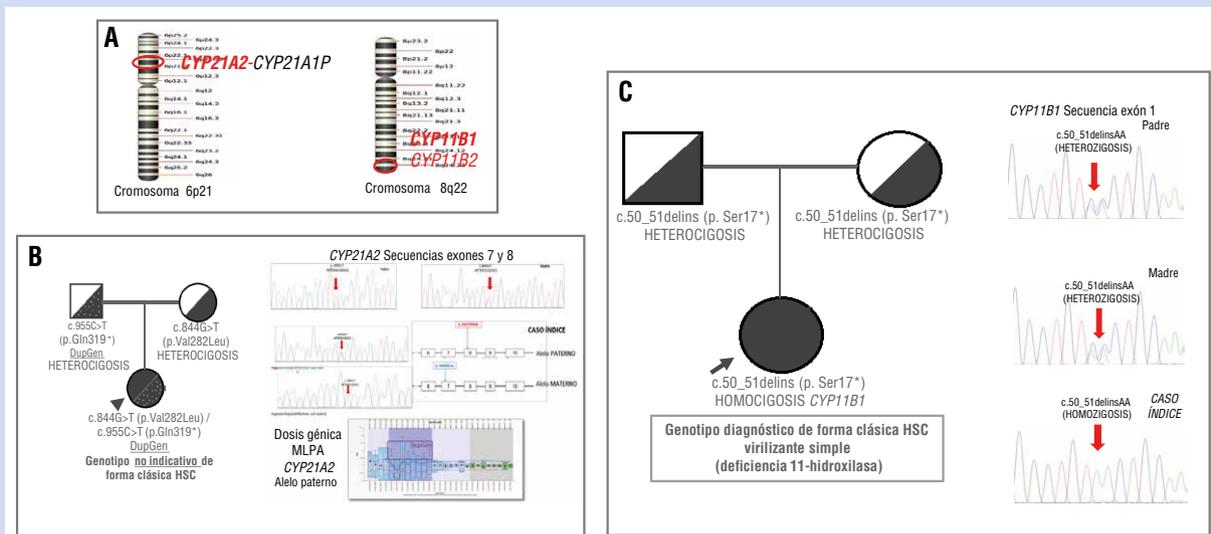


Figura 4. Pedigrís obtenidos tras el estudio molecular de los genes *CYP21A2* y *CYP11B1*. Localización cromosómica de *CYP21A2* y *CYP11B1* (A). Segregación de las alteraciones detectadas en la paciente y progenitores en los genes *CYP21A2* (B) y *CYP11B1* (C). El color negro indica alteraciones graves, negro punteado alteración “aparentemente” grave, y gris, variante frecuente leve. Fuente: Lorente y Ezquieta⁽²²⁾.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Bases genéticas de la hiperplasia suprarrenal congénita

41. Las alteraciones del gen *CYP21A2* dan lugar a la HSC-21OHD, señale la respuesta CORRECTA:
- Solo si se encuentran en homocigosis.
 - Siempre que se encuentren en heterocigosis compuesta.
 - Si provienen del pseudogén.
 - Cuando presentan deleciones o conversiones en un alelo.
 - Pueden encontrarse en homocigosis o heterocigosis compuesta.
42. El asesoramiento genético de la HSC-21OHD, señale la respuesta CORRECTA:
- Es imprescindible cuando se ha documentado alteración grave en uno o ambos alelos.
 - Solo se aplica a los familiares y no hace falta considerar a la población general.
 - Solo se requiere en las formas clásicas.
 - Solo se requiere en las formas no clásicas.
 - Solo es necesario en las parejas infértiles.
43. El déficit de 21 OHD, señale la respuesta CORRECTA:
- Es la deficiencia menos frecuente, representando el 5-8 % de los casos de HSC.
 - Presenta una incidencia de 1 en 1.000 a 2.000 en la mayoría de las poblaciones en todas sus formas clínicas.
 - Tiene su origen en un defecto en el esteroide 21-hidroxilasa, enzima codificada por el gen *CYP11B1*.
 - Su marcador metabólico es la 17-OHP, aunque el genotipado de *CYP21A2* también contribuye como herramienta diagnóstica.
 - Presenta un patrón de herencia autosómico dominante.
44. En referencia al locus de la 21-OHD, señale la respuesta CORRECTA:
- Se trata de una región que muestra una organización sencilla cuyo análisis e interpretación no requiere una experiencia concreta.
 - Existe un alto nivel de homología entre el pseudogén y el gen activo (98 % en sus exones y 96 % en sus intrones).
 - El pseudogén *CYP21A1P* es un gen funcional.
 - El gen funcional y su pseudogén están constituidos por 15 exones.
 - La mayoría de las alteraciones en *CYP21A2* son grandes deleciones y conversiones.
45. En relación con el tratamiento prenatal de la HSC, señale la respuesta CORRECTA:
- Puede plantearse en aquellos casos en los que el feto presenta riesgo 1:4 de padecer la enfermedad clásica grave.
 - Requiere consentimiento informado, sigue siendo considerado experimental y solo debe ser realizado en centros de referencia.
 - Ambos progenitores son portadores de alteraciones severas.
 - Uno de los progenitores presenta la enfermedad y la pareja es portadora.
 - Todas las respuestas son correctas.

Caso clínico

46. Con respecto al caso clínico, ¿cuál fue el RESULTADO del estudio molecular?
- El estudio molecular del gen *CYP21A2* resultó positivo, se detectaron dos alteraciones severas, c.844G>T y c.955C>T, que explica el fenotipo del caso índice.
 - El estudio molecular del gen *CYP21A2*, aunque mostró alteraciones en heterocigosis compuesta, no correspondía con un genotipo de deficiencia clásica 21OHD.
 - El estudio genético del gen *CYP11B1*, reveló una alteración no descrita c.50_51delins (p.Ser17*) que origina codón de parada en ambos alelos (homocigosis), que sí explican el fenotipo clínico.
 - El estudio genético del gen *CYP11B1* resultó negativo, puesto que no se detectaron alteraciones.
 - Las respuestas b y c son correctas.

47. Con respecto al caso clínico, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Ante la sospecha de HSC, se realizó un estudio molecular del gen *CYP21A2*, primer gen causal de la enfermedad en el 95 % de los casos.
- b. El estudio de los ADN_s parentales no aporta información útil en el estudio molecular.
- c. El genotipo *CYP21A2* detectado no puede ser considerado positivo, por lo que se descarta la enfermedad por

completo y no son necesarios más estudios.

- d. El genotipo *CYP11B1* detectado sí puede ser causante del fenotipo de la paciente, confirmando así el diagnóstico de HSC causado por 11OHD.
- e. La respuesta a y d con correctas.

48. Con el caso clínico expuesto, se pone de MANIFIESTO:

- a. El estudio molecular *CYP21A2* debe incluir únicamente las alteraciones puntuales. No son

necesarios estudios complementarios.

- b. Los estudios genotípicos en HSC, dada su alta informatividad y la buena correlación genotipo/fenotipo, permiten no solo confirmar, sino también descartar y clasificar la enfermedad.
- c. El análisis *CYP21A2* es sencillo y no requiere una interpretación experta de los hallazgos moleculares.
- d. Todas son correctas.
- e. Todas son incorrectas.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Semiología dismorfológica de la cabeza y cara

N.V. Ortiz Cabrera

Unidad de Genómica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Resumen

En el diagnóstico de pacientes con síndromes polimalformativos, la exploración física sigue siendo una parte fundamental para la orientación del plan diagnóstico. Es muy importante conocer y utilizar la terminología estandarizada y actualizada de las características normales y anormales de las diferentes regiones anatómicas. En este artículo nos centraremos en la descripción de las alteraciones dismorfológicas más frecuentes de la cabeza y cara, daremos una introducción a la Ontología Fenotípica Humana (HPO) y sus aplicaciones en la práctica clínica.

Abstract

In the diagnostic approach of patients with malformation syndromes, physical examination continues to be a cornerstone piece to focus the diagnostic approach. It is highly relevant to know, and use updated and standardized terminology of normal and abnormal features from different anatomic regions. This article will focus on the description of the most common face and head elements of morphology. We will introduce the Human Phenotype Ontology (HPO) and its application in the clinical practice.

Palabras clave: Fenotipo; Cara; Cabeza.

Key words: Phenotype; Face; Head.

OBJETIVOS

- Recordar los estándares anatómicos normales de la cabeza y cara.
- Describir las malformaciones de la cabeza y cara más frecuentes.
- Familiarizar al lector con la Ontología Fenotípica Humana (HPO) y herramientas *online* para detección de patrones faciales.

Introducción

Las características faciales dependen de la configuración ósea del cráneo y huesos faciales, y de las partes blandas. Existen numerosos síndromes polimalformativos donde la configuración de la cabeza y la cara son lo suficientemente características como para constituir un criterio diagnóstico, por ejemplo: trisomía 21, síndrome de Treacher-Collins, síndrome de Crou-

zon o síndrome de Cornelia de Lange, entre otros. Además, existen dismorfias faciales inespecíficas que pueden presentarse en diferentes síndromes o en la población general (<4 %)⁽¹⁾, por ejemplo: epicantus, clinodactilia 5º dedo, sindactilia cutánea de 2º y 3º dedo de ambos pies.

Actualmente, el diagnóstico de los diferentes síndromes polimalformativos se basa en la anamnesis, explora-

ción física y estudios complementarios, seguido de la selección del estudio genético más apropiado. Si se sospecha un síndrome polimalformativo concreto, se puede realizar un estudio genético específico, aunque es recomendable incluir el estudio de diagnósticos diferenciales; por ejemplo, en pacientes con fenotipo compatible con neurofibromatosis tipo 1, en especial en menores de 5 años, es aconsejable el estudio de los genes relacionados con RASopatías, puesto que el fenotipo del síndrome de Legius o Noonan puede ser solapante.

Si no existe un diagnóstico fenotípico concreto, el primer abordaje suele ser mediante estudios cromosómicos, mediante estudios de arrays CGH,

arrays SNPs, cariotipo, mapeo óptico del genoma y, en segunda instancia, estudios de secuenciación masiva, como: paneles de genes, exoma completo, genoma completo en su abordaje “solo” o “en trío”.

Cuando analizamos los estudios genéticos de secuenciación masiva, es conveniente acotar los genes a analizar. La Ontología Fenotípica Humana⁽²⁾ nos puede ayudar en esa tarea, puesto que los términos de las anomalías fenotípicas se encuentran estandarizados y codificados de manera jerárquica. Estos términos mejor conocidos como términos HPO (de sus siglas en inglés: *Human Phenotype Ontology*)⁽²⁾, se relacionan con diferentes enfermedades y/o genes. En el texto, al nombrar las anomalías fenotípicas, se colocará entre paréntesis el código del término HPO correspondiente con el siguiente formato HP:XXXXXXX.

Existen aplicaciones web que permiten, a usuarios debidamente registrados, la comparación de imágenes fotográficas de pacientes y/o características clínicas en términos HPO, con los registros de bases de datos curadas para la detección de similitudes que permitan ofrecer un diagnóstico diferencial, ejemplos de este tipo de aplicaciones son:

- Face2gene® (<https://www.face2gene.com/>. F2G, FDNA Inc. Boston, MA, USA).
- Dx29® (<https://dx29.ai/>. Foundation 29, Madrid, España).

El uso de estas herramientas no debe sustituir la exploración detallada del paciente. Por tanto, al realizar la exploración física, debemos ser capaces de detectar rasgos cráneo-faciales característicos, que nos pueden ayudar a definir un diagnóstico clínico o una característica fenotípica guía.

Debemos recordar que, para hacer una exploración física de la cabeza y cara el paciente, debemos ser capaces de explorar al paciente de frente y perfil, la posición de la cabeza debe estar de manera tal que el plano de Frankfurt sea paralelo al plano horizontal, la cara debe estar libre de dispositivos y el cabello debe permitir la inspección de los pabellones auriculares⁽³⁾.

Descripción semiológica de las diferentes regiones anatómicas del cráneo y cara

Cráneo

Parte superior de la cabeza comprendida entre huesos parietales, frontal y occipital. En la infancia, estos huesos están separados por las suturas metópica, sagital, coronal derecha e izquierda y lamboidea derecha e izquierda.

El cierre precoz de estas suturas da como resultado la craneosinostosis (HP:0001363) que, dependiendo de la sutura implicada, generará una deformidad craneal característica:

- Escafocefalia (HP:0030799): es la deformidad que se produce por aumento del eje anteroposterior, el índice cefálico⁽⁴⁻⁵⁾ es menor a 76 % (relación de la anchura máxima de la cabeza respecto a su longitud máxima, multiplicada por 100). Es secundaria a la sinostosis de la sutura sagital, que es el tipo de craneosinostosis aislada más frecuente junto con la sinostosis de la sutura metópica⁽⁶⁻⁸⁾.
- Trigonocefalia (HP:0000243): es la deformidad que se produce cuando existe sinostosis de la sutura metópica, donde la porción anterior del cráneo adquiere una forma triangular, cuyo vértice se encuentra en la línea media en el extremo anterior y la base orientada hacia la región occipital. Es la segunda craneosinostosis aislada en frecuencia⁽⁶⁻⁸⁾.
- Braquicefalia (HP:0000248): deformidad que ocurre por la disminución del diámetro antero-posterior del cráneo con índice cefálico mayor a 81 %⁽⁵⁾, que puede ser posicional o secundaria a la sinostosis de las suturas coronales, en cuyo caso es una braquicefalia anterior, o lamboideas que genera braquicefalia posterior. Cuando ocurre la sinostosis unilateral de las suturas coronales o lamboidea, se conoce como plagiocefalia (HP:0001357). La plagiocefalia también puede ocurrir en ausencia de sinostosis, es decir, que puede ser posicional. Es importante definir si la deformidad es posicional o no, puesto que el tratamiento es diferente en ambos casos.

El cráneo, por su tamaño, puede dar lugar a macrocefalia (HP:0000256),

cuando el perímetro cefálico (PC) se encuentra por encima de +2 desviaciones estándar (DE) para la edad, o microcefalia (HP:0000252) cuando se encuentra por debajo de -2 DE para la edad⁽⁸⁾. El tamaño del cráneo debe estar en armonía con el tamaño del cuerpo, por lo que la interpretación del PC debe hacerse en conjunto con el resto de las medidas antropométricas. El valor en DE del PC para la edad no debe ser mayor o menor de 2 DE que el valor en DE de la talla para la edad; si se aleja por exceso, se hablará de macrocefalia relativa (HP:0004482).

Cara

Parte anterior de la cabeza en donde se encuentran las cavidades de la boca, nariz, órbitas y conductos auditivos externos⁽⁸⁾. A continuación, hablaremos de las diferentes partes de la cara, exponiendo sus dismorfias más características.

Frente

Es la región superior de la cara que contiene al músculo frontal, en su límite inferior se encuentran las cejas y la glabella. Puede ser corta (HP:0000350), si existe un adelantamiento de la línea de inserción capilar anterior o en presencia de microcefalia. Puede ser amplia como en el síndrome de Aarskog, y puede ser prominente como en el síndrome de Sotos.

Ojos y región periorbitaria

Los ojos son los órganos de la visión que se ubican dentro de las órbitas formadas por los huesos del cráneo y cara, están rodeados de músculos y tejidos

Tabla 1. Distancia interpupilar en niños hasta los 6 años

– 0 a 11 meses:	40,5 mm DE: 2,44 mm
– 12 a 23 meses:	43 mm DE: 2,13 mm
– 24-35 meses:	47,5 mm DE: 2,44 mm
– 36-47 meses:	49,5 mm DE: 2,18 mm
– 48-71 meses:	51 mm DE: 2,61 mm

Modificada de: Zeise MM, Williams DL. The development of norms of pediatric interpupillary distance. Tesis doctoral. Forest Grove. College of Optometry Pacific University. 1993.

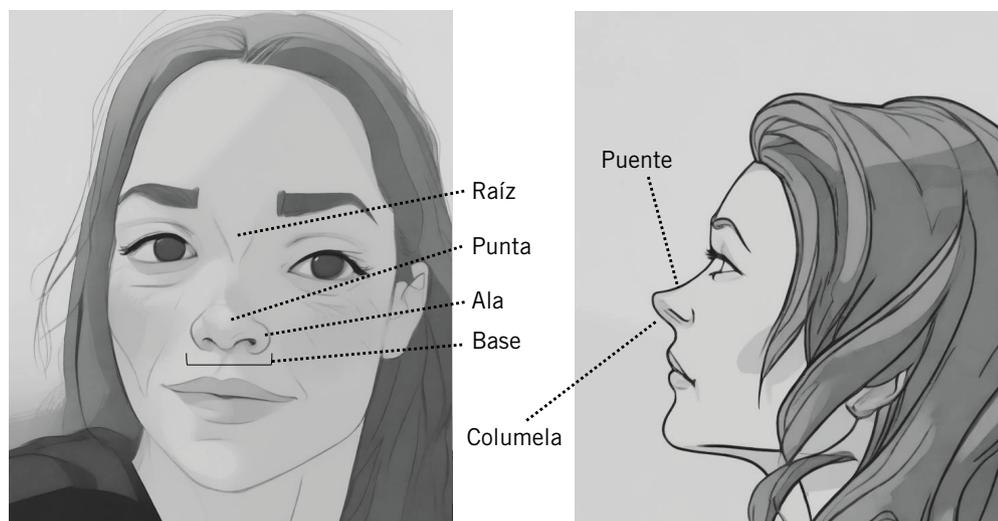


Figura 1. Referencias anatómicas de la nariz.

blandos⁽⁹⁾. En esta sección se incluyen las alteraciones dismorfológicas más comunes de la región periorbitaria.

Los ojos pueden presentar: hipertelorismo (HP:0000316) o hipotelorismo (HP:0000601), según la distancia interpupilar. Cuando esta es mayor a 2 DE, se conoce como hipertelorismo y, cuando es menor a 2 DE, se llama hipotelorismo⁽¹⁰⁾ (Tabla I).

Las fisuras palpebrales pueden ser: pequeñas, lo que se conoce como blefarofimosis (HP:0000581), como ocurre en el síndrome alcohólico fetal o en el síndrome de blefarofimosis, ptosis y *epicanthus inversus*; grandes (HP:0000637), como ocurre en el síndrome de Kabuki; inclinadas hacia arriba (HP:0200006), como en el síndrome de Down; o inclinadas hacia abajo (HP:0000494), como en el síndrome de Noonan.

Las cejas corresponden a las regiones de la cara formadas por pelos cortos en forma de arco, que se ubican en el reborde supraorbitario de cada ojo. El extremo medial suele ser ligeramente más ancho que su extremo distal. Las alteraciones dismorfológicas más frecuentes son: cejas gruesas (HP:0000574); cejas anchas (HP:0011229), cejas rectas (HP:0011228); cejas muy arqueadas (HP:0002553); y sinofridia (HP:0000664), cuando existe unión en la línea media de ambas cejas. Ejemplos de síndromes con alteraciones distintivas de las cejas: síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de KBG y síndrome de Aarskog.

Los párpados son los repliegues de piel y tejido subcutáneo retráctil que ocluyen la parte anterior del globo ocular; los pár-

pados superior e inferior están unidos a través del canto interno en el extremo medial y del canto externo en el extremo lateral. Las alteraciones de los párpados incluyen ptosis (HP:0000508) y pueden presentar ectropión (HP:0000656) o entropión (HP:0000621).

El *epicanthus* (HP:0000286) es un repliegue de piel que nace desde la parte superior del extremo medial del párpado superior, cubre el canto interno y la región inmediatamente lateral. La presencia de *epicanthus* puede dar lugar a la falsa percepción de hipertelorismo o de *telecanthus* (HP:0000506). El *telecanthus* se refiere a que la separación entre los cantos internos mayor a 2 DE.

Existen otras características dismorfológicas de los ojos y región periorbitaria que, por su baja frecuencia, no se abordarán en esta revisión. Se recomienda al lector: *Elements of Morphology: Standard Terminology for the Periorbital Region*⁽⁹⁾.

Nariz y región malar

En la figura 1 se detallan los puntos de referencia más importantes de la nariz.

Las alteraciones dismorfológicas más frecuentes en la nariz son⁽¹¹⁾: puente nasal ancho (HP:0000431), hipoplasia de alas nasales (HP:0000430), narinas antevertidas (HP:0000463), punta nasal bulbosa o prominente (HP:0005274), columela corta (HP:0002000), columela sobresaliente o baja colgante (HP:0009765).

Por ejemplo, existen síndromes polimorfos donde la nariz presenta dismorfias características, como la colu-

mela corta presente en el síndrome de Kabuki o la hipoplasia de narinas en el síndrome de Johanson Blizzard.

Las alteraciones dismorfológicas más relevantes en la región malar son: la hipoplasia malar (HP:0000272), presente en el síndrome de Treacher-Collins, y las diferentes hendiduras que se detallarán en el apartado de labios y boca.

Filtrum (*philtrum*)

Es la depresión vertical que se ubica en la línea media entre la base de la columela y el borde superior del labio superior, a ambos lados está limitado por rebordes verticales de piel llamados pilares⁽¹¹⁾. Las alteraciones de esta región suelen verse acompañadas de alteraciones en los labios, por ejemplo: el filtrum largo suele acompañarse de labio superior fino y viceversa. Puede ser aplanado (HP:0000319), marcado (HP:0002002), largo (HP:0000343) y corto (HP:0000322). Por ejemplo: síndrome alcohólico fetal con filtrum plano y largo.

Labios, boca y dientes

Las alteraciones dismorfológicas más frecuentes de los labios son: labios finos (HP:0000233), gruesos (HP:0012471), evertidos (HP:0012472), y hendiduras labiales (HP:0410030), y hendiduras orales (HP:0000202), que incluyen palatinas (HP:0000175) y hendiduras no centrales del labio (HP:0100335)⁽¹²⁾. Las hendiduras faciales siguen la clasificación anatómica de Tessier⁽¹³⁾. Esta clasificación intenta simplificar la nomenclatura de las diversas hendiduras faciales que usualmente se localizan

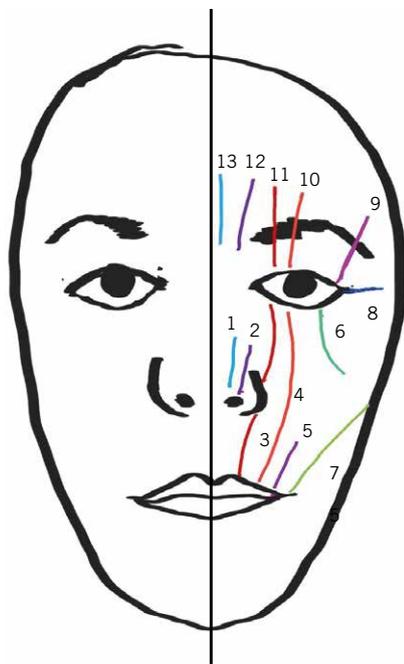


Figura 2. Hendiduras faciales y su posición relativa a tejidos blandos.

alrededor de las órbitas y de la boca, comprometiendo tejidos blandos y óseos. Las hendiduras van numeradas del 0 al 14, siendo el 0 la disrafia craneo-facial de línea media, las hendiduras faciales son las que se encuentran por debajo de la órbita y se van nombrando de paramediana en sentido lateral con los números 1-7, las hendiduras craneales se sitúan por encima de la órbita y se nombran desde lateral hacia paramediano con los números 8-14 (Fig. 2) y las fisuras faciales y craneales pueden estar conectadas.

La boca, según su tamaño, puede ser grande (HP:0000154) o pequeña (HP:0000160).

Las alteraciones de los dientes pueden ser⁽¹²⁾:

- De la forma: dientes cónicos o en clavija (HP:0000698) y borde superior en sierra (HP:0034270).
- Número: oligodoncia (HP:0000677) y dientes supernumerarios (HP:0011069).
- Tamaño: dientes grandes (HP:0001572) o pequeños (HP:0000691).
- Alteración en la composición que causa cambio de coloración y/o fragilidad.

Mentón

El mentón puede ser prominente (HP:0000303), largo (HP:0400000) o hipoplásico o micrognatia (HP:0000347). Cuando está desplazado hacia atrás y es hipoplásico, se conoce con el nombre de microrretrognatia (HP:0000308), esta característica es común en el síndrome Treacher Collins.

Pabellones auriculares

Los pabellones auriculares presentan una anatomía compleja y muy variable⁽¹⁴⁾. Las diferentes partes del pabellón auricular se detallan en la figura 3. Las alteraciones dismorfológicas más frecuentes de los pabellones auriculares son:

- Implantación baja (HP:0000369), cuando el punto de implantación superior del pabellón auricular se

encuentra por debajo de la línea imaginaria que pasa por los dos cantos internos.

- Pabellones auriculares rotados (HP:0000358), aumento del ángulo formado entre la línea perpendicular al plano de Frankfurt y la longitud máxima del pabellón auricular. Este ángulo es aproximadamente 20° (Farkas, 1981, Hall et al., 2007).
- Pabellones en forma de copa (HP:0000378), cuando el antihélix es hipoplásico y los pabellones auriculares se encuentran despegados; por ejemplo: síndrome de Charge.
- *Pits* (hoyuelo) periauriculares (HP:0100277), incluye: pre-, supra- y postauriculares.
- Presencia de apéndices preauriculares (HP:0010609).
- Microtia, cuando la longitud máxima es menor a -2 SD en sus diferentes grados I-III; siendo el grado I la disminución del tamaño del pabellón auricular, pero manteniendo una configuración normal o casi normal, el grado II cuando no son reconocibles algunos elementos del pabellón auricular, y grado III cuando no es posible reconocer ningún elemento del pabellón auricular, usualmente se acompaña de atresia del conducto auditivo externo (HP:0000413)⁽¹⁴⁾.

Conclusión

Con estas pinceladas de dismorfología, se insta al lector a evitar el uso de términos ambiguos, como “facies peculiar o sindrómica”, al enfrentarse a un paciente con características faciales dismórficas; en cambio, le invitamos a que sea capaz de realizar una exploración física exhaustiva, describiendo detalladamente cada una de las estructuras anatómicas e intentando utilizar términos estandarizados para describir las anomalías encontradas, puesto que esto redundará en un mejor diagnóstico fenotípico del paciente y ayudará a orientar el plan diagnóstico.

Bibliografía

1. Merks JHM, van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: Terminology and classification. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 123A: 211-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20249>.

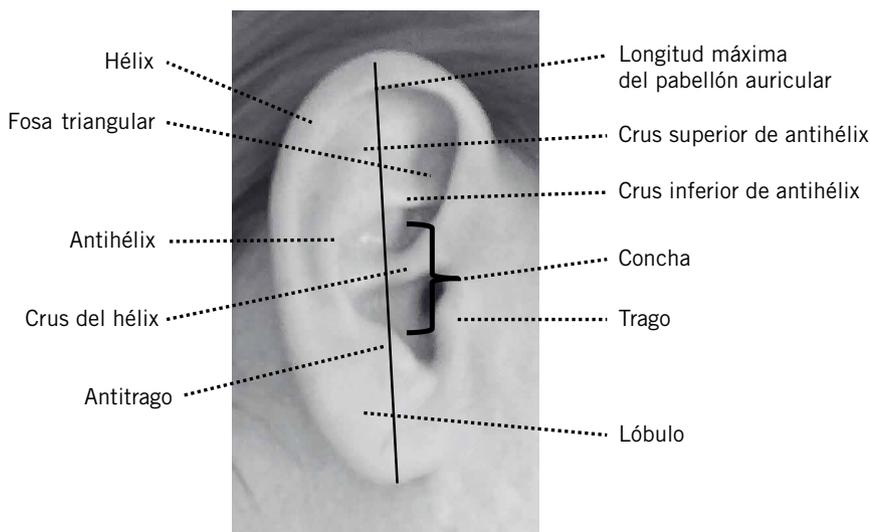


Figura 3. Referencias anatómicas del pabellón auricular.

2. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, Addo-Lartey EB, Anagnostopoulos AV, Anderton J, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52: D1333-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005>.
3. Gripp KW, Slavotinek AM, Allanson JE, Hall JG. Craniofacies. En: *Handbook of Physical Measurements*. New York. Oxford Academic; 2013. p. 86-196.
4. Hutchison BL, Hutchison LA, Thompson JM, Mitchell EA. Plagiocephaly and brachycephaly in the first two years of life: a prospective cohort study. *Pediatrics.* 2004; 114: 970-80.
5. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2009; 4: 21-5. Disponible en: <https://doi.org/10.3171/2009.3.peds08355>.
6. Likus W, Bajor G, Gruszczyńska K, Baron J, Markowski J, Machnikowska-Sokołowska M, et al. Cephalic index in the first three years of life: study of children with normal brain development based on computed tomography. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 502836. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/502836>.
7. Kalantar-Hormozi H, Abbaszadeh-Kasbi A, Sharifi G, Davai NR, Kalantar-Hormozi A. Incidence of Familial Craniosynostosis Among Patients With Nonsyndromic Craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2019; 30: e514-e517. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/scs.00000000000005419>.
8. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughan J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 6-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32612>.
9. Hall BD, Graham JM Jr, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: standard terminology for the periorbital region. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 29-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19125427/>.
10. Zeise MM, Williams DL. The development of norms of pediatric interpupillary distance. Tesis doctoral. Forest Grove. College of Optometry Pacific University. 1993. Disponible en: <https://commons.pacificu.edu/opt/1084>.
11. Hennekam RC, Cormier-Daire V, Hall JG, Méhes K, Patton M, Stevenson RE. Elements of morphology: standard terminology for the nose and philtrum. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 61-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32600>.
12. Carey JC, Cohen MM Jr, Curry CJ, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth, and oral region. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 77-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32602>.
13. Tessier P. Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg.* 1976; 4: 69-92. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0301-0503\(76\)80013-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0503(76)80013-6).
14. Hunter A, Frias J, Gillessen-Kaesbach G, Hughes H, Jones K, Wilson L. Elements of morphology: Standard terminology for the ear. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 40-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32599>.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



El Rincón del Residente



caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Coordinadores: S. Criado Camargo*, J.A. Soler Simón**,
L. García Espinosa*, M. García Boyano*
*Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.
**Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Encontrando lo que no esperas

J. Izquierdo Frechilla*, M. García de Oteyza**

*Residente de Pediatría. **Adjunta de Pediatría – Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

Presentamos un paciente de 10 años que acude a Urgencias por vómitos sin datos de deshidratación. En la exploración física destacaba una masa mal delimitada en hipocondrio izquierdo que alcanzaba línea media abdominal. Se decidió realizar las pruebas complementarias que nos llevarían al diagnóstico.

Abstract

We present the case of a 10-year-old patient who came to the Emergency Room with vomiting without signs of dehydration. Physical examination revealed a poorly defined mass in the left upper quadrant that reached the abdominal midline. The complementary tests that lead to the diagnosis are presented.

Caso clínico

Se presenta un paciente varón de 10 años y 10 meses que es traído al Servicio de Urgencias por vómitos alimentarios de 24 horas de evolución, asociados a febrícula y odinofagia. No refiere dolor abdominal ni diarrea. Como antecedentes de interés, refería una amigdalectomía hace 2 días y un síndrome nefrótico corticodependiente por enfermedad de cambios mínimos sin tratamiento en la actualidad y en remisión.

El triángulo de evaluación pediátrica es estable, con constantes en rango de la normalidad y sin signos de deshidratación. En la exploración abdominal se detecta una masa de consistencia blanda mal definida en hipocondrio izquierdo que alcanza línea media abdominal. Se solicita una analítica de sangre y una tira de orina.

1. ¿Qué otra(s) prueba(s) complementaria(s) solicitaría como primera opción para obtener datos morfológicos de la masa a nivel de Urgencias?
 - a. Ecografía abdominal.
 - b. Resonancia magnética.
 - c. TAC abdominal.
 - d. PET-TAC.
 - e. a y c.
2. ¿Qué dato analítico no solicitaría para facilitar el diagnóstico diferencial rápido en Urgencias?
 - a. Marcadores tumorales.
 - b. Fórmula leucocitaria manual.
 - c. Perfil hepático completo.
 - d. Marcadores de función renal.
 - e. No solicitaría ninguna de las anteriores.
3. ¿Qué otros datos de la historia clínica se podrían ampliar para orientar un posible diagnóstico?
 - a. Averiguar si el paciente ha perdido peso en los últimos meses.
 - b. Buscar, si en pruebas de imagen previas, se habían objetivado lesiones a nivel de hipocondrio izquierdo.
 - c. Antecedentes de patología tumoral.
 - d. Antecedentes de patología portal.
 - e. Todas las anteriores.
4. ¿Cuál de los siguientes diagnósticos es menos probable que forme parte de un posible diagnóstico a descartar?
 - a. Tumor maligno hematológico con afectación de bazo.
 - b. Quiste hidatídico esplénico.
 - c. Quiste congénito simple esplénico.
 - d. Displasia renal multiquistica.
 - e. Tumor sólido benigno esplénico (adenoma, hamartoma, lipoma).

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: a. Ecografía abdominal.

Comentario

La ecografía abdominal es una prueba rápida y sencilla que podríamos realizar a pie de cama en la urgencia. Tanto el TAC como la resonancia y el PET-TAC son pruebas más complejas que aportan más información anatómica y, a veces, funcional, de la lesión, pero que requieren más tiempo y, muchas veces, preparación del paciente con canalización de vías venosas para introducir contrastes o, incluso, anestesia. Además, en el caso del PET-TAC, no es posible solicitarlo desde los Servicios de Urgencias.

Pregunta 2. Respuesta correcta: a. Marcadores tumorales.

Comentario

En los Servicios de Urgencias, lo principal no es llegar a un diagnóstico concreto, sino descartar patología que pueda poner en peligro la vida del paciente. La fórmula leucocitaria manual, el perfil hepático y el perfil renal forman parte de estos parámetros que se solicitan para decidir la necesidad de una actuación urgente. Los marcadores tumorales formarían parte de los parámetros que solicitaremos para llegar a un diagnóstico concreto y plantear un tratamiento dirigido a la patología. Por ello, estos últimos aunque se pueden solicitar, no estarían indicados en la primera atención en Urgencias.

Pregunta 3. Respuesta correcta: e. Todas las anteriores.

Comentario

Se deben buscar datos a favor y en contra de patología grave en la historia clínica que nos ayuden a orientar el caso. La pérdida de peso forma parte de los síntomas constitucionales, por lo que no se nos debe olvidar preguntar por ella. Los antecedentes de patología tumoral podrían indicar una recidiva o metástasis del tumor. La patología portal previa

podría explicar una esplenomegalia por hipertensión portal. Si en pruebas de imagen previas o en historias previas se había descrito la lesión, podría indicar que la masa tiene crecimiento lento, por lo que sería un dato en contra de patología maligna.

Pregunta 4. Respuesta correcta: d. Displasia renal multiquistica.

Comentario

La displasia renal multiquistica es una patología que debuta en el periodo neonatal o en el lactante. En estos casos se palpa una masa abdominal lobulada correspondiente a los riñones. En nuestro caso, esta patología parecía poco probable por la edad y porque en pruebas de imagen previas no se describían alteraciones estructurales renales. El resto de patologías expuestas, aunque poco frecuentes, son más probables, porque pueden depender del bazo, provocando una esplenomegalia lisa y aparecen generalmente en la segunda década de la vida.

Evolución

Se reinterroga al paciente y refiere no haber perdido peso en los últimos meses, pero baja ingesta por saciedad precoz. Como antecedentes personales, no refiere más patología y, como antecedentes familiares oncológicos de interés, únicamente destaca la tía materna con leucemia en edad temprana.

En la analítica se solicita hemograma, bioquímica completa, perfil hepático, renal y fórmula manual, con resultado normal. La tira de orina demuestra dos cruces de proteínas con densidad de 1.030 y el sistemático 0,3 g/L de proteínas, similar a los controles previos.

Se solicita una ecografía abdominal en la que se objetiva una esplenomegalia a expensas de una lesión quística de 10,8 x 10,4 x 13,4 cm, con algunos septos finos, que condicionan efecto masa con desplazamiento caudal del riñón izquierdo y a la derecha de la cámara gástrica (Fig. 1). Tras estos hallazgos, se revisan pruebas de imagen anteriores, donde se describía en una ecografía abdominal de hace 6 años,

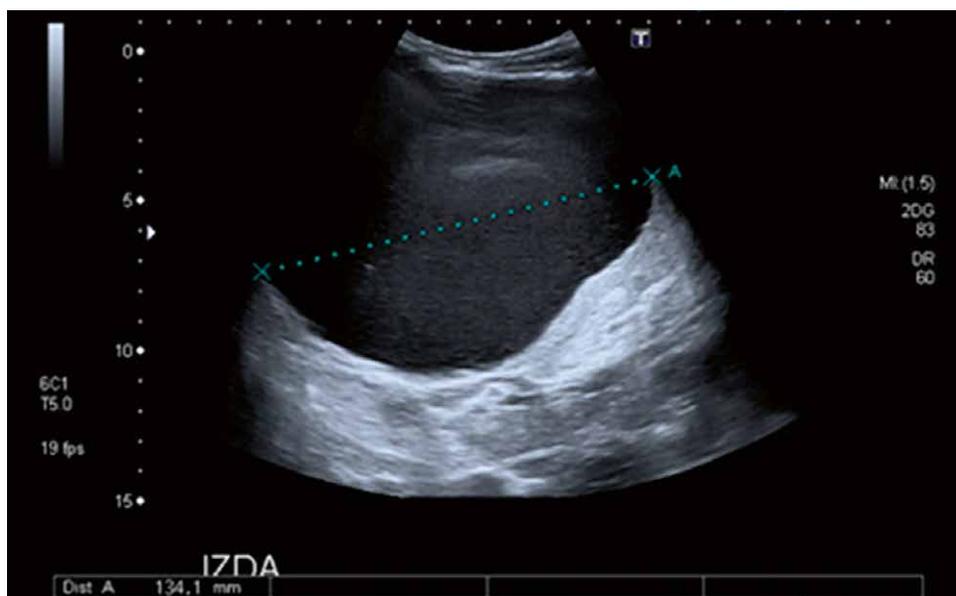


Figura 1. Ecografía abdominal de bazo. Se observa lesión quística de 134,1 mm.

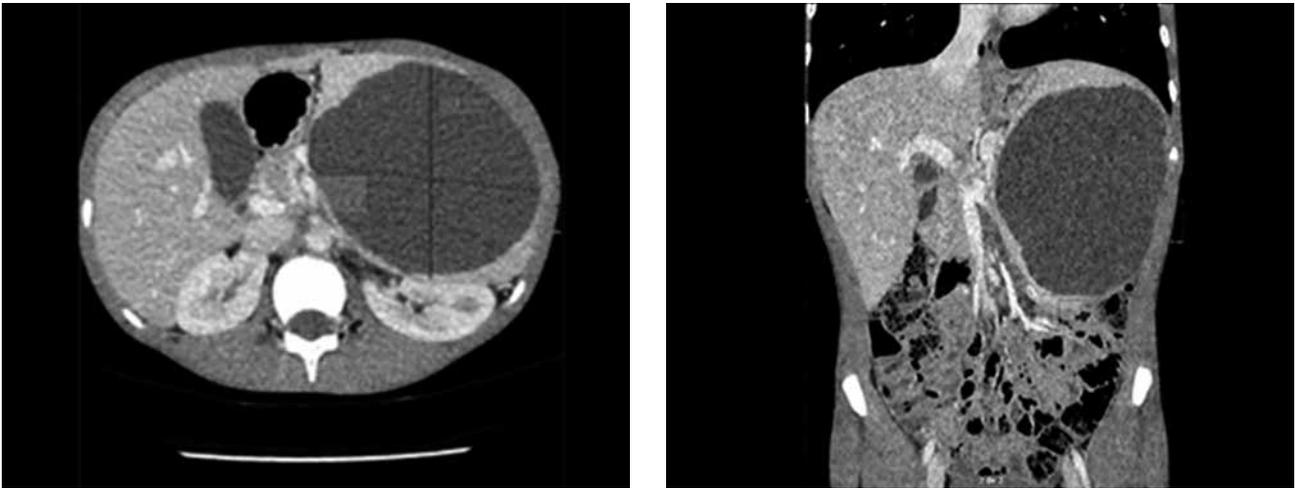


Figura 2. TC abdominal. Cortes axial (izquierda) y coronal (derecha), que demuestran la lesión esplénica dependiente de bazo.

una lesión quística de 2 x 2 cm a nivel del bazo, por lo que se considera probable lesión de crecimiento lento.

Se decide ingreso por intolerancia digestiva, donde se realiza TAC abdominal en el que se confirma la presencia de una lesión quística esplénica de 10,4 x 11,3 x 13,6 cm de localización excéntrica. Presenta morfología esférica y cierta lobulación, con parénquima esplénico circundante normal. En su interior se describe un contenido homogéneo, sin septos ni estructuras sólidas, considerando poco probable el diagnóstico de quiste hidatídico (Fig. 2). Tras ello, se programa una esplenectomía total, ya que el parénquima sano salvable previsto era muy pequeño. Durante la cirugía, se obtienen muestras para citología, que resulta negativa para células malignas y la pieza se manda a analizar al servicio de anatomía patológica. En la pieza macroscópica se observa una distribución adecuada de los linfocitos B y T, sin objetivar proliferación vascular ni positividad frente a virus de Epstein-Barr. La pared de la lesión quística se describe como: áreas de esclerosis con revestimiento epitelial de una única capa compuesta por células cuboidales, con un índice de proliferación celular medido con Ki67 menor del 1%. Con estos datos, finalmente, se clasifica de quiste mesotelial.

Discusión

Los quistes esplénicos son una enfermedad rara, con una incidencia de 0,07-0,3 %⁽¹⁾. Se diferencian entre primarios, debidos a infecciones o proliferación del parénquima; o secundarios, inducidos tras traumatismos^(1,2). Se pueden clasificar también según su origen y la clasificación más utilizada es la de Morgenstern, que los divide en: congénitos, neoplásicos, traumáticos, necróticos o degenerativos⁽³⁾. Los quistes no parasitarios benignos representan menos del 10 % de las tumoraciones benignas esplénicas⁽⁴⁾. Un quiste gigante epitelial se define por un diámetro mayor de 15 cm⁽⁵⁾. Suelen ser únicos y estar delimitados por epitelio o mesotelio⁽³⁾. Nuestro paciente presenta una lesión con un diámetro máximo de 13,4, con lo que no cumple criterios de quiste esplénico gigante todavía, pero dado el crecimiento de la lesión, se decide clasificar como tal.

Los quistes esplénicos, en general, suelen ser asintomáticos hasta que presentan un aumento de tamaño importante, provocando efecto masa o complicaciones, como rotura, infección o sangrado intralesional⁽¹⁾. Cuando dan síntomas, suelen ser inespecíficos, como náuseas, vómitos, sensación de saciedad, dolor abdominal difuso, tos persistente, disnea, hipertensión por compresión del riñón o secuestro esplénico, entre otros^(1,3,4). En el caso de nuestro paciente, el quiste parecía ser un hallazgo incidental que no se relacionó con los vómitos, porque los vómitos presentaban una evolución corta y, en meses previos en su domicilio, no había presentado otros episodios de vómitos. Frecuentemente, se diagnostican en las primeras dos décadas de la vida y, en general, suele tratarse de hallazgos incidentales de pruebas de imagen realizadas por otro motivo. También, se podrían diagnosticar mediante la exploración física, si son mayores de 5 cm y provocan esplenomegalia⁽³⁾, como ocurre en el caso que nos ocupa. La ecografía puede usarse en primera instancia para el diagnóstico inicial en la urgencia, pero para definir la extensión, localización y probable naturaleza de la lesión, se debe realizar un TAC o una Resonancia Magnética⁽³⁾. El diagnóstico definitivo será anatomopatológico⁽⁴⁾, realizando test histopatológicos e inmunohistoquímicos para completar el diagnóstico diferencial⁽²⁾.

El tratamiento suele ser: observación, si el quiste es menor de 5 cm, y cirugía si es mayor^(1,3,6). Según el tamaño, se puede plantear esplenectomía total o parcial, quistectomía o aspiración con esclerosis^(3,6), aunque esta última técnica se ha relacionado con un mayor índice de recidivas⁽⁴⁾.

Tras la esplenectomía total, los pacientes y sus familias deben saber que, desde ese momento, presentan un mayor riesgo de presentar infecciones y que, por lo tanto, deben aplicarse medidas para minimizarlo⁽⁷⁾. Una de las principales medidas es la vacunación frente a bacterias encapsuladas, que son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*⁽⁸⁾. En el caso del neumococo, la vacuna 23-valente (VNP23) está indicada en mayores de 2 años, con pauta completa anterior con vacuna conjugada (VNC13 o VNC15), con 1 o 2 dosis según el riesgo⁽⁸⁾. El intervalo mínimo respecto de la última dosis de VNC será

de 8 semanas. Cuando VNC20 esté disponible, esta sustituirá la dosis de VNP23 en vacunados con VNC13 o VNC15. En caso de pauta completa con VNC20 (primovacunación y refuerzo), no hará falta administrar VNP23⁽⁸⁾. En cuanto al meningococo, se recomienda primovacunación con los serotipos A, C, Y, W135 a cualquier edad, con 2 dosis separadas por, al menos, dos meses. Se recomienda administrar una dosis de refuerzo en menores de 7 años de edad cada 3 años, y cada 5 años en los mayores de esta edad⁽⁸⁾. La vacunación frente al meningococo B se realizará en los mayores de 1 año y, posteriormente, recibirán una dosis de MenB al año de terminar la inmunización primaria y luego cada 5 años. En caso de brote de meningitis por serogrupo B, los pacientes con factores de riesgo deben recibir una dosis de refuerzo si ha transcurrido, al menos, un año desde la finalización de la serie primaria de la vacunación. Además, se recomienda la vacunación anual frente a la gripe⁽⁸⁾.

Se recomienda la administración de profilaxis antibiótica con amoxicilina, con el objetivo de reducir el riesgo de infecciones graves⁽⁷⁾. Se debe instruir a la familia que, ante cualquier signo de infección, sobre todo si se acompañan de fiebre, deben ser valorados, para abordar de manera precoz la posibilidad de infección invasiva⁽⁷⁾.

Palabras clave

Urgencias médicas; Esplenomegalia; Vómitos; Ultrasonografía.

Medical emergency; Splenomegaly; Vomiting; Ultrasonography.

Bibliografía

1. Lukman K, Sulthana BAAS, Budiman D, Nugraha P. Giant splenic cyst: a case series of rare and challenging cases from the last 22 years. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2023; 106: 108263. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108263>.
2. Termos S, Othman F, Aljewaied A, Alkhalil A, Alhunaiddi M, Parayil SM, et al. Symptomatic giant primary nonparasitic splenic cyst treated with laparoscopic decapsulation: a case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e927893-1-e927893-7. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/2FAJCR.927893>.
3. Torres BM, García MM, Anta MZ, Muñoz-Najar AJG, Dova JCT. Quiste esplénico gigante en una adolescente: caso clínico. *Rev. chil. pediatr*. 2017; 88: 388-92. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0370-41062017000300012>.
4. Cordobès J, Molina FX, Álvarez-Segurado C, Pagán A, Salinas R, García-Sanz M, et al. Quiste epidermoide esplénico gigante. *Cirugía Española*. 2005; 78: 55-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0009-739x\(05\)70886-1](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(05)70886-1).
5. Soo WT, Lau KS, Yong SG, Soon K. Giant Epithelial Nonparasitic splenic cyst a pre-operative diagnosis dilemma: a case report. *PubMed. Med J Malaysia*. 2021; 76: 597-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305129>.
6. Coulier B, Pierard F, Gielen I. (2020). Giant splenic epithelial congenital cyst. *Diagn Interv Imaging*. 2020; 101: 57-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.05.002>.
7. Pasternack M. Prevention of infection in patients with impaired splenic function. *UpToDate*. 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infection-in-patients-with-impaired-splenic-function>.
8. Portal oficial de la Asociación Española de Pediatría sobre vacunas e inmunizaciones. Calendario de inmunizaciones de la AEP 2024. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-aep-2024#riesgo>.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Viviendo el futuro de la pediatría... hoy

El objetivo de este nuevo apartado es realizar entrevistas a servicios, secciones, grupos de trabajo, responsables, etc., que lleven a cabo proyectos novedosos para mejorar la asistencia y humanización de la atención pediátrica, cómo se han desarrollado y cómo se puede acceder a ellos o implantarlos en otros Centros de AP u hospitales.

Innovador proyecto en Oncología Pediátrica: ejercicio físico para acelerar la curación de niños con cáncer

Realiza la entrevista el Dr. Miguel García Boyano

La Aceleradora Unoentrecienmil, una innovadora iniciativa de la Fundación Unoentrecienmil, busca acelerar la curación de niños con cáncer a través del ejercicio físico. Este proyecto, lanzado en el Hospital Universitario La Paz en Madrid, es la primera unidad de terapia no farmacológica implantada en España que combina el ejercicio físico de precisión de los niños enfermos de cáncer con la investigación y apoyada con el uso de una aplicación tecnológica.

En la Aceleradora, los pacientes entrenan al menos tres veces por semana, en sesiones de entre 20 y 60 minutos, tanto en la zona de ejercicio de la Aceleradora, en la habitación u *online*, según su estado, necesidades y preferencias. Cada entrenamiento se divide en tres fases: un calentamiento inicial para la activación muscular y la movilidad; una parte principal enfocada en la fuerza y la capacidad cardiorrespiratoria; y una vuelta a la calma con ejercicios de baja intensidad, relajación y estiramientos. Las sesiones son divertidas y el juego adquiere especial relevancia. El programa de ejercicio físico está destinado a todos los pacientes con cáncer de entre 4 y 18 años. La aplicación digital apoya el desarrollo de la intervención, así como la recogida y el análisis de datos, para detectar fortalezas y debilidades de la intervención aplicada, y promover también la generación y la adherencia de los niños y adolescentes con cáncer a un estilo de vida activo y saludable.

El equipo detrás de esta unidad compartió detalles sobre su origen, desarrollo, objetivos y el impacto positivo que ha tenido en la salud y el bienestar de los 64 niños que han pasado por la Aceleradora hasta ahora. Esta se posiciona como un modelo replicable y escalable, más que interesante para cualquier hospital con Oncología Pediátrica.

Pregunta: ¿Cuándo y cómo nació la iniciativa/proyecto/plan/servicio? ¿Cuál fue vuestra motivación inicial?

Respuesta: La Aceleradora Unoentrecienmil nació en el Hospital Universitario La Paz en Madrid, a partir de los resultados de un estudio científico impulsado por la Fundación Unoentrecienmil en 2018. Este estudio demostró que la práctica de deporte en niños con cáncer acelera su curación y aporta múltiples beneficios a su salud.

La motivación inicial fue la búsqueda constante de la Fundación por encontrar las investigaciones más prometedoras para la curación plena de la leucemia infantil y la observación de que, aunque existían iniciativas de ejercicio físico y oncología en adultos, no había nada similar para niños.

Pregunta: ¿Siguió algún modelo para su creación y desarrollo?

Respuesta: Sí, la Aceleradora Unoentrecienmil se basa en los resultados de un proyecto de investigación científica liderado por el Grupo de Investigación en Actividad Física y Salud (Paherg) en 2018 (*Exercise training in childhood cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, PMID 30218787). Este proyecto tenía como objetivo determinar los efectos de un programa de ejercicio físico sobre la respuesta fisiológica, inmune y tumoral en pacientes pediátricos con cáncer.

El espacio físico se divide en tres zonas. En la zona de activación se desarrolla el calentamiento previo a la sesión principal, promoviendo la activación muscular y la interacción social a través de juegos y actividades deportivas. En la zona de ejercicio dirigido, equipada con máquinas de gimnasio adaptadas, se desarrollan los programas de ejercicio personalizados. Finalmente, la zona de laboratorio está equipada con maquinaria que sirve para evaluar el estado cardiovascular y recolectar datos para su análisis.

Pregunta: ¿Qué busca completar/conseguir en la atención al paciente pediátrico?

Respuesta: Busca mejorar la salud física y anímica de los niños con cáncer mediante la implementación de un pro-



grama de ejercicio físico de precisión. Los objetivos específicos incluyen: reducir el tiempo de hospitalización, mejorar la fuerza muscular, la capacidad funcional y cardiorrespiratoria, favorecer la respuesta inmune, atenuar los efectos secundarios de los tratamientos químicos y aumentar la autoestima y calidad de vida de los pacientes.

Pregunta: ¿Por qué lo considerarías necesario?

Respuesta: Es necesario porque, a pesar de los avances en Oncología Pediátrica, aún hay una falta de iniciativas que combinen el ejercicio físico con el tratamiento del cáncer en niños. Este proyecto ofrece una terapia complementaria que ha demostrado tener múltiples beneficios clínicos y emocionales para los pacientes, mejorando significativamente su bienestar y su respuesta al tratamiento.

Pregunta: ¿En qué tipo de hospitales del ámbito nacional/comunitario sería recomendable/oportuno que existiera?

Respuesta: Sería recomendable que existiera en cualquier hospital con una unidad de Oncología Pediátrica. Actualmente, de los 49 hospitales en España con Oncología Pediátrica, solo 8 tienen algún espacio dedicado al ejercicio, y solo 6 aplican terapias. Ninguno de ellos integra una plataforma digital que alimenta de manera permanente un proyecto de investigación. La Aceleradora Unoentrecienmil puede replicarse en cualquier hospital gracias a su aplicación digital y diseño flexible.

Pregunta: ¿Qué se necesita para iniciar el proyecto? ¿Y para su continuación posterior?

Respuesta: Aunque contar con un espacio físico es un valor añadido, no es determinante; ya que, en la Aceleradora, los pacientes pueden realizar ejercicios en la habitación u otras estancias si es necesario. La aplicación digital, desarrollada por Innuba, es crucial para el desarrollo de la intervención;

esta apoya la recogida y análisis de datos, gestionando la información de los científicos y conectando con los niños y sus familias. Finalmente, la Aceleradora integra un proyecto de investigación que utiliza los datos recogidos para evaluar y mejorar continuamente la intervención. La contratación de personal especializado y un equipo de trabajo multidisciplinar son, evidentemente, esenciales.

Para financiar la creación y sostenimiento de este programa, los recursos económicos son aportados por la Fundación Unoentrecienmil. Es importante considerar las actividades de recaudación y el apoyo financiero recibido a través de la misma.

Pregunta: ¿Es posible llevar a cabo una rotación con vosotros/as?

Respuesta: Lamentablemente, no es posible realizar una rotación en la Aceleradora. El personal requiere mucho trabajo interno con el hospital y, de momento, no lo contemplamos.

Pregunta: Si pudierais volver al principio, ¿haríais algo de otra forma?

Respuesta: Lo haríamos antes. Son increíbles las cosas que nos dicen las familias. Cómo les cambia la vida durante los larguísimos ingresos de sus hijos. Lo único que cambiaría es eso: el tiempo que tardamos en darnos cuenta de esta necesidad y lo maravilloso que es para los niños. Tenemos que darles esta oportunidad de mejorar de forma saludable y que vuelvan a sus vidas con la máxima calidad de vida posible.

Pregunta: En una palabra, ¿cómo os definiríais?

Respuesta: Movimiento. Somos el movimiento de personas que va a encontrar la cura de la leucemia infantil y vamos a cambiar el mundo así, como movimiento, entre todos.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Terapia cinematográfica en la infancia y adolescencia

Pediatría Integral inicia esta nueva sección para poner en relación la ciencia (pediátrica) con el arte (cinematográfico), y hacer del séptimo arte un instrumento más para cimentar la arteterapia en nuestro día a día. El objetivo, es prescribir películas de cine que todo pediatra pudiera ver para mejorar en ciencia y conciencia en nuestra práctica clínica habitual, tanto en temas médicos como sociales. Prescribir películas argumentales bajo la observación narrativa para extraer todas las emociones y reflexiones posibles. Para ser mejores médicos pediatras. Y, quizás, por qué no, para ser mejores personas.

Prescribir películas para entender el síndrome de Down

J. González de Dios

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Alicante.
Autor del proyecto "Cine y Pediatría"



El síndrome de Down hoy

El síndrome de Down (SD) es una alteración genética causada por la presencia de un cromosoma extra en las células del ser humano. Y es así que si habitualmente tenemos dos copias de todos los cromosomas (46, distribuidos en 23 pares), las personas con SD tienen tres copias del cromosoma 21; y es por esto que se le conoce también como trisomía 21. De hecho, el 95 % de los casos son causados por una trisomía 21 (forma no familiar por la no-disyunción de los cromosomas del óvulo o espermatozoide); mientras que en el 3-4 % aparece como resultado de una translocación del cromosoma 21 con otro cromosoma acrocéntrico, generalmente el 14, y en el 1-3 % restante debido a mosaicismo. Se produce de forma espontánea, sin que exista una causa aparente sobre la que se pueda actuar para impedirlo. Y aparece en todas las etnias, en todos los países, con una incidencia de una por cada 600-700 concepciones en el mundo. Únicamente se ha demostrado un factor de riesgo, la edad materna (especialmente cuando la madre supera los 35 años) y, de manera muy excepcional, en un 1 % de los casos, se produce por herencia de los progenitores.

El SD no es una enfermedad, tampoco existen grados de síndrome de Down, aunque el efecto que la presencia de esta alteración produce en cada persona es muy variable. Sí muestran algunas características comunes, pero cada individuo es singular, con una apariencia, personalidad y habilidades únicas. Y así es que los niños y niñas con SD tendrán muchos rasgos físicos propios de su familia, además de los característicos de

las personas con la trisomía 21 y algún grado de discapacidad intelectual. Pero su personalidad, aficiones, ilusiones y proyectos serán los que verdaderamente les definan como personas y su discapacidad (o capacidades diferentes) será solo una característica más de su persona.

El SD siempre se describe como la principal causa de discapacidad intelectual congénita y la alteración genética humana más común, de ahí que se disponga de tanta información científica y también de tanta divulgación para estas personas y sus familias. Pero vale la pena destacar la guía editada por Down España y que lleva el mismo título de este apartado, "El síndrome de Down hoy. Dirigido a familias y profesionales"⁽¹⁾, así como el Programa de actividades preventivas en niños con síndrome de Down de la AEPAP (Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria)⁽²⁾ o algún otro Protocolo de seguimiento propuesto desde la SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria)⁽³⁾.

Cabe recordar que el SD es el defecto congénito cuya frecuencia al nacimiento ha experimentado un descenso más acusado; y ello es debido a que existen planes de diagnóstico prenatal específicamente dirigidos a la detección del SD (especialmente enfocados a los grupos de mayor riesgo, es decir, a las madres de mayor edad). Y España es uno de los países donde menos niños y niñas con SD nacen en el mundo, lo cual merece una reflexión. Y más teniendo en cuenta que la calidad y la esperanza de vida de estos niños y niñas han cambiado radicalmente en las dos últimas décadas, alcanzándose mejor estado de salud, mayor grado de autonomía personal e integración

en la comunidad. Sobre ello profundiza con mucho sentido y sensibilidad la guía editada por Down España⁽¹⁾.

Porque, sin duda, el mayor conocimiento de los riesgos y problemas asociados al SD permite conocer qué alteraciones pueden aparecer y en qué momentos de la vida del individuo, siendo posible añadir a las recomendaciones generales de control de salud para la población infantil en general, un grupo de actividades preventivas y exploraciones que permitan corregir, aliviar o evitar sus problemas de salud. Los principales problemas de salud que se describen en el SD son^(2,3): hipotonía (100 %), retraso de crecimiento (100 %), retraso mental de diferente grado (97 %), cardiopatía congénita de diversa índole (40-62 %), alteraciones de la audición de distinto grado (50 %), problemas oculares, principalmente errores de refracción (50 %), alteraciones tiroideas, bien formas clínicas o subclínicas (45 %), alteraciones dentales, como caries o malposición (40 %), apnea obstructiva del sueño (40 %), entre otros. Y para ello hay guías de seguimiento bien establecidas en puntos concretos de sus visitas médicas, donde será clave la atención temprana.

Porque para que cada niño o niña con SD tenga una vida plena y llena de posibilidades podemos ayudarle desde la familia, la sanidad, la educación y la sociedad. Nuestro afecto y dedicación va a hacer posible que descubra el mundo que le rodea y que desarrolle todas sus capacidades, pero además en nuestro entorno existen recursos que ayudarán a toda la familia. Y uno de los grandes avances en la vida de las personas con SD es su creciente autonomía, que se traduce en el ejercicio de las habilidades sociales, iniciado ya tempranamente (higiene, alimentación, juego y entretenimiento, etc.), y reforzado en la adolescencia, juventud y adultez a través de las relaciones sociales cultivadas en la familia, vecindario, escuela y entorno laboral.

Y concluyo con la reflexión del informe de Down España: *“En resumen, la vida hoy de las personas con síndrome de Down puede conseguir niveles de plenitud semejantes a los de cualquier persona, siempre aceptando los retos y dificultades que implica un síndrome con un impacto tan complejo como es el de trisomía 21. Los avances han sido grandes en pocas décadas y las expectativas futuras siguen siendo de mejora y de aumento de su potencial. Las personas con síndrome de Down aportan valor a la sociedad y en rigor, solo una visión eugenésica podría justificar en este momento mantener la idea de que sus vidas no tienen sentido o estén ausentes de una plena dignidad humana, con todo lo que ello conlleva”*.

La vida no va de cromosomas, nos recuerda el séptimo arte

Creo que la reflexión final del apartado anterior que nos regala Down España es suficientemente importante como para enlazar con los mensajes que cada 21 de marzo recibimos del Día Mundial del síndrome de Down. Un día para reflexionar todos juntos de que la vida no va de cromosomas, que la vida va de amor, de comprensión, de felicidad, de integración. Porque la vida va de calidad (de vida y de integración) y no de cantidad (de cromosomas). Y lo recordamos cada año, pero conviene hacerlo cada día. Porque en un mundo repleto de derechos y

deberes para proteger al ecosistema, a la naturaleza y la vida animal... en un mundo global y más concienciado con la vida, no debiéramos pasar por alto que conceder el derecho a nacer a las personas con SD es un debate y una reflexión muy necesaria. Y a partir de ahí, potenciar sus capacidades y su dignidad. Eso sí que sería un mundo “de cine” y un mundo coherente.

Pero mientras ese momento llega, cada uno debe aportar su grano de arena. Y el séptimo arte también lo ha hecho con sus historias y sus protagonistas alrededor del SD. Y hoy, como es habitual en esta sección de Terapia cinematográfica, os proponemos un viaje por 7 películas argumentales. De cada película ofreceremos una breve ficha de la película y nuestro protagonista, destacaremos las emociones y reflexiones que podremos extraer, y extraeremos algunas frases “de cine” para el recuerdo que se derivarían de “prescribir” esa película. Estas películas son, por orden cronológico de estreno:

- *El octavo día (Le huitième jour, Jaco Van Dormael, 1996)*⁽⁴⁾, para admitir la importancia de ver las capacidades de las personas más allá de nuestro séptimo día.
- *León y Olvido (Xavier Bermúdez, 2004)*⁽⁵⁾, para concienciarnos de que la vida no va de cromosomas.
- *Anita (Marcos Carnevale, 2009)*⁽⁶⁾, para darnos cuenta lo que supone romper la dulce cotidianidad para las personas con síndrome de Down.
- *Colegas (Marcelo Galvão, 2012)*⁽⁷⁾, para ver en cada uno de ellos a seres humanos “de cine” con deseos por cumplir.
- *Ghadi (Amin Dora, 2013)*⁽⁸⁾, para entender que los hijos con síndrome de Down son verdaderos ángeles en muchas familias.
- *La historia de Jan (Bernardo Moll Otto, 2016)*⁽⁹⁾, para respetar el valor de cada vida... incluso el de las vidas que van a ser tan importantes.
- *Mi hermano persigue dinosaurios (Mio fratello rincorre i dinosauri, Stefano Cipani, 2019)*⁽¹⁰⁾, para percibir las vivencias de los hermanos y la importancia de su apoyo.

Siete películas argumentales para reivindicar que la vida no va de cromosomas, sino de amor, convivencia, respeto, comprensión, integración... y tantos otros valores positivos para intentar un mundo mejor.

PRESCRIPCIÓN 1

El octavo día (Jaco Van Dormael, 1996)

Ficha técnica

Título: *El octavo día*. Título original: *Le huitième jour*.

Dirección: Jaco Van Dormael. País: Bélgica. Año: 1996.

Duración: 113 min. Género: Comedia dramática, *road movie*.

Reparto: Daniel Auteuil, Pascal Duquenne, Miou-Miou, Sabrina Leurquin, Isabelle Sadoyan.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: George (Pascal Duquenne) es un joven francés de 26 años con SD.



Prescripción 1. *El octavo día* (Jaco Van Dormael, 1996).

Frases de cine

- “Eres lo mejor que he tenido en mi vida. Eres el regalo más bonito que me ha hecho el cielo”.
- “Todo el mundo se vende a sí mismo un día u otro. Respetad las cuatro reglas básicas: 1) Sonreíd; 2) Mirad a vuestro cliente a los ojos; 3) Dad una impresión de éxito. A la gente le gusta. Prefiere tratar con alguien exitoso que con un perdedor; 4) Sed entusiastas. El entusiasmo es contagioso”.
- “Al principio, no había nada. Solo había música.

El primer día hizo el sol. Hace arder los ojos. Y después hizo la Tierra.

El segundo hizo el mar. Te moja los pies. El viento hace cosquillas.

El tercer día hizo los discos. Los que nacieron en los Estados Unidos hablan inglés. Yo no sé dónde nací.

El cuarto día hizo la televisión.

El quinto día hizo el pasto. Cuando lo corta, llora. Hay que consolarlo, hablarle con suavidad. Si tocas un árbol, te conviertes en árbol. Si cierras los ojos, te conviertes en hormiga.

El sexto día hizo a los hombres. Los hay de todos los colores. Nathalie es una mujer. Yo prefiero a las mujeres porque no pican cuando uno las besa. Más adelante voy a casarme con Nathalie. ¿Te casas conmigo? Eres linda, no voyas demasiado lejos.

El domingo descansó. Era el séptimo día.

Entonces se preguntó si no faltaba nada. El octavo día hizo a Georges. Y vio que era lindo”.

Síntesis argumental

Hilarante y conmovedora película, una historia de amistad, de generosidad y de aprendizaje entre Georges (Pascal Duquenne) y Harry (Daniel Auteuil), dos actores en estado

de gracia (uno novel y otro consagrado) que ganaron ex-aequo el reconocimiento a mejor actor en el Festival de Cannes. Una película de aprendizaje y amistad, crónica del encuentro entre dos mundos antagónicos y que nos enfrenta al choque entre el orden y la anarquía, la razón y la locura, la aparente capacidad y la aparente discapacidad.

Es también el encuentro de dos almas solitarias: Georges tiene SD y vive en una institución especializada de personas con discapacidad psíquica, pero no tiene ningún familiar que lo recoja, y continuamente añora a su madre fallecida; y Harry es un comercial que no puede soportar vivir sin su esposa e hijas. Y se encuentran en medio de la noche, de la lluvia, de la carretera, tras atropellar un perro: todo muy kafkiano... Y a partir de aquí nos subimos a una especial *road movie*, un tobogán de escenas difíciles de olvidar y con mensajes muy recomendables.

Emociones y reflexiones

El octavo día no es solo una película sobre personas con SD, va más allá, pues nos habla del amor y nuestra necesidad de él. Georges es más que un símbolo, es el mundo que nos falta en esta civilización ciega que impide ver el gran misterio de la universal realidad, donde quizás las personas necesitamos vivir en el octavo día, con los Georges de este mundo.

Porque la vida va de calidad (de vida y de humanidad), no de cantidad (de cromosomas). Va de no dejar a nadie atrás... pero en ningún momento de sus vidas, lo que también incluye su vida dentro de la madre.

PRESCRIPCIÓN 2

León y Olvido (Xavier Bermúdez, 2004)

Ficha técnica

Título: *León y Olvido*. Título original: *León y Olvido*.

Dirección: Xavier Bermúdez. País: España. Año: 2004.

Duración: 112 min. Género: Drama.

Reparto: Marta Larralde, Guillem Jiménez, Gary Piquer, Jaime Vázquez, Laura Ponte.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: León (Guillem Jiménez) es un joven español de 21 años con SD.

Frases de cine

- “No entiendes que no puedes valerte por ti mismo. Que necesitas que alguien esté pendiente de ti permanentemente... Y nadie va a querer cargar contigo. No ves que dependes de mí”.
- “No te puedes inventar un hermano distinto al que tienes”.
- “Tengo que cuidar a mi hermana, se lo prometí a mi madre”.

Síntesis argumental

Fue la primera película española interpretada por un chico con SD. La historia de dos hermanos mellizos de 21 años, León (Guillem Jiménez) y Olvido (Marta Larralde), huérfanos desde hace cinco años. Dos hermanos mellizos separados por



Prescripción 2. *León y Olvido* (Xavier Bermúdez, 2004).

algo más que un cromosoma 21, pues aunque León tiene SD y Olvido no, las diferencias van más allá de lo que un cromosoma extra aporta.

León ha estado en varios internados, pero un día llaman a Olvido desde la institución en la que se encuentra su hermano para que se haga cargo de él, pues ya no pueden tenerle allí debido a su mal comportamiento. Pero Olvido no le quiere a su lado, porque tiene miedo a la responsabilidad de su cuidado y quiere vivir sin ataduras. Además, su situación no es fácil: Olvido ha tenido que dejar los estudios y ponerse a trabajar, pues no tienen dinero y como única herencia disponen del alquiler de la vieja casa en la que viven y un coche. Olvido quiere que León tome sus propias decisiones y aprenda a valerse por sí mismo, pero León solo desea sentirse protegido y atendido por su hermana. La falta de ayudas sociales, la precariedad económica y la turbulenta relación que mantienen los dos protagonistas, hace que se vivan instantes de gran carga emocional.

Emociones y reflexiones

Una relación dual de amor y odio, con situaciones límites y desafíos morales que rondan alrededor de la película y que hacen reflexionar al espectador sobre que la palabra inclusión no siempre ha sido comprendida. Escenas tensas, pero tratadas con mucha ternura, que nos adentra en el complejo mundo de los sentimientos y vivencias de las personas con SD y de aquellos que están a su lado.

Una película tragicómica, de las que se ven con gusto y se paladea su recuerdo. Y el director incluso utiliza el nombre de sus protagonistas para emitir su mensaje más que subliminal: León, apelativo que traduce la fuerza y el ímpetu del discapacitado; y Olvido, que indica la necesidad de huir de la cruda realidad que le toca vivir y no es capaz de reinterpretar.

Cabe decir que su director reunió a los actores para retomar la historia, 15 años después, ahora bajo el título de *Olvido y León* (Xavier Bermúdez, 2020), un reencuentro emocionante.

PRESCRIPCIÓN 3 *Anita* (Marco Carnevale, 2009)

Ficha técnica

Título: *Anita*. Título original: *Anita*.

Dirección: Marcos Carnevale. País: Argentina. Año: 2009.

Duración: 104 min. Género: Drama.

Reparto: Norma Aleandro, Alejandra Manzo, Luis Luque, Leonor Manso, Peto Menahem.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Anita (Alejandra Manzo) es una mujer argentina de 35 años con SD.

Frases de cine

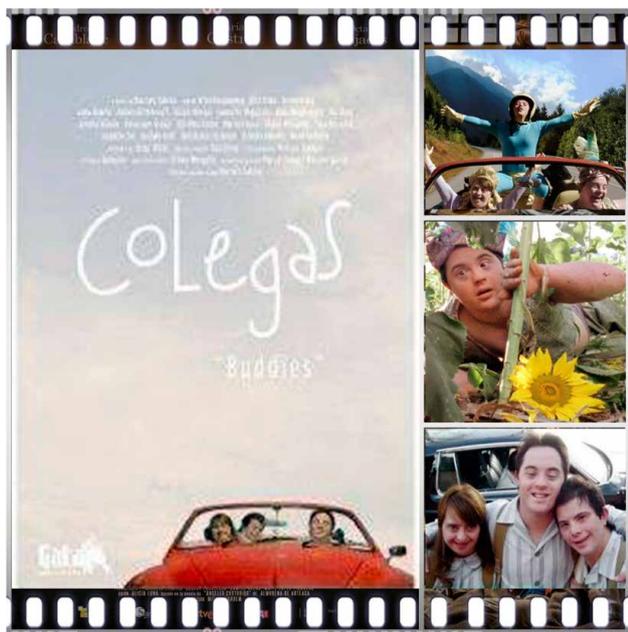
- “Cuando la aguja larga del reloj esté arriba, mami vuelve”.
- “¿Por qué explotó la bomba?”.
- “A veces quisiera preguntarle a Dios por qué permite que haya tanto odio, violencia e injusticia en el mundo cuando podría hacer algo al respecto... pero sé que Él me haría la misma pregunta”.

Síntesis argumental

Se nos presenta la bendita rutina de aquel domingo del 17 de julio de 1994 con Dora (Norma Aleandro) y su hija Anita (Alejandra Manzo), que viven con gran simbiosis y se tratan con un afecto envolvente, que protege a Anita de cualquier temor y cubre su enorme necesidad de afecto. Y al día siguiente llega aquel 18 de julio de 1994 grabado en la memoria de los argentinos, por el atentado a la AMIA (Asociación Mutual Israelita Argentina) donde una explosión lo cambia todo y Anita comienza a vagar por la ciudad en lo que será una larga odisea para todos y donde se encuentra con la buena (o no tan buena) voluntad de distintas personas con las que se cruza.



Prescripción 3. *Anita* (Marco Carnevale, 2009).



Prescripción 4. *Colegas* (Marcelo Galvão, 2012).

Emociones y reflexiones

Con la experiencia de esta joven con SD recordamos uno de los días más duros en la historia de la ciudad de Buenos Aires, el mayor ataque contra objetivos judíos ubicados fuera de Israel desde la Segunda Guerra Mundial. Porque nuestra Anita representa la inocencia de un personaje bondadoso, tierno, sin maldad... contraponiéndolo con el contexto más violento de todos, el de una sociedad epigenéticamente enferma.

PRESCRIPCIÓN 4 *Colegas* (Marcelo Galvão, 2012)

Ficha técnica

Título: *Colegas*. Título original: *Colegas*.

Dirección: Marcelo Galvão. País: Brasil. Año: 2012.

Duración: 99 min. Género: Comedias, *road movie*.

Reparto: Ariel Goldenberg, Rita Pokk, Breno Viola, Lima Duarte, Leonardo Miggiolin.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Stalone (Ariel Goldenberg), Marcino (Breno Viola) y Aninha (Rita Pokk) son tres jóvenes brasileños con SD que viven en una institución.

Frases de cine

- “Debemos tener mucho cuidado. Debido a que son deficientes mentales viviendo el mundo lúdico del cine”.
- “Stalone aprendió un poco de francés y español con las películas de Godard y Almodóvar”.
- “Para aquellos que, pese a las adversidades, con una simple sonrisa, ven la felicidad en las pequeñas cosas de la vida”.

Síntesis argumental

Stalone, Aninha y Marcino son tres jóvenes con SD ingresados en una institución, donde trabajan en la videoteca y que se

llaman colegas entre sí. Comienzan una particular *road movie* en busca de cumplir sus tres deseos: Stalone quiere ver el mar, Aninha busca un marido y Marcio quiere volar.

Todo comienza con un atraco y es cuando se hacen llamar Sr. Green, Sr. Blue y Sr. Pink. Con esta alocada y peculiar persecución de los agentes de policía, esta película se convierte en un continuo homenaje al séptimo arte con continuas referencias a películas míticas del séptimo arte.

Emociones y reflexiones

Es *Colegas* una película donde no solo el cine está presente, sino también la música es omnipresente, como no podía ser menos en un homenaje a estas personas con tanta sensibilidad musical. Y en esta historia se nos muestra las cosas simples de la vida desde una perspectiva poética a través de los ojos de tres jóvenes con SD que aman las películas.

Y con ella soñamos con un mundo donde se permita vivir con dignidad a todas las personas, independientemente de su número de cromosomas. Entonces sí lo convertiríamos en un mundo “de cine”.

PRESCRIPCIÓN 5 *Ghadi* (Amin Dora, 2013)

Ficha técnica

Título: *Ghadi*. Título original: *Ghadi*.

Dirección: Amin Dora. País: Líbano. Año: 2013.

Duración: 100 min. Género: Comedia dramática.

Reparto: Georges Khabbaz, Lara Rain, Emmanuel Khairallah, Camile Salameh.

Ficha de los protagonistas:

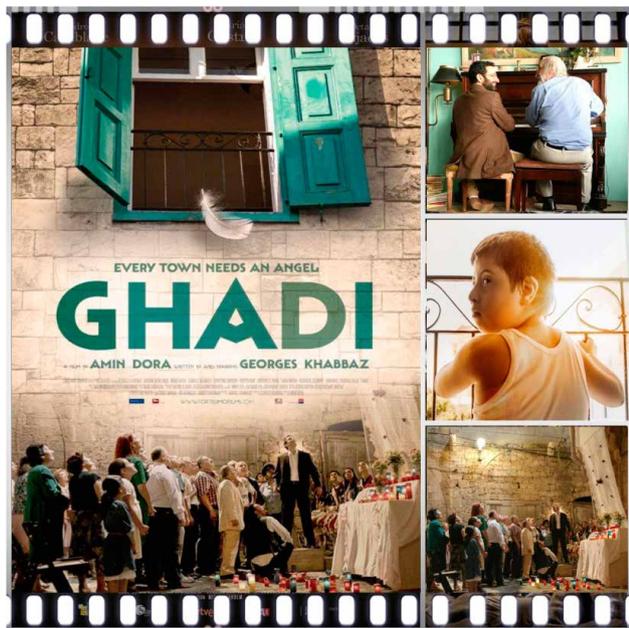
- Nombre: Ghadi (Emmanuel Khairallah) es un niño libanés con SD, el tercer hijo de un matrimonio.

Frases de cine

- “Todo embarazo es una bendición. ¿Quién no está libre de discapacidades? ¿Tú no tienes ninguna? ¿Y tu mujer? ¿Los vecinos? ¡Todos tenemos! Leba, ponle nombre cuanto antes. Así tomará forma y existirá, y con un nombre se convertirá en persona. Y siendo persona, te resultará difícil hacerlo desaparecer, ¿lo entiendes?”.
- “Pobre Leba, solo un hijo varón y es retrasado... Debería meterlo en un centro en lugar de tenerlo aquí en el barrio”.
- “¿Sabías que Mozart nació con un solo riñón? Dicen que tuvo un ataque al corazón. Vivió solo 34 años y mira lo que nos dejó. Si hubiera existido la ecografía en aquella época, nos habríamos perdido a Mozart. Te pido ahora que dejes que tu hijo recoja su testigo”.

Síntesis argumental

Leba es un profesor de música que vive en un pequeño barrio de una ciudad costera del Líbano y quien, con su voz en *off*, nos cuenta su infancia, el amor por la música, el noviazgo y matrimonio con Lara y el crecimiento de su familia. Y cómo, tras tener dos hijas, en el tercer embarazo conocen que van a tener un niño con SD, quien pasa a ser el epicentro de la



Prescripción 5. *Ghadi* (Amin Dora, 2013).

familia, “el regalo de la casa” y “un ángel en la tierra” para su familia.

Y la película *Ghadi* se convierte en una simpática fábula (con crítica social asociada), porque el padre y la familia tienen que hacer pasar a su hijo como un ángel que hace milagros con el fin de ser aceptado y que no les obligaran a abandonar su hogar. Y el director nos lo narra con un estilo casi berlanguiano al presentarnos a los personajes de este barrio.

Emociones y reflexiones

Y la fábula de esta película no pretende ser una historia moralizante, aunque nos regale el mensaje de que merece la pena apostar por los demás, también –e incluso más– por los que tienen capacidades diferentes. Claro que es una historia poco creíble. Pero se ve con una sonrisa en la boca y con el sentimiento de que si miramos la realidad con otros ojos, entonces hay sitio para todos. Y *Ghadi* y tantos niños y niñas con SD son los ángeles de muchas vidas y de muchas familias.

PRESCRIPCIÓN 6

La historia de Jan (Bernardo Moll Otto, 2016)

Ficha técnica

Título: *La historia de Jan*. Título original: *La historia de Jan*.

Dirección: Bernardo Moll Otto. País: España. Año: 2016.

Duración: 94 min. Género: Documental.

Reparto: Documental (Jan y sus padres, Bernardo y Mónica).

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Jan es un recién nacido español con SD y del que conocemos sus primeros 6 años de vida.

Frases de cine

- “Miro a Jan y me lleno de amor...”.
- “¿Crees que podré jugar al fútbol con mi hijo?”.
- “Querido hijo, como todos los bebés con síndrome de Down, te merecerías un recibimiento mucho mejor”.

Síntesis argumental

Se habla de *La historia de Jan* como “el *Boyhood* español”, en clara alusión a la película *Boyhood* (Momentos de una vida) (*Boyhood*, Richard Linklater, 2014)⁽¹¹⁾, donde se grabó a su protagonista durante 12 años, aunque en nuestro caso se realizó con Jan durante 6 años. Porque desde el día que nació Jan cambió la vida de sus padres, Bernardo y Mónica: la inesperada noticia de que su hijo tenía SD hizo que su padre se pusiera a escribir un blog y a grabar a su hijo, para así compartir y poder superar sus miedos. Una vez realizado el montaje de tantas horas de grabación se plasmó en esta película, pero restaba intentar exhibirla y se recurrió a la financiación vía *crowdfunding* y al golpe de suerte de contar con el apoyo de A Contracorriente films y Enrique Cerezo.

Todo comenzó a los seis meses de gestación, cuando Bernardo comenzó a grabar algunos momentos del embarazo. Todo iba bien según los médicos, quizás solo un fémur algo más corto, pero los padres ya intuían algo. Tras la alegría inicial del nacimiento percibieron que su hijo tenía SD, y el diagnóstico cromosómico lo confirmó días después. A los 10 días de nacer, Bernardo comenzó a escribir su blog “La historia de Jan”, una forma de expresar con palabras el tsunami de sentimientos que se cruzaban en sus vidas, una ayuda para el duelo, con el paso del dolor a la superación, y de esta a la aceptación.

Grabar cuando el SD ha llegado a sus vidas les ha servido a Bernardo y Mónica de terapia personal, pero también de herramienta para derrumbar prejuicios contra ese trastorno genético que consiste en tener un cromosoma 21 de más. Y en



Prescripción 6. *La historia de Jan* (Bernardo Moll Otto, 2016).

la película pasan los días, las semanas, los años, los cumpleaños y las Nocheviejas en familia... Y Jan crece mientras sus padres luchan para darle el mejor porvenir.

Emociones y reflexiones

Una película dirigida a normalizar el SD, una bella historia real dedicada a todos los profesionales que se dedican a los niños con necesidades especiales y también una película que todos los padres deberían ver. Porque desde la intimidad y la vivencia es la mejor manera de relatar una historia de superación y de aceptación. Y hacerlo a través de la vida diaria, a través de las risas y las lágrimas, del esfuerzo y las caídas, de la esperanza y el temor, a través del día a día con los pequeños retos como metas.

PRESCRIPCIÓN 7

***Mi hermano persigue dinosaurios* (Stefano Cipani, 2019)**

Ficha técnica

Título: *Mi hermano persigue dinosaurios*. Título original: *Mio fratello rincorre i dinosauri*.

Dirección: Stefano Cipani. País: Italia. Año: 2019.

Duración: 101 min. Género: Comedia dramática.

Reparto: Francesco Ghoghi, Alessandro Gassman, Isabella Ragonese, Lorenzo Sisto, Rossy de Palma.

Ficha de los protagonistas:

- Nombre: Giacomo/Gio es un niño italiano de 4 años con SD.

Frases de cine

- “Su hijo tiene síndrome de Down... Entiendo que ustedes no se hicieron ningún tipo de pruebas. Lo habrían sabido hace meses. Hubieran podido abortar. La mayoría es lo que hacen”.
- “Es una información que les habría dado hace meses... Retraso mental en el 100 % de los casos, anomalías cardíacas en un 45 %, defectos refractivos 50 %, cataratas 15 %, celiaquía 5 %, disfunción tiroidea 20 %, epilepsia 10 %, apnea del sueño 50 %, problemas gastrointestinales 15 %, problemas auditivos 80 %...”.
- “Es raro, porque tiene los ojos como los hombres del restaurante chino. Y la nuca plana. ¿Por qué está sacando la lengua? Tiene los dedos del pie pegados como los patos. Es de otro planeta, ¿verdad?”.

Síntesis argumental

Adaptación de la novela juvenil “Mio fratello rincorre i dinosauri. Storia mia e di Giovanni che ha un cromosoma in più” de Giacomo Mazzariol, publicada en el año 2016 y que ha sido todo un éxito en su país y fuera de este, todo un *best seller* realizado a sus 19 años de edad. Es una autobiografía ficcionada en la que su joven autor transmuta con palabras su paso de la infancia a la adolescencia y su especial relación con su hermano pequeño con SD. Una película que ha sido tildada en ocasiones como la versión italiana de *Wonder* (Stephen Chbosky, 2017)⁽¹²⁾.

Giacomo Mazzariol aparece como Frank, nuestro niño protagonista, y tiene cuatro años cuando comienza la historia y conocemos a su familia, esa familia que siempre acude al aparcamiento de un gran centro comercial cuando hay algo importante que comunicar. Y la película, como reflejo de la novela, utiliza de forma continua la voz en *off* de su pequeño protagonista, con dos momentos clave: la infancia, marcada por el nacimiento de Giovanni (al que llamarán Gio) y primeros años, y la adolescencia. Y en ellas la especial relación con su hermano Jack (Francesco Ghoghi).

Emociones y reflexiones

Una película llena de esperanza, positiva y divertida, que se puede disfrutar a cualquier edad y que nos describe la historia de una relación especial de dos hermanos, y que transita de la admiración en la infancia de Jack por Gio, hasta esos sentimientos contradictorios cuando la adolescencia llama a su puerta, junto a la tormenta de cambios que se le vienen encima.

Mi hermano persigue dinosaurios nos habla de la importancia de la familia, y entre ellos los hermanos, Y cómo es necesario mucho amor para transformar la vida en una experiencia única.

Colofón a las películas para entender el síndrome de Down

El SD es la causa más frecuente de discapacidad psíquica/retraso mental de carácter congénito. Los programas de salud y de estimulación precoz específicos y el cambio progresivo de mentalidad que la sociedad está experimentando con respecto a la discapacidad, son los principales motivos de la gran transformación que se está viviendo en torno a las personas con la trisomía 21, tanto en el pronóstico de salud como de integración social. Y una buena forma de recordar todo lo anterior se



Prescripción 7. *Mi hermano persigue dinosaurios* (Stefano Cipani, 2019).

viene reflejando en la gran pantalla con películas desde todos los confines.

Aparte de las películas seleccionadas cabe recordar las siguientes: *Duo: The True Story of a Gifted Child with Down Syndrome* (Alexandre Ginnisz, 1996)⁽¹³⁾, *Up Syndrome* (Duane Graves, 2000)⁽¹³⁾, *After Life* (Alison Peebles, 2003)⁽¹³⁾, *Les paraules de Vero* (Octavia Masiá, 2005)⁽¹⁴⁾, *Coming Down the Mountain* (Julie Anne Robinson, 2007)⁽¹³⁾, *El guardián de la memoria* (*The Memory Keeper's Daughter*, Mick Jackson, 2008)⁽¹⁵⁾, *Yo también* (Álvaro Pastor y Antonio Naharro, 2009)⁽¹⁴⁾, *Café de Flore* (Jean-Marc Vallée, 2011)⁽¹⁶⁾, *La canción de nuestra vida* (*To Joey, with Love*, Rory Feek, 2016)⁽¹⁷⁾, entre otras.

Bibliografía

1. El síndrome de Down hoy. Dirigido a familias y profesionales. Down España, 2018. Disponible en: <https://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2019/02/S%C3%ADndrome-de-Down-hoy.pdf>.
2. Soriano Faura J. Actividades preventivas en niños con síndrome de Down. PrevInfad (AEPap)/ PAPPS infancia y adolescencia. Disponible en: https://previnfad.aepap.org/sites/default/files/2017-04/previnfad_down.pdf.
3. Lirio Casero J, García Pérez J. Protocolo de seguimiento del síndrome de Down. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 539-49. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/protocolo-de-seguimiento-del-sindrome-de/>.
4. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (480): “El octavo día” creó a Georges... y vio que era bueno. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2019/03/cine-y-pediatria-480-el-octavo-dia-creo.html>.
5. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (428). “León y Olvido” nos recuerdan que la vida no va de cromosomas. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2018/03/cine-y-pediatria-428-leon-y-olvido-nos.html>.
6. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (757). “Anita” espera que la aguja del reloj esté arriba... Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2024/07/cine-y-pediatria-757-anita-espera-que.html>.
7. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (756). “Colegas”, el homenaje más Down al séptimo arte. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2024/06/cine-y-pediatria-756-colegas-el.html>.
8. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (637) “Ghadi”, el ángel de muchas vidas. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2022/03/cine-y-pediatria-637ghadi-el-angel-de.html>.
9. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (372). “La historia de Jan”, la historia de muchos. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2017/02/cine-y-pediatria-372-la-historia-de-jan.html>.
10. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (625) La alegre diversidad en “Mi hermano persigue dinosaurios”. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2022/01/cine-y-pediatria-625-la-alegre.html>.
11. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (247). “Boyhood, momentos de una vida”, momentos de nuestras vidas. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2014/10/cine-y-pediatria-247-boyhood-momentos.html>.
12. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (415). “Wonder” y la maravilla de elegir ser amable. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2017/12/cine-y-pediatria-415-wonder-y-la.html>.
13. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (18). Otras miradas del cine al síndrome de Down. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2010/05/cine-y-pediatria-18-otras-miradas-del.html>.
14. González de Dios. *Cine y Pediatría* (17). La mirada del cine en español al síndrome de Down. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2010/05/cine-y-pediatria-17-la-mirada-del-cine.html>.
15. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (158). “El guardián de la memoria” no permite olvidar. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2013/01/cine-y-pediatria-158-el-guardian-de-la.html>.
16. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (145). “Café de Flore”, una odisea amorosa. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2012/10/cine-y-pediatria-145-cafe-de-flore-una.html>.
17. González de Dios J. *Cine y Pediatría* (525) “La canción de nuestra vida”, historia familiar real de fe y amor. Disponible en: <https://www.pediatriabasadaenpruebas.com/2020/02/cine-y-pediatria-525-la-cancion-de.html>.



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Historia de la Medicina y la Pediatría

Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (22). La tuberculosis en la infancia en la posguerra española. Publicaciones sobre el tema en dos revistas pediátricas nacionales

V.M. García Nieto*, M. Zafra Anta**

*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de *Canarias Pediátrica*

**Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

A los infectólogos pediátricos de Gran Canaria
Abián Montesdeoca Melián y Martín Castillo de Vera

El 24 de marzo de 1882, Robert Koch presentó sus hallazgos sobre la causa de la tuberculosis en la Biblioteca del Instituto de Fisiología de Berlín.

“Cuando terminó su discurso hubo un gran silencio... .

con admiración se acercaban a Koch y estrechaban su mano”. Juan José Fernández Tejeiro.

El médico de los microbios. Robert Koch. Tres Cantos (Madrid): Nivola, 2008

Prólogo

La tuberculosis ocupa un lugar excepcional en la historia de la medicina humana. En todas las épocas ha sido una de las principales causas de enfermedad y muerte. Todos los adelantos de exploración, diagnósticos, terapéuticos y preventivos, surgidos durante décadas, se fueron incorporando en el intento de conocer y, luego, dominar al agente causal. Baste recordar someramente las aportaciones sucesivas realizadas por la percusión torácica (Leopold Auenbrugger, Jean Nicolas Corvisart), la auscultación (Laënnec), la bacteriología (Robert Koch), la radiología (Wilhelm Conrad Roentgen), la vacunología (Albert Calmette, Camille Guérin) o la farmacología (Albert Schatz, Selman Waksman), por ejemplo.

Se trata de una enfermedad cuya presencia ha sido constante en la historia de la humanidad. Se han encontrado sus huellas en restos humanos procedentes del Neolítico y de momias egipcias y es posible leer su presencia en textos de la medicina clásica. Así, Areteo de Capadocia recalcó la fiebre vespertina, la sudoración y la laxitud que acompañan a la enfermedad y señaló, asimismo, la utilidad del examen del esputo. Galeno, contemporáneo de Areteo, “consideró la tisis como una enfermedad debida a una ulceración del pulmón que cursaba la mayoría de las veces con hemoptisis, signo

patognomónico de esta afección, dolor torácico, tos, expectoración y fiebre”⁽¹⁾. “Se puede asegurar que la enfermedad alcanzó su máxima incidencia en Europa entre 1780 y 1880; es decir, durante cien años marcados por el desplazamiento masivo de campesinos a las ciudades en busca de trabajo en sus fábricas. La tuberculosis se convirtió en la enfermedad que más víctimas causaba entre los adultos jóvenes. Afectaba sobre todo a la clase pobre, obligada a soportar largas jornadas de trabajo en lugares húmedos y mal ventilados y a vivir hacinada en lugares insalubres. El tuberculoso se convirtió en un ser peligroso, en un marginado social cuyo contacto había que evitar”⁽¹⁾.

Los primeros datos que conocemos sobre la posibilidad de la contagiosidad de la tuberculosis en España, se refieren a las disposiciones tomadas en Barcelona en el siglo XII, prohibiendo el desembarco de los esclavos abisinios afectados de enfermedad *motoca*, la tisis y, en el siglo XVIII, a la publicación de ordenanzas tendientes a evitar el contagio⁽²⁾. Hace unos años pudimos comentar un trabajo fechado en 1882, en el que se podía leer que “la tuberculosis no es contagiosa”⁽³⁾, lo que dejó de sostenerse cuando Robert Koch identificó el agente causal.

El ciclo biológico de *Mycobacterium tuberculosis* incluye su transmisión de persona a persona, generalmente por vía aérea. Habitualmente, esto ocurre a través de la expectoración

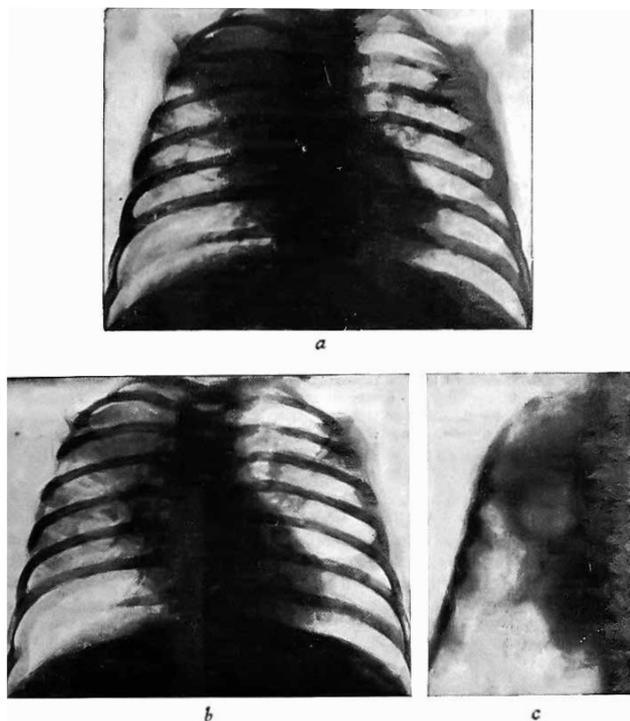


Figura 1. “Curso de la primoinfección en un niño de siete meses: a) Siembra miliar de grano mediano. Tratamiento inmediato con estreptomycin; b) Dos meses y medio después, la siembra miliar ha desaparecido casi por completo. En el territorio del foco primario se observa una sombra difusa que parece una atelectasia; c) sin embargo, la tomografía muestra la existencia de una *caverna*” En: Lind J. Tuberculosis. Tratado de Pediatría (ed. esp.). Fanconi G, Wallgren A, eds. Madrid: Ed. Morata. 1971, tomo II, p. 640.

de los enfermos, pero se requiere que ocurra con frecuencia, durante periodos prolongados de tiempo y que tenga lugar el contacto de forma persistente. Estas condiciones se cumplen en situaciones de hacinamiento y pobreza⁽⁴⁾. En el libro de Jules Comby (1853-1945), publicado en España en 1907, un texto muy utilizado por los pediatras españoles del primer tercio de siglo, podía leerse que “la tuberculosis pulmonar no es hereditaria; si lo fuera, se la encontraría frecuentemente en los recién nacidos hijos de padres tuberculosos, siendo así, por el contrario, que son contadas las observaciones de tuberculosis fetal; en realidad, en la inmensa mayoría de los casos es el contagio lo que explica la tisis pulmonar. El contagio puede ser familiar, y donde se realiza fácilmente es en las grandes ciudades: tiene por puerta de entrada el árbol respiratorio y resulta de la inhalación de los esputos desecados y pulverizados, cuyos detritus se mezclan con las impurezas del aire que respiramos”⁽⁵⁾.

La tuberculosis puede afectar prácticamente a todos los órganos y tejidos. Los focos exógenos están limitados a los órganos que poseen una cubierta o revestimiento epitelial, al paso que la tuberculosis de los tejidos que no tienen contacto con el exterior es necesariamente hematogena y linfógena y procede de un foco preexistente. Los síntomas de cualquier lesión tuberculosa pueden ser muy variados y simular otras muchas entidades. Al establecer el diagnóstico diferencial de la mayoría de infecciones crónicas y de muchas agudas, hay que considerar la posibilidad de la tuberculosis. A la infección

tuberculosa intratorácica corresponden como mínimo el 90 % de los casos diagnosticados de infección tuberculosa en niños (Figs. 1 y 2). Se afectan constantemente el parénquima y los ganglios linfáticos, aunque no siempre se descubren estos focos por examen clínico o radiográfico. La presencia de nódulos en los tejidos (tubérculos) es lo que impulsó a cambiar progresivamente el termino original de *tisis* (voz tomada del latín *phthisis* –consumción– y esta, a su vez, del griego *phthsis* –extinción, decadencia–) por el de tuberculosis.

No es el objetivo de este trabajo escribir acerca de los diversos aspectos de esta enfermedad. Para ello, sería necesario un amplio tratado. Bastarán unas pequeñas anotaciones sobre esta entidad antes de entrar a tratar el verdadero objetivo de este manuscrito.

La tuberculina y la BCG

En 1882, el médico y científico alemán Robert Koch (1843-1910) descubrió el agente causal de la tuberculosis. Mientras intentaba desarrollar una vacuna contra esta enfermedad, su observación de una reacción cutánea asociada, condujo a la identificación de una hipersensibilidad retardada o inmunidad mediada por células. En el Congreso Médico Internacional de Berlín de 1890 presentó la tuberculina, que había obtenido por ebullición, filtración y concentración de un cultivo de caldo de bacilo. No tuvo éxito como agente terapéutico específico para la tuberculosis. Con la nueva tuberculina, consistente en una suspensión con glicerina de bacilos triturados sin materiales solubles (1892), las expectativas terapéuticas quedaron totalmente defraudadas. La tuberculina y sus numerosas variantes proporcionaron, empero, una de las primeras aplicaciones de una reacción inmunológica destinada al diagnóstico de esta enfermedad infecciosa⁽⁶⁾.

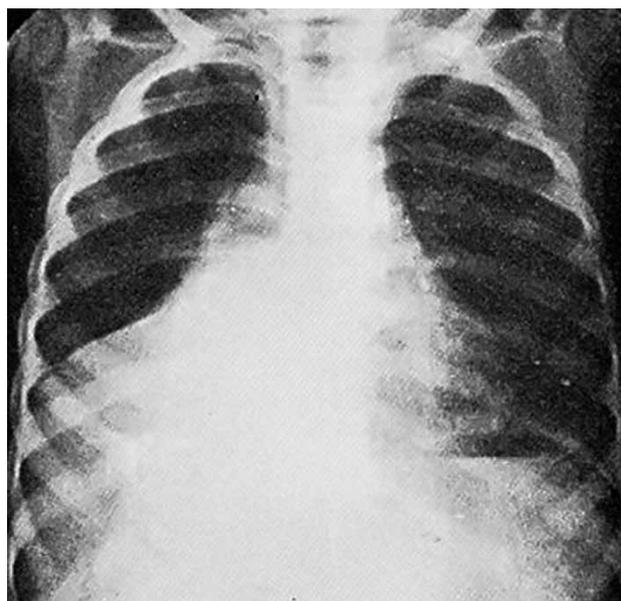


Figura 2. “Atelectasia de los lóbulos medio e inferior derechos secundaria a linfadenitis tuberculosa traqueobronquial y lesión granulomatosa endobronquial”. En: High RH. Tuberculosis. Tratado de Pediatría (ed. esp.). Nelson W, Vaughan III VC, McKay RJ, eds. Barcelona: Salvat Eds. 1971, tomo I, p. 604.

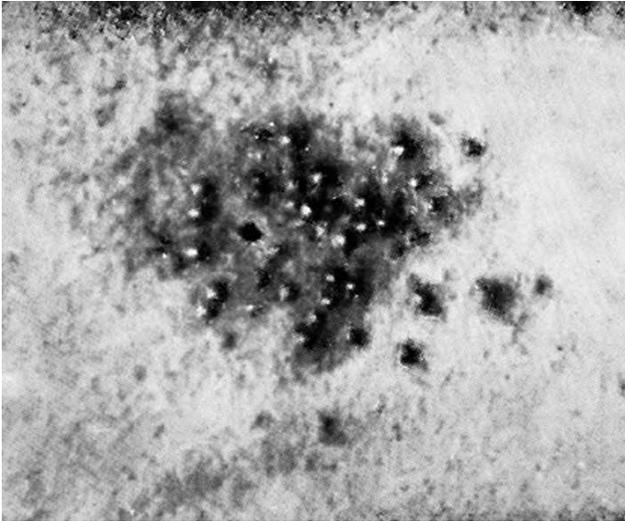


Figura 3. Prueba percutánea de Moro positiva (ref. de la figura 1, p. 626).

Ampliando el descubrimiento de la tuberculina por parte de Koch, el médico francés Charles Mantoux (1877-1947) describió en 1908, la técnica intradérmica para el diagnóstico de la tuberculosis. Siete años después, en 1915, von Pirquet (1874-1929), que sería especialmente recordado por sus contribuciones posteriores a la alergia, describió la prueba de rascado de introducción intracutánea de la tuberculina. Asimismo, se debe recordar la prueba percutánea de la pomada utilizada por el médico austriaco Ernst Moro (1874-1951) (Fig. 3). En este sentido, el mismo principio se adaptó con éxito para desarrollar pruebas cutáneas *in vivo* destinadas al diagnóstico de la difteria (prueba de Schick, 1913) y de la escarlatina (prueba de Dick, 1915)⁽⁷⁾.

La historia de la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es un buen ejemplo del triunfo de la tenacidad. Desde 1885, la vacunación contra el bacilo de Koch se había intentado repetidamente sin éxito. Albert Calmette (1863-1933) y Camille Guérin (1872-1961) se dedicaron a este problema a partir de 1905. Mediante un proceso experimental impecable, desarrollaron formas de atenuar la actividad patógena del *Mycobacterium*, utilizando sucesivas transferencias de cultivo, con lo que pudieron obtener una bacteria inmunológicamente activa que podía utilizarse como una vacuna atenuada, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG)^(7,8).

La vacuna BCG tuvo que competir en España con la vacuna anti-alfa creada por Jaime Ferrán y Clúa (1851-1929). Este autor “construyó una morfología compleja del bacilo tuberculoso en un ciclo evolutivo que contaría con hasta cinco formas diferentes denominadas con las primeras letras griegas”⁽⁹⁾. La vacuna anti-alfa estaba formada por una mezcla de bacterias alfa y épsilon, ambas no ácido-resistentes. Solo se utilizaban aquellas bacterias alfa que en los cobayas se transformaban en bacilos de Koch. Ferrán presentó sus conclusiones en el Segundo Congreso Nacional de Pediatría celebrado en San Sebastián en 1923⁽¹⁰⁾. Las ponencias y comunicaciones presentadas en esa Reunión han sido comentadas recientemente por el Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP⁽¹¹⁾. Las primeras experiencias de inoculación con la

vacuna anti-alfa tuvieron lugar en Alcira, Alberique (ambas en Valencia), Palma de Mallorca y en el Hospital de Niños Expósitos de Buenos Aires⁽¹¹⁾. En junio de 1927, una Real Orden recomendaba la utilización de la vacuna anti-alfa en los Centros Públicos de Beneficencia (asilos infantiles, incluidas y orfanatos)⁽¹⁾.

La vacuna BCG se introdujo en España en 1924 gracias a la labor del tisiólogo catalán Lluís Sayé i Sempere (1888-1975), director del *Servei d'Assistència Social dels Tuberculosos de Catalunya* y uno de los expertos que intervino en la Conferencia internacional del BCG celebrada en 1928. En 1933, Sayé había realizado 10.000 inoculaciones en niños⁽¹⁾. Basado en su experiencia personal, se opuso frontalmente a las teorías de Ferrán. La muerte de este último en 1929 y los resultados positivos obtenidos con la BCG, redujeron el uso de la vacuna anti-alfa. En 1931, el gobierno de la República optó por emplear la BCG y, a partir de 1933, se vacunó con ella a todos los recién nacidos⁽¹⁾.

El pediatra sueco Arvid Wallgren (1889-1973) (Fig. 4) había vacunado desde 1927 a todos los niños nacidos en hogares en los que vivía algún tuberculoso. Propició la inoculación intradérmica. En 1933 pudo demostrar una disminución importante en la tasa de mortalidad en el grupo de niños de alto riesgo vacunados⁽¹⁾. Años más tarde, este autor sueco fue muy conocido en España, dado que junto a Guido Fanconi, fue coeditor del *Tratado de Pediatría* que muchos pediatras estudiamos al comienzo de los años setenta. Gracias a la difusión de la BCG se produjo un cambio drástico en la evolución de la tuberculosis en la infancia. A principios de los años sesenta, más de 400.000 niños habían sido vacunados en 46 países⁽⁷⁾.

Artículos publicados sobre tuberculosis infantil en España entre 1943 y 1956

Un exponente de la alta tasa de tuberculosis en la infancia en la posguerra española, puede ser que fue la enfermedad infecciosa a la que se le dedicó un mayor número de manuscritos



Figura 4. Arvid Wallgren (1889-1973). En la imagen puede leerse el siguiente texto: “Fotografía dedicada a Acta Pediatría Española”. Fotografía publicada en esa revista (1952, volumen 10, nº 114).

Tabla I. Artículos escritos por autores españoles sobre tuberculosis en la infancia, publicados en *Acta Pediátrica Española* entre 1943 y abril de 1948

- Ramos R, Garely. La profilaxis de la tuberculosis en la infancia. *Acta Pediatr.* 1943; 1: 91
- Galdó A. ¿Es posible una profilaxis de la meningitis tuberculosa? *Acta Pediatr.* 1943; 1: 39-40
- De la Torre García LA. El fenómeno tuberculínico de Mayerhofer. *Acta Pediatr.* 1944; 2: 397-406
- Marina Bocanegra S. Resultado de la cura sanatorial de la tuberculosis osteoarticular en el niño. *Acta Pediatr.* 1944; 2: 957-68
- Zapatero Domínguez A. Sobre la llamada heredodistrofia en los niños nacidos de madre tuberculosa. *Acta Pediatr.* 1945; 3: 233-8
- De la Cuesta Almonacid L. Importancia del lupus tuberculoso en la infancia. *Acta Pediatr.* 1945; 3: 417-31
- Puig Serrate J. Un caso de tuberculosis quística de las falanges. *Acta Pediatr Esp.* 1946; 4: 523-30
- Villota J, Llopis JJ. Sobre un caso de meningitis tuberculosa en placas con remisión de los síntomas del líquido cefalorraquídeo. *Acta Pediatr Esp.* 1947; 5: 293-9
- Villota J, Burgoa L. Meningitis tuberculosa (estudios sobre 41 casos en la infancia). *Acta Pediatr Esp.* 1947; 5: 1025-35
- Villota J, Burgoa L. Tuberculina en pediatría. *Acta Pediatr Esp.* 1947; 5: 1261-311
- Puig Serrate J. El síntoma dolor en el mal de Pott infantil. *Acta Pediatr Esp.* 1947; 5: 1371-7
- González Gil U, Latas Miguélez J. Resultados de la investigación dispensarial sistemática en los lactantes; frecuencia de la infección tuberculosa en esta edad y consecuencias de la misma. *Acta Pediatr Esp.* 1948; 6: 453-71

Elaboración propia.

en las dos revistas nacionales pediátricas existentes en nuestro país en los años 40 y 50⁽¹²⁾.

En la tabla I se mencionan los doce trabajos publicados sobre el tema por parte de autores españoles en *Acta Pediátrica Española* entre 1943 y abril de 1948. Esos trabajos trataban básicamente sobre ciertos temas, como meningitis tuberculosa, complicaciones óseas de la enfermedad, profilaxis y tuberculina.

En octubre de 1943, el estudiante de postgrado Albert Schatz trabajaba en el laboratorio de Selman Waksman con dos cepas bacterianas de *Streptomyces griseus*. Durante el desarrollo del denominado *experimento 11*, comprobó la eficacia de una nueva sustancia que era eficaz contra el *Mycobacterium tuberculosis*. Como consecuencia, se procedió a realizar las pruebas de toxicidad y eficacia en animales y los ensayos clínicos en humanos, en los que participaron los investigadores Horton Corwin Hinshaw y William Hugh Feldman de la *Mayo Foundation*^(13,14). No obstante, todos los elogios, incluida la concesión del Premio Nobel, fueron exclusivamente para Waksman^(15,16).

En las revistas nacionales antes mencionadas, entre mayo de 1948 y 1956, se publicaron alrededor de una cincuentena de artículos sobre la tuberculosis padecida en la edad pediátrica (Tabla II). La razón de este incremento fue la posibilidad de utilizar la estreptomina de forma efectiva (Tablas II y III), especialmente en el tratamiento de la meningitis tuberculosa, la reanudación de la vacunación con BCG y la disponibilidad de nuevos fármacos eficaces. Pronto se demostrarían los efectos secundarios de la estreptomina; salvó muchas vidas a costa, en ocasiones, de efectos colaterales graves como la pérdida de la audición.

Jürgen Lehmann (1898-1989) de Gotemburgo, se había interesado en unos trabajos previos sobre la acción de los ácidos benzoico y salicílico, que estimulaban la captación de oxígeno por parte de las cepas patógenas de *Mycobacterium tuberculosis*. Lehmann comenzó la búsqueda de posibles agentes inhibidores de estos ácidos y lo encontró en el ácido para-amino-salicílico (PAS) en el que comprobó su acción

bacteriostática *in vitro* frente al bacilo de Koch⁽¹⁾. Aunque ambos fármacos se descubrieron en 1943, los ensayos clínicos y con animales del PAS precedieron a los de la estreptomina⁽¹⁷⁾. El PAS se ha descartado en las pautas de tratamiento modernos debido a sus efectos secundarios gástricos, pero estuvo disponible en un momento crítico para demostrar la utilidad de la terapia múltiple en la prevención de la resistencia bacteriana en el tratamiento de la tuberculosis⁽¹⁸⁾. En España, parece que no tuvo mucho auge en población pediátrica, ya que solo aparece en el título de uno de los trabajos recuperados (Tabla II, Mingo de Benito JM).

Aunque el principio activo de la isoniazida o hidracida del ácido nicotínico se sintetizó en 1912, su efecto bactericida no se reconoció hasta después de la Segunda Guerra Mundial. Se dispuso del fármaco para su uso terapéutico a principios de los años cincuenta^(19,20) (Tablas II y III). “Los magníficos resultados obtenidos junto a su fácil administración, su bajo precio y la falta de toxicidad hicieron de la isoniazida un medicamento milagroso”⁽¹⁾.

En la tabla III se recogen los artículos escritos por autores no españoles sobre tuberculosis en la infancia, publicados en *Acta Pediátrica Española* y *Revista Española de Pediatría* entre 1948 y 1956. Solo uno de esos trabajos apareció en la primera de esas revistas; estaba firmado por Ettore Rossi (1915-1999) y Franz Perabo. Correspondía al texto de la conferencia dictada por este último en febrero de 1950 en la Sociedad de Pediatría de Madrid. El autor se admiró “de la estadística oficial española de 3.500 casos de meningitis tuberculosa que acababa de leer en la comunicación al Congreso Español de Pediatría del año pasado –Sevilla, 1949–, efectuada por los Dres. Revilla y Tolosa-Latour” (Tabla II). Quizás, en discrepancia con esa elevada cifra, el Dr. Perabo afirmó “que en su hospital, el *Kinderspital de Zürich*, solamente se etiquetaban como meningitis tuberculosas aquellos casos en los que el bacilo de Koch era demostrable en el líquido cefalorraquídeo o con un experimento positivo con animales. En casos excepcionales, sin bacilo y a falta de autopsia, nos inclinaremos a admitir su carácter tuberculoso basándonos en

Tabla II. Artículos escritos por autores españoles sobre tuberculosis en la infancia, publicados en *Acta Pediátrica Española* entre mayo de 1948 y 1952 y en *Revista Española de Pediatría* entre 1949 y 1956

- Rosado Rodríguez R. Normalización del L.C.R. con estreptomina en una meningitis tuberculosa curada a los siete meses y medio de tratamiento. *Acta Pediatr Esp.* 1948; 6: 613-31
- Almansa de Cara S. Estreptomina, tos ferina y tuberculosis. *Acta Pediatr Esp.* 1948; 6: 933-7
- Brey Parreño N. Resultados de la vacunación con B.C.G. *Acta Pediatr Esp.* 1948; 6: 1131-40
- Ugarte Iriondo J.L. Eritema nudoso. Estudio clínico e interpretación. *Acta Pediatr Esp.* 1948; 6: 1381-406
- García Alonso R, Villota J, Burgoa I, Vanaclocha J. Meningitis tuberculosa infantil y estreptomina. Estudio de 60 casos. *Acta Pediatr Esp.* 1949; 7: 143-87
- Villota J, Burgoa I, Vanaclocha J. Tuberculosis del lactante, primoinfección y estreptomina. *Acta Pediatr Esp.* 1949; 7: 497-525
- Alonso Muñoz JA, De Cárdenas y Pastor J, Ramos Fernández R. Estreptomina y tuberculosis infantil. *Acta Pediatr Esp.* 1949; 7: 603-86
- Mingo de Benito JM. El ácido paraminosalícílico, asociado a la estreptomina en el tratamiento de la meningitis tuberculosa del niño y en otras formas de tuberculosis infantil. *Acta Pediatr Esp.* 1949; 7: 995-1004
- Eizaguirre I. Complejo primario cutáneo y mucoso. Tratamiento con estreptomina. *Acta Pediatr Esp.* 1949; 7: 1149-61
- Tolosa Latour M, Revilla T. Algunas consideraciones del tratamiento de la meningitis tuberculosa y tuberculosis infantil con estreptomina. *Acta Pediatr Esp.* 1949; 7: 1371-80
- Suárez M. Meningitis tuberculosa; control de pacientes en tratamiento con estreptomina; control sintomático, ocular, radiográfico, electroencefalográfico y biológico. *Rev Esp Pediatr.* 1949; 5: 689-701
- Llauro Tomás F. Tuberculosis miliar, forma pulmonar; tratamiento con estreptomina. *Rev Esp Pediatr.* 1949; 5: 855-65
- Sainz de los Terreros L. Estreptomina en la meningitis tuberculosa infantil; notas de viaje. *Rev Esp Pediatr.* 1949; 5: 870-6
- Muñoz JA. La lucha contra la tuberculosis en la escuela. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 379-84
- Fernández Crehuet R. Vacunación antituberculosa. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 491-539
- Fajardo Avilés F. La vacunación antituberculosa en la infancia. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 657-67
- Herrera T. Meningitis tuberculosa curada con estreptomina. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 815-28
- Sancho Martínez F. Tuberculosis materna, distrofia y tuberculosis infantil. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 883-57
- Fernández Crehuet R. Vacunación con BCG. Su eficacia e importancia en la implantación en nuestra patria. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 919-26
- Nart Arrú M, Benaque de Santa Lucía A. La infección tuberculosa en el medio escolar. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 927-34
- De Argumosa y Valdés JA. Bacilemias tuberculosas. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 935-41
- Mowbray Barberán J. Complejo primario tuberculoso cutáneo. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 1077-82
- Larrauri M, Matos J. Meningitis tuberculosa de presentación atípica, con lesiones pulmonares poco frecuentes. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 1327-36
- Córdoba J. Conceptos actuales en la lucha antituberculosa. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 1530-44
- Suárez M. Líquido cefalorraquídeo en la meningitis tuberculosa tratada con estreptomina. *Rev Esp Pediatr.* 1950; 6: 517-29
- Arce G, Villota J. Abscesos tuberculosos y empiemas consecutivos al tratamiento con penicilina. *Rev Esp Pediatr.* 1951; 7: 1-15
- Suárez M. Diplomina y meningitis tuberculosa. *Rev Esp Pediatr.* 1951; 7: 122-3
- Bozal Urzay V. Formas malignas de tuberculosis pulmonar en niños. *Rev Esp Pediatr.* 1951; 7: 317-53
- Sala Ginabreda JM. Aspectos anatómico-clínicos de la tuberculosis pulmonar primaria en niños. *Rev Esp Pediatr.* 1951; 7: 625-45
- Bozal Urzay V. Electrocardiograma en las diseminaciones hematógenas precoces y tardías de la tuberculosis pulmonar. *Rev Esp Pediatr.* 1951; 7: 685-93
- Suárez M. Caso de pericarditis tuberculosa tratada con estreptomina intrapericárdica; recuperación. *Rev Esp Pediatr.* 1951; 7: 695-9
- Comín J. Problemas de orden clínico y social que plantea el tratamiento de la meningitis tuberculosa. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 19-30
- Megías Velasco. Epidemiología de la tuberculosis en la edad escolar. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 83-5
- Olive Badosa A. Presentación de un caso de meningitis tuberculosa curada. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 105-7
- Dauden Valls F, Mora y Comas J, Dauden Sala C. Influencia de la B.C.G. y otras vacunas de la leprominorreacción. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 291-309
- Larrauri M, De la Villa L. Consideraciones sobre los antecedentes y el estado general del niño que padece una afección tuberculosa del hilio pulmonar. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 593-9
- Megías Velasco. Algunos aspectos epidemiológicos y terapéuticos que plantean las tuberculosis abiertas infantiles. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 795-805
- Crespo Santillana. Sobre un caso de ginecomastia postgranúlica. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 1037-48
- Brotons Pico J. Mortalidad de la infancia por tuberculosis en la ciudad de Cádiz. *Acta Pediatr Esp.* 1952; 10: 1049-59
- Sierra Fornies A. Tratamiento de la tuberculosis osteoarticular. *Rev Esp Pediatr.* 1952; 8: 67-84
- Olive Badosa A. Presentación de un caso de meningitis tuberculosa curada. *Rev Esp Pediatr.* 1952; 8: 89-90
- Sala Ginabreda JM. Tratamiento de la meningitis tuberculosa. *Rev Esp Pediatr.* 1952; 8: 169-75
- Sala Ginabreda JM. Terapia médica de la tuberculosis en niños. *Rev Esp Pediatr.* 1952; 8: 339-46
- Suárez M. Tratamiento de la meningoencefalitis tuberculosa con isoniazida oral y estreptomina intramuscular asociadas. *Rev Esp Pediatr.* 1952; 8: 889-96
- Valledor T, Costales F, Borbolla L. Tratamiento de la meningitis tuberculosa; 85 casos. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 325-40
- Suárez M. Calcinosis muscular osificante circunscrita neurogénica: informe de un caso de calcinosis ectópica en meningitis tuberculosa. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 977-86
- Sala Ginabreda JM. Estreptomina e hidrazida de ácido nicotínico en el tratamiento de la tuberculosis en lactantes: cuarenta y cinco casos. *Rev Esp Pediatr.* 1954; 10: 731-9
- Suárez M. Tratamiento de la tuberculosis en la infancia y lucha antituberculosa; problemas actuales *Rev Esp Pediatr.* 1956; 12: 1-12

Elaboración propia.

Tabla III. Artículos escritos por autores no españoles sobre tuberculosis en la infancia, publicados en *Acta Pediátrica Española* y *Revista Española de Pediatría* entre 1948 y 1956

- Wallgren A. La ictericia como síntoma de la tuberculosis congénita. *Rev Esp Pediatr.* 1948; 4: 264-71
- Hernández Miyares C, Pedraza RO. Contribución al estudio de la epidemiología de la tuberculosis en la infancia; la infancia como eje de la lucha antituberculosa en Cuba. *Rev Esp Pediatr.* 1948; 4: 769-809
- Fornara P, Schiavini A. Nuestra contribución al tratamiento de la meningitis tuberculosa con estreptomycin. *Rev Esp Pediatr.* 1949; 5: 702-10
- Rossi E, Perabo F. El tratamiento actual de la meningitis tuberculosa y los resultados obtenidos en el Kinderspital de Zúrich. *Acta Pediatr Esp.* 1950; 8: 407-20
- Schachter M. Examen comparativo de los trastornos neuropsiquiátricos en niños con padres tuberculosos, sífilíticos, palúdicos y alcohólicos. *Rev Esp Pediatr.* 1950; 6: 823-6
- Wallgren A. Resistencia a la tuberculosis. *Rev Esp Pediatr.* 1952; 8: 401-15
- Garret AA. Errores en la interpretación de las sombras radiográficas de las lesiones fibrosas en la tuberculosis ganglionar, pleural y pulmonar. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 431-6
- Debré R, Brissaud HE. Etiología de la meningitis tuberculosa. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 649-55
- Choremis C, Padiatelis C, Priftis N, Alamanis J. Combinación de estreptomycin, tuberculina e hidrazida del ácido isonicotínico en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 723-30
- De Toni G. Resultados personales en el tratamiento de la meningitis tuberculosa con la combinación de estreptomycin e hidrazida isonicotínica. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 749-56
- Dubois R, Gillet P. Estudio sobre los fenómenos de recurrencia en la meningitis tuberculosa tratada con estreptomycin. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 799-838
- Schachter M. Trastornos del comportamiento de tipo esquizofrénico tras la recuperación de una meningitis tuberculosa. *Rev Esp Pediatr.* 1953; 9: 847-52
- Lincoln EM. Efecto de la terapia antibacteriana y pronóstico en la tuberculosis primaria. *Rev Esp Pediatr.* 1954; 10: 237-43
- Hamuy J, Cabanas L, Migliore J. Enfermedad de Hodgkin y tuberculosis. *Rev Esp Pediatr.* 1954; 10: 505-11
- Hirdes JJ, Bronkhorst CL. Indicaciones y resultados de la resección de tuberculosis pulmonar en niños. *Rev Esp Pediatr.* 1956; 12: 87-99
- Macpherson M. Evolución tardía y tratamiento de las secuelas de la tuberculosis primaria. *Rev Esp Pediatr.* 1956; 12: 101-4
- Joly H. Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar crónica en niños. *Rev Esp Pediatr.* 1956; 12: 253-4
- Jeune M. Las secuelas de la tuberculosis inicial y su tratamiento. *Rev Esp Pediatr.* 1956; 12: 254-6
- Dubois R. Tratamiento de la tuberculosis miliar y meníngea aguda. *Rev Esp Pediatr.* 1956; 12: 257-60
- Brokman H. Tratamiento específico y complementario de la meningitis tuberculosa. *Rev Esp Pediatr.* 1956; 12: 260-2

Elaboración propia.

las pruebas elocuentes de la tuberculina que hasta entonces eran negativas, el estado general, radiografías y especialmente basándonos en el criterio anatomopatológico⁽²¹⁾.

Los diecinueve manuscritos restantes mostrados en la tabla III se divulgaron en la *Revista Española de Pediatría*. Estaban firmados por autores tan sobresalientes como, por ejemplo, Robert Debré (1882-1978), Giovanni De Toni (1895-1973) (Fig. 5) o Arvid Wallgren (Fig. 4), antes mencionado. La razón de tal plétora de autores debía estar relacionada con los contactos internacionales del director de la revista Manuel Suárez Perdiguero (1907-1981) que fue catedrático de Pediatría de la Universidad de Santiago de Compostela desde 1948 hasta 1960. José Peña Guitián ha recordado que “los *Cursos de ampliación* organizados por Don Manuel se hacían una vez al año y a ellos acudían pediatras de toda España y, como docentes, las más destacadas figuras de la Pediatría española, europea e hispanoamericana” y que “por estos cursos desfilaron pediatras de la talla de Fanconi, Wallgren, Rossi, Bamatter, de Toni, Minkowski, Chaptal, Prader, Salazar de Sousa, Fonseca, etc.”⁽²²⁾. Seguramente, al menos, una parte de los artículos publicados en la *Revista Española de Pediatría* debían ser los textos de las conferencias dictadas en esos Cursos.



Figura 5. Manuel Suárez Perdiguero junto al profesor italiano Giovanni De Toni (1895-1973)⁽¹⁸⁾.

En fin, como expresión de la frecuencia de la enfermedad en ese momento, queremos recordar que Don Manuel Cruz se doctoró en Medicina en 1953 con la tesis denominada “Electroencefalografía en la meningitis tuberculosa”⁽²³⁾.

La tuberculosis en la posguerra española. Estrategias oficiales destinadas a combatir la enfermedad

Durante la Segunda República, el *Departamento de Estadísticas Sanitarias* de la Dirección General de Sanidad a cargo de Marcelino Pascua, estudió la distribución por provincias de la mortalidad por tuberculosis en el quinquenio 1931-1935, como base para planificar la campaña antituberculosa en las distintas regiones españolas. Según este estudio, “España poseía una tasa de 133 muertes debido a la tuberculosis por 100.000 habitantes en el año 1931 y de 108 en 1935. La curva epidemiológica comenzó a elevarse en 1937 (tasa de 119), alcanzó su máximo en 1938, con una tasa de 129, y no recuperaría la tendencia descendente hasta 1951 en la que se situó en una tasa de 93”⁽²⁴⁾. Desde finales de 1937 y, especialmente tras el final de la Guerra Civil, tuvo lugar en España un repunte de la tuberculosis⁽²⁵⁾. La campaña antituberculosa fue una de las principales tareas sanitarias acometidas por el régimen franquista desde el inicio de la Guerra Civil (Fig. 6). Se intentó elaborar un proyecto destinado a implantar un Seguro Obligatorio contra la tuberculosis, cuya realización no fue posible y que desembocó en la implantación del *Seguro Obligatorio de Enfermedad*⁽²⁴⁾.



Figura 6. Sobretasa postal a favor de la lucha antituberculosa. Disponible en: <https://filatelia-tematica.blogspot.com/2016/02/los-sellos-vineta.html>.

El *Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis* se inició en 1965. El objetivo fue vacunar con BCG a los tuberculino-negativos comprendidos entre 0 y 18 años de edad⁽²⁶⁾. Carlos Zurita, director del *Patronato Nacional Antituberculoso*, publicó que el Plan se cerró con un saldo de 9.650.000 pruebas de tuberculina y 8.800.000 vacunados, de los que 1.150.000 eran recién nacidos y, al margen de los datos estadísticos, remarcó que el mayor éxito fue la desaparición de la meningitis tuberculosa⁽²⁷⁾.

Según María José Báguena: “el descenso de la mortalidad en España por tuberculosis supuso una reducción del 96,6 % en el periodo comprendido entre 1900 y 1978,

mientras que su peso en el conjunto de las enfermedades pasó del 14,6 % al 10,5 % del total de la mortalidad infecciosa”⁽¹⁾.

Epílogo

A principios del siglo pasado, la enfermedad empezó a controlarse al mejorar las condiciones de vida en algunos países junto con el desarrollo de algunas técnicas quirúrgicas (toracoplastia, neumotórax artificial) y medidas preventivas (Fig. 7), como el aislamiento de los pacientes en sanatorios ubicados en altitud y soleados [helioterapia; no debe olvidarse que el bacilo de Koch se destruye por los rayos ultravioleta solares^(28,29)] y la posibilidad de contar con la vacunación. La clave, no obstante, fue la aparición de fármacos activos contra



Figura 7. Cartel de Ramón Casas (1866-1932). Una obra de arte dedicada a la prevención de la tuberculosis en Cataluña. Disponible en: <https://auctionet.com/en/2920926-cartel-la-tuberculosis-amenaca-la-vida-i-la-riqueza-de-catalunya/images>.

la enfermedad. En 1947 se inició el empleo terapéutico de la estreptomina y, en 1952, el de la hidracida del ácido nicotínico, con lo que se comprobó un descenso de la mortalidad en proporciones oscilantes entre el 30 y el 70 %. La conjunción de nuevos fármacos altamente eficaces (rifampicina, etambutol, pirazinamida) junto con la posibilidad de efectuar una quimioprofilaxis efectiva, hizo presagiar a principios de los años 80, que la tuberculosis podría llegar a erradicarse en el mundo industrializado. Empero, de forma inesperada, en 1985, en los EE.UU. se constató un aumento de nuevos casos en relación con la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero eso es ya otra historia.

Uno de los autores de este capítulo (VMGN) cuando tenía seis o siete años de edad recibió tratamiento durante una buena temporada con “hidracidas”, supongo que por padecer una primoinfección tuberculosa. La prohibición de asistir al colegio me debió familiarizar con las aventuras del *Guerrero del Antifaz* y de *Roberto Alcázar y Pedrín*, así como de identificar los nombres de los futbolistas al ver los cromos por el reverso, pero eso, también, es otra historia.

Bibliografía

- Báguena Cervellera MJ. La tuberculosis y su historia. Barcelona: Fundación Uriach. 1992.
- Sayé L. Epidemiología de la tuberculosis en Barcelona. Interpretación de la evolución reciente de la tuberculosis en distintos países y de su significación en relación con la profiaxis. *Medicina Clínica*. 1958; 31: 406-13.
- Mallolas J, Soriano E. Tuberculosis. Una enfermedad especialmente contagiosa. *Med Clin (Barc)*. 1997; 108: 382-4.
- García Nieto V. la tuberculosis no es contagiosa. En: Páginas médicas canarias de ayer. García Nieto V, Hernández González J, eds. Santa Cruz de Tenerife: Ed. Idea; 2007. p. 57-62.
- Comby J. Tuberculosis pulmonar. Tratado de las enfermedades de la infancia, ed. esp. Barcelona: Salvat; 1907. p. 745-52.
- López Piñero JM. La toxicología, la parasitología y la microbiología médica. En: la medicina en la historia. Madrid: La Esfera de los Libros; 2002. p. 532-41.
- Bellanti JA, Cohen SG. Pediatric Allergy and Immunology. En *History of Pediatrics 1850-1950*. Nichols Jr BL, Ballabríga A, Kretchmer N, eds. Nueva York: Raven Press; 1991. p. 123-33.
- Calmette A. La vaccination préventive contre la tuberculose par le BCG. París: Masson. 1927.
- Rodríguez Ocaña E. Jaime Ferrán y Clúa. Real Academia de la Historia. Disponible en: <https://dbe.rah.es/biografias/9518/jaime-ferran-y-clua>.
- Ferrán J. La mortalidad infantil en sus relaciones con las infecciones pretuberculosas y la tuberculosis. Solución práctica y definitiva de estos gravísimos problemas. Libro de actas del Congreso. San Sebastián, 2 al 7 de septiembre de 1923. Madrid: Imprenta del Hospital del Niño Jesús; 1923. p. 386-413.
- García Nieto VM. Medicina Infantil. En: En el centenario del Segundo Congreso Nacional de Pediatría. San Sebastián 1923. Cuadernos de historia de la pediatría española, nº 25. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2023. p. 66-79.
- Zafra Anta M, García Nieto VM. Las nuevas publicaciones pediátricas de los años 40. En: La pediatría española en la postguerra. Cuadernos de historia de la pediatría española, nº 18. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2019. p. 45-63.
- Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin; a summary of clinical and experimental observations. *J Pediatr*. 1946; 28: 269-74.
- Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuetze KH. Treatment of tuberculosis with streptomycin; a summary of observations on one hundred cases. *J Am Med Assoc*. 1946; 132: 778-82.
- Waksman SA, Schatz A, Reynolds DM. Production of antibiotic substances by actinomycetes. *Ann NY Acad Sci*. 2010; 1213: 112-24.
- Pérez Schael I. La triste historia del descubrimiento de la estreptomina. 2012. Disponible en: <https://miradorsalud.com/la-triste-historia-del-descubrimiento-de-la-estreptomina/>.
- Lehmann J. Twenty years afterward historical notes on the discovery of the antituberculosis effect of paraaminosalicylic acid (PAS) and the first clinical trials. *Am Rev Respir Dis*. 1964; 90: 953-6.
- Dubovsky H. Correspondence with a pioneer, Jürgen Lehmann (1898-1989), producer of the first effective antituberculosis specific. *S Afr Med J*. 1991; 79: 48-50.
- Robitzek EH, Selikoff IJ, Mamlök E, Tendlaw A. Isoniazid and its isopropyl derivative in the therapy of tuberculosis in humans: comparative therapeutic and toxicologic properties. *Dis Chest*. 1953; 23: 1-15.
- Dye WE, Lynch HP, Brees AG. Incidence of bacterial resistance encountered with tuberculosis chemotherapy regimens employing isoniazid alone and in combination with intermittent streptomycin. *Am Rev Tuberc*. 1953; 67: 106-7.
- Villa Elizaga I. Hace 50 años “Acta Pediátrica Española” publicaba... *Acta Pediatr Esp*. 2000; 58: 87-94.
- Peña Guitián J. La etapa santiaguesa de Don Manuel Suárez Perdiguero. En: El profesor Suárez Perdiguero y la medicina del niño. Cuadernos de historia de la pediatría española, nº 5. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2013. p. 8-16.
- Zafra Anta M, García Nieto VM, Fernández Menéndez JM. Pediatras en la Historia (5). Manuel Cruz Hernández (1926-2023), maestro de pediatras. *Pediatr Integral*. 2024; XXVIII: 273.e1-e8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2024-06/pediatras-en-la-historia-5-manuel-cruz-hernandez-1926-2023-maestro-de-pediatras/>.
- Molero Mesa J. Enfermedad y previsión social en España durante el primer franquismo (1936-1951). El frustrado seguro obligatorio contra la tuberculosis. *DYNAMIS*. 1994; 14: 199-225.
- García Ferrandis X. Aspectos epidemiológico-asistenciales de la tuberculosis en Valencia durante la guerra civil española y la posguerra inmediata (1936-1941). *Llull*. 2013; 36: 13-34.
- Monge Juárez M. Tuberculosis y franquismo: El Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis, un factor de aprobación de la dictadura ante la Europa liberal, 1965-1975. *Historia Actual Online*. 2022; 57: 43-64.
- Zurita González-Vidalte C. Impacto de una campaña de erradicación sobre la epidemiología de la tuberculosis en España. *Revista de Enfermedades del Tórax*. 1978; 107: 359-80.
- Nguyen TT, He C, Carter R, Ballard EL, Smith K, Groth R, et al. Quantifying the effectiveness of ultraviolet-C light at inactivating airborne Mycobacterium abscessus. *J Hosp Infect*. 2023; 132: 133-9.
- Escombe AR, Moore DA, Gilman RH, Navincopa M, Ticona E, Mitchell B, et al. Upper-room ultraviolet light and negative air ionization to prevent tuberculosis transmission. *PLoS Med*. 2009; 6: e43.



Crítica de libro

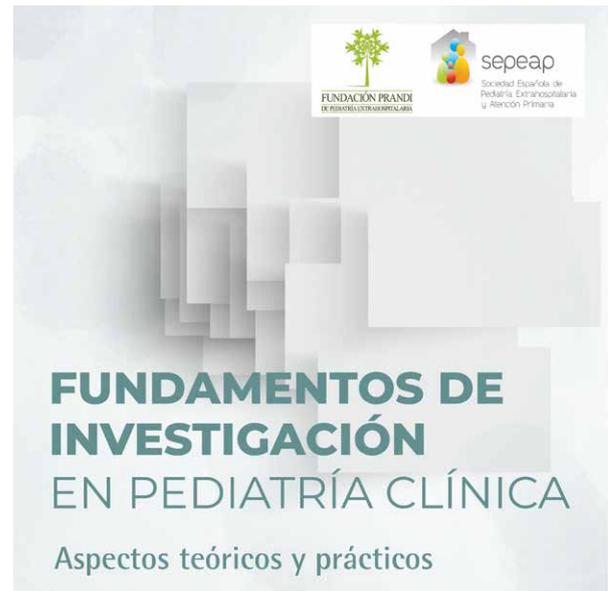
Fundamentos de investigación en Pediatría Clínica: aspectos teóricos y prácticos

Coordinador: Venancio Martínez Suárez – *Patrocinado por:* SEPEAP y Fundación Prandi

En este número de *Pediatría Integral*, en el enlace adjunto https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/libros/Libro_INVESTIGACION_PEDIATRIA_V-Mtnez_5.pdf, se puede acceder al quinto módulo de la monografía.

La quinta y última sección “Dónde y cómo encontrar la evidencia médica”, aborda a lo largo de dos capítulos, la manera de realizar una búsqueda bibliográfica y las bases para la lectura crítica de un artículo científico.

Para finalizar, se aportan dos interesantes anexos: cómo elaborar un cuestionario para un trabajo científico, y un glosario de términos utilizados en investigación.



Actualización bibliográfica

Eficacia clínica del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal: un ensayo controlado no aleatorizado

Schwartz O, Vill K, Pfaffenlehner M, et al.; SMARTCARE study group. Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Pediatr.* 2024; 178: 540-7.

Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2817302>.

Cada vez hay más pruebas de que el diagnóstico y el tratamiento tempranos son clave para los resultados en los lactantes con atrofia muscular espinal (AME), y se han implementado programas de cribado neonatal para detectar la enfermedad antes de la aparición de los síntomas. Sin embargo, faltan datos de estudios controlados que confirmen, de manera confiable, los beneficios de las pruebas de detección neonatales.

El objetivo de este estudio fue comparar los datos obtenidos de los pacientes con AME diagnosticados mediante cribado neonatal y los diagnosticados tras el inicio de los síntomas clínicos. Se trata de un ensayo controlado no aleatorizado que utilizó datos del registro SMARTCARE para evaluar a todos los niños nacidos entre enero de 2018 y septiembre de 2021 con AME confirmada genéticamente y hasta 3 copias de *SMN2*. El registro incluye datos de 70 centros participantes en Alemania, Austria y Suiza. El análisis de los datos se realizó en febrero de 2023, para que todos los pacientes tuvieran un seguimiento mínimo de 18 meses. Los pacientes nacidos en 2 estados federados de Alemania se sometieron a pruebas de detección en el marco de un proyecto piloto de cribado neonatal. Todos los demás pacientes fueron diagnosticados después del inicio de los síntomas clínicos. Todos los pacientes recibieron atención estándar dentro del mismo sistema de atención médica.

El criterio principal de valoración fue el logro de los hitos motores. Se identificaron un total de 234 niños (123 [52,6 %] mujeres) que cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis: 44 (18,8 %) en la cohorte de cribado neonatal y 190 niños (81,2 %) en la cohorte de inicio de síntomas clínicos. La edad media (DE) al inicio del tratamiento con 1 de los fármacos modificadores de la enfermedad aprobados fue de $1,3 \pm 2,2$ meses, en la cohorte de cribado neonatal, y de $10,7 \pm 9,1$ meses, en la cohorte de inicio de los síntomas clínicos. En la cohorte de cribado neonatal, 40 de 44 niños (90,9 %) adquirieron la capacidad de sentarse de forma independiente frente a 141 de 190 (74,2 %) en la cohorte de inicio de síntomas clínicos. Para la deambulación independiente, la razón fue de 28 de 40 (63,6 %) frente a 28 de 190 (14,7 %).

Este ensayo controlado no aleatorizado demostró la eficacia del cribado neonatal para lactantes con AME en la vida real. Los resultados funcionales y, por lo tanto, la respuesta al tratamiento, fueron significativamente mejores en la cohorte de exámenes de detección neonatales en comparación con el grupo de inicio de síntomas clínicos no sometidos a exámenes de detección.

Grupo de trabajo de Actualizaciones Bibliográficas de la SEPEAP

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de Pediatría Integral.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de Pediatría Integral.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

CALENDARIO SALIDA NÚMEROS PEDIATRÍA INTEGRAL - Curso VII (2020-2024)

Volumen XXVIII - 2024

NÚMERO	TEMA	FECHA SALIDA Nº	FECHA FINAL test acreditación online
1 enero-febrero	Urgencias I	28 febrero	30 junio 2024
2 marzo	Urgencias II	30 marzo	30 julio 2024
3 abril-mayo	Neonatología	30 mayo	30 septiembre 2024
4 junio	Ortopedia Pediátrica	30 junio	30 octubre 2024
5 julio-agosto	Genética y dismorfología	30 agosto	30 diciembre 2024
6 septiembre	Cirugía Pediátrica	30 septiembre	30 enero 2025
7 octubre-noviembre	Gastroenterología I	30 noviembre	30 marzo 2025
8 diciembre	Gastroenterología II	30 diciembre	30 abril 2025

Temas del próximo número

Volumen XXVIII - 2024 - Número 6

“Cirugía Pediátrica”

1. Criptorquidia y patología escrotal
2. Patologías genitourinarias más frecuentes
3. El disrafismo espinal oculto
4. Actualización en malformaciones y defectos de la pared abdominal
5. Indicaciones de la cirugía mínimamente invasiva

Regreso a las Bases

Cirugía programada: calendario quirúrgico



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

38

congreso nacional

SEPEAP

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA
EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA

VALENCIA

17-19 OCTUBRE 2024

Palacio de Congresos de Valencia

