

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

Órgano de expresión de la Sociedad Española de  
 Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría



## NÚMERO MONOGRÁFICO

### “Genética”

#### *Sumario*

- |    |   |    |   |
|----|---|----|---|
| 9  | EDITORIAL<br><i>M. Hernández Rodríguez</i>  | 37 | Síndrome X Frágil<br><i>J. Rosell Andreo, D. Heine-Suñer</i>  |
| 10 | INTRODUCCIÓN<br><i>E.J. Ramos Fuentes</i>   | 42 | Síndrome de Rett<br><i>B. Gener, M<sup>a</sup>. J. Martínez González</i>  |
|    | ORIGINALES  | 48 | Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman<br><i>A. Barcia Ramírez, J.L. Díaz Rodríguez,<br/>A. González-Meneses López</i> |
| 12 | Genética clínica y dismorfología: generalidades<br><i>E. Guillen Navarro</i>                            | 54 | Síndrome de Sotos<br><i>R. Palomo, P. Lapunzina</i>   |
| 15 | Realización e interpretación del árbol genealógico<br><i>M.J. Ballesta Martínez</i>                     | 59 | Síndrome de Williams<br><i>M. del Campo Casanelles1, L.A. Pérez Jurado</i>  |
| 20 | Valoración y aproximación diagnóstica al niño con retraso mental<br><i>S. García-Miñaur</i>             | 66 | Síndrome de Cornelia de Lange<br><i>J. Pié Juste, M.P. Ribate Molina, B. Puisac Uriol</i>                                       |
| 24 | Técnicas de diagnóstico genético en pediatría<br><i>E. Tizzano Ferrari, I. López Expósito</i>           | 74 | IN MEMORIAM   |
| 32 | Cromosomopatías por microdelección: fenotipos principales<br><i>E. Galán Gómez, J.J. Cardesa García</i> | 75 | NOTICIAS  |

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

Enero - Febrero 2009

Volumen 65 - Número 1

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

A.E. Cedrato (Buenos Aires)  
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)  
J. Salazar de Sousa (Lisboa)  
J.F. Sotos (Columbus)

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

Milagros Alonso Blanco  
Juan M Aparicio Meix  
Julio Ardura Fernández  
Josep Argemí Renom  
Jesús Argente Oliver  
Javier Arístegui Fernández  
Raquel Barrio Castellanos  
Emilio Blesa Sánchez  
Josep Boix i Ochoa  
Luis Boné Sandoval  
Augusto Borderas Gaztambide  
Juan Brines Solanes  
Cristina Camarero Salces  
Ramón Cañete Estrada  
Antonio Carrascosa Lezcano  
Enrique Casado de Frías  
Juan Casado Flores  
Manuel Castro Gago  
Manuel Cobo Barroso  
Joaquín Colomer Sala  
Manuel Crespo Hernández  
Manuel Cruz Hernández  
Alfonso Delgado Rubio  
Ángel Ferrández Longás  
José Ferris Tortajada  
Manuel Fontoira Suris  
Jesús Fleta Zaragozano  
José M<sup>a</sup> Fraga Bermúdez  
Alfredo García-Alix Pérez  
José González Hachero

Javier González de Dios  
Antonio Jurado Ortiz  
Luis Madero López  
Serafín Málaga Guerrero  
Antonio Martínez Valverde  
Federico Martín Sánchez  
José M<sup>a</sup> Martín Sánchez  
Luis A Moreno Aznar  
Manuel Moro Serrano  
Manuel Nieto Barrera  
Ángel Nogales Espert  
José Luis Olivares López  
Alfonso Olivé Pérez  
José M<sup>a</sup> Pérez-González  
Juan Luis Pérez Navero  
Jesús Pérez Rodríguez  
Joaquín Plaza Montero  
Manuel Pombo Arias  
Antonio Queizán de la Fuente  
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez  
Mercedes Ruiz Moreno  
Santiago Ruiz Company  
Francisco J Ruza Tarrío  
Valentín Salazar Villalobos  
Pablo Sanjurjo Crespo  
Antonio Sarría Chueca  
Juan Antonio Tovar Larrucea  
Adolfo Valls i Soler  
José Antonio Velasco Collazo  
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

**CONSEJO EDITORIAL**

**Presidente**

José Peña Guitián

**Vocales**

Ángel Ballabriga Aguado  
Alfredo Blanco Quirós  
Emilio Borrajo Guadarrama  
Manuel Bueno Sánchez  
Cipriano Canosa Martínez  
Juan José Cardesa García  
Eduardo Domenech Martínez  
Miguel García Fuentes  
Manuel Hernández Rodríguez  
Rafael Jiménez González  
Juan Antonio Molina Font  
Manuel Moya Benavent  
José Quero Jiménez  
Juan Rodríguez Soriano  
Armando Romanos Lezcano  
Rafael Tojo Sierra  
Alberto Valls Sánchez de la Puerta  
Ignacio Villa Elízaga

© 2009 ERGON

Arboleda, 1. 28221 Majadahonda  
<http://www.ergon.es>

SopORTE Válido: 111-R-CM  
ISSN 0034-947X  
Depósito Legal Z. 27-1958  
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

**Periodicidad**

6 números al año

**Suscripción anual**

Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €;  
MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

**Suscripciones**

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. [suscripciones@ergon.es](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**

ERGON. Revista Española de Pediatría.  
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)  
[carmen.rodriguez@ergon.es](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

Órgano de expresión de la Sociedad Española de  
 Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría



## NÚMERO MONOGRÁFICO

### “Genética”

#### Sumario

- |    |   |    |   |
|----|---|----|---|
| 9  | EDITORIAL<br><i>M. Hernández Rodríguez</i>  | 37 | Síndrome X Frágil<br><i>J. Rosell Andreo, D. Heine-Suñer</i>  |
| 10 | INTRODUCCIÓN<br><i>F.J. Ramos Fuentes</i>   | 42 | Síndrome de Rett<br><i>B. Gener, M<sup>a</sup>. J. Martínez González</i>  |
|    | ORIGINALES  | 48 | Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman<br><i>A. Barcia Ramírez, J.L. Díaz Rodríguez,<br/>A. González-Meneses López</i> |
| 12 | Genética clínica y dismorfología: generalidades<br><i>E. Guillen Navarro</i>                            | 54 | Síndrome de Sotos<br><i>R. Palomo, P. Lapunzina</i>   |
| 15 | Realización e interpretación del árbol genealógico<br><i>M.J. Ballesta Martínez</i>                     | 59 | Síndrome de Williams<br><i>M. del Campo Casanelles1, L.A. Pérez Jurado</i>  |
| 20 | Valoración y aproximación diagnóstica al niño con retraso mental<br><i>S. García-Miñaur</i>             | 66 | Síndrome de Cornelia de Lange<br><i>J. Pié Juste, M.P. Ribate Molina, B. Puisac Uriol</i>                                       |
| 24 | Técnicas de diagnóstico genético en pediatría<br><i>E. Tizzano Ferrari, I. López Expósito</i>           | 74 | IN MEMORIAM   |
| 32 | Cromosomopatías por microdelección: fenotipos principales<br><i>E. Galán Gómez, J.J. Cardesa García</i> | 75 | NOTICIAS  |

**NÚMERO MONOGRÁFICO**

**“Genética”**

*Sumario*

- 9 EDITORIAL  
*M. Hernández Rodríguez*
- 10 INTRODUCCIÓN  
*E.J. Ramos Fuentes*
- ORIGINALES
- 12 Genética clínica y dismorfología: generalidades  
*E. Guillen Navarro*
- 15 Realización e interpretación del árbol genealógico  
*M.J. Ballesta Martínez*
- 20 Valoración y aproximación diagnóstica al niño con retraso mental  
*S. García-Miñaur*
- 24 Técnicas de diagnóstico genético en pediatría  
*E. Tizzano Ferrari, I. López Expósito*
- 32 Cromosomopatías por microdelección: fenotipos principales  
*E. Galán Gómez, J.J. Cardesa García*
- 37 Síndrome X Frágil  
*J. Rosell Andreo, D. Heine-Suñer*
- 42 Síndrome de Rett  
*B. Gener, M<sup>a</sup>.J. Martínez González*
- 48 Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman  
*A. Barcia Ramírez, J.L. Díaz Rodríguez, A. González-Meneses López*
- 54 Síndrome de Sotos  
*R. Palomo, P. Lapunzina*
- 59 Síndrome de Williams  
*M. del Campo Casanelles, L.A. Pérez Jurado*
- 66 Síndrome de Cornelia de Lange  
*J. Pié Juste, M.P. Ribate Molina, B. Puisac Uriol*
- 74 IN MEMORIAM
- 75 NOTICIAS

**MONOGRAPHIC ISSUE**

**“Genetic”**

*Contents*

- 9 EDITORIAL  
*M. Hernández Rodríguez*
- 10 INTRODUCTION  
*E.J. Ramos Fuentes*
- ORIGINALS
- 12 Clinical genetics and dysmorphology: generalities  
*E. Guillen Navarro*
- 15 Making and interpretation of the family tree  
*M.J. Ballesta Martínez*
- 20 Evaluation and diagnostic approach to the child with mental retardation  
*S. García-Miñaur*
- 24 Genetic diagnosis techniques in pediatrics  
*E. Tizzano Ferrari, I. López Expósito*
- 32 Chromosome disorders due to microdeletion: Principal phenotypes  
*E. Galán Gómez, J.J. Cardesa García*
- 37 Fragile-X syndrome  
*J. Rosell Andreo, D. Heine-Suñer*
- 42 Rett syndrome  
*B. Gener, M<sup>a</sup>.J. Martínez González*
- 48 Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome  
*A. Barcia Ramírez, J.L. Díaz Rodríguez, A. González-Meneses López*
- 54 Sotos syndrome  
*R. Palomo, P. Lapunzina*
- 59 Williams syndrome  
*M. del Campo Casanelles, L.A. Pérez Jurado*
- 66 Cornelia de Lange syndrome  
*J. Pié Juste, M.P. Ribate Molina, B. Puisac Uriol*
- 74 IN MEMORIAM
- 75 NEWS

Dentro del mecanismo multifactorial responsable del desarrollo de la mayoría de las enfermedades pediátricas, la importancia relativa de los factores genéticos *versus* los agentes exógenos ha evolucionado a lo largo del tiempo de acuerdo con los avances científicos en el conocimiento de las bases estructurales y los mecanismos de interacción entre genes y ambiente.

En los últimos años los avances en el conocimiento del genoma, de la epigenética y de los métodos de estudio de la estructura de los cromosomas y sus alteraciones han tenido una influencia tan importante en el desarrollo de la genética clínica, que era aconsejable dedicar un número monográfico de Revista Española de Pediatría a la puesta al día de los fundamentos de la genética clínica y su importancia en patología pediátrica, dirigido especialmente a los pediatras no especializados a los que resulta muy difícil revisar la amplia bibliografía que continuamente se publica sobre estos temas.

Este fue el encargo que le encomendé al Dr. Feliciano Ramos y que ha cristalizado en este número monográfico en el cual un grupo de autores, con amplia experiencia personal en el capítulo que exponen, abordan un conjunto de temas que abarcan desde la delimitación conceptual de la genética clínica y la dismorfología hasta la actualización de las principales técnicas diagnósticas y la descripción de algunos de los síndromes de mayor interés clínico en pediatría.

Como Director de Revista Española de Pediatría quiero expresar, en nombre propio y en el de los lectores de nuestra revista, mi más sincero agradecimiento por el esfuerzo que han hecho, tanto el coordinador como los autores, para llevar a cabo, de una manera rigurosa y extraordinariamente didáctica, esta actualización tan necesaria y útil en el momento actual

Prof. M. Hernández Rodríguez  
Director

Cuando el Profesor Hernández me llamó para encargarme un número monográfico de Revista Española de Pediatría sobre genética clínica no tuve ninguna duda en aceptar, ya que me pareció una nueva oportunidad para acercar la genética clínica a nuestros pediatras.

El reto no era fácil y el trabajo sería arduo. Había que elegir los temas y los autores, sabiendo que las limitaciones de espacio requerían realizar una selección. Finalmente, siguiendo las sugerencias del Director, y previa aceptación de los correspondientes autores, el índice quedó finalmente configurado.

La monografía incluye un total de once artículos, cuatro de ellos de temas generales y el resto de síndromes o grupos de síndromes genéticos específicos, escogidos como los más representativos por su frecuencia, su etiología y sus características clínicas en la edad pediátrica. Todos ellos han sido escritos por genetistas expertos, la mayoría pediatras, que dedican la mayor parte de su tiempo a labores asistenciales y de investigación del tema o síndrome del que escriben en esta monografía.

El primer artículo trata de aspectos generales de la genética clínica y la dismorfología, necesarios para abordar con garantías y orientar adecuadamente el diagnóstico del niño que acude a la consulta con un fenotipo dismórfico. El artículo siguiente aborda en profundidad una herramienta imprescindible en la genética clínica, y yo diría que en todas las especialidades, como es la elaboración e interpretación del árbol genealógico, parte fundamental de la historia clínica. Le sigue un artículo de revisión sobre manejo del niño con retraso mental, orientado especialmente al pediatra general, cuya valoración inicial es fundamental para llegar al diagnóstico correcto, así como su participación en el seguimiento durante la infancia. El último artículo de generalidades nos ofrece una extensa y actualizada revisión de las técnicas de diagnóstico genético más utilizadas en la clínica diaria, incluyendo las últimas técnicas de citogenética y biología molecular, con las principales indicaciones de cada una de ellas.

El siguiente artículo aborda los principales síndromes de microdelección cromosómica, con sus principales manifestaciones clínicas más relevantes que sirven para reconocer sus fenotipos característicos. A continuación la serie de artículos monográficos sobre síndromes específicos comienza con el síndrome del X frágil, la causa más frecuente de retraso mental de origen genético en varones, donde el diagnóstico molecular es fundamental para un adecuado asesoramiento genético familiar. En el siguiente se trata el síndrome de Rett, que es la principal causa genética de retraso mental en niñas, y cuyos criterios diagnósticos permiten identificar los casos donde es necesario realizar el diagnóstico molecular confirmatorio dada la variedad de presentaciones clínicas descritas. Sigue la monografía con un artículo dedicado a los síndromes de Prader-Willi y Angelman, “condenados” a ir juntos en los libros de genética clínica por compartir *locus* genético en el cromosoma 15, a pesar de sus distintos fenotipos y sus diferentes mecanismos etiológicos (delección e impronta genómica de diferente procedencia parental). El artículo sobre el síndrome de Sotos destaca las manifestaciones más frecuentes de esta patología, que es la causa genética principal de hipercrecimiento patológico en el niño, la posibilidad de su diagnóstico molecular en la mayoría de los casos, así como su manejo y seguimiento por parte del pediatra. A continuación sigue un artículo dedicado al síndrome de Williams, con su fenotipo físico y psicológico característico, su interesante mecanismo etiológico molecular, su diagnóstico y asesoramiento genético y un detallado seguimiento clínico de los pacientes afectados. El último artículo de la monografía trata del síndrome de Cornelia de Lange, cuyo primer gen causal fue descubierto hace solo cuatro años (ahora se conocen 2 genes más), y cuyo singular fenotipo facilita el diagnóstico clínico en los casos típicos. Los autores incluyen una breve revisión de los últimos avances en el conocimiento de su mecanismo etiológico molecular, así como una útil guía de seguimiento clínico.

En definitiva, se han incluido temas de actualidad y de interés práctico para el pediatra, a quien va dirigida

principalmente esta monografía, la cual esperamos sea de utilidad en el caso de enfrentarse a pacientes con patologías de origen genético, en general, y con los síndromes específicos tratados aquí, en particular.

No me queda más que agradecer sinceramente el esfuerzo y dedicación desinteresada de todos los autores, auténticos expertos en cada tema, que son realmente los artífices del éxito que auguro a este número monográfico. El tiempo nos dará la respuesta.

Muchas gracias también al Prof. Hernández por su confianza y por haber elegido la genética clínica como tema de este número de Revista Española de Pediatría, y a la editorial Ergon por su trabajo minucioso de edición. Esperemos que en el futuro sigan otros monográficos similares, con temas que no han podido incluirse en este por las lógicas limitaciones de espacio.

F.J. Ramos Fuentes  
*Coordinador*



# Genética clínica y dismorfología: generalidades

E. Guillén Navarro

*Unidad Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

## RESUMEN

La genética clínica (GC) es la parte de la genética humana que se ocupa de la salud de los individuos y sus familias. Es la ciencia y la práctica del diagnóstico, la prevención y el manejo de las enfermedades genéticas (EG). Las EG tienen un gran impacto en la salud de los individuos y contribuyen significativamente al aumento de la morbimortalidad. La mayoría de las EG se consideran enfermedades raras, las cuales constituyen actualmente una prioridad en los planes de investigación y salud pública. La GC es reconocida como especialidad en la mayoría de los países desarrollados de la Unión Europea, no así en España. Para muchas de la EG que no cuentan con diagnóstico genético específico, los médicos genetistas tienen un papel fundamental como dismorfólogos. La dismorfología se ocupa del estudio de las malformaciones congénitas. Otra parte crucial de la GC es el asesoramiento genético, básico en la medicina actual y que debe proporcionarse por profesionales expertos. La Genética está experimentando un rápido progreso y el genetista clínico también debe velar por el respeto de la privacidad y confidencialidad de los datos genéticos de los individuos para preservarlos de la discriminación.

*Palabras clave:* Genética Clínica; Dismorfología; Asesoramiento genético.

## SUMMARY

Clinical Genetics (CG) is the field of Human Genetics concerned with the health of individual humans and their families. It is defined as the science and practice of diagnosis, prevention, and management of genetic disorders (GD). These have a significant impact in the health of indi-

viduals and their contribution to morbidity and mortality is high. Most GD are rare diseases and currently considered a priority in research and public health programmes. CG is recognized specialty in most developed countries of the European Union, not yet in Spain. For many GD, without a specific laboratory diagnostic test, clinical geneticists play an important role as dysmorphologists. Dysmorphology studies human malformations. Genetic counselling is an important part of CG and medicine in general and must be provided by specialists. Genetics is currently undergoing extraordinary developments, promoting the importance of prognosis and prediction which has to be translated to public health. Clinical geneticists must protect the privacy and confidentiality of the individual's genetic information in order to avoid discrimination.

*Key words:* Clinical Genetics; Dysmorphology; Genetic counselling.

La genética clínica (GC) es la parte de la genética que se ocupa de la salud de los individuos y sus familias. La GC es la ciencia y la práctica del diagnóstico, la prevención y el manejo de las enfermedades genéticas<sup>(1)</sup>.

Las enfermedades genéticas constituyen un problema de salud de primer orden, al representar una causa importante de morbimortalidad. Según los datos disponibles actualmente, aproximadamente el 3% de los recién nacidos presentan alguna anomalía o enfermedad genética. Además, el 8% de la población desarrollará alguna enfermedad de origen genético antes de los 25 años, constatando que los factores genéticos desempeñan un papel predominante en aproximadamente 1/3 de los trastornos crónicos en la edad adulta. Un estudio reciente ha puesto de manifiesto el impacto real de las enfermedades genéticas en el sistema de salud de Estados Unidos analizando el número de ingresos hospitalarios en la edad pediátrica<sup>(2)</sup>. Los resultados fueron clarificadores: se identificó una causa genética subyacente (única o multifactorial) en el 71% de los ingresos infanti-

*Correspondencia:* Encarna Guillén Navarro. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. Murcia  
*E-mail:* encarna.guillen@carm.es  
*Recibido:* diciembre 2008

les, incrementándose al 96% en el caso de las enfermedades crónicas. En relación al gasto sanitario generado, la atención a estos pacientes representó el 81% del presupuesto asistencial total. Las enfermedades monogénicas exclusivamente, fueron responsables del 34% de los ingresos y el 50% del gasto. En la Unión Europea, las enfermedades genéticas son la tercera causa de mortalidad infantil, después de los accidentes y el cáncer y la causa del 50% de las muertes antes de los 15 años. Además, las enfermedades genéticas se consideran, en su mayoría, enfermedades raras, entendiendo como tales aquellas que afectan a menos de una persona por cada 2.000 individuos, según la definición de la Unión Europea, y que son actualmente prioritarias en el área de salud pública e investigación.

En este contexto, se enfatiza la importancia de la GC, que se define como la especialidad médico-sanitaria que aplica los conocimientos de la genética a la práctica médica, ocupándose de las enfermedades de origen genético, incluyendo patologías hereditarias y malformativas o discapacitantes de la especie humana<sup>(3)</sup>. Comprende todos los aspectos relacionados con las mismas: etiología, fisiopatología, mecanismo hereditario, cribado poblacional, diagnóstico (clínico y de laboratorio), pronóstico y riesgo de recurrencia (asesoramiento genético), tratamiento y prevención, incluyendo la etapa prenatal y postnatal del individuo.

El campo de acción de la GC son los individuos afectados por enfermedades genéticas y sus familias, incluyendo los aspectos diagnósticos (clínicos y de laboratorio), pronósticos, preventivos y de tratamiento de las distintas patologías, así como los aspectos éticos, legales y sociales de la genética. Las acciones abarcan no solo desde la etapa preconcepcional hasta el fallecimiento del individuo, sino también el seguimiento intergeneracional.

La GC proporciona los conceptos fundamentales del papel de los genes en los procesos vitales básicos y cohesiona la práctica médica y está reconocida como especialidad en la mayoría de los países desarrollados. En Europa, los dos únicos países donde no existe ese reconocimiento son Grecia y España. En nuestro país, se están produciendo avances en este sentido<sup>(4)</sup>, y es esperable que en los próximos años esta situación quede definitivamente resuelta.

El Proyecto Genoma Humano, finalizado a comienzos de este siglo, está permitiendo una mejor aproximación a las enfermedades a través del desarrollo progresivo de herramientas diagnósticas, medidas preventivas y métodos terapéuticos<sup>(5)</sup>. Los avances en genética se suceden a un ritmo muy rápido, el conocimiento en esta área está en un continuo cambio y los genetistas clínicos lo deben tener en cuenta para aplicarlo a la práctica médica adecuadamente. Los médicos genetistas tienen que trabajar en colaboración muy estrecha con los laboratorios de citogenética, genética molecular y bioquímica; y en conexión con otras especialidades médicas, ya que las enfermedades genéticas pueden apa-

recer a cualquier edad y afectar a todos los órganos del cuerpo humano.

La práctica de la medicina, siguiendo el paradigma de Bradford Hill, es la búsqueda de las respuestas a tres preguntas: ¿qué está mal? (diagnóstico), ¿qué va a pasar? (pronóstico) y ¿qué podemos hacer? (tratamiento). Partiendo de las reflexiones de McKusick<sup>(1)</sup>, a continuación se exponen las peculiaridades de esas respuestas aplicadas a la GC.

Los avances en el diagnóstico se producen desde la clínica y el laboratorio. Las enfermedades genéticas son raras, y para muchas de ellas no existe aún análisis citogenético, bioquímico o molecular específico, por lo que el papel del genetista clínico es clave. Desde este punto de vista, la dismorfología y sindromología son de especial importancia. La sindromología es el arte y la ciencia de reconocer distintas enfermedades genéticas por la combinación característica de las manifestaciones clínicas. El término dismorfología fue acuñado por D. Smith en 1960, para describir el estudio de las malformaciones congénitas humanas. Literalmente significa: “el estudio de la forma anormal o alterada”, enfocándose en las anomalías estructurales del desarrollo. Como disciplina científica, la dismorfología combina conceptos, conocimientos y técnicas de la embriología, la genética clínica y la pediatría y como especialidad médica, se ocupa de los pacientes con defectos congénitos y de sus familias<sup>(6)</sup>. Estos defectos congénitos pueden tener diferente etiología (genética, ambiental o una combinación de ambas), como se refleja en los datos publicados en el 2008 por el ECEMC<sup>(7)</sup>, y todos ellos son responsabilidad del genetista clínico. No es, por tanto, casualidad que fuera un médico genetista, Lenz, el que describiera el efecto teratogénico de la talidomida en 1960, partiendo de la observación y del reconocimiento de que la agregación de casos temporal, espacial y familiar no era compatible con una base genética. David W. Smith, además de la introducción del término de dismorfología y la descripción del síndrome alcohólico fetal<sup>(8)</sup>, nos dejó la recopilación de los distintos rasgos clínicos de los síndromes malformativos más frecuentes y su etiología en el clásico *Smith's Recognizable Patterns of Malformation Syndromes*, que va por su sexta edición<sup>(9)</sup>, y que sigue siendo el libro básico imprescindible en cualquier consulta de dismorfología. En los últimos 10-15 años se han desarrollado, además, distintas bases de datos informatizadas como herramientas de apoyo al diagnóstico sindrómico: *London Dysmorphology Database*<sup>(10,11)</sup>, *Possum*<sup>(12)</sup> y la que proporciona de forma pública *Orphanet*<sup>(13)</sup>, entre otros.

El pronóstico en GC tiene implicaciones diferentes a las inherentes a otras especialidades médicas, ya que se refiere no solo a la persona de la que nos ocupamos inicialmente sino también a otros miembros de su familia, e incluso a los no nacidos. El estudio de portadoras de distrofia muscular de Duchenne o el presintomático de Corea de Huntington tiene una gran importancia y efecto en el pronóstico. Los

cribajes prenatales para cromosomopatías, los neonatales para enfermedades metabólicas o los poblacionales para enfermedades específicas constituyen procedimientos intermedios entre la medicina clínica y la preventiva.

Es cierto que la separación entre la capacidad diagnóstica y la terapéutica en GC ha sido grande hasta ahora. El tratamiento ha sido, en gran parte, sustituido por el manejo y seguimiento de las enfermedades genéticas, aspecto fundamental para lograr una mejor calidad de vida y disminuir la morbimortalidad asociada, y que también compete al médico genetista. En los últimos años, se están produciendo avances muy importantes en este sentido, sobre todo en las enfermedades metabólicas<sup>(14)</sup>, que pueden ir modificando esta acepción.

La evolución de la GC desde la década de los 60 hasta nuestros días se refleja en el *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), catálogo público, actualizado diariamente y disponible en Internet sobre los genes humanos y las enfermedades genéticas<sup>(15)</sup>, de extraordinaria utilidad para el genetista clínico.

Otro aspecto muy importante en la práctica médica genética es el asesoramiento genético, que se define como un proceso de comunicación, no directivo, en el que se informa del riesgo de producción de un defecto congénito o enfermedad genética en un individuo, pareja o su familia, de la forma en que este riesgo puede evitarse o minimizarse y, en caso de producirse, cómo mejorar su pronóstico<sup>(16)</sup>. Este proceso es de una importancia creciente en la medicina moderna y debe ser un acto médico que debe ser realizado por profesionales cualificados<sup>(17)</sup>. Para dar un asesoramiento genético correcto se debe partir de un diagnóstico correcto, resultado de una anamnesis detallada con una historia familiar exhaustiva y árbol genealógico de al menos tres generaciones, una exploración física cuidadosa, y unos estudios complementarios adecuados y exige tomar el tiempo adecuado para cumplir con cada uno de los componentes implícitos. Además, es necesario conocer las peculiaridades inherentes a cada situación específica, como la etapa prenatal o la postnatal, y en ésta última el diagnóstico en un niño o adulto, el diagnóstico de portadores, el diagnóstico presintomático o de predisposición. El tener en cuenta todos estos factores precisa una alta especialización, además de habilidades de comunicación y respeto por las normas éticas vigentes y las diferentes culturas. El respeto a la autonomía en las opciones reproductivas es la piedra angular en la ética del asesoramiento genético.

De cara al futuro, la genética está experimentando un desarrollo extraordinario desde su visión fenotípica a la genotípica o molecular, promoviendo la importancia del pronóstico y la predicción (transición de la genética médica a la

medicina genética o genómica). Estos avances se irán transfiriendo a la atención sanitaria médica, y la salud pública tendrá que integrarlos en sus medidas preventivas<sup>(18)</sup>. La posibilidad de analizar los genomas de los individuos se acompaña del riesgo del mal uso y abuso de la información. El genetista clínico tiene el privilegio de vivir de cerca todos estos avances científicos señalados, pero también la responsabilidad de proteger los datos y velar por mantener el derecho individual de la no discriminación por causa genética.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McKusick VA. History of Medical Genetics. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 5ª Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 3-32.
2. McCandless S, Brunger J, Cassidy S. The Burden of Genetic Disease on Inpatient Care in a Children's Hospital. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 121-7.
3. Asociación Española de Genética Humana (AEGH): <http://www.aegh.org>
4. "Boletín Oficial de las Cortes Generales", Senado, Serie I, nº 703, de fecha 7 de Mayo de 2007. (Núm. Exp. 662/000176).
5. Guillén Navarro E. Aplicaciones del genoma humano y su futuro. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl. 6): 167-71.
6. Aase JM. *Diagnostic Dysmorphology*. New York. Plenum Medical Book Company; 1990. p. 1-4
7. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 6, 2007.
8. Jones KL y Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2: 999-1001.
9. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Malformation Syndromes*. 6ª Ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005.
10. Winter, RM; Baraitser, M; Douglas, JM. A computerised data base for the diagnosis of rare dysmorphic syndromes. *J Med Genet*. 1984; 21(2): 121-13.
11. London Dysmorphology Database (LDD): <http://www.lm-databases.com>
12. POSSUM: <http://www.possun.net.au>.
13. ORPHANET: <http://www.orpha.net>.
14. Schwartz IV, De Souza, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 2008; 84 (4 Suppl): S8-S19.
15. OMIM: <http://www.ncbi.nih.gov/omim>
16. Harper PS. *Practical genetic counselling*. 6ª Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd; 2004.
17. Delgado Rubio A y Galán Gómez E. Consejo genético en la práctica médica. Monografías de la AEP. nº 6, Bilbao: Imprenta BOan SA; 2005.
18. Brand A, Brand H, In den Baümen TS. The impact of genetics and genomics on public health. *Eur J Hum Gen* 2008; 16, 5-13.

# Realización e interpretación del árbol genealógico

M.J. Ballesta Martínez

*Unidad Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

## RESUMEN

El árbol genealógico es una representación gráfica de la historia familiar, donde se utilizan unos símbolos estándar para que sea universal y pueda ser fácilmente interpretado por otros profesionales. Es una herramienta básica y fundamental en cualquier especialidad médica y, por supuesto, en genética. La elaboración de un árbol genealógico permite identificar en muchos casos un patrón de herencia monogénico, que va a ser de gran ayuda en la orientación diagnóstica de muchos pacientes. En este artículo se repasan las normas de realización de un árbol genealógico, así como su interpretación, basándonos en los distintos modelos de herencia mendeliana, teniendo en cuenta la existencia de factores que modifican su penetrancia y/o expresividad que pueden complicar su interpretación. También se incluyen algunos tipos de herencia no mendeliana acompañados de ejemplos ilustrativos.

*Palabras clave:* Árbol genealógico; Herencia mendeliana; Enfermedad monogénica; Herencia no mendeliana.

## ABSTRACT

A pedigree is a graphical representation of a family history. The use of clear and consistent symbols allows genetic information to be set out clearly and provides an unambiguous and permanent record of the genetic information in a family. It is a basic tool in medicine, and specially in genetics. A pedigree will allow the clinician to identify a pattern of transmission of the disorder in the family which will be very helpful in order to give a diagnostic approach. In this article we review the main symbols used in constructing pedigrees, and we summarize the different patterns of

transmission of mendelian disorders. Nonmendelian inheritance patterns and other modifier factors of mendelian disorders which can confuse the interpretation of pedigrees are also discussed.

*Key words:* Pedigree; Mendelian inheritance; Monogenic disease; Nonmendelian inheritance.

## INTRODUCCIÓN

El árbol genealógico es una representación gráfica de la historia familiar donde se utilizan unos símbolos estándar para que sea universal y pueda ser fácilmente interpretado por otros profesionales<sup>(1,2)</sup>. Es una herramienta básica y forma parte de la anamnesis a realizar en cualquier especialidad médica y, por supuesto, en genética.

La elaboración de un árbol genealógico permite identificar en muchos casos un patrón de herencia monogénico que va a ser de gran ayuda en la orientación diagnóstica de muchos pacientes. No se debe olvidar que, en ocasiones, la identificación de un patrón de herencia puede verse dificultado por la existencia de factores que modifican la expresión clínica y transmisión de algunas enfermedades y que la persona encargada de interpretar ese árbol genealógico debe conocer<sup>(3)</sup>. También es importante la realización del árbol genealógico para la identificación de familiares en riesgo que puedan solicitar asesoramiento genético a raíz de la identificación de una patología genética en la familia.

## REALIZACIÓN DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

La historia familiar debe incluir, como mínimo, tres generaciones y en cada individuo se recogerán datos básicos como nombre de pila, edad actual, estado de salud, enfermedades relevantes (especialmente hereditarias), y, si fuera el caso, edad y motivo de fallecimiento. En todo caso, en el árbol genealógico debe constar cualquier dato relevante que pueda ayudar a aclarar el patrón de herencia de la patología en cuestión.

*Correspondencia:* María Juliana Ballesta Martínez. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. Murcia  
*E-mail:* mjuliana.ballesta@carm.es  
*Recibido:* diciembre 2008



Para la realización del árbol genealógico se utilizarán los símbolos estándar de acuerdo con las recomendaciones aceptadas internacionalmente<sup>(4)</sup> (Fig. 1).

Los varones se representan con cuadrados y las mujeres con círculos. Los afectados se identifican rellenando homogéneamente el símbolo del individuo o con diferentes patrones de tramas en caso que exista más de una patología en la familia. El individuo afectado es el probando. La persona que consulta es el consultante o caso índice que puede o no ser el enfermo y se marcará con una flecha.

La descendencia se representa mediante líneas verticales y se numera cada generación con números romanos. Los individuos de una misma generación se colocan en la misma línea horizontal y se identifican con numeración arábiga. Esto permite identificar a cada individuo mediante un sistema de coordenadas formado por un número romano y uno estándar. También permite en un vistazo rápido determinar el grado de parentesco con el probando: primer, segundo y tercer grado, etc.

La consanguinidad se representa mediante una doble línea entre los dos miembros de la pareja. Los individuos fallecidos se identifican mediante una línea diagonal que sobrepasa el símbolo. Ver figura 1 para más detalles.

Es importante incluir al pie del árbol los nombres de quién lo ha realizado y de quién ha dado la información, así como la fecha de realización. Si fuera el caso, también se incluirá la identificación de los distintos patrones de relleno de cada individuo (Fig.1).

### INTERPRETACIÓN DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

Los trastornos monogénicos se caracterizan por sus modelos de transmisión en las familias. Según en que cromosoma se halla la alteración (autosoma o gonosoma), y según si el fenotipo es dominante (se expresa con un solo alelo mutante) o recesivo (precisa la presencia de los dos alelos mutantes para expresarse), vamos a obtener los diferentes patrones de herencia mendeliana: autosómico o ligado al sexo, (en la mayoría de ocasiones ligado al X), dominante o recesivo<sup>(1-3,5,6)</sup>.

No debemos olvidar que existen otras enfermedades hereditarias que no siguen ninguno de los patrones básicos de herencia mendeliana, son las conocidas como enfermedades complejas o multifactoriales y también las enfermedades génicas adquiridas, como es el cáncer, resultado de mutaciones somáticas<sup>(5,6)</sup>.

También la expresividad y penetrancia génicas y los modelos atípicos de herencia pueden dificultar la interpretación del árbol genealógico.

### HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Este tipo de herencia corresponde a más de la mitad de los trastornos mendelianos.

Se caracteriza, en general, por:

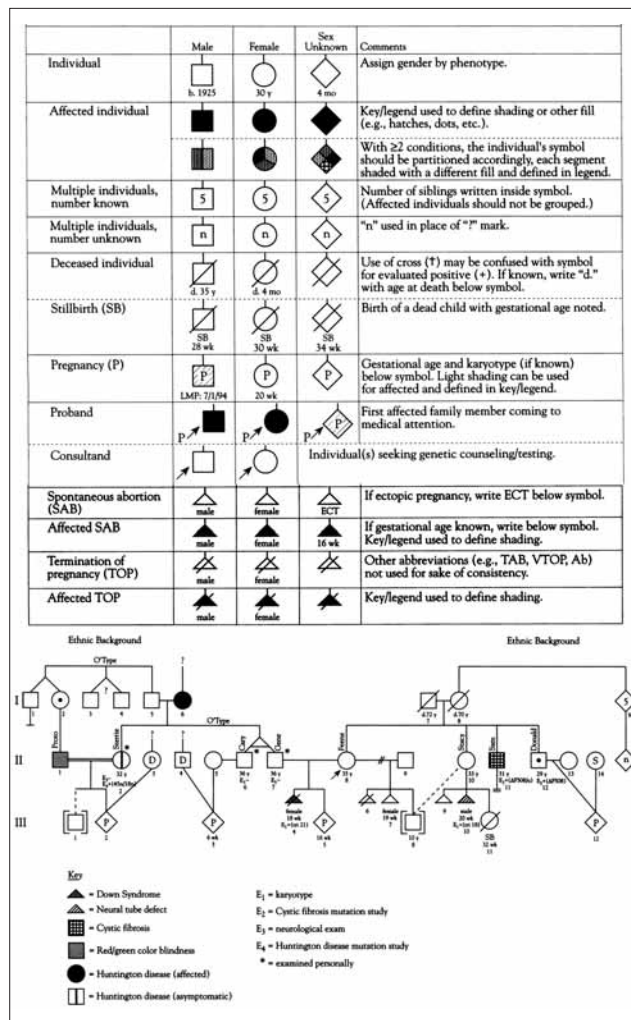


FIGURA 1. Símbolos recomendados en la realización de árboles genealógicos, con ejemplo demostrativo en la parte inferior (Tomado de Bennet et al., 1995).

- Tener miembros afectados en cada generación.
- Cada individuo afectado tiene un progenitor afectado con un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad.
- Se afectan por igual hombres y mujeres; existe transmisión varón-varón.
- Un individuo con fenotipo normal no transmite la enfermedad a su descendencia, salvo que la penetrancia del gen no sea del 100%.  
En la figura 2a observamos un árbol genealógico típico de enfermedad autosómica dominante.  
Aún así, debemos tener en cuenta algunos factores que pueden modificar la expresión clínica de enfermedades con este tipo de herencia y dificultar su reconocimiento, como son:
- Penetrancia: probabilidad de que un gen tenga expresión fenotípica. Es el porcentaje de personas con un genotipo determinado que están clínicamente afectadas. Si es del 100% se dice que es completa, y todo el que reci-

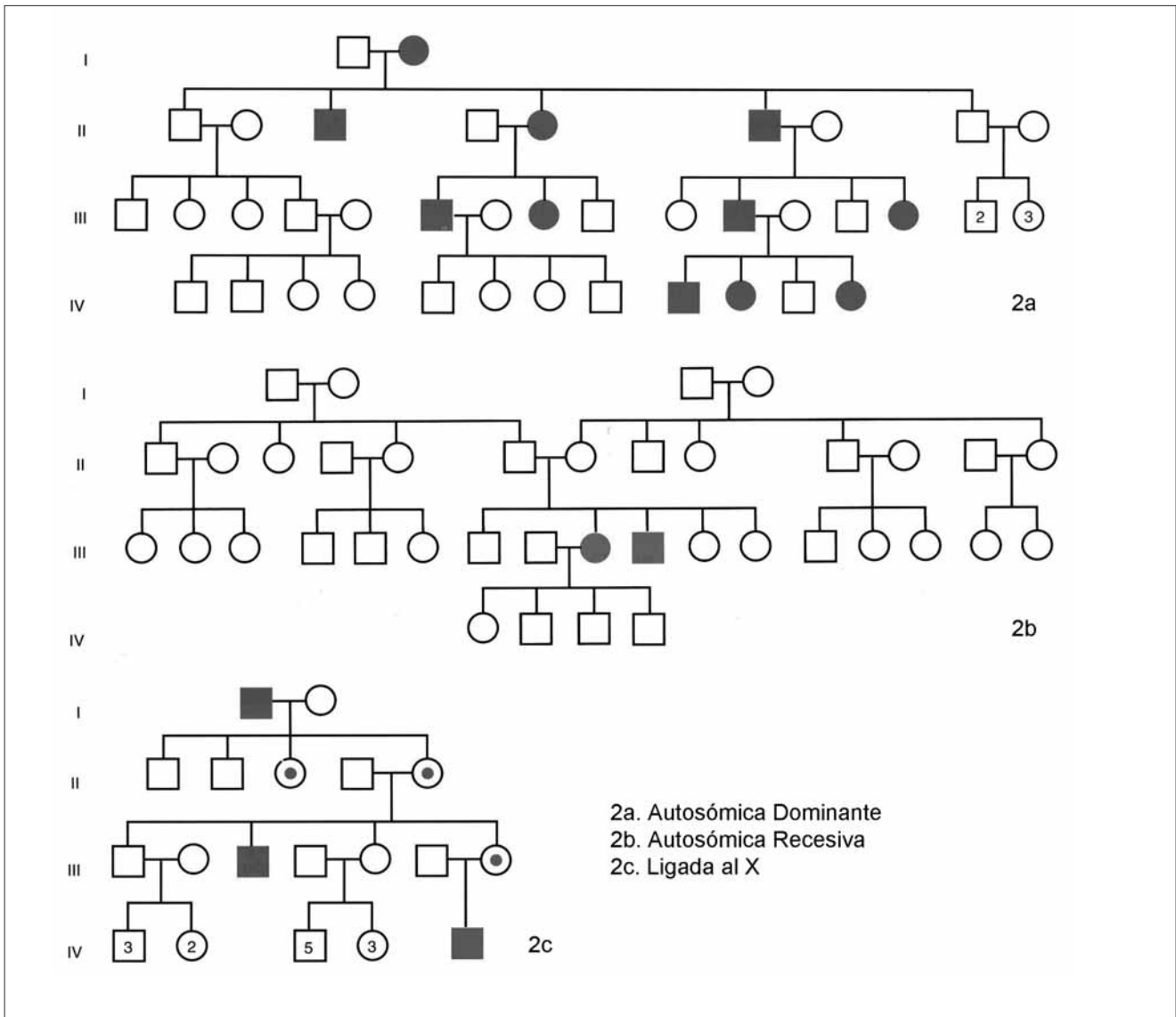


FIGURA 2. Árboles genealógicos correspondientes a de los distintos tipos de herencia mendeliana.

be el gen estará afectado; si es menor, es incompleta y puede dar lugar a un aparente “salto” de generación, en la que no hay ningún individuo afectado.

- **Expresividad:** gravedad de la expresión fenotípica. Si personas con el mismo genotipo presentan distinta gravedad se dice que hay expresividad variable. Es, por tanto, muy importante buscar signos menores u ocultos en los progenitores de los individuos afectados para intentar detectar fenotipos más leves que puedan pasar desapercibidos. Ejemplo: niño con neurofibromatosis y uno de sus progenitores solo presenta manchas café con leche y nunca ha sido diagnosticado de la enfermedad.
- **Inicio de los síntomas:** es también importante conocer la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad en cuestión, ya que para poder catalogar a un individuo co-

mo afectado o no afectado debe haber sido evaluado clínicamente en un período en el que se pueda identificar la presencia de la enfermedad. Ejemplo: en la poliquistosis renal AD, los quistes renales pueden aparecer hasta los 30 años y, por lo tanto, no podremos clasificar a un individuo como afectado o no sin una ecografía a una edad de 30 años o mayor.

- **Mutaciones *de novo*:** en una población puede aparecer un alelo nuevo por mutación y su continuidad va a depender de la *eficacia biológica* de esa mutación. La eficacia biológica se mide por la capacidad reproductiva que tiene un individuo portador de esa mutación nueva en comparación con la población control. Una mutación dominante puede ocurrir en un individuo, sin tener ningún progenitor afectado y si su eficacia biológica es bue-

na, transmitirse de forma dominante a partir de las generaciones posteriores.

Debemos considerar también el concepto de mosaicismo germinal en el asesoramiento de una enfermedad dominante aparentemente esporádica.

- Pleiotropía: un gen produce efectos fenotípicos diversos, con afectación de varios sistemas u órganos y aparición de diferentes signos o síntomas. Es importante tener en cuenta esta posibilidad y explorar detalladamente al paciente, evitando así que un individuo afectado pase desapercibido. Ejemplo: síndrome de Marfan tiene afectación esquelética, cardíaca y ocular.
- Fenotipo limitado por el sexo: son los que se transmiten de forma dominante pero se expresan en un solo sexo. Es el ejemplo de la testotoxicosis, una forma de pubertad precoz, que transmiten hombres y mujeres pero que solamente padecen los varones. Así, en el árbol genealógico, veremos solo varones afectados, con transmisión mujer-varón y varón-varón, lo que nos inclinará a pensar en una herencia ligada al X.

#### HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Una enfermedad autosómica recesiva se produce en individuos homocigotos con los dos alelos de un gen mutados. El individuo homocigoto con los dos alelos de un gen mutados ha heredado un alelo mutado de cada progenitor, salvo en los casos de disomía uniparental.

Se caracteriza por (Fig. 2b):

- Los progenitores del individuo afectado, son portadores sanos de la mutación.
- Si hay más miembros afectados en la familia, suelen ser los/as hermanos/as o primos/as del probando, no sus descendientes.
- Los varones y mujeres tienen la misma probabilidad de estar afectados.
- El riesgo de recurrencia para cada hermano o hermana del probando es 1/4.

Ejemplos: fibrosis quística, hemocromatosis, la mayoría de las enfermedades metabólicas.

Desde el punto de vista clínico, es muy importante para el asesoramiento genético de una enfermedad autosómica recesiva conocer la *frecuencia de portadores* en la población. Si identificamos a un individuo portador de una enfermedad recesiva, el riesgo de tener un descendiente afectado dependerá de si su pareja es portadora o no, lo que podremos aclarar con el estudio genético correspondiente si éste estuviera disponible.

Otro factor a considerar en enfermedades con este tipo de herencia es la *consanguinidad* y la *endogamia*, las cuales aumentan la probabilidad de que ambos progenitores sean portadores de un alelo mutado en el mismo gen.

Aunque las enfermedades autosómicas se expresan igual en varones y mujeres, pueden existir trastornos "influidos

por el sexo" en los que las manifestaciones clínicas se expresan con frecuencia o gravedad diferentes según el sexo del individuo afectado.

Por ejemplo, la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, en su forma grave, causa ambigüedad genital en las recién nacidas y no en los recién nacidos varones. Otro ejemplo es la hemocromatosis, enfermedad debida a un exceso de hierro en el organismo, que tiene una menor incidencia en mujeres (1/10 de la encontrada en varones), lo que se ha relacionado con una menor ingesta de hierro y pérdidas menstruales en la mujer.

#### HERENCIA LIGADA AL X

En este tipo de herencia debemos recordar que los varones son hemicigotos (tienen un solo alelo) para los genes del cromosoma X, ya que solo tienen uno, y que las mujeres tienen dos.

Es importante también conocer el fenómeno de la *inactivación del X*, proceso que se produce al azar en uno de los cromosomas X de la mujer durante la primera semana del desarrollo. El X inactivo puede ser el paterno o el materno de forma aleatoria, pero permanente. Este proceso tiene consecuencias importantes desde el punto de vista clínico, que se traduce en una *expresión variable de genes ligados al X en mujeres heterocigotas*. Puesto que la inactivación es aleatoria y ocurre cuando el embrión tiene menos de 100 células, la proporción de células con el gen mutado activo es variable, y por tanto, en mujeres heterocigotas, se produce una variabilidad clínica en la expresión de la enfermedad. Por ejemplo, el déficit de ornitintrascarbamilasa, trastorno del ciclo de la urea, con graves consecuencias clínicas en el varón, que en algunas mujeres portadoras puede manifestarse como aversión a la carne, o cierto déficit intelectual.

Con estas premisas, las características de la herencia ligada al X son: (Fig. 2c).

- La incidencia del rasgo es mucho mayor en varones.
- Las mujeres heterocigotas no suelen estar afectadas (expresividad variable según inactivación del X), salvo que exista una monosomía del X, como en el síndrome de Turner, dado que se comportan como hemicigotas.
- El varón transmite el gen mutado a todas sus hijas.
- No hay transmisión varón-varón.
- Puede haber transmisión generacional por mujeres portadoras, los varones afectados estarán emparentados siempre a través de mujeres.

Para terminar, debemos conocer brevemente otros **modelos atípicos de herencia** que pueden complicar la interpretación de un árbol genealógico.

**Herencia mitocondrial:** no se debe confundir con las enfermedades mitocondriales. Este tipo de herencia se refiere a enfermedades causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial. Las mitocondrias se encuentran en el citoplas-

ma de la célula, y se heredan *exclusivamente por vía materna*, ya que es el óvulo el que aporta el citoplasma del huevo fecundado (Fig. 3). Se han descrito casos anecdóticos de transmisión ocasional del genoma mitocondrial paterno<sup>(7)</sup>. Se debe tener en cuenta el concepto de heteroplasmia: el número de moléculas de ADN mitocondrial varía en cada mitocondria y el número de mitocondrias también varía en cada célula, por tanto cuando existe una mutación en el ADN mitocondrial va a existir una amplia variabilidad en la cantidad de ADN mitocondrial mutado en cada célula, ya que en las células hijas las mitocondrias se reparten al azar. Clínicamente ésto se traduce en un fenómeno umbral para la aparición de la enfermedad, así como una amplia expresividad de sus manifestaciones clínicas.

**Mosaicismo germinal:** existe la posibilidad de que en un progenitor una mutación somática en sus células germinales, dando lugar a un mosaicismo germinal, es decir, gametos normales y gametos con mutación en un mismo individuo. Esto se traduciría clínicamente en la posibilidad de repetición de una mutación dominante *de novo* en un segundo hijo, una vez descartadas variaciones en la expresividad y penetrancia en los progenitores.

**Impronta genómica:** en algunos trastornos genéticos, la expresión del fenotipo de la enfermedad depende de si el alelo mutado ha sido heredado del padre o de la madre.

La impronta genómica es un proceso debido a una metilación de citosinas que afecta a la expresión del gen, inactivándolo. Esto se produce en la gametogénesis y es un proceso reversible. En la espermatogénesis se produce un cambio de impronta femenina a masculina y en la ovogénesis al revés, de masculina a femenina.

Esto da lugar a que un gen mutado puede resultar reprimido o activado en su expresión, dependiendo de si es transmitido a través del padre o de la madre.

Ejemplos de enfermedades con este tipo de herencia son el síndrome de Prader Willi y el de Angelman.

## DISOMÍA UNIPARENTAL

Es debida a la presencia de una línea celular disómica con dos cromosomas heredados de un solo progenitor. Se habla de isodisomía cuando se trata del mismo cromosoma duplicado y de heterodisomía cuando son los dos cromosomas

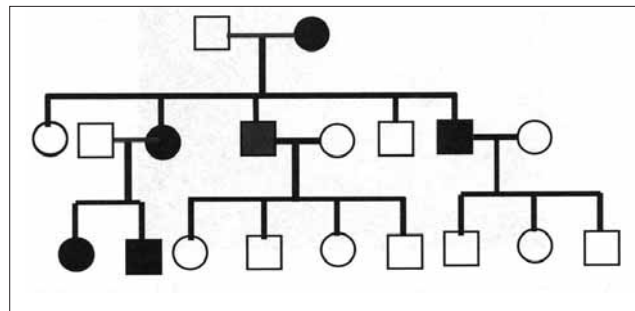


FIGURA 3. Árbol genealógico correspondiente a una enfermedad mitocondrial.

mas homólogos del mismo progenitor. El cromosoma es normal en cuanto a su secuencia, pero el patrón de impronta (*imprinting*) corresponde solo al de uno de los padres, por lo que algunos de los genes no se podrán expresar, causando patología. Los síndromes de Prader Willi (disomía uniparental materna) y Angelman (disomía uniparental paterna) son también ejemplos de este tipo de herencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF, Thompson and Thompson. *Genética en Medicina*. 5ª Edición. Barcelona: Masson; 2005: 53-82.
2. Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Clarià J. *Genética Médica* 1ª Edición. Madrid: Editorial Díaz de Santos Ediciones; 2008. 93-111.
3. Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. 5th Edition. Oxford. Reed Educational and Professional Publishing Ltd 1998. 3-47.
4. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, Markel DS, Vincent V, Hamanishi J. 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.
5. Cruz-Hernández M. *Tratado de Pediatría*. 9ª Edición. Madrid: Ergon; 2006; 205-11.
6. Vogel F and Motulsky AG. *Human Genetics: problems and approaches*. 3rd Edition. Berlin: Springer-Verlag; 1997. p. 129-61.
7. Schwartz M and Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002; 347: 576-80.



# Valoración y aproximación diagnóstica al niño con retraso mental

S. García-Miñaur

Unidad de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## RESUMEN

La valoración y el estudio de un niño con retraso del desarrollo psicomotor/retraso mental debe hacerse de forma adecuada y de acuerdo con las recomendaciones vigentes basadas en la evidencia científica. Establecer un diagnóstico etiológico en estos casos permite aportar información muy valiosa para la atención y el seguimiento del niño y para el asesoramiento genético de su familia. Los elementos fundamentales de dicha valoración incluyen una historia clínica detallada, una exploración minuciosa, y un empleo razonado de las pruebas complementarias disponibles.

*Palabras clave:* Retraso mental; Evaluación diagnóstica.

## SUMMARY

The assessment of a child with developmental delay/mental retardation should be carried out following the current evidence-based recommendations. Establishing an etiological diagnosis allows to provide valuable information on the prognosis and clinical management of the child, and offer genetic counselling to his family. The main elements of the assessment include a detailed medical history, a thorough physical examination, and the judicious use of available tests and investigations.

*Key words:* Mental retardation; Diagnostic evaluation.

## INTRODUCCIÓN

### Definición de los términos “retraso del desarrollo psicomotor” y “retraso mental” y objetivo de la valoración

Es preferible emplear el término “retraso del desarrollo psicomotor” (RDPM) en niños menores de cinco años que no

alcanzan las adquisiciones o logros del desarrollo psicomotor a la edad esperada. Este retraso implica un déficit en los procesos de aprendizaje y de adaptación que puede predecir un déficit cognitivo o intelectual. El término “retraso mental” (RM) se debe emplear a partir de los cinco años de edad, cuando ya se pueden realizar pruebas psicométricas válidas y fiables. La Asociación Americana de la Discapacidad Intelectual y del Desarrollo ([www.aaid.org](http://www.aaid.org)) define el RM basándose en tres aspectos: la inteligencia (establecida mediante el coeficiente intelectual o CI, con un punto de corte establecido en - 2 desviaciones estándar que corresponde a un CI de 70), la capacidad de adaptación al medio, y la necesidad de apoyo (social, educacional, laboral, etc.). Por ello, no se debe definir el RM basándose únicamente en el CI.

Se desconoce la prevalencia exacta del RDPM, aunque se estima entre 1 y 3% en niños menores de cinco años, si se tiene en cuenta la frecuencia de RM, entre 2 y 3%, en la población general<sup>(1)</sup>.

En este artículo se plantea la evaluación inicial de un niño con RDPM/RM global, estático, no progresivo. El RDPM global afecta no solo a las adquisiciones motrices, sino también al ritmo de aparición de las habilidades para comunicarse, jugar y resolver problemas apropiados a su edad.

La valoración y estudio de un niño con RDPM/RM tiene como objetivo establecer un diagnóstico etiológico, entendiendo como tal aquél que proporcione información clínica útil a la familia, y que incluya información sobre el pronóstico, el riesgo de recurrencia y las posibles intervenciones. Estas intervenciones pueden abarcar desde la prevención y/o el diagnóstico precoz de posibles trastornos asociados hasta tratamientos específicos. Desafortunadamente, no siempre es posible establecer un diagnóstico etiológico con seguridad, y en estos casos es más prudente reconocer nuestra limitación que aventurar uno erróneo.

La probabilidad de alcanzar un diagnóstico etiológico varía entre el 10 y el 81% en los distintos trabajos publicados<sup>(1-3)</sup>. Esta variabilidad posiblemente se explique por las características de los diferentes estudios, que incluyen la severidad del retraso mental en los pacientes analizados, la exhaustividad de las exploraciones complementarias reali-

*Correspondencia:* Sixto García Miñaur. Sección de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid  
*E-mail:* [sixto719@telefonica.net](mailto:sixto719@telefonica.net)  
*Recibido:* diciembre 2008

zadas y los recientes avances en los procedimientos diagnósticos, fundamentalmente de las técnicas moleculares y de neuroimagen. Diversas series y nuestra propia experiencia coinciden en una estimación de un 40-60% en los pacientes estudiados<sup>(2)</sup>.

Se han publicado en los últimos años algunos artículos sobre este tema, que proponen guías clínicas para el estudio de niños con RDPM/RM. Las primeras se basan en la opinión de un grupo de expertos<sup>(2)</sup>; las más recientes en la revisión de estudios previos y en la evidencia científica, evaluando la utilidad de la diferentes exploraciones complementarias y su contribución al logro de un diagnóstico etiológico<sup>(1,3,4)</sup>. A pesar de que se han sugerido distintos algoritmos<sup>(1,4-6)</sup>, resulta difícil optar por uno que se adapte a todas las situaciones. Generalmente, la historia clínica detallada y la exploración minuciosa del paciente permiten orientar el diagnóstico y sugerir las exploraciones complementarias o pruebas genéticas correspondientes encaminadas a confirmar o descartar la sospecha diagnóstica.

## PROCESO

### Historia familiar

Es importante elaborar una historia familiar detallada que incluya, al menos, tres generaciones para averiguar si existen otros casos de RDPM/RM (varones afectados relacionados entre sí a través de mujeres aparentemente sanas de una misma familia, sugieren una herencia ligada al cromosoma X), anomalías congénitas o abortos de repetición (que pueden sugerir una posible anomalía cromosómica equilibrada en uno de los progenitores).

### Antecedentes personales

- Perinatales: problemas durante el embarazo (teratógenos, posibles hallazgos en las exploraciones ecográficas, crecimiento intrauterino, movimiento fetales, prematuridad), durante el parto (distocia, bajo peso para la edad gestacional, necesidad de reanimación), y durante el periodo neonatal inmediato (tono muscular, succión, episodios de hipoglucemia, convulsiones).
- Desarrollo psicomotor: hay que determinar cuándo se manifiesta el RDPM, si es global o selectivo, el grado del mismo, si es o no progresivo, y si se ha producido un regresión con pérdida de las adquisiciones. Las formas graves se manifiestan precozmente con un retraso de la adquisiciones motoras iniciales, como el control del tono del cuello o la sedestación. Las formas leves pueden presentar un desarrollo motor normal y manifestarse con un retraso del lenguaje al final del segundo año de vida o con dificultades de integración y/o déficit de atención en la edad preescolar. Hay que valorar si existen trastornos del comportamiento (agresividad, hiperactividad) y/o trastornos del sueño.

- Desarrollo ponderoestatural y problemas médicos asociados: debe estudiarse si existen anomalías congénitas asociadas (cardiacas, renales, etc.), trastornos neurológicos (convulsiones, debilidad muscular) y problemas de la audición o de la visión.
- Exploraciones complementarias realizadas previamente, específicamente estudios psicométricos, estudio de imagen cerebral, cribado de enfermedades neurometabólicas, cariotipo y estudio molecular del síndrome X frágil (FRAXA).

### Exploración física

Debe ser completa y sistemática. Hay que valorar las proporciones corporales y si existen asimetrías, la laxitud articular, la consistencia de la piel, posibles anomalías de la pigmentación cutánea y el patrón de las mismas. Hay que determinar si existen rasgos faciales dismórficos y describirlos, y comprobar si existe o no parecido físico con otros miembros de la familia. Hay que explorar el cuello, tórax, la auscultación cardiopulmonar, el abdomen (organomegalias), la columna, los genitales y las extremidades. Durante la exploración se obtiene, además, información valiosa sobre la actitud general del niño, su grado de comunicación y de sociabilidad.

## ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

En este momento ya suele ser posible hacer una primera orientación y establecer ciertas categorías diagnósticas, aunque estas se puedan solapar entre sí:

1. Puede ocurrir que se reconozca de inmediato un patrón de anomalías o unos rasgos faciales característicos (diagnóstico por *gestalt*, del alemán “forma”) de una entidad sindrómica específica que permita establecer el diagnóstico clínico con seguridad (por ej., síndrome de Williams o de Kabuki).
2. Los hallazgos pueden sugerir una entidad sindrómica específica que, sin embargo, no se logre reconocer con seguridad. En estos casos habrá que consultar los textos y recursos electrónicos disponibles para plantear un diagnóstico diferencial, sobre todo si existe un signo guía poco frecuente (por ej., polidactilia preaxial), y ampliar la exploración o solicitar pruebas complementarias adicionales para reducir las alternativas diagnósticas. Un patrón de manifestaciones clínicas que además del RDPM incluya un trastorno del crecimiento, rasgos dismórficos, y alguna anomalía estructural asociada, es sugestivo de una anomalía cromosómica, tal vez submicroscópica y difícil de detectar en un cariotipo convencional.
3. Un RDPM progresivo, asociado o no a rasgos faciales toscos, organomegalias, o sintomatología neurológica es sugestivo de una posible causa metabólica que indicará ampliar los estudios metabólicos.

4. Si predominan los signos y síntomas neurológicos (micro o macrocefalia, focalidad neurológica, anomalías del tono muscular, etc.), estará indicada la valoración por un especialista en neurología infantil y la realización de pruebas neurológicas (estudios de imagen cerebral o estudios neurofisiológicos) o estudios genéticos específicos, en función de la sospecha diagnóstica (por ej., distrofia miotónica congénita).
5. Por último, aquellos casos con RDPM/RM global leve, en los que no hay historia familiar, trastornos del crecimiento, anomalías congénitas asociadas ni rasgos dismórficos, habrá que considerarlos, desde un punto de vista práctico, como RDPM/RM “inespecíficos”. En estas situaciones, y con los medios disponibles en la actualidad, suele ser bastante difícil establecer un diagnóstico etiológico.

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

### Estudios citogenéticos

El análisis de cromosomas convencional se considera una prueba poco menos que obligada en el estudio de niños con RDPM/RM. La revisión del grupo de trabajo conjunto de la Academia de Neurología y de la Sociedad de Neurología Pediátrica americanas ha estimado la tasa de detección de anomalías cromosómicas en un 3,7% de los pacientes estudiados. La presencia de dos o más rasgos dismórficos se asocia con una mayor probabilidad de anomalía cromosómica (20%)<sup>(1)</sup>. Una revisión más reciente ha mostrado una frecuencia de anomalías cromosómicas en cerca del 10% en pacientes con RDPM/RM<sup>(3)</sup>. Ambos trabajos coinciden en recomendar la realización de esta prueba de forma sistemática en este tipo de pacientes, aun en ausencia de rasgos dismórficos.

### Estudio de reestructuraciones cromosómicas submicroscópicas

La incorporación de nuevas técnicas citogenéticas, como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), y moleculares, como la amplificación múltiple de sondas ligadas (MLPA), permiten la detección de pérdidas (deleciones) o ganancias (duplicaciones) de fragmentos de ADN de un tamaño inferior a las 2-3 megabases, no detectables en un cariotipo convencional. La detección de reestructuraciones subteloméricas en RDPM/RM mediante FISH se estima en alrededor del 6%<sup>(7)</sup>. Se ha propuesto un sistema de puntuación basado en la presencia o no de determinados rasgos fenotípicos para facilitar la indicación de estas pruebas<sup>(8)</sup>. En la tabla 1 se enumeran las indicaciones de realización de estos estudios. La utilización de estas técnicas está permitiendo no solo definir nuevos síndromes de deleción (2q22, 9q34, 22q13) y de duplicación (los homólogos a los síndromes de Smith-Magenis y de DiGeorge), sino también contribuir a la identificación de nuevos genes (*SIP1* en 2q22, *EHMT1* en 9q34, *SHANK* en 22q13).

**TABLA 1.** Indicaciones de estudio de reestructuraciones cromosómicas submicroscópicas en pacientes con RDPM/RM de causa no determinada\*

RDPM/RM (preferentemente de grado moderado o profundo) con uno o más de los siguientes hallazgos:

- Trastorno del crecimiento (restricción o hipercrecimiento)
- Tamaño craneal anómalo (macro o microcefalia)
- Anomalías estructurales asociadas (cardíacas, renales, esqueléticas, etc.)
- Rasgos faciales dismórficos
- Antecedentes familiares de RDPM/RM, anomalías congénitas o abortos de repetición

\* Cuando se han descartado entidades sindrómicas conocidas y los estudios preliminares de cariotipo y síndrome X frágil han sido normales.

La técnica de hibridación genómica comparada mediante *microarrays* (*array*-CGH) permite ampliar el estudio de variaciones del número de fragmentos o secuencias de ADN a la totalidad del genoma. La tasa de detección de anomalías es de un 15-20% en personas con RDPM/RM. Aunque es una técnica con un gran potencial y muy prometedora, exige una infraestructura cara y compleja, y puede plantear problemas en la interpretación de los hallazgos<sup>(9,10)</sup>. Se ha sugerido recientemente una estrategia alternativa, que consiste en iniciar el estudio con MLPA de trastornos genómicos recurrentes y regiones subteloméricas. Si el resultado es positivo, se procede a realizar un cariotipo convencional o técnicas de FISH para confirmar y localizar la anomalía; si es negativo, se procede a realizar estudios con *array*-CGH<sup>(11)</sup>.

### Estudios moleculares

- Síndrome X frágil. A pesar de que se considera la causa más frecuente de RDPM/RM en varones, solo un 2% de los pacientes estudiados de ambos sexos presentan la mutación completa en el gen *FMR1*. Esta detección es más alta (4%) en casos con un mayor grado de retraso. Tanto el grupo de trabajo americano mencionado anteriormente como la revisión de van Karnebeek et al. coinciden en considerar la necesidad de esta prueba, tanto en niños como en niñas, especialmente si existe historia familiar sugestiva<sup>(1,3)</sup>. Hay que tener en cuenta, además, que en algunos casos la exploración física puede no mostrar los rasgos faciales o de comportamiento característicos.
- Pruebas moleculares específicas. Dependiendo de la sospecha diagnóstica puede estar indicado solicitar pruebas específicas: estudio de metilación de la región 15q13 para descartar síndrome de Prader-Willi o de Angelman, análisis de mutaciones del gen *MECP2* en el síndrome de Rett, etc.

### Estudio de imagen cerebral

El hallazgo de anomalías cerebrales puede proporcionar una información muy valiosa para el diagnóstico. La resonancia magnética cerebral tiene mayor sensibilidad que la tomografía axial computada (TAC), preferible para la visualización de estructuras óseas y calcificación. La probabilidad de detección de anomalías cerebrales en pacientes con RDPM se estima en un 30%<sup>(1,3)</sup>, y aumenta en los casos con un RM más severo, si se asocia micro o macrocefalia, y/o sintomatología neurológica. Existe cierta controversia sobre su utilización como parte de la evaluación diagnóstica inicial, de forma rutinaria<sup>(1-3)</sup>. Van Karnebeek et al. revisan y concluyen que estos estudios permiten alcanzar el diagnóstico etiológico en tan solo el 4% de los casos, lo que sugeriría una utilización dirigida. La recomendación es que no debe considerarse una prueba rutinaria, sino de indicación limitada en aquellos casos que presenten los hallazgos adicionales mencionados anteriormente<sup>(1-4)</sup>.

### Estudios metabólicos

Los trastornos congénitos del metabolismo son una causa poco frecuente de RDPM/RM, estimada en aproximadamente un 1% de los casos, especialmente cuando no hay otros hallazgos que lo sugieran. La solicitud de pruebas de cribado de enfermedades neurometabólicas (habitualmente consistente en la determinación de ácidos orgánicos en orina, de amino ácidos, lactato y amonio en plasma y de tiroxina y TSH) de forma rutinaria tiene una tasa de detección de anomalías muy baja, inferior al 1%. Sin embargo, dada su relativa sencillez, parece razonable realizarlas en ausencia de otros datos que orienten el diagnóstico<sup>(3)</sup>. Se recomienda que los estudios metabólicos se hagan de forma secuencial y escalonada, y siempre guiada por criterios clínicos<sup>(1-4)</sup>.

### Electroencefalograma (EEG)

El EEG se considera a menudo en la evaluación inicial de estos pacientes, dada la alta frecuencia de epilepsia que presentan. Sin embargo, su contribución al diagnóstico etiológico es de un 4,4%, por lo que se recomienda limitar su utilización a aquellos casos de RDPM/RM asociados a epilepsia<sup>(3,4)</sup>.

### Estudios de la visión y de la audición

Los niños con RDPM/RM tienen más posibilidades de tener problemas asociados de visión (13-50%) y de audición (18%)<sup>(1)</sup>. Estos problemas pueden ser difíciles de sospechar y a la vez interferir con su desarrollo y con las posibles intervenciones de estimulación temprana. Es muy importante, por tanto, que todos estos pacientes tengan una valoración oftalmológica y audiológica adecuadas y correspondientes a su edad.

A pesar de todos estos estudios, es muy posible que no se logre alcanzar un diagnóstico etiológico con seguridad. En estos casos está indicado una nueva valoración posterior para comprobar la evolución del niño y los posibles cambios en el fenotipo. No es infrecuente que con el tiempo algunos pacientes “entren” o “salgan” definitivamente del fenotipo característico de la entidad sindrómica que se ha sospechado en la visita inicial. Es de esperar que, en un futuro cercano, el desarrollo de nuevas técnicas moleculares contribuya a aumentar significativamente el diagnóstico etiológico de niños con RDPM/RM.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Shevell M, Ashwal S, Donley D et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-80.
2. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-77.
3. van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6-25.
4. McDonald L, Rennie A, Tolmie J et al. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child* 2006; 91: 701-5.
5. Battaglia A and Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117C: 3-14.
6. Moeschler JB and Shevell M; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304-16.
7. Biesecker LG. The end of the beginning of chromosome ends. *Am J Med Genet* 2002; 107: 263-6.
8. de Vries BB, White SM, Knight SJ et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001; 38: 145-50.
9. Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 2004; 41: 241-8.
10. Stankiewicz P and Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphism, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 182-92.
11. Kriek M, Knijnenburg J, White SJ et al. Diagnosis of genetic abnormalities in developmentally delayed patients: a new strategy combining MLPA and array-CGH. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 610-4.



# Técnicas de diagnóstico genético en pediatría

E. Tizzano Ferrari<sup>1</sup>, I. López Expósito<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Genética, Hospital de Sant Pau, Barcelona.

<sup>2</sup> Centro de Bioquímica y Genética Clínica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

## RESUMEN

Los genes responsables de una importante proporción de enfermedades pediátricas o involucrados en las mismas, han sido clonados y caracterizados desde el punto de vista de su patología molecular. Las metodologías para la detección de mutaciones en ellos se van implementando cada vez más, y secuenciar un gen o determinar su dosificación forma parte de la rutina de una gran parte de los laboratorios de diagnóstico. Desde la biología molecular clásica de un gen-un experimento hasta la nueva tendencia de analizar en un experimento miles de genes por *microarrays* y, desde el tradicional estudio cromosómico hasta las técnicas de hibridación genómica comparada, no se debe olvidar el contexto de la patología genética dentro de la clínica del paciente. Este capítulo constituye una puesta al día resumida de las técnicas para estudiar las mutaciones y los cromosomas en la patología humana.

**Palabras clave:** Citogenética; Cariotipo; FISH; Mutaciones; Polimorfismos; Secuenciación; PCR cuantitativa.

## SUMMARY

The genes responsible of a high proportion of paediatric diseases have been cloned and characterized. Methodologies to detect mutations in these genes are currently implemented in most of the molecular diagnosis laboratories. From a classical molecular biology experiment (one gene-one experiment) to the new microarrays methodologies that analyse thousand of genes and from classical cytogenetics to the comparative genomic hybridisation, the clinic context of the patient should not be forgotten. This chapter summarises most of the current methodologies to

analyze genes and chromosomes involved in human pathologies.

**Key words:** Cytogenetics; Karyotype; FISH, Mutations; Polymorphisms; Sequencing; Quantitative-PCR.

## MUTACIONES Y POLIMORFISMOS

El genoma nuclear que se compone de  $3 \times 10^9$  pares de bases (adenina, timina, citosina y guanina) se reparte en 22 autosomas y dos cromosomas sexuales diferenciables gracias a las técnicas de bandeado cromosómico. Cada cromosoma tiene tamaños diferentes y contiene desde 50 hasta 250 megabases (Mb, cada Mb corresponde a 1.000.000 de bases) de ADN. El ADN está presente en el núcleo de todas las células. De esta forma, podemos determinar si un gen está o no mutado no ya en los tejidos donde cumple su función, sino en tejidos o células más accesibles como el ADN de leucocitos de sangre periférica, células bucales o raíces de pelos.

Las **mutaciones** o lesiones moleculares se definen como cualquier cambio permanente de la secuencia de ADN. Las mutaciones pueden ocurrir en cualquier célula, ya sea de línea germinal (gaméticas) o somática, aunque solo las que ocurren en la línea germinal se pueden transmitir de generación en generación. Un individuo en el que uno de los gametos que lo formaron llevara una determinada mutación, tendrá dicha mutación en todas sus células (somáticas y germinales), podrá expresar el fenotipo y transmitirá la enfermedad a sucesivas generaciones. Las mutaciones conocidas pueden dividirse en, al menos, tres categorías: las grandes anomalías estructurales (deleciones, inserciones o reordenamientos), las anomalías sutiles en regiones críticas del gen (mutación de un solo nucleótido, deleción o inserción de algunos de ellos) y las mutaciones dinámicas, o inestabilidad de una determinada secuencia repetida de ADN. Estas últimas se conocen también como enfermedad de los tripletes, dado que existen variaciones en el número de dichas secuencias (CAG, CGG, CTG, GAA, CCG), que se mo-

*Correspondencia:* Eduardo Tizzano. Servicio de Genética Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni Maria Claret 167. 08025 Barcelona  
*E-mail:* etizzano@santpau.cat  
*Recibido:* diciembre 2008

**TABLA 1.** Tipos de mutaciones en patologías humanas

---

<b>Grandes anomalías estructurales</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deleciones</li><li>• Inversiones</li><li>• Duplicaciones</li></ul>
<b>Alteraciones puntuales</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deleciones o inserciones pequeñas (una o pocas bases) que alteran el molde de lectura</li><li>• Cambio de bases que afectan codones<ul style="list-style-type: none"><li>- Sustitución de un aminoácido por otro</li><li>- Sustitución de un aminoácido por un codón <i>stop</i></li></ul></li><li>• Cambio de bases en sitios donantes (GT) o aceptores (AG) o sitios crípticos del intrón<ul style="list-style-type: none"><li>- Proceso de formación ARN (<i>splicing</i>)</li></ul></li></ul>
<b>Dinámicas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Expansión de tripletes (CAGn; CTGn; CGGn; GAA<sub>n</sub>; CCG<sub>n</sub>)</li></ul>

---

difican al paso de sucesivas generaciones. Hasta la fecha este tipo de mutaciones se ha descrito únicamente en patologías neurológicas (Tabla 1).

Las grandes anomalías estructurales de un gen son, técnicamente, sencillas de detectar mediante análisis molecular, dado que se trata de identificar fragmentos anómalos o ausentes y también es relativamente fácil interpretar su repercusión en la expresión patogenética: un gen no funciona porque no existe (delección total) en el genoma, porque está parcialmente delecionado, porque está reordenado o porque un fragmento de ADN se ha insertado en una región codificante del mismo.

Las mutaciones que implican uno o muy pocos nucleótidos son una de las causas más comunes de alteraciones de la expresión génica y pueden afectar la transcripción del gen a ARN, la maduración del mismo o la traducción del ARN mensajero a proteína. Existen mutaciones que cambian el sentido (un aminoácido por otro o *missense*) o sin sentido (un aminoácido por un codón de parada o *stop*, *nonsense*). Con respecto a la nomenclatura de las mutaciones, se pueden denominar de acuerdo al cambio en el ADN o en la proteína<sup>(1)</sup>.

En el ADN humano, uno de cada pocos cientos de nucleótidos varía de un individuo a otro, sin que exista una expresión fenotípica de esta variación que se denomina **polimorfismo**. La variante debe estar presente en, al menos, una mínima parte de la población general. Un marcador genético será aquel polimorfismo que permita distinguir los diferentes alelos que ocupan un determinado *locus* en el genoma humano. Puesto que dichos polimorfismos son muy abundantes, cuando un gen responsable de una enfermedad se identifica y se caracteriza, se dispone de un buen número de polimorfismos situados en el interior o en zonas adyacentes a dicho gen. A pesar de que las consecuencias mo-

leculares del polimorfismo no parecen producir el mismo efecto que las mutaciones, una variante polimórfica en un determinado gen puede asociarse con un determinado fenotipo o a una susceptibilidad aumentada con respecto a los que no lo tienen. Existen varias clases de polimorfismos, como el RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), los VNTR (*Variable Number Tandem Repeats*), microsatélites (repeticiones de dos, tres o cuatro nucleótidos en tándem) y los SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Las características principales de cada uno de ellos se indican en la tabla 2.

El hecho de caracterizar la mutación en un gen causante de alguna enfermedad puede aplicarse al paciente o a su familia para confirmar o descartar el diagnóstico y para identificar los portadores de la enfermedad a riesgo de transmitirla a su descendencia (diagnóstico genotípico). En otros casos, el descubrir ciertas mutaciones o polimorfismos en un gen o grupo de genes pueden indicar una susceptibilidad aumentada a padecer algún trastorno específico o al contrario, un factor de protección. Mas allá del diagnóstico genotípico, la caracterización del gen lleva a una ampliación del conocimiento fisiopatológico de la enfermedad y de las posibilidades terapéuticas.

## MÉTODOS UTILIZADOS PARA DETECTAR MUTACIONES

### Herramientas de la genética molecular

Los estudios moleculares de ADN no podrían llevarse a cabo si no contáramos con estas herramientas indispensables: los enzimas de restricción y las polimerasas de ácidos nucleicos, la hibridación molecular, la amplificación selectiva de fragmentos de ADN y la secuenciación de los ácidos nucleicos.

Los **enzimas de restricción y las polimerasas de ácidos nucleicos** son, como todos los enzimas, proteínas que ayudan a la realización de reacciones químicas actuando como catalizadores biológicos. Los primeros se unen específicamente al ADN y lo cortan en sitios específicos o en zonas adyacentes a una secuencia en particular. De esta forma fragmentan el ADN en múltiples segmentos característicos para cada enzima (Fig. 1.A).

Las segundas forman parte indispensable del proceso de duplicación del ADN y de la formación del ARN mensajero.

La **hibridación molecular** se fundamenta en el apareamiento de la complementariedad de las bases (C-G y A-T), por lo que es posible diseñar sondas u oligonucleótidos que se unen, una vez separadas las cadenas de ADN, a secuencias específicas complementarias. (Fig. 1.B).

La **amplificación selectiva del ADN** se conoce también como **reacción en cadena de la polimerasa o PCR**. Esta técnica permite generar *in vitro* grandes cantidades de un fragmen-

TABLA 2. Polimorfismos de ADN más comúnmente usados en el estudio del genoma humano

Tipo de polimorfismo	Característica	Informatividad	Frecuencia
RFLP ( <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> )	Variante de una base que afecta a un sitio de restricción	Dos o tres alelos que se identifican al tratar con una enzima de restricción	Variable
VNTR ( <i>Variable Number Tandem Repeats</i> )	Secuencia repetida en tándem en un lugar del genoma	Multialélicos	Variable
Microsatélites o STR ( <i>Simple Tandem Repeat</i> )	Secuencia de di-tri o tetranuceótidos repetida en tándem en un lugar del genoma	Multialélicos	1 cada 40.000 pares de bases
SNP ( <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> )	Cuando en un fragmento del genoma hay más de un nucleótido como variante	Generalmente dos alternativas	1 de cada 1.000 pares de bases (2/3 son transiciones C→T)

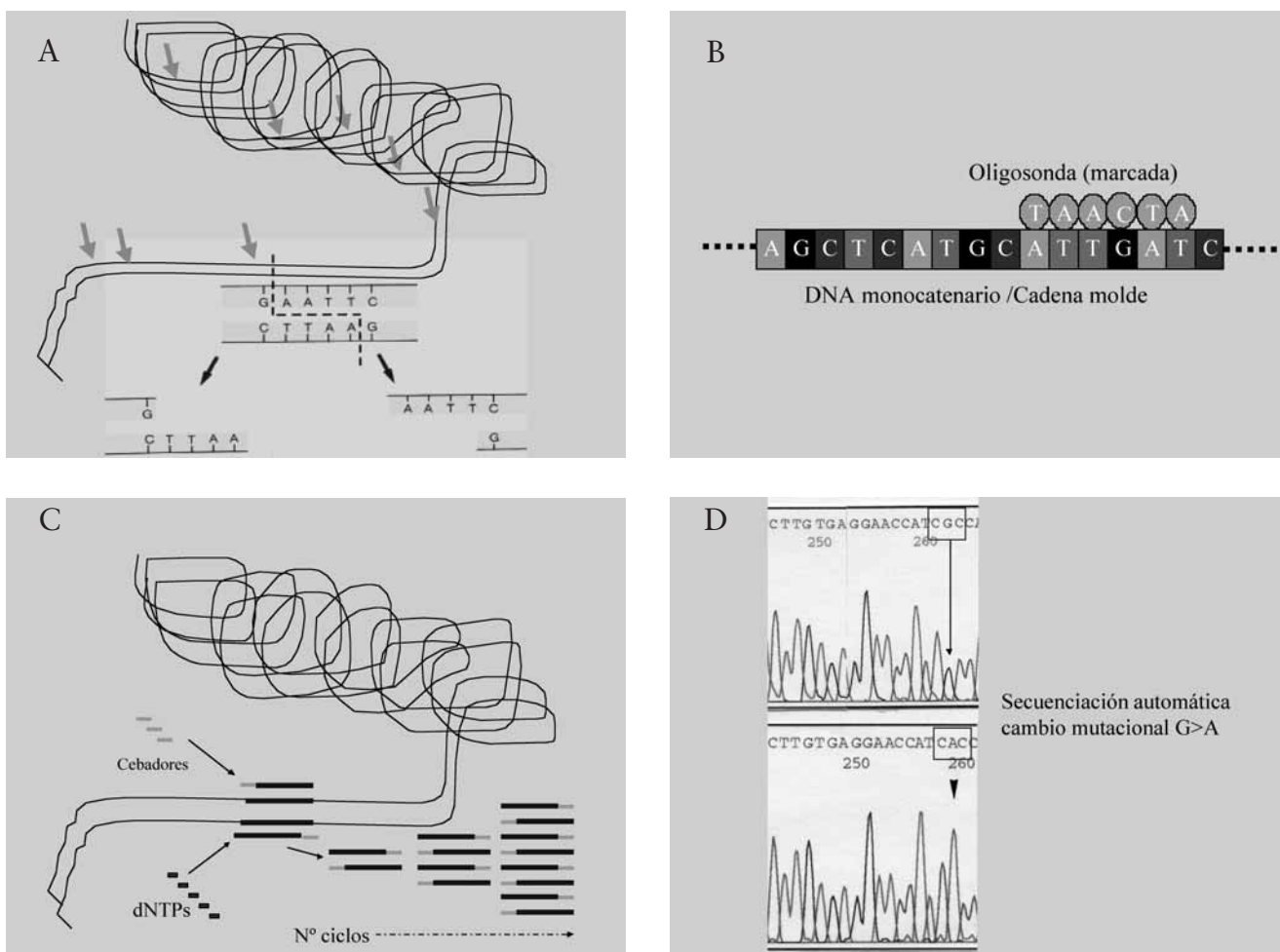


FIGURA 1. Herramientas principales de la genética molecular. A) Los enzimas de restricción; el corte se produce siempre que en el ADN esté la misma secuencia. Existen muchos enzimas de restricción y cada una de ellos tiene una secuencia característica de corte. B) La hibridación molecular; las sondas oligonucleotídicas se unen a la secuencia complementaria. Esto puede ser aprovechado para individualizar fragmentos (si la sonda u oligonucleótido se marca) o para sintetizar una nueva cadena de ADN con la ADN polimerasa. C) La reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Ambos cebadores hibridan en la región a amplificar. En cada ciclo de amplificación el número de copias se incrementa exponencialmente. D) Secuenciación; electroferograma que muestra un fragmento de secuencia de ADN. Superior: secuencia normal con el codón CGC (codifica arginina). Inferior: secuencia con la mutación G > A y el codón CAC (histidina). Cada base nucleotídica tiene un fluorocromo característico.

to de ADN a partir de cantidades mínimas del mismo por medio de cebadores y dNTP utilizando una polimerasa termoestable para sintetizar nuevas cadenas de ADN (Fig. 1.C).

Finalmente, la **secuenciación automática**, por la cual un determinado fragmento de ADN se amplifica con nucleótidos marcados con fluorocromos (un color para cada base) que un láser se encarga de leer en forma sucesiva (Fig. 1.D).

### Detección de mutaciones

La mayoría de los grandes reordenamientos o deleciones pueden ser detectadas mediante la técnica de Southern (transferir la electroforesis del ADN a un soporte sólido) o más recientemente con la amplificación selectiva de grandes fragmentos de ADN (*Long Range PCR*). También es posible detectar deleciones parciales amplificando fragmentos más cortos con la PCR convencional.

Con respecto a las mutaciones puntuales, hay que considerar si ya sabemos el tipo de mutación que vamos a buscar (porque es frecuente en la enfermedad problema que estamos estudiando) o es muy heterogénea y debemos analizar todo el gen a la búsqueda de cualquier alteración.

**Búsqueda de una mutación conocida.** La secuenciación del fragmento de ADN donde se encuentra situada la mutación es en la actualidad el método más utilizado, dado que la mayoría de los laboratorios de diagnóstico disponen de secuenciadores automáticos que reducen considerablemente el tiempo de trabajo. Inclusive la nueva metodología de *microarrays* (donde en una muestra de ADN puede obtenerse información de muchos genes en un solo experimento) incorpora la detección de mutaciones conocidas o la secuenciación de muchos fragmentos de ADN. Otros dos métodos en los que no es necesario disponer de una tecnología avanzada para la identificación de una mutación conocida son:

- Mediante alteración de un sitio de restricción: si la mutación crea o destruye un sitio de restricción, puede ser detectada sometiendo el fragmento amplificado a la digestión de la enzima en cuestión. Una electroforesis sencilla en agarosa, seguida de una coloración con bromuro de etidio, permite visualizar directamente la presencia (más de una banda) o ausencia de digestión (banda única).
- Mediante hibridación específica (ASO/DOT-BLOT): se utiliza una oligosonda de una veintena de nucleótidos, interna a la región comprendida entre los dos cebadores de amplificación, y cuya secuencia es específica del alelo buscado (ASO, de *allele specific oligoprobe*). La hibridación se realiza después de inmovilización del ADN a estudiar sobre el filtro (método del *dot-blot*). El principal problema de este método es el de la especificidad: es necesario que las condiciones experimentales sean tales que tan solo un despareamiento (o *mismatch*) sea suficiente para desestabilizar el híbrido, permitiendo la

discriminación entre híbrido perfecto (señal positiva) e híbrido imperfecto (señal negativa). Los kits comerciales que detectan mutaciones se basan, en general, en este principio.

En los últimos años, han hecho su expansión los aparatos que realizan PCR a tiempo real con fluorocromos que aumentan la señal y se pueden utilizar, tanto para la detección de mutaciones conocidas como para la determinación de dosis génica (ver apartado).

**Búsqueda de una mutación puntual desconocida.** El problema en este caso consiste en buscar sistemáticamente una anomalía de secuencia en un segmento de ADN previamente amplificado por PCR. El análisis de la secuencia de ADN es evidentemente uno de los métodos más seguros, ya que, en principio, detectaría cualquier alteración en la secuencia y por ello, tiende a desarrollarse cada vez más conforme progresa su automatización y el descenso de su coste. Además de la secuenciación, se puede recurrir a otros métodos capaces de localizar el fragmento de ADN de un gen que contiene la mutación, como la cromatografía líquida de alta resolución o *DHPLC*; electroforesis en gradiente desnaturizante o *DGGE*; corte químico por apareamiento incorrecto o *CCM*, análisis de heterodúplex y el *SSCP* (*Single Strand Conformational Polimorphism*)<sup>(2)</sup>. A pesar del análisis sistemático por secuenciación completa de los genes, en algunos se ha visto que no siempre aparece una mutación detectable. En estos casos es importante estudiar el ARNm (para detectar alteraciones en su tamaño y o cantidad) y la dosificación génica (duplicación de todo o una parte del gen).

**Dosificación génica y PCR a tiempo real.** Los sistemas de PCR convencional son categóricos a la hora de determinar la presencia de un alelo (cualitativo), pero mucho menos fiables para determinar las copias de ese alelo (cuantitativo). Los aparatos de PCR a tiempo real permiten determinar la cantidad de moléculas amplificadas en cada ciclo y no solo al final de toda la reacción (Fig. 2). De esta manera, es posible distinguir el número de copias del ADN inicial y compararlo con una curva patrón u otros genes de la misma muestra. Entre los aparatos más conocidos de este tipo está el termociclador ultrarrápido LightCycler (Roche)<sup>(3)</sup> y la metodología Taqman (en aparatos ABI PRISM Applied Biosystems)<sup>(4)</sup>. Existe un método reciente descrito en el año 2002 y patentado por MRC-Holland denominado *MLPA* (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), que permite la búsqueda de deleciones y duplicaciones, así como la cuantificación de ADN, en genes muy grandes. Este método permite detectar los cambios del número de copias de secuencias (con, al menos, 45 nucleótidos) en una sola reacción. Puede utilizarse, tanto en ADN genómico como ARNm y es capaz de analizar múltiples exones de un gen o exones de varios genes<sup>(5)</sup> ([www.mrc-holland.com](http://www.mrc-holland.com)).



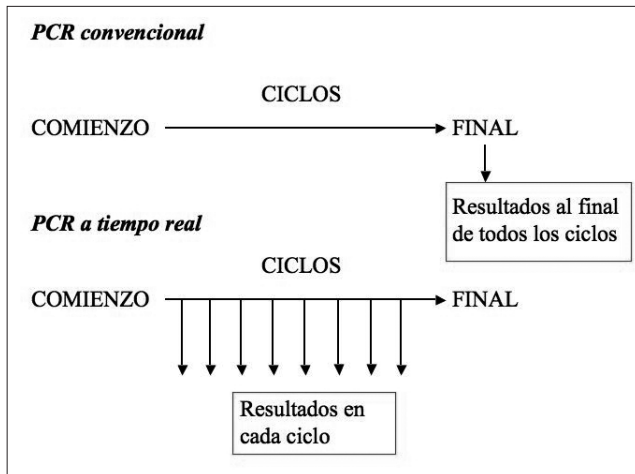


FIGURA 2. Comparación entre el proceso de PCR convencional y la PCR a tiempo real. En la primera, los resultados se determinan al final del proceso, mientras que en la PCR a tiempo real, la información es obtenida ciclo por ciclo, permitiendo cuantificar el número de copias o las moléculas presentes de un determinado gen.

## TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

Las **enfermedades cromosómicas** se deben a un exceso o un defecto de los genes contenidos en cromosomas enteros o en fragmentos cromosómicos. Constituyen una gran proporción del conjunto de pérdidas reproductivas, malformaciones congénitas y retraso mental, y tienen un importante papel en la patogenia del cáncer. Las anomalías cromosómicas están presentes en 1 de cada 120 nacidos vivos, y aproximadamente la mitad de estos tienen un fenotipo anormal por desequilibrio cromosómico<sup>(6)</sup>.

De forma rutinaria, el diagnóstico de los defectos cromosómicos se realiza mediante el estudio del **cariotipo**, que consiste en el análisis del número y estructura de los cromosomas al microscopio.

En la actualidad, las nuevas técnicas de citogenética molecular basadas en la hibridación *in situ* fluorescente (**FISH**) ofrecen un mayor poder de resolución y permiten identificar desequilibrios cromosómicos submicroscópicos. La aplicación de esta tecnología está contribuyendo al diagnóstico y caracterización de nuevos síndromes y a la investigación del papel que juegan determinadas alteraciones cromosómicas en la aparición de malformaciones congénitas específicas y en el origen del retraso mental. Además, estas técnicas son de gran ayuda en el diagnóstico citogenético rutinario ya que permiten una caracterización más precisa de determinadas anomalías cromosómicas.

## CITOGENÉTICA CONVENCIONAL

El procedimiento de bandeado rutinario para el estudio del cariotipo en la mayoría de los laboratorios son las **bandas GTG**. Consiste en un pretratamiento enzimático suave con

una proteasa (normalmente tripsina) que digiere parcialmente las proteínas cromosómicas, y una tinción posterior con Giemsa. El resultado es una alternancia de bandas oscuras y claras (bandas G positivas y G negativas) a lo largo del cromosoma, que ofrece un patrón característico para cada par cromosómico. Las bandas oscuras son regiones ricas en A-T de replicación tardía, mientras que las bandas claras son regiones ricas en C-G de replicación temprana.

Inicialmente, el análisis citogenético se realizaba en cromosomas en metafase media, que contienen de 300 a 400 bandas por juego haploide. Yunis<sup>(7)</sup> desarrolló la primera técnica, mediante sincronización del cultivo celular, para incrementar la proporción de células en el estado de profase o prometafase. Se obtiene, así, el denominado **cariotipo de alta resolución**, con 500 a 2.000 bandas por juego haploide. Con una resolución de 400-500 bandas es posible detectar deleciones o duplicaciones de tamaño superior a 5-8 Mb, mientras que con una resolución de 800 bandas es posible detectar anomalías de 3-5 Mb.

Existe un sistema estándar de nomenclatura, el **ISCN** (*Internacional System for Human Cytogenetic Nomenclature*, 1995 y 2005), para la designación de regiones y bandas cromosómicas y para la descripción de los reordenamientos estructurales y variantes cromosómicas en términos de su composición de bandas. Mediante este sistema las bandas se enumeran, en cada brazo, del centrómero al telómero, y según la resolución obtenida, cada banda puede dividirse en otras subbandas más pequeñas (Fig. 3).

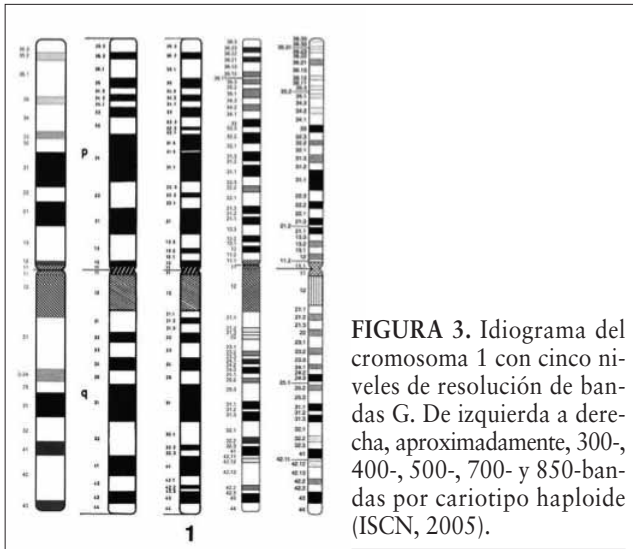
El nivel estándar de bandas requerido para cada estudio depende del tipo de muestra y del motivo de referencia. Así, un nivel de 400 bandas por juego haploide es el mínimo requerido en estudios prenatales o para descartar anomalías numéricas comunes (aneuploidías) en citogenética constitucional. Un mínimo de 550 bandas es requerido cuando el motivo de referencia es por retraso mental, defectos congénitos, rasgos dismórficos o parejas con abortos de repetición (*Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance*, E.C.A., 2006. <http://www.biologia.uniba.it/eca/NEWSLETTER/NS-17/Guidelines>).

## CITOGENÉTICA MOLECULAR

### Hibridación *in situ* fluorescente (FISH)

Se basa en la utilización de sondas marcadas con fluorocromos que van a hibridar con secuencias específicas de cromosomas metafásicos o núcleos en interfase fijados a un portaobjetos. Si en el ADN en estudio está presente la secuencia complementaria, la sonda va a hibridar emitiendo una señal visible al microscopio de fluorescencia.

La señal también es visible en núcleos en interfase. Esta última circunstancia ha favorecido el desarrollo de la **citogenética de interfase**, que es de gran importancia en los casos en los que no es posible obtener metafases en canti-



dad o con calidad suficiente, como ocurre con muestras de médula ósea o para la obtención de un diagnóstico rápido, como por ejemplo en muestras de líquido amniótico sin cultivar.

Se distinguen cuatro tipos de sondas en función de las estructuras que son capaces de detectar: de pintado cromosómico, específicas de un gen o *locus*, centroméricas y subteloméricas.

#### Sondas de pintado de cromosoma completo/M-FISH/SKY

Estas sondas, conocidas también como *wcp* (*whole chromosome painting*), permiten la visualización del cromosoma completo “pintado”, con excepción de las regiones centroméricas y teloméricas. Son especialmente útiles para identificar reordenamientos o alteraciones cromosómicas estructurales difíciles de detectar o aclarar con citogenética convencional y para identificar cromosomas marcadores.

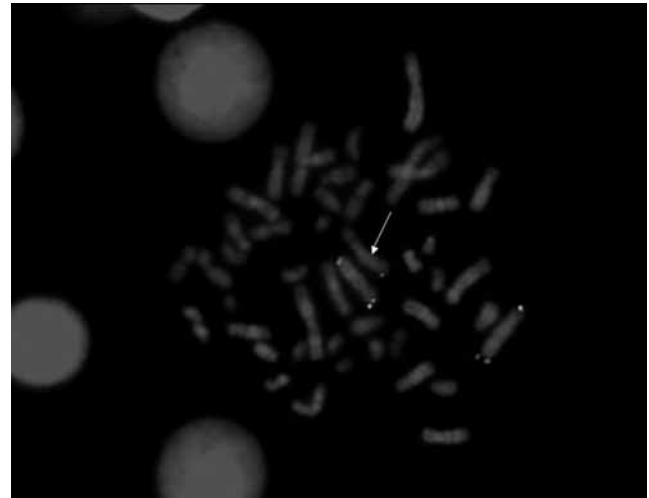
Otras técnicas, basadas en el uso de sondas de pintado cromosómico y mediante las cuales se obtiene un cariotipo multicolor son la M-FISH o multiple-FISH<sup>(8)</sup> y el “cariotipo espectral” (*Spectral Karyotyping, SKY*)<sup>(9)</sup>. Ambas técnicas permiten la visualización de todos los cromosomas, con un color distinto para cada pareja de homólogos.

#### Sondas de secuencia única

Se denominan sondas LSI (Sondas Específicas de Locus) e hibridan con secuencias de ADN presentes en una sola copia por cromosoma. Se utilizan para el diagnóstico de síndromes de microduplicación y microdelección (Williams, cri-du-chat, Miller-Diecker, etc.) utilizando sondas específicas para la región implicada.

#### Sondas centroméricas/cen M-FISH

Las sondas centroméricas contienen secuencias de ADN repetitivo (alfa-satélite) presentes en las regiones centromé-



ricas y pericentroméricas de los cromosomas humanos. Son muy útiles para la identificación de cromosomas marcadores de origen desconocido y para detectar anomalías en el número de cromosomas en núcleos en interfase. Por ello también se conocen como sondas CEP (*Chromosome Enumeration Probe*). Existen sondas específicas que permiten distinguir la mayoría de los cromosomas individuales, a excepción de los cromosomas 13 y 21, y de los centrómeros de los cromosomas 14 y 22.

#### Sondas subteloméricas/MLPA

Las sondas subteloméricas reconocen secuencias únicas para cada cromosoma, localizadas a 100-300 kb del final del cromosoma. Estas regiones son ricas en genes y están frecuentemente implicadas en reorganizaciones cromosómicas. Las sondas subteloméricas han mostrado ser una herramienta muy útil para la detección de anomalías cromosómicas crípticas (Fig. 4).

Actualmente el estudio de las regiones subteloméricas se realiza preferentemente mediante la técnica de MLPA (*Multiplex-Ligation-dependent Probe Amplification*)<sup>(5)</sup>.

#### Hibridación genómica comparada (CGH)/HR-CGH

La CGH ha sido la primera técnica combinada de citogenética e hibridación *in situ* fluorescente que permite el rastreo global de desequilibrios presentes en el genoma en una única hibridación y obviando la necesidad de disponer de células en crecimiento. Esta técnica se basa en la hibridación competitiva simultánea de dos ADN (problema y control), marcados con distintos fluorocromos (rojo

TABLA 3. Comparación de las distintas técnicas citogenéticas

Técnica	Resolución	Ventajas	Inconvenientes
Bandas GTG (alta resolución)	3-5 Mb	Permite obtener información de todos los cromosomas	Requiere células en división Baja resolución
FISH	0,5 Kb	Permite estudio en metafase y en interfase Alta sensibilidad y especificidad	Necesario sospecha de una diana previa
M-FISH/SKY	2-3Mb	Permite obtener información de todos los cromosomas. Útiles para cariotipos complejos y reorganizaciones crípticas	Requiere células en división No detecta alteraciones intracromosómicas, ni permite identificar las bandas
CGH	3-10Mb	No requiere células en división Requiere poca cantidad de ADN	No detecta alteraciones estructurales equilibradas ni desequilibrios < 3Mb
Array CGH	1kb-1Mb	Alta resolución (depende del array)	No detecta reorganizaciones equilibradas Detección de variantes polimórficas Alto coste

y verde), sobre cromosomas metafásicos de un individuo normal. Las señales fluorescentes son detectadas y analizadas mediante análisis digital haciendo uso de un *software* específico. El ratio de fluorescencia (verde/rojo) se calcula y se normaliza para cada cromosoma. Los valores obtenidos por encima de 1,25 se consideran ganancias de esa región cromosómica, y los valores inferiores a 0,75 como pérdidas.

Una modificación de esta técnica es la **CGH de alta resolución (HR-CGH)** que permite la identificación de pérdidas de hasta 3 Mb.

### Array-CGH

La sensibilidad de la técnica de CGH depende directamente del grado de condensación de los cromosomas y del tamaño de la alteración cromosómica. Esta limitación puede salvarse mediante la utilización de *array-CGH*. Dicha técnica se basa en el mismo principio de una CGH convencional, donde los cromosomas metafásicos son sustituidos por fragmentos de ADN clonados dispuestos sobre una plataforma física (*microarrays*)<sup>(11)</sup>. El *array* puede estar basado en fragmentos de ADN genómico contenidos en vectores tipo BAC/PAC o *arrays* de secuencias cortas (normalmente 60 pares de bases) de oligonucleótidos (normalmente 60 pares de bases) sintetizados y diseñados específicamente para este tipo de análisis.

El *microarray* requiere de un proceso de “revelado” o escaneo para la obtención de los patrones de proporción de color, resultantes de la competencia del ADN del paciente y del ADN control. La relación (ratios) entre los dos genomas marcados se compara en imágenes computerizadas, mediante un *software* específico.

La técnica se alimenta de la gran cantidad de datos aportados por el Proyecto Genoma Humano sobre la ubicación,

secuencia y contenido de genes de estos fragmentos de ADN clonados.

Existen varias bases de datos públicas en las que pueden consultarse la posición de los clones: NCBI-Nacional Center of Biotechnology Information [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)), OMIM-Online Mendelian Inheritance in Man ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)), ENSEMBL-European Bioinformatics Institute and Sanger Institute cooperation ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)) GENECARD-Weizman Institute of Science ([www.genecards.org](http://www.genecards.org)).

Esta técnica posee una elevada resolución, limitada únicamente por la distancia entre los clones del *array* y tienen además, la ventaja de no requerir cultivo celular y poder obtener un resultado rápido en solo dos días.

Actualmente existen en el mercado kits de *array-CGH* para el *screening* de ganancias y pérdidas submicroscópicas en individuos con cariotipo normal y fenotipo sugestivo de anomalía cromosómica. En distintos estudios, el rango medio de alteraciones submicroscópicas detectadas en estos pacientes varía entre un 15 y un 29%<sup>(12)</sup>. Al mismo tiempo son una herramienta fundamental para la identificación de genes implicados en el retraso mental y rasgos dismórficos.

El *array-CGH* posee alta resolución, sensibilidad y rapidez, pero al igual que la CGH no detecta alteraciones equilibradas. Existe, además, un problema de importante magnitud en la interpretación clínica de las **variantes en el número de copias (Copy Number Repeat, CNV)**, ya que algunas de estas variantes no tienen significado clínico, encontrándose, tanto en individuos normales como afectados. Por el contrario, otras pueden tener importancia clínica cuando se detectan *de novo* en individuos afectados<sup>(13,14)</sup>. Por ello, la patogenicidad del desequilibrio cromosómico en un paciente necesita ser demostrada para que sea válida en el asesoramiento genético y pronóstico del mismo. Actualmente pa-

ra validar la técnica de *array* se requieren técnicas convencionales complementarias, como FISH u otros métodos, estudio de los padres, evaluación y seguimiento clínico adecuado y comprobación en bases de datos (*Database of Genomic Variants*). Además, la interpretación de los *arrays* en diagnóstico prenatal puede ser muy difícil, puesto que muchos casos no presentan un fenotipo anormal reconocible para correlacionarlo con la alteración en el número de copias.

A modo de resumen, en la tabla 3 se muestran las ventajas e inconvenientes de las distintas técnicas descritas para el análisis cromosómico.

## BIBLIOGRAFÍA

- den Dunnen and Antonarakis S. Nomenclature for the description of sequence variations. *Hum Genet* 2001; 109: 121-4.
- Grompe M. The rapid detection of unknown mutations in nucleic acids. *Nat Genetics*. 1993; 5: 111-6.
- Tizzano EF, Barceló MJ, Baena M, Cornet M, Venceslá A, Mateo J et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the F8 gene by quantitative Real-Time PCR analysis. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 661-4.
- Anhuf D, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Determination of SMN1 and SMN2 copy number using TaqMan technology. *Hum Mutat*. 2003 22: 74-8.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucl Acids Res* 2002; 30: e57.
- Gardner RJM and Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. New York: Oxford University Press; 2004.
- Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. *Science*. 1976; 191: 1268-70.
- Speicher MR, Gwyn Ballard S, Ward DC. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nat Genet*. 1996; 12: 368-75.
- Schrock E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA et al. Multicolor Spectral Karyotyping of Human Chromosomes. *Science*. 1996; 273: 494-497.
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. 1992; 258: 818-21.
- Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet*. 1998; 20: 207-11.
- Aradhya S, Manning MA, Splendore A, Cherry AM. 2007. "Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features." *Am J Med Genet A*. 2007; 143: 1431-41.
- Lee C, Iafrate AJ, Brothman AR. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet*. 2007; 39: S48-S54.
- Emanuel BS and Saitta SC. 2007. From microscopes to microarrays: dissecting recurrent chromosomal rearrangements. *Nat Rev Genet*. 2007; 8: 869-83.

# Cromosomopatías por microdelección: fenotipos principales

E. Galán Gómez, D. Naranjo Vivas, M. Carrasco Hidalgo-Barquero, J.J. Cardesa Carcía

Departamento de Pediatría. Hospital Materno Infantil Infanta Cristina. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz.  
Grupo Investigación en Pediatría (PAIDOS, N° CTS019)

## RESUMEN

Existen deleciones submicroscópicas que pueden afectar a un solo gen o a varios genes muy próximos. Por este motivo los cuadros clínicos a que dan lugar se denominan síndromes de microdelección o de genes contiguos. Habitualmente son esporádicos, pero a veces pueden simular una herencia mendeliana. Existe una serie de fenotipos clásicos bien conocidos aunque con el desarrollo de las técnicas de biología molecular, (sobre todo los estudios con *microarrays*) se están describiendo nuevos fenotipos reconocibles como síndromes.

*Palabras clave:* Microdelección; Síndromes de genes contiguos; Fenotipo.

## ABSTRACT

Submicroscopic deletions can affect one or several genes in a chromosome and the resulting abnormal phenotypes are called microdeletion or contiguous gene syndromes. They are usually sporadic, but some of them may simulate a mendelian pattern of inheritance. There are some well known phenotypes, but new phenotypes are being reported after the routine use of new molecular diagnosis techniques, specially the microarray studies.

*Key words:* Microdeletion; Contiguous Gene Syndromes; Phenotype.

## CROMOSOMOPATÍAS POR MICRODELECCIÓN: FENOTIPOS PRINCIPALES

En ocasiones las deleciones cromosómicas no son lo suficientemente grandes como para ser visibles a nivel citoge-

nético. Para detectarlas aun con bandeo de alta resolución (en prometafase) necesita que se pierdan de 3 a 5 millones de pares de bases del ADN. Sólo una pequeña proporción de estos pacientes presentan deleciones visibles a nivel citogenético y el resto pueden ser estudiados a nivel citogenético-molecular (FISH) o molecular.

Estas deleciones submicroscópicas pueden estar dentro de un solo gen o afectar a varios genes muy próximos. Por este motivo estos síndromes se denominan síndromes de microdelección (SM) o de genes contiguos<sup>(1-3)</sup>. Bajo éste último término se incluyen también los síndromes de microduplicación. La mayoría de los casos son esporádicos, pero en algunas familias simulan una herencia mendeliana. En la tabla 1 se incluyen los síndromes de microdelección más prevalentes.

Con el progreso y desarrollo de las técnicas de biología molecular, (sobre todo los análisis de *microarrays*) se están descubriendo nuevos síndromes de microdelección que hasta ahora no conocíamos<sup>(4)</sup>. Estos test, como los *array CGH*, permiten el análisis simultáneo de muchos *loci* cromosómicos y tienen mayor sensibilidad que el cariotipo de alta resolución, la FISH y la CGH. Con ello se han identificado nuevos SM en grupos de pacientes con retraso mental, de causa no conocida, debido a fenotipos poco específicos, al tamaño de la deleción o porque de otra forma no habrían podido demostrarse en el laboratorio<sup>(4)</sup>. Los principales síndromes descritos recientemente con estas técnicas quedan reflejados en la tabla 2.

En este capítulo nos referiremos, en primer lugar, a los síndromes de microdelección clásicos (con excepción de los síndromes de Williams y Prader Willi/Angelman que serán abordados en artículos específicos de esta monografía) y, en segundo lugar, exponemos un resumen (Tabla 2) de los nuevos síndromes de microdelección detectados por *microarrays*.

## SÍNDROMES DE MICRODELECCIÓN CLÁSICOS

### Síndrome de Langer-Giedion

El síndrome de Langer-Giedion también llamado síndrome tricorinofalángico tipo II se caracteriza por rasgos fa-

*Correspondencia:* Enrique Galán Gómez. Departamento de Pediatría Hospital Materno Infantil de Badajoz  
C/ La violeta 3. Badajoz 06010  
*E-mail:* egalan@unex.es  
*Recibido:* diciembre 2008



**TABLA 1.** Síndromes de microdelección clásicos

Síndrome	Delección
Síndrome de Williams-Beuren	7q11
Síndrome de Langer-Giedion	8q24.11-13
Síndrome de Prader-Willi	11q11-13pat
Síndrome de Angelman	11q11-13mat
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3
Síndrome de Smith-Magenis	17p13.2
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3
Síndrome de Alagille	20p11.2
CATCH-22/VCF/ Di George	22q11

ciales dismórficos (pabellones auriculares grandes y protruyentes, nariz bulbosa, labio superior alargado) pelo ralo, escaso y pobre (más en áreas temporoparietales), escápula alada, exostosis cartilaginosa múltiples, piel redundante y retraso mental. Este síndrome combina los hallazgos clínicos del síndrome tricorriñofalángico tipo 1 (debido a mutación del gen *TRPS1*) y del síndrome de exostosis múltiple (debido a mutaciones del gen *EXT1*)<sup>(5)</sup>.

Se debe a una microdelección de la región 8q24.11-q24.13. En esta región se localizan los genes *TRPS1* y *EXT1*.

Se ha descrito un modo de herencia autosómico dominante en algunas familias.

#### Síndrome de Rubinstein-Taybi

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) es un síndrome clásico, que se caracteriza por un fenotipo bien definido (facies característica y pulgares y primeros dedos de los pies anchos), retraso de crecimiento y retraso mental<sup>(7)</sup>.

Su etiología, hasta hace pocos años era desconocida. En el año 1994 se identificó por primera vez una microdelección en la región 16p13.3 en pacientes con SRT. Estudios publicados posteriormente demostraron que el defecto cromosómico estaba presente en un 11-25% de pacientes con SRT. En esa región se encuentra el gen de la proteína transportadora CREB, una proteína nuclear que participa como un coactivador en la expresión del gen regulador del AMP cíclico. En la actualidad se sabe que el SRT es heterogéneo y se han descrito pacientes con RSTS con afectación moderada que presentan una mutación homocigota del gen *EP300*<sup>(9)</sup>.

Generalmente el SRT es esporádico, pero se han descrito casos familiares con un patrón de herencia autosómica dominante, recesiva o multifactorial, siendo la primera la forma más probable.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los pacientes presentan un retraso de crecimiento pre y postnatal. Suele tener tendencia a la obesidad. A nivel del comportamiento y del sistema nervioso central (SNC) suele haber un retraso mental de grado variable, generalmente moderado. El re-

traso más evidente es el del lenguaje, sobre todo del lenguaje expresivo. Se han descrito diversos defectos a nivel del SNC, tales como microencefalia, agenesia del cuerpo calloso, fisuras corticales rolándicas etc. A nivel craneofacial, destacan la microcefalia, frente prominente, epicantus, estrabismo, raíz nasal ancha, nariz picuda con septo nasal que se extiende por debajo de las alas nasales, paladar elevado y ligera micrognatia. En las manos y en los pies los pulgares y los primeros dedos de los pies son anchos. En la mayoría de los casos, las falanges distales de los dedos son también anchas.

Entre las anomalías asociadas que pueden presentar estos pacientes, destacan las cardiopatías congénitas (35%), destacando persistencia del conducto arterioso, CIV, CIA, coartación de aorta y estenosis pulmonar), anomalías oculares (80%), principalmente cataratas, glaucoma, colobomas, obstrucción lacrimal, ptosis palpebral, etc.) y anomalías del tracto genitourinario. Es importante recordar que se han descrito complicaciones con la anestesia en algunos pacientes con SRT, concretamente taquicardia supraventricular y contracciones ventriculares prematuras multifocales tras el uso de succinilcolina y colapso de las paredes laríngeas durante las anestesia. Por último, parece que hay una mayor incidencia de tumores (sobre todo derivados de la cresta neural) que en la población general.

#### Síndrome de Smith-Magenis

Es un síndrome que se debe a una microdelección de la región 17p11.2 (Fig. 1) donde se localiza el gen *RAI1*, principal responsable de esta entidad.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por rasgos dismórficos (braquicefalia, hipoplasia malar, prognatismo), voz ronca, retraso del lenguaje con o sin sordera, retraso del crecimiento y psicomotor y trastornos de comportamiento. Se han descrito casos que presentan anomalías asociadas, como fisura palatina o malformaciones cardíacas, esqueléticas o genitourinarias. Algunos pacientes presentan una neuropatía periférica asociada<sup>(10)</sup>.

#### Síndrome de Miller-Dieker (microcefalia con lisencefalia)

El síndrome de Miller-Dieker SMD se caracteriza por microcefalia con lisencefalia, microcefalia, rasgos dismórficos y retraso del crecimiento. Los rasgos faciales típicos son frente prominente, depresión lateral bitemporal, raíz nasal deprimida, hipoplasia malar, narinas antevertidas y labio superior prominente con borde fino. Pueden asociarse diversas anomalías, tales como cardiopatía congénita (en los pacientes que tienen delecciones mayores), polidactilia postaxial y onfalocelo. El SMD es debido a la delección de varios genes situados en el brazo corto del cromosoma 17<sup>(11)</sup>. La delección o mutación del gen *LIS1* da lugar a la lisencefalia, (que en su forma aislada también está asociada a mutaciones de dicho gen).

**TABLA 2.** Hallazgos principales de los síndromes de microdelección detectados por *microarrays*

Hallazgos	17q21.31	15q13.3	15q24	1q41-1q42	16p11-12.1	2p15-16.1	9q22.3
Retraso psicomotor/ mental	+ / ++	+ / ++	+ / ++	++ / +++	+++	+ / ++	+++
Hipotonía	+++	Sí	ND	ND	Sí	ND	Sí
Convulsiones	Petit mal/clónicas	Sí	Tónica/atónica	Sí	ND	EEG anormal	Sí
Comportamiento	Amable	Autismo	SHDA, autismo	ND	Irritable	Rasgos autistas	Hiperactiv.
Problemas de alimentación	Sí	ND	Sí	ND	Sí	Disf. oral/ motora	Sí
Crecimiento (peso/longitud-talla/perímetro cefálico)							
- Nacimiento	Peso < P10	Variable	< P10	ND	ND	Microcefalia	Hipercrec.
- Postnatal	ND	Variable	< P3, microcefalia	N/< P3	< P3	Microcefalia /FM	Hipercrec.
Rasgos faciales	Cara alargada, ptosis, nariz bulbosa, alas nasales, hipoplásicas mentón ancho, orejas grandes y de baja implantación	Hipertelorismo, de baja implantación, filtro marcado, labio inferior evertido y grueso	Asimetría facial frente amplia, hipertelorismo ocular FP hacia abajo, orejas malformadas, filtro largo	Cara ancha, frente plana, ojos hundidos, hipertelorismo, raíz nasal depresida, punta bulbosa	Cara aplanada, ojos hundidos, anomalías oculares, FP hacia abajo, raíz nasal ancha, orejas bajas y malformadas	Braquicefalia ptosis, palpebral telecanto, FP hacia abajo, raíz nasal prominente, orejas grandes y bajas, labio inferior evertido	Trigonocefalia, FP hacia abajo estrabismo, boca pequeña
Extremidades (manos y pies)	Dedos largos	4º metacarpiano corto, Braquiclinodactilia del 5º dedo	Pulgares proximales, sindactilia cutánea	Braquidactilia sindactilia cutánea, uñas hipoplásicas		Camptodactilia, metatarso varo, subluxaciones	
Otros	Hipotonía Anomalías oculares	Anomalías esqueléticas	Hipospadias atresia intestinal	FP, hernia diafragmática	LL±FP, CC, sordera	Hipoplasia nervio óptico, anomalías renales	H. umbilical laxitud articular
Genes implicados	<i>MAPT, CRHR1</i>	<i>CHRNA7</i>	<i>P450scc</i>	<i>DISP1</i>	<i>OTOA, CLN3</i>	<i>VRK2</i>	<i>GABA BR2, TGFB1</i>

+: leve; ++: moderado; +++: grave; FM: fallo de medro; FP: fisuras palpebrales; FP: fisura palatina; LL±FP: labio leporino con o sin fisura palatina; CC: cardiopatía congénita.

### Síndrome de Alagille

El síndrome de Alagille (SALG1) es un trastorno de origen autosómico dominante, que se caracteriza por una escasez de conductos biliares intrahepáticos y cinco hallazgos clínicos principales: colestasis, cardiopatía congénita (estenosis valvular pulmonar, estenosis arteriales periféricas), anomalías esqueléticas (vértebras en mariposa y disminución de la distancia interpeduncular en la columna lumbar), anomalías oculares (embriotoxon posterior y cambios pigmentarios de la retina) y un fenotipo facial característico (frente amplia, ojos hundidos, nariz prominente con punta nasal bulbosa y mentón puntiagudo).

El SALG1 se debe a mutaciones del gen Jagged-1 (*JAG1*) que está localizado en la región cromosómica 20p12<sup>(12)</sup>. Otra forma del síndrome de Alagille (SALG2) es causada por mutaciones del gen *NOTCH2*.

### Síndrome de DiGeorge/síndrome Velocardiofacial (síndrome de la delección 22q11.2)

El síndrome de la delección 22q11.2 es un cuadro poli-malformativo debido a la pérdida en hemicegosis de 1,5-3 Mb en dicha región cromosómica y que cursa con un fenotipo variable. La mayoría de los hallazgos clínicos se han asociado a la afectación del gen *TBX1*<sup>(13)</sup>.

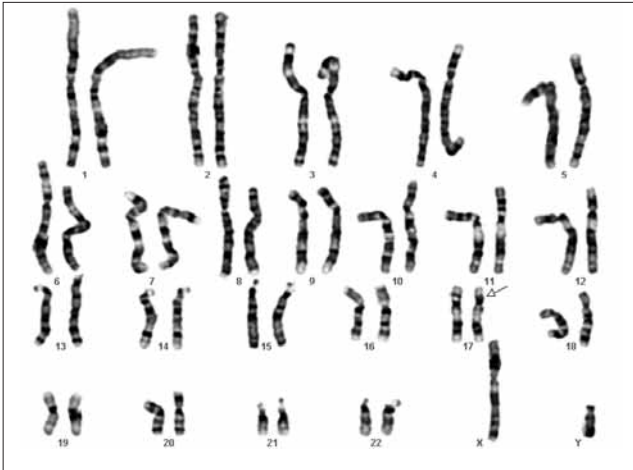


FIGURA 1. Cariotipo de alta resolución de un paciente con síndrome de Smith-Magenis (la flecha muestra la microdelección 17p11.2).

En este síndrome se engloban una serie de trastornos reconocibles individualmente, como son el síndrome velocardiofacial (síndrome de Shprintzen), el síndrome de DiGeorge, el síndrome de Kousseff, el síndrome de cara inusual con cardiopatía conotruncal y cardiopatías conotruncuales aisladas. Estos síndromes son clínicamente diferentes, pero tienen cierto solapamiento y existen pacientes con fenotipo intermedios (como corresponde a los síndromes de genes contiguos).

El síndrome velocardiofacial es un síndrome polimalformativo caracterizado por fenotipo facial característico, fisura palatina y cardiopatía congénita<sup>(14)</sup>.

Desde el punto de vista clínico incluye: 1) rasgos dismórficos: a) faciales (Fig. 2): fisuras palpebrales estrechas, nariz prominente con raíz nasal ensanchada, base alar estrecha y punta bulbosa, hipoplasia malar, mentón alargado y retrognático; b) alteraciones orofaríngeas: fisura palatina (abierta, submucosa o submucosa oculta), insuficiencia velofaríngea, con voz hipernasal; c) otras: cabello abundante, anomalías oculares, dedos largos y afilados en las manos; 2) cardiopatías congénitas (75% de los casos): CIV, tetralogía de Fallot, arco aórtico derecho o mínimas anomalías de los grandes vasos; 3) alteraciones del aprendizaje: escasa capacidad de abstracción, pobre desarrollo de los conceptos numéricos, déficits menores de coordinación, personalidad estereotípica con escasa interacción social y labilidad afectiva; y 4) otros: retraso de crecimiento (80%), hipocalcemia (60%), alteraciones psiquiátricas, incluyendo esquizofrenia y otras psicosis, anomalías del SNC (fosa posterior pequeña, vérmix hipoplásico, etc.), anomalías genitourinarias (35%): agenesia renal, displasia renal, riñón multiquistico o reflujo vesicoureteral.

La microdelección 22q11.2 se identifica por FISH en el 85% de los casos.



FIGURA 2. Paciente afectada de síndrome velocardiofacial.

El síndrome VCF habitualmente es esporádico, pero se han descrito casos familiares (10-15%) con un progenitor afecto.

El síndrome de DiGeorge se caracteriza por hipocalcemia neonatal (tetania o convulsiones), hipoplasia de paratiroides, susceptibilidad a infecciones por déficit de células T (hipoplasia a aplasia de timo), cardiopatía congénita, especialmente anomalías del tracto de salida como interrupción del arco aórtico tipo b (25-40%), tronco arterioso (25-30%), arco aórtico derecho (25%) o tetralogía de Fallot (20%), también puede encontrarse arteria subclavia aberrante o CIV; y un fenotipo caracterizado por telecantus, filtro corto, boca pequeña, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja con pliegues anormales, talla baja y trastornos de aprendizaje<sup>(15)</sup>.

El síndrome de DiGeorge se debe, en el 80-90% de los casos, a una deleción intersticial 22q11.2, siendo la mayoría esporádicos y con escaso riesgo de recurrencia.

## NUEVOS SÍNDROMES DE MICRODELECCIÓN DETECTADOS POR MICROARRAYS

En la tabla 2 se incluyen los principales síndromes de microdelección detectables por la técnica de *microarrays*.

### Síndrome de Beckwith-Wiedemann

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) se caracteriza por macrosomía, visceromegalia, macroglosia y exónfalos. Los pacientes afectados de esta enfermedad tienen mayor riesgo de presentar ciertos tumores<sup>(6)</sup>.

La mayoría de los casos son esporádicos.

El SBW está causado por una microduplicación en la región cromosómica 11p15.5. En la patogénesis de la enfermedad se han descrito diferentes modos de herencia y diferentes alteraciones, entre las que destacan traslocación o inversión cromosómica (1-2% de los casos), duplicación de 11p15 de origen paterno (1-2%), disomía uniparental pa-





FIGURA 3. Macroglosia en paciente afectada de síndrome de Becwith-Wiedemann.

terna de 11p15 (10-15%), mutación del gen *CDKN1C* del centro de *imprinting* 2 (IC2) (5-10%), hipometilación materna del IC2 (50-60%) y hipermetilación materna del gen *H19* del IC1 (5-10%).

Desde el punto de vista clínico, la macroglosia, junto con el onfalocelo y otras anomalías umbilicales, permite diagnosticar a la mayoría de ellos en el momento del nacimiento. Muchos de estos pacientes presentan hipoglucemia en los primeros días de vida, debiéndose tratar adecuadamente para prevenir secuelas neurológicas. Otros hallazgos frecuentes son citomegalia adrenocortical y displasia de la médula renal.

A nivel craneofacial se caracteriza por macroglosia (Fig. 3), *nevus flammeus*, surcos a nivel del lóbulo de la oreja, fositas posteriores en el hélix de las orejas y en ocasiones ciertos rasgos dismórficos (occipucio prominente, frente prominente, cara redonda con mejillas marcadas, epicantus, hipertelorismo, raíz nasal deprimida y ancha y micrognatia). La macroglosia suele disminuir con la edad en relación al tamaño de la cavidad bucal, aunque en muchas ocasiones es responsable de deformidades de la mandíbula que precisan corrección quirúrgica. En algunos casos la macroglosia origina problemas con la alimentación y/o respiración (hipoventilación alveolar crónica), lo que hace necesario glosectomías parciales.

En un 12% de pacientes existe una hemihipertrofia, que puede ser total o parcial.

La inteligencia de los pacientes con SBW es generalmente normal.

Los pacientes con SBW, tienen un riesgo global para desarrollar tumores del 7%, sobre todo carcinoma adrenal, nefroblastoma, hepatoblastoma y rhabdomyosarcoma. Este riesgo está aumentado hasta un 30% en aquellos pacientes que presentan hemihipertrofia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: A component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986; 109: 231-41.
2. Schinzel AA. Microdeletion syndromes, balanced translocations, and gene mapping. *J Med Genet* 1988; 24: 454-62.

3. Epstein CJ. The consequences of chromosome imbalance: principles, mechanism and models. Cambridge: Cambridge University Press; 1986.
4. Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 2008; 124: 1-17.
5. Hou J, Parrish J, Ludecke H-J, Sapru M, Wang Y, Chen W et al. A 4-megabase YAC contig that spans the Langer-Giedion syndrome region on human chromosome 8q24.1: use in refining the location of the trichorhinophalangeal syndrome and multiple exostoses genes (TPRS1 and EXT1). *Genomics* 1995; 29: 87-97.
6. Blik J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RCM, Alders M, Westerveld A et al. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 467-76.
7. Rubinstein JH and Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities. *Am J Dis Child* 1963; 105: 588-608.
8. Imaizumi K and Kuroki Y. Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation t(2;16)(p13.3;p13.3). *Am J Med Genet* 1991; 38: 636-9.
9. Bartholdi D, Roelfsema JH, Papadia F, Breuning MH, Niedrist D, Hennekam RC et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. *J Med Genet* 2007; 44: 327-33.
10. Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith ACM et al. Gender, genotype and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a metaanalysis of 105 cases. *Clin Genet* 2007; 71: 540-50.
11. Cardoso C, Leventer RJ, Ward HL, Yoyo-oka K, Chung J, Gross A et al. Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 918-30.
12. Li L, Krantz I, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16: 243-51.
13. Paylor R, Glaser B, Mupo A, Ataliotis P, Spender C, Sobotka A et al. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA* 2006; 103: 7729-34.
14. Sprinted RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L. The velocardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67: 167-72.
15. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Med Genet* 1992; 50: 924-33.
16. Shaffer LS, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BK. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *Am J Med Genet Part C* 2007; 145C: 335-45.

# Síndrome X frágil

J. Rosell Andreo, D. Heine-Suñer

Sección Genética, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca

## RESUMEN

El síndrome X frágil es la forma más frecuente de retraso mental hereditario con una prevalencia de 1 de cada 4.000 varones y 1 de cada 8.000 mujeres. El gen responsable es el FMR1 que presenta un mecanismo de transmisión ligado al sexo semidominante, por lo que puede afectar a ambos sexos. La etiología del SXF es una mutación inestable de una secuencia repetitiva CGG en el extremo 5' no codificante que puede encontrarse de forma normal, premutada o con mutación completa que es la que provoca la inactivación del gen y, por tanto, la falta de proteína FMRP que es la causa del síndrome. El diagnóstico clínico del síndrome se basa en los hallazgos físicos característicos, sin embargo, si no existen antecedentes familiares, puede ser difícil reconocerlo antes de la aparición del retraso psicomotor o de los trastornos de conducta.

*Palabras clave:* Retraso mental hereditario; Gen FMR1; Problemas de comportamiento.

## SUMMARY

Fragile-X Syndrome is the most frequent hereditary form of mental retardation. It has a prevalence of 1 in 4.000 males and 1 in 8.000 females. The gene that causes the syndrome is *FMR1*, which is X-linked and presents a semi dominant segregation affecting both sexes. The molecular cause of FXS is the unstable mutation of a CGG repeat in the 5' untranslated end of the gene. This repeated sequence can show a normal, premutated or fully mutated size. The last one causes the absence of the protein FMRP, which is the cause of the disease. Clinical diagnosis of the syndrome is based on its characteristic physical findings, although when there is no family history, it may be difficult to recognize it before the onset of psychomotor delay or the behavioural problems.

*Correspondencia:* Jordi Rosell Andreo. Plaça Sant Francesc, 9  
3er A. 07001, Palma de Mallorca  
*E-mail:* jrosell@hdsd.es  
*Recibido:* diciembre 2008

REV ESP PEDIATR 2009;65(1):37-41

*Key words:* Hereditary mental retardation; *FMR1* gene; Behavioural problems.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil (SXF)(OMIM #300624) es la forma más frecuente de retraso mental hereditario y la segunda forma de retraso mental de origen genético después del síndrome de Down. Actualmente se acepta una prevalencia de 1/4.000 varones y aproximadamente 1/8.000 mujeres.

Desde el punto de vista histórico el SXF fue descrito en 1943 por el Dr. Martin Bell en una familia que tenía 11 miembros con retraso mental y un fenotipo parecido que se denominó síndrome de Martin Bell. Ya en 1969 El Dr. Lubs describió una anomalía cromosómica en la parte distal de los brazos largos del cromosoma X en dos hermanos con retraso mental y con fenotipo muy parecido al descrito anteriormente. La anomalía detectada era un pequeño estrechamiento que daba la apariencia de rotura, y de ahí pasó a denominarse síndrome del cromosoma X frágil. No fue hasta 1977 en que G. Sutherland evidenció de forma repetida mediante un cultivo pobre en ácido fólico esta fragilidad cromosómica en los varones afectados. La detección de esta fragilidad cromosómica pasó a ser el método diagnóstico hasta el inicio de la década de los 90. El hecho de conocer la localización de la fragilidad cromosómica en el punto Xq27,3, facilitó, junto con el desarrollo de las técnicas de genética molecular, la identificación en 1991 del gen responsable de la enfermedad. Fueron varios grupos independientes los que encontraron una expansión del triplete CGG en el extremo 5' -no codificante- del gen FMR1.

## GENÉTICA DEL SÍNDROME X FRÁGIL

Este trastorno presenta unas características especiales desde el punto de vista genético y hereditario. Tiene un mecanismo de transmisión ligado al X semidominante, por lo que a pesar de estar ligado al sexo, las mujeres, al igual que los varones, también pueden estar afectadas. El gen FMR1, responsable del síndrome, tiene una secuencia repetitiva CGG en el extremo 5' no codificante del gen. Esta secuencia repetitiva puede presentarse de tres formas distin-

tas: normal, premutado o con mutación completa. El tamaño normal del número de repeticiones es entre 5 y 55 repeticiones. En este rango normal, los alelos entre 45 y 55 repeticiones, son considerados una zona intermedia de riesgo, ya que en algunas ocasiones se expanden a premutación. Cuando se sobrepasan las 55 repeticiones y hasta las 200, se considera una premutación. La principal característica molecular de este estado es que ya manifiesta la inestabilidad y cuando la mujer portadora lo transmite a la descendencia, fácilmente sobrepasa el umbral de las 200 repeticiones, y pasa a ser una mutación completa. En cambio, los varones portadores transmiten la premutación (a sus hijas) sin expansiones significativas. No está descrita la transmisión paterna de una mutación completa. Cuando existen más de 200 repeticiones del triplete hay una metilación de la isla CpG (región reguladora rica en bases C y G) del gen FMR1, lo que provoca su inactivación y la no síntesis de la proteína FMRP, cuya ausencia es la causa del SXF.

Otro aspecto importante es la inactivación del cromosoma X (también llamada lyonización) en las mujeres. Es un proceso por el que una de las dos copias del cromosoma X que se hallan presentes en mujeres se inactiva. Esta inactivación se produce acompañada de una metilación del cromosoma inactivo y tiene como resultado la compensación de dosis respecto a los varones que solo poseen un cromosoma X. Una muestra de células somáticas de una mujer, consistirá en dos poblaciones celulares; una en la cual se habrá inactivado el cromosoma X de origen materno y la otra donde se habrá inactivado el cromosoma de origen paterno. La elección del cromosoma X concreto que se inactiva en cada célula, se supone que es al azar. El síndrome SXF se transmite como una patología ligada al sexo semidominante, ya que afecta tanto a varones como a mujeres, las cuales son heterocigotas para la mutación completa del gen FMR1 y tienen una menor afectación que los varones. *A priori*, la mitad de las células de una mujer afectada expresarán el gen FMR1 normal, mientras que la otra mitad no lo harán, porque el cromosoma X estará inactivado. Por lo tanto, la menor afectación observada en las mujeres portadoras se supone que es debido a la expresión del gen FMR1 normal en parte de sus células<sup>(13)</sup>. Hay descritas mujeres con clínica idéntica a la del varón debido a una inactivación total del cromosoma X no portador de la mutación<sup>(7)</sup>.

### CLÍNICA DEL SÍNDROME X FRÁGIL

Desde el punto de vista pediátrico es evidente que el hallazgo clínico principal del SXF es el retraso mental, sobre todo en varones. Sin embargo, hay que considerar los datos clínicos que presentan los portadores y portadoras de la premutación y que no se manifiestan en la edad pediátrica, pero que son importantes en el interrogatorio familiar y en la orientación diagnóstica de los niños con retraso mental y sospecha clínica del SXF.

En los varones portadores de la premutación se ha descrito el síndrome de temblor y ataxia (FXTAS: *Fragile X Associated Tremor/Ataxia Syndrome*). Tiene una penetrancia claramente relacionada con la edad. Así, la probabilidad de padecer el síndrome en un varón de 50-59 años es del 17%, del 50% en la década de los 70 y del 75% a partir de los 80 años. La clínica habitualmente se inicia con un cuadro de temblor, y unos dos años más tarde se evidencia la ataxia<sup>(4,5,8)</sup>. Hay otros síntomas asociados: neuropatía periférica, debilidad y dolor muscular en extremidades, incontinencia, parkinsonismo, impotencia, hipertensión, etc. La probabilidad de que se manifieste en mujeres es mucho más baja, entre el 4 y el 10% de las portadoras de la premutación van a padecer una sintomatología compatible con el FXTAS. En ellas es mucho más frecuente el fallo ovárico precoz (FOP), definido como la falta de menstruación antes de los 40 años. Según diversos estudios el riesgo de FOP entre portadoras de premutación es del 21%. En estos estudios se pone de manifiesto que mujeres con 35 a 50 repeticiones, tienen también un mayor riesgo de FOP. En general, del 2 al 7% de mujeres con FOP esporádico son portadoras de premutación y en los casos familiares de FOP hasta el 17%<sup>(12)</sup>.

Teniendo en cuenta que lo habitual es que un varón sea el primer portador de la familia (varón normal transmisor) todas sus hijas van a ser portadoras de la premutación y, por lo tanto, tendrán riesgo de tener hijos/as afectados/as. Al recoger la historia familiar es importante conocer la existencia de una ataxia y/o temblor en el abuelo materno de un niño con retraso mental, o de un fallo ovárico precoz en las mujeres de la rama materna. Son datos clínicos familiares que ayudan al diagnóstico precoz.

### CLÍNICA EN PORTADORES/AS DE MUTACIÓN COMPLETA DEL SÍNDROME X FRÁGIL

Desde el punto de vista clínico es constante el retraso mental cuya valoración va a requerir un control evolutivo. Habitualmente existe un retraso motor asociado a un retraso en el lenguaje. Es cierto que existen signos clínicos muy frecuentes (facies alargada, orejas grandes y separadas, prognatismo, hiperlaxitud articular, etc.). Sin embargo, algunos de estos signos aparecen evolutivamente y no son evidentes en la primera infancia, por lo que el diagnóstico puede retrasarse. El diagnóstico debe basarse sobre todo en la valoración del desarrollo cognitivo, ya que, aunque la facies puede presentar algunas características que orientan el diagnóstico a veces es muy difícil (Fig. 1). Además, existen variantes clínicas que recuerdan otros síndromes genéticos, como el síndrome de Sotos o, en algunos casos con obesidad e hiperfagia, el síndrome de Prader Willi. El retraso mental de los niños afectados es variable, desde leve o límite a profundo, afectando a distintas áreas cognitivas: razonamiento verbal y abstracto, o memoria a corto plazo; tam-

bién existe una timidez muy importante que se manifiesta con el rechazo al contacto, tanto visual como físico, interfiriendo de forma significativa la comunicación social. Existe una hiperactividad que habitualmente mejora con la edad. Son frecuentes las esterotipias, habitualmente aleteo o mordedura de manos (Fig. 1), encontrándose callos en las zonas de piel más afectadas. El retraso en el lenguaje suele ser el motivo mas frecuente de consulta entre las familias sin antecedentes familiares. Una vez instaurado, el lenguaje es repetitivo, en palabras y temas. La relación entre el SXF y el autismo es importante. La proporción de niños autistas con SXF es de alrededor del 8%. Por otro lado entre el 30 y el 50% de individuos con SXF tienen algunas características del espectro autista<sup>(6)</sup>.

Las niñas, en general, están menos afectadas que los varones. La inactivación al azar de uno de sus cromosomas X hace que las mujeres portadoras de mutación completa tengan proteína FMRP funcional. No existe un fenotipo físico asociado a las mujeres con mutación completa. Si existe afectación cognitiva, de forma que el 70% de las mujeres afectadas presentan un CI *bordeline* o retraso mental leve o moderado. Las mujeres con mutación completa tienen un CI inferior al de las mujeres con premutación o al de sus hermanas no portadoras<sup>(14)</sup>.

Existe una serie de patologías que se asocian frecuentemente con el SXF y que requieren seguimiento. La elevada frecuencia de estrabismo y de otitis de repetición hace imprescindible el seguimiento oftalmológico y audiológico. Es obligado descartar la existencia de un prolapso de la válvula mitral.

En la evaluación cronológica, la exploración neonatal no nos va ayudar al diagnóstico y sólo nos orientará la existencia de antecedentes familiares por la rama materna. Durante el primer año de vida la exploración suele ser normal, incluyendo el desarrollo ponderoestatural y psicomotor. Solo en el caso de que exista una hipotonia, irritabilidad y/o convulsiones, puede considerarse el estudio diagnóstico y recomendar programas de atención temprana.

El seguimiento de rutina debe incluir la exploración oftalmológica para evaluación de estrabismo de los 6 a los 12 meses de edad. Asimismo, la valoración cardiológica debe hacerse de rutina en cada visita de seguimiento. Hasta los 5 años, dada la elevada frecuencia de estrabismo y miopía que padecen estos niños debe de realizarse el control oftalmológico. De los 3 a los 5 años de edad hay que poner especial atención a los problemas ortopédicos (escoliosis, pies planos) que van a requerir tratamiento especializado. A estas edades, conviene evaluar la existencia de hernias inguinales y la posibilidad de convulsiones atípicas con la práctica de un EEG en caso de duda. Es importante el apoyo preescolar. Hay que planificar el tratamiento del lenguaje y del habla de forma precoz (logopedia). Si existen problemas de conducta asociados hay que valorar la posibilidad de una terapia conductual.



FIGURA 1. Fenotipo de niños con síndrome X frágil. Obsérvese la variabilidad de los rasgos craneofaciales.

Desde los 5 a los 13 años de edad es cuando puede aparecer el macroorquidismo que no es un signo de pubertad precoz ni tiene relación con la función sexual. Hay que evaluar la existencia de los problemas de conducta y educar a la familia sobre cómo actuar ante ellos. Hay que dar mucha importancia a la escolarización (atención individualizada, número de alumnos, etc.) que deberá incluir terapia de lenguaje y terapia ocupacional.

De los 13 a los 21 años puede considerarse una disminución de la hiperactividad, aunque persisten los problemas de atención y de la timidez. Si existe una disminución de la capacidad intelectual hay que descartar la existencia de convulsiones atípicas. Hay que tranquilizar a la familia sobre el macroorquidismo, insistiendo en que no tiene relación con la función sexual. A esta edad es importante la orientación de cada paciente hacia una terapia ocupacional adecuada a sus posibilidades intelectuales y motoras<sup>(2)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

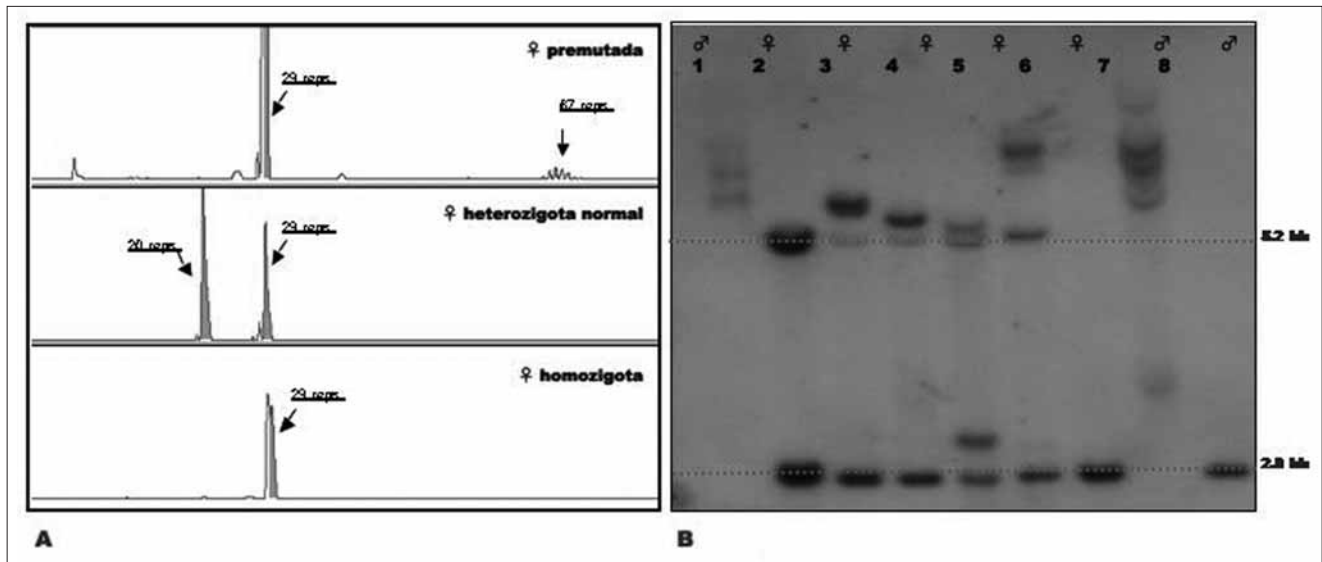
Desde el punto de vista diagnóstico existen dos técnicas complementarias que tienen una especificidad del 100% y una sensibilidad superior al 99%: el Southern y la PCR<sup>(9)</sup>.

### Estudio del gen FMR1 por Southern blot

Este es el método que hoy en día da una mayor información, ya que detecta alelos normales, premutados y con mutación completa, así como mosaicos. Asimismo, también permite detectar el estado de metilación (y, por tanto, de activación) del gen FMR1.

El análisis por Southern blot realizado siguiendo la técnica descrita por Rousseau y colaboradores (1991) detecta el estado de metilación del gen FMR1. Una mujer con mutación completa presentará una banda metilada con un ta-





**FIGURA 2.** (S. X frágil) **A:** ejemplo de PCR no comercial en el que se observa (de arriba a abajo), mujer heterocigota premutada con 2 picos de 29 y 67 repeticiones, mujer heterocigota normal con dos picos de 20 y 29 repeticiones y mujer homocigota normal con un solo pico de 29 repeticiones. En la PCR no comercial las mujeres homocigotas no se pueden distinguir de las heterocigotas afectas con un alelo grande que no se amplifica. **B:** ejemplo de Southern en la que se ha marcado con una línea punteada la posición de las 2 bandas normales: metilada de 5,2 kb y no metilada de 2,8 kb. 1) El carril 1 muestra un varón con mutación completa con varias bandas > 5,2 kb; 2) Una mujer normal con 1 banda de 5,2 y otra de 2,8; 3) mujer con mutación completa con 1 banda de 5,2 y otra de 2,8 que corresponden al alelo normal en el cromosoma inactivo y activo, respectivamente, y una banda > 5,2 que corresponde a la mutación completa; 4) Mujer con una mutación completa de menor tamaño que la del carril 4; 5) Mujer premutada con 2 bandas que corresponden a los alelos normales y 2 bandas de tamaños > 2,8 y > 5,2 kb que corresponden al alelo premutado; 6) Mujer con mutación completa y mosaica para la premutación con una banda > 5,2 que corresponde a la mutación completa y otra tenue > 2,8 que corresponde a la premutación en mosaico; 7) Varón normal con la banda de 2,8; 8) Varón mosaico “mutado completo-premutación” con una banda > 2,8 que corresponde a la premutación y otra > 5,2 a la mutación completa; 9) Varón normal igual al del carril 7.

maño mayor de 5,2 kb y dos bandas de 2,8 y 5,2 kb, que se corresponderán al alelo normal del gen FMR1 presente en el cromosoma X activado e inactivado, respectivamente. El cociente entre la intensidad de la banda no metilada de 2,8 kb y de la banda metilada de 5,2 kb reflejará la proporción de células en las que el gen FMR1 normal es activo.

En la mayoría de mujeres premutadas hay una inactivación del cromosoma X al azar y el 50% de células tiene activo el alelo normal y el otro 50% el alelo premutado. En este caso, en el Southern observamos 4 bandas de similar intensidad (activa e inactiva alelo premutado y activa e inactiva alelo normal). Sin embargo, en algunos casos, debido a una inactivación sesgada del cromosoma X o la metilación anormal del gen FMR1, podemos observar una intensidad mayor de la banda activa del alelo premutado que el normal o viceversa indicando dicho sesgo en la metilación (ver figura 2).

#### Análisis de la secuencia repetitiva (CGG)<sub>n</sub> del gen FMR1 por PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método rápido y efectivo para diagnosticar el síndrome X frágil mediante la cuantificación del número de repeticiones

del gen FMR1. Esta técnica amplifica millones de veces la secuencia que contiene la repetición CGG mediante oligonucleótidos iniciadores flanqueantes (*primers*). La detección se puede hacer mediante tinción del ADN con bromuro de etidio, radiactividad o fluorescencia, pudiéndose determinar a continuación el tamaño y número de repeticiones. Ventajas sobre el Southern incluyen la necesidad de cantidades pequeñas de muestra de los pacientes, y la calidad del ADN no tiene porque ser óptima. Hasta ahora, las técnicas de PCR que se usaban eran útiles principalmente para la detección de alelos en el rango normal a premutado en el límite inferior de repeticiones (70-90), ya que a medida que aumenta el tamaño del producto se hace más difícil su amplificación. Sin embargo, últimamente se halla disponible un kit comercial para PCR que sí permite la amplificación de alelos premutados y con mutación completa, aunque no distingue el estado de metilación.

#### Análisis de la expresión de la proteína FMRP

Una mutación completa produce un silenciamiento total del gen FMR1 y, por lo tanto, la ausencia de la proteína que codifica (FMRP). La ausencia de FMRP en el cerebro se cree que es la causa del retraso mental del SXF. Los va-

rones con mutación completa no expresan FMRP. En cambio, las mujeres afectadas se caracterizan por tener células que expresan FMRP y otras que no, lo que está causado por la inactivación de uno u otro cromosoma X. Las células donde se inactiva el cromosoma X normal no producirán FMRP, y en las que se inactiva el cromosoma X con el alelo mutado expresarán normalmente la proteína FMRP. Existen anticuerpos monoclonales anti-FMRP en el mercado que se pueden utilizar para detectar la presencia-ausencia de FMRP en sangre, en raíces de cabello o por la técnica del Western blot. Las raíces de los cabellos tienen, igual que el cerebro, un origen embrionario ectodérmico y, por lo tanto, el nivel de expresión de la proteína FMRP en este tejido podría correlacionarse mejor con la capacidad intelectual que el obtenido en linfocitos sanguíneos.

## CONCLUSIONES

Es evidente que al tratarse de una patología hereditaria es fundamental el asesoramiento genético. Si se tiene en cuenta que la probabilidad de que una tía materna de un afectado sea también portadora es del 75%, es imprescindible el cribado en cascada de la familia, por lo que se debe remitir a la familia al genetista para completar el estudio familiar.

Hay que explicar a la familia la situación desde el punto de vista genético, y debe comprender el riesgo que existe en futuros embarazos, la posibilidad de diagnóstico prenatal o de otras terapias de reproducción asistida (donación de óvulos, diagnóstico genético preimplantacional).

Dado que los datos clínicos asociados al retraso mental son inespecíficos en la primera infancia y que la clínica afecta sobre todo al área cognitiva y conductual, el diagnóstico puede retrasarse, con el consiguiente riesgo para parejas en edad reproductiva.

El diagnóstico de SXF debe descartarse lo más tempranamente posible en todo niño con retraso mental de causa no aclarada, especialmente si la historia clínica, antecedentes familiares y exploración física no aportan datos concluyentes<sup>(10)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chong SS, Eichler EE, Nelson DL, Hughes MR. Robust amplification and ethidium-visible detection of the fragile X syndrome CGG repeat using Pfu polymerase. *Am. Med Genet* 1994; 51: 522-6.
2. Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 1996; 98: 297-300.
3. Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL: FMR1 and the Fragile X Syndrome. *Human genome epidemiology review. Genet Med* 2001; 3: 359-71.
4. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, Hall DA, Levine RA, Brunberg JA et al. Penetrance of the fragile X associated tremor ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460-9.
5. Jacquemont S, Leehey MA, Hagerman RJ, Beckett LA, Hagerman PJ. Size bias of fragile X premutation alleles in late onset movement disorders. *J Med Genet* 2006; 43: 804-9.
6. Johnson CP, Myers SM, Council on Children With Disabilities. Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum Disorders. 2007; 120(5): 1183-215.
7. Heine-Suñer D, Torres J, Morlà M, Busquets X, Barceló F, Picó G et al. Fragile X Syndrome and Skewed X chromosome Inactivation within a Family: A female member with complete inactivation of the functional X Chromosome. *Am J Med Genet* 2003; 122A: 108-14.
8. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ, Hall DA, Rice CD, Zhang L et al. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov Disord* 2007; 22: 203-6.
9. Maddalena A, Richards CS, Mc Ginniss MJ, Brothman A, Desnick RJ, Grier RE et al. Technical standards and guidelines for fragile X syndrome: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2001; 3: 200-5.
10. Moeschler JB and Shevell M, Committee on Genetics. Clinical and Genetic Evaluation of the Child with Mental Retardation or Developmental Delays. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2304-16.
11. Rousseau F, Heitz D, Biancalana V et al. (1991) Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 1991; 325: 1673-81.
12. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005; 7: 584-7.
13. Tarleton J and Saul RA (Updated 26 May 2000) Fragile X syndrome. In: GeneClinics: Clinical Genetic Information Resource [database online]. University of Washington, Seattle. [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org).
14. Visoosak J, Warren ST, Anido A, Graham JM. Fragile X Syndrome: An update and review for the Primary Pediatrician. *Clin Pediatr*. 2005; 44: 371-381.
15. Willemsen R, Anar B, de Diego Otero Y, de Vries et al. Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. *Am Hum Genet*. 1999; 65: 98-103.

# Síndrome de Rett

B. Gener<sup>1</sup>, M<sup>a</sup>. J. Martínez González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genética Clínica-Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Unidad de Neuropediatría. Hospital de Cruces. Bizkaia

## RESUMEN

El síndrome de Rett es un trastorno grave del neurodesarrollo de herencia dominante ligada al cromosoma X y, generalmente, está asociado a mutaciones en el gen *MECP2*. Las manifestaciones clínicas principales son deceleración del crecimiento cefálico, pérdida de habilidades motoras y comunicativas y estereotipias de manos. Existe una gran variabilidad en el grado de progresión y la gravedad de la enfermedad y, además, de la forma clásica existen variantes atípicas reconocidas. Se han descrito, además, mutaciones en otros genes que dan lugar a cuadros clínicos relacionados. Aunque no existe tratamiento curativo, es importante tener en cuenta las posibles complicaciones, los tratamientos sintomáticos y las terapias individuales adaptadas para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

**Palabras clave:** Síndrome de Rett; Retraso mental; Autismo; Microcefalia; Estereotipias de manos; Gen *MECP2*.

## ABSTRACT

Rett syndrome is an X-linked dominant severe neurodevelopmental disorder that is usually due to mutations in the *MECP2* gene. The main clinical manifestations include deceleration of head growth, loss of motor skills and communication and hand stereotypies. There is a wide variability in the rate of progression and severity of the disease and besides the typical form there are a number of recognized atypical forms. Mutations in new genes are being described in patients with clinical phenotypes that overlap with RTT. Despite the absence of a curative treatment, it is important to focus on the possible complications, symp-

tomatic treatments and adapted individualised therapies to improve the quality of live of the patients with Rett syndrome.

**Key words:** Rett syndrome; Mental retardation autism; Microcephaly; Hand stereotypies; *MECP2* gene.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rett (SR) (OMIM #312750) es un trastorno grave del neurodesarrollo, que afecta principalmente a mujeres, con una prevalencia entre 1/10.000 y 1/15.000 según las series<sup>(1)</sup>, y se considera una de las causas más frecuentes de retraso mental en el sexo femenino.

Fue descrito por primera vez por Andreas Rett en 1966, pero no fue hasta 1983, cuando Hagberg describió el cuadro clínico en un grupo de niñas suecas y propuso designar el fenotipo clínico con el nombre de “síndrome de Rett”, en reconocimiento al autor de la primera descripción<sup>(2)</sup>. El diagnóstico del SR se basa en criterios clínicos, que se han ido revisando desde los establecidos inicialmente en Viena en 1984, y que han sido modificados posteriormente hasta obtener los criterios actuales<sup>(3)</sup>. En general, el SR cursa con un desarrollo psicomotor normal hasta los 6-18 meses de vida, seguido de una pérdida de las habilidades adquiridas motoras y cognitivas y de la aparición de estereotipias, aunque no siempre es así. De hecho se han descrito casos que difieren de la descripción original, ya sea por a edad de inicio, los síntomas iniciales (por ejemplo, crisis epilépticas) o el curso clínico con manifestaciones más atenuadas o incompletas. Todo ello se ha englobado bajo la denominación de “SR atípico” o “variante del SR”<sup>(4,5)</sup>.

La mayoría de los casos con SR se deben a mutaciones en el gen *MECP2* (*Methyl CpG-binding Protein 2*), localizado en el cromosoma X, pero a medida que avanza la ciencia, mutaciones en otros genes se han visto implicados en la aparición de cuadros clínicos que se solapan con el SR.

*Correspondencia:* Blanca Gener. Unidad de Genética Clínica Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces s/n 48903 Cruces/Barakaldo. Bizkaia  
*E-mail:* blanca.generquerol@osakidetza.net  
*Recibido:* diciembre 2008

## DESCRIPCIÓN CLÍNICA

El SR en la mayoría de los casos afecta a niñas que presentan un desarrollo psicomotor normal hasta alrededor de los 18 meses de edad. Aunque hoy sabemos que puede afectar también a varones, que existen formas sin intervalo libre de enfermedad y con compromiso desde el nacimiento, hasta formas mucho menos graves. Es típico del SR que aparezca un deterioro neurológico progresivo tras un período prenatal y perinatal aparentemente normales, así como un desarrollo psicomotor adecuado en los primeros meses de vida. El estancamiento y la regresión comienzan entre los 6 y 18 meses de edad. Se caracteriza por una desaceleración del crecimiento cefálico -normal al nacimiento- que evoluciona en la mayoría de los casos hacia una microcefalia adquirida. Hay una pérdida de logros adquiridos en relación a sus habilidades de comunicación y de lenguaje oral, así como la pérdida del uso propositivo de las manos con movimientos estereotipados y repetidos de las mismas en forma de retorcimiento o apretón, lavado, golpeteo, frotado y tendencia a llevarlas a la boca (Fig. 1).

La instauración del cuadro clínico es, en ocasiones, muy lenta, siendo frecuente que el diagnóstico se retrase hasta los 3-5 años de edad cuando se ponen de manifiesto la mayoría de los criterios clínicos diagnósticos<sup>(4)</sup> (Tabla 1).

Posteriormente va apareciendo un mayor deterioro neurológico, ataxia, apraxia, compromiso de la marcha y convulsiones. Las crisis epilépticas aparecen en el 80% de los casos. Son edad dependientes, con un inicio, generalmente alrededor de los 4 años, un pico de máxima frecuencia a los 7-12 años y una tendencia posterior a la reducción de las mismas. La frecuencia de las crisis es mayor en aquellos casos de SR con inicio precoz y con deterioro del desarrollo psicomotor más grave y se ha intentado establecer una correlación con la base molecular. El patrón electroencefalográfico, que incluso puede preceder a las crisis, se ha considerado característico, aunque no diagnóstico y varía entre los diferentes estadios evolutivos del SR y también entre pacientes. La epilepsia suele ser refractaria al tratamiento anticonvulsivo y solamente se consigue un buen control en un tercio de los casos<sup>(6)</sup>. En el SR también se pueden afectar, en mayor o menor grado, todos los sistemas del organismo. La disfunción respiratoria puede aparecer entre los 3 y los 7 años, siendo más frecuentes las crisis de hiperventilación, habitualmente diurnas y presentes en el 30% de los casos<sup>(7)</sup>. También es frecuente la expulsión de saliva y el ensalivado de manos<sup>(8)</sup>. La escoliosis es una complicación precoz y progresiva que se observa a partir de los 8-10 años<sup>(2)</sup>. Los trastornos tróficos son de instauración precoz, siendo más marcada la hipotrofia en los segmentos distales de las extremidades, pies y manos, con aparición de trastornos vasomotores periféricos y deformidades debido a la distonía. Entre el 85 y el 90%



FIGURA 1. Estereotipias de manos en una niña con síndrome de Rett típico.

de los casos presentan una mala evolución ponderoestatural. En el SR existe un riesgo incrementado de fracturas, especialmente de extremidades inferiores y en pacientes con epilepsia<sup>(9)</sup>.

## Evolución

En base a los hallazgos clínicos característicos del SR, se han descrito cuatro estadios evolutivos<sup>(8)</sup>.

- Estadio I o de estancamiento. Aparece una detención temprana del desarrollo psicomotor y un retraso en el crecimiento cefálico, que aparece entre los 6-18 meses y dura varios meses. El desarrollo psicomotor progresa lentamente, aunque sea considerado normal. Puede existir hipotonía y disminución del interés por los juegos.
- Estadio II o de regresión rápida del desarrollo. Se observa un deterioro rápido, con pérdida o regresión de los logros adquiridos, iniciándose entre el primer y cuarto año de vida. Existe una pérdida de las adquisiciones comunicativas, es decir, una pérdida del lenguaje y manifestaciones del espectro autista. El contacto visual es bueno, a diferencia del autismo, siendo esta la única forma de comunicación conservada. Puede durar semanas o meses. En esta fase pueden perder la marcha que habían adquirido previamente, mostrar alteraciones en el ritmo del sueño y pueden aparecer crisis epilépticas.
- Estadio III o de fase pseudoestacionaria. Ocurre entre los 2 y 10 años de edad. La apraxia o dispraxia manual y las estereotipias, junto con el retraso del crecimiento cefálico, constituyen características clínicas que permiten el diagnóstico en esta fase. Pueden iniciar la marcha, en niñas que no la habían adquirido o que la habían perdido previamente, pero esto es muy raro a partir de los 10 años. También se produce una cierta mejoría en la



**TABLA 1.** Síndrome de Rett clásico

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Criterios necesarios</b></li> <li>1. Período prenatal y perinatal aparentemente normal</li> <li>2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los 6 primeros meses de vida</li> <li>3. Perímetro craneal normal al nacer</li> <li>4. Desaceleración del perímetro craneal entre los 5 meses y los 4 años de vida</li> <li>5. Pérdida del uso funcional de las manos entre los 6 meses y los 2 años y medio</li> <li>6. Estereotipias manuales</li> <li>7. Anomalías en la deambulación o no adquisición de la marcha</li> <li>8. Posibilidad de un diagnóstico clínico entre los 2 y 5 años de edad</li> <li>• <b>Criterios de soporte</b></li> <li>1. Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia y apneas periódicas en vigilia</li> <li>2. Bruxismo</li> <li>3. Electroencefalograma anormal</li> <li>4. Epilepsia</li> <li>5. Anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno</li> <li>6. Anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonías</li> <li>7. Trastornos vasomotores periféricos</li> <li>8. Escoliosis/cifosis</li> <li>9. Retraso en el crecimiento</li> <li>10. Pies pequeños y fríos</li> <li>• <b>Criterios de exclusión</b></li> <li>1. Evidencia de un retraso del crecimiento intrauterino</li> <li>2. Organomegalias u otros signos de enfermedad de depósito</li> <li>3. Retinopatía o atrofia óptica</li> <li>4. Presencia de un trastorno metabólico o neurológico progresivo</li> <li>5. Patologías neurológicas secundarias por infecciones graves o traumatismos craneales</li> </ul>
---

comunicación. La epilepsia es muy frecuente, así como las anomalías respiratorias y la aerofagia con distensión abdominal.

- **Estadio IV o de deterioro motor tardío.** Se instaura después de los 10 años de edad. El inicio de esta fase coincide con la pérdida de la marcha o la no adquisición de la misma. En esta última fase de la enfermedad predominan los síntomas extrapiramidales, con rigidez, distonía, atrofia muscular marcada, bradicinesia con desaparición de estereotipias, temblor e hipomimia. La disfunción respiratoria y las crisis epilépticas

desaparecen o se reducen de manera considerable, así como las estereotipias manuales, haciendo difícil el diagnóstico. A esta edad presentan un retraso mental profundo, una apraxia manual, baja estatura, dependencia de silla de ruedas y un síndrome parkinsoniano. Esta fase puede durar décadas. La edad de fallecimiento es variable, siendo en un tercio de los pacientes durante los primeros 20 años de vida, sobre todo durante la noche.

#### Variantes clínicas

Entre el 75 y el 80% de los casos de SR presenta la forma descrita llamada típica o clásica, pero se han descrito las siguientes formas atípicas<sup>(4,5)</sup> (Tabla 2).

- **SR congénito:** variantes congénitas de inicio temprano. Son niñas que muestran alteraciones del desarrollo psicomotor de diversa gravedad desde el nacimiento o los primeros meses de la vida. El SR congénito parece reflejar un comienzo muy precoz del síndrome. El diagnóstico es difícil y, generalmente, se necesitan varios años de seguimiento hasta llegar al diagnóstico.
- **SR forma ‘frustré’:** este término designa aquellos casos que pasan clínicamente desapercibidos durante años, pero que desarrollan criterios del síndrome al llegar a la pubertad. Es la variante más frecuente, constituyendo el 10-15% de todos los casos. Inician la regresión a los 1-3 años de edad, pero de forma poco llamativa, con ligera desaceleración del perímetro cefálico, conservando parcialmente el uso de las manos. Hacia los 13 años aparecen los criterios que sugieren SR.
- **SR de regresión tardía:** estos casos cursan con retraso mental moderado, inespecífico en la infancia y con aparición tardía de síntomas y signos del fenotipo del SR a partir de los 10-15 años.
- **SR con lenguaje conservado:** en este grupo la habilidad comunicativa y de lenguaje es mejor que en el SR clásico, pero tienen dificultades pragmáticas muy marcadas, presentan ecolalias y preguntas repetitivas.
- **SR de comienzo precoz con crisis:** debuta con espasmos infantiles e hipsarritmia y, posteriormente, se instauran las características de un SR.

#### BASE GENÉTICA Y MOLECULAR DEL SÍNDROME DE RETT

A pesar del enorme avance de la ciencia en el entendimiento de las bases genéticas y fisiopatológicas del SR, su diagnóstico de sospecha sigue siendo clínico<sup>(4)</sup>. En 1999 las mutaciones del gen *MECP2*, situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) y que codifica la proteína MeCp2 (*Methyl-CpG-binding Protein 2*), se identificaron como la principal causa genética del SR<sup>(9)</sup>. Teniendo en cuenta que el SR lo padecen casi exclusivamente mujeres, se propuso que se trataba de un síndrome de herencia dominan-

**TABLA 2.** Variantes del síndrome de Rett

- **Criterios de inclusión**
  1. Al menos 3 de los 6 criterios principales
  2. Al menos 6 de los 11 criterios de apoyo
- **Criterios principales**
  1. Ausencia o reducción de las habilidades manuales
  2. Pérdida del lenguaje/jerga
  3. Estereotipias manuales
  4. Pérdida de las habilidades para comunicarse
  5. Desaceleración del crecimiento cefálico
  6. Trastorno del desarrollo con un perfil de síndrome de Rett
- **Criterios de apoyo**
  1. Anomalías del ritmo respiratorio
  2. Aerofagia
  3. Bruxismo
  4. Deambulación alterada
  5. Escoliosis/cifosis
  6. Amiotrofias de extremidades inferiores
  7. Pies pequeños, fríos y cianóticos
  8. Trastornos del sueño
  9. Crisis de risa o gritos inexplicables
  10. Gran tolerancia al dolor
  11. Comunicación con la mirada-“señalar con los ojos”

te ligado al cromosoma X y letal en varones hemicingotos<sup>(2)</sup>. No obstante, el hallazgo de mutaciones de *MECP2* se ha descrito en varones con un cromosoma X de más (síndrome de Klinefelter: 47,XXY) y clínica de SR, en casos de mosaicismo somático y en varones con encefalopatía grave o retraso mental variable, con o sin síntomas motores. Por otra parte se ha descrito también en varones un cuadro que clínicamente cursa con retraso mental y mayor tendencia a infecciones y que se debe a una duplicación del gen *MECP2*<sup>(11)</sup>.

En las mujeres, el SR presenta una gran variabilidad fenotípica y de progresión de la enfermedad, incluso se describe discordancia en las manifestaciones clínicas en hermanas, siendo significativo el hallazgo de individuos con ninguna o mínima repercusión clínica. Todo ello se podría explicar por el fenómeno de inactivación de uno de los cromosomas X, aunque otros factores, como el contexto genético (*genetic background*) y las diferencias de expresión de la proteína MeCP2 en diferentes regiones del cerebro podrían contribuir a tales diferencias<sup>(12)</sup>. La actividad de esta proteína tiene una gran trascendencia, dada su implicación en los mecanismos de regulación de otros genes. Recientemente se ha demostrado que podría actuar, tanto como activador y como represor de la transcripción de un número considerable de genes implicados en la función y desarrollo cerebral<sup>(13)</sup>. De hecho, MeCP2 interaccionaría con otras proteínas que intervienen en el complejo proceso de diferenciación neuronal<sup>(14)</sup>. La exis-

tencia de un solapamiento de síntomas entre el SR y el trastorno del espectro autista ha abierto un enorme campo de investigación. En el momento actual, si bien se considera que las mutaciones en el gen *MECP2* son una causa poco frecuente de autismo idiopático, se ha observado que, tanto en el córtex cerebral de pacientes con SR como en el de pacientes con autismo los niveles de expresión de la proteína MeCP2 están disminuidos, sugiriendo que en ambos cuadros existe una desregulación de las vías de señalización neuronal moduladas por dicha proteína<sup>(15)</sup>.

### Relación fenotipo-genotipo en los pacientes con SR

La contribución de asociaciones de pacientes, como la Asociación Internacional de SR (IRSA) y la posibilidad de recopilar y comparar información clínica y molecular de un número amplio de pacientes en bases de datos, como la *North America Database* ha permitido obtener información específica y muy valiosa sobre el diagnóstico clínico, la frecuencia y distribución del tipo de mutaciones y la posibilidad de intentar establecer relaciones fenotipo-genotipo en función de las escalas de severidad empleadas. Se puede considerar que el 91,8% de los pacientes con SR típico, el 58% de los pacientes con SR atípico y el 1,1% de pacientes con diagnósticos diferentes al SR presentan mutación en *MECP2*<sup>(16)</sup>. Un pequeño número de mutaciones recurrentes en *MECP2* son las responsables de gran parte de los casos. En España las más frecuentemente descritas (44,7%) son las denominadas *nonsense* (que implican una detención prematura de la síntesis proteica), seguidas (38,3%) de las *missense* (que implican un cambio de aminoácido). Concretamente la mutación R255X es la más frecuente en nuestro medio, seguida de las mutaciones T158M y de la R168X<sup>(17)</sup>. Las deleciones del gen constituyen el 6-8% de los casos y las mutaciones en el exon 1 del gen *MECP2* el 1%. Los casos con grandes deleciones pueden asociarse, además, a diversas anomalías congénitas. Los estudios multicéntricos e internacionales aportan una valiosa información sobre aspectos para una mejor orientación diagnóstica y de pronóstico en la práctica clínica diaria al tiempo que permiten avanzar en el conocimiento de SR<sup>(18)</sup>. Así, por ejemplo, la mutación p.R133C está asociada al fenotipo más leve, así como la p.R294X. En ambas alteraciones genéticas los pacientes aprender a andar. Además, en el primer caso también la preservación del lenguaje es mayor.

Otras mutaciones con un fenotipo leve son p.R306C y las deleciones C-terminales. Por el contrario, la mutación que implica un mayor grado de gravedad es p.R270X. Esta mutación, junto con la alteración p.R168X se han asociado a graves dificultades en la alimentación en el 75% de los pacientes. Otras manifestaciones clínicas frecuentes en el SR, como la epilepsia, la escoliosis, los problemas res-

piratorios, las alteraciones de la circulación periférica, los cambios de humor o los trastornos del sueño no parecen tener una correlación tan específica con el tipo de mutación.

### Otros genes implicados en el SR

El gen *MECP2* no es el único gen implicado en la aparición del SR (19). Se han descrito mutaciones en otros tres genes responsables de cuadros clínicos similares. Las mutaciones en el gen *CDKL5* (*Cyclin Dependent Kinase-Like 5*) localizado también en el cromosoma X (Xp22) se han asociado a la aparición, en niñas, de una encefalopatía epiléptica de inicio precoz acompañada de hipotonía, o con un fenotipo similar al SR que incluye la deceleración del crecimiento cefálico, la presencia de estereotipias y la apraxia de manos. Más raras son las mutaciones en el gen *Netrin G1* (*NTNG1*) localizado en el brazo corto del cromosoma 1 y responsable de formas atípicas de SR. Recientemente alteraciones en otro gen (*FOXP1*) localizado en el cromosoma 14 (14q13) se han asociado a la variante congénita de SR.

Algunos autores proponen estrategias específicas a la hora de realizar los estudios genéticos del SR típico, atípico o alguna de sus variantes<sup>(19)</sup>. Concretamente proponen empezar el estudio analizando los exones 3 y 4 de *MECP2* y si los resultados son normales, intentar buscar deleciones y mutaciones en los exones 1 y 2. Si el estudio completo de *MECP2* resulta normal, se consideraría estudiar el gen *CDKL5*, sobre todo en aquellos casos con crisis epilépticas graves en los primeros 6 meses de vida y/o otros posibles genes implicados.

### Asesoramiento genético

La mayoría de los casos de SR son esporádicos y se deben a mutaciones *de novo* del gen *MECP2*. Los casos familiares son infrecuentes, aunque se han descrito familias donde la madre era portadora asintomática de la mutación e incluso casos de mosaicismo germinal en cualquiera de los progenitores. Por lo tanto, aunque el riesgo de recurrencia de SR es bajo, en las familias con una hija afectada y mutación aparentemente *de novo*, debería considerarse el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético de los familiares de riesgo.

### TRATAMIENTO

Desafortunadamente no existe un tratamiento curativo del SR. El esfuerzo terapéutico hoy por hoy va dirigido a tratar los problemas que pueden aparecer, de forma sintomática e individualizada, para conseguir mejorar la calidad de vida y optimizar las habilidades de cada paciente. Sería deseable un manejo multidisciplinario que contemplara desde los problemas de escoliosis y espasticidad tan frecuentemente asociados, a las posibilidades de

fomentar estrategias para la comunicación o el tratamiento de las crisis epilépticas. El pediatra de Atención Primaria juega un papel fundamental en el adecuado manejo de los pacientes con SR.

Entre los tratamientos farmacológicos propuestos en el SR se incluye la L-carnitina o la melatonina para tratar los trastornos del sueño asociados. Además, el hallazgo de niveles disminuidos de folato en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con SR<sup>(20)</sup> ha planteado la posibilidad de considerar otros tratamientos.

Esperemos que en un futuro el avance en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares de SR permita desarrollar tratamientos útiles para frenar la progresión de la enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pineda M, Aracil A, Vernet A et al. Estudio del síndrome de Rett en la población española. *Rev Neurol*. 1999; 28(1): 105-9.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome. *Ann Neurol*. 1983; 14(4): 471-9.
3. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A et al. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 2001. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002; 6(5): 293-7.
4. Hagberg B and Skejeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol*. 1994 Jul; 11(1): 5-11.
5. Nieto-Barrera M. Formas atípicas del síndrome de Rett. *Rev Neurol* 1999 1528(1): 101-4.
6. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, Ravine D, Christodoulou J, Leonard H. Seizures in Rett syndrome: An overview from a one-year calendar study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(5): 310-7.
7. Julu PO, Engerström IW, Hansen S et al. Cardiorespiratory challenges in Rett's syndrome. *Lancet* 2008; 371(9629): 1981-3.
8. Nieto-Barrera M, Nieto-Jiménez M, Siljeström MJ. Fenotipos clínicos del síndrome de Rett clásico. *Rev Neurol*. 2003; 36(Supl 1): S146-S152.
9. Downs J, Bebbington A, Woodhead H et al. Early determinants of fractures in Rett syndrome. *Pediatrics* 2008; 121(3): 540-6.
10. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23(2): 185-188.
11. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J et al. Duplication of the *MECP2* region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(3): 442-53.
12. Percy AK. Rett syndrome: recent research progress *J Child Neurol*. 2008; 23(5): 543-9.

13. Chahrour M, Jung SY, Shaw C et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science*. 2008 30; 320(5880): 1224-9.
14. Setoguchi H, Namihira M, Kohyama J, Asano H, Sanosaka T, Nakashima K. Methyl-CpG binding proteins are involved in restricting differentiation plasticity in neurons. *J Neurosci Res*. 2006; 84(5): 969-79.
15. Swanberg SE, Nagarajan RP, Peddada S, Yasui DH, Lasalle JM. Reciprocal co-regulation of EGR2 and MECP2 is disrupted in Rett syndrome and autism. *Hum Mol Genet* 2009; 18(3): 525-534.
16. Percy AK, Lane JB, Childers J et al. Rett syndrome: North American database. *J Child Neurol* 2007; 22(12): 1338-41.
17. Monros E, Armstrong J, Aibar E et al. Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations. *Brain Dev* 2001; 23 (suppl 1): S251-S253.
18. Bebbington A, Anderson A, Ravine D et al. Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology* 2008; 70(11): 868-75.
19. Williamson SL and Christodoulou J. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Eur J Hum Genet*. 2006 Aug; 14(8): 896-903.
20. Ramaekers VT, Sequeira JM, Artuch R et al. Folate receptor autoantibodies and spinal fluid 5-methyltetrahydrofolate deficiency in Rett syndrome. *Neuropediatrics* 2007; 38(4): 179-83.

# Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman

A. Barcia Ramírez<sup>1</sup>, J.L. Díaz Rodríguez<sup>2</sup>, A. González-Meneses López<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Dismorfología, Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen Macarena, Sevilla

## RESUMEN

Los síndromes de Prader-Willi (SPW) y Angelman (SA) son dos entidades clínicamente bien diferenciadas, pero que resultan ambas de la falta de expresión de los genes improntados de la región cromosómica 15q11-q13. Ambos síndromes se originan por deleciones en 15q11-q13, disomía uniparental (DUP), mutaciones en el centro de la impronta y, en el caso del SA, por mutaciones en el gen *UBE3A*. Las diferencias en el fenotipo se deben al déficit de expresión de genes de origen paterno en el caso del SPW, y de genes de origen materno en el caso del SA. Los individuos con SPW presentan hipotonía y dificultad de alimentación en el período neonatal, con hiperfagia y tendencia a la obesidad durante la infancia, hipogonadismo, talla baja, trastornos del comportamiento y retraso mental leve-moderado. Los individuos con SA presentan microcefalia, ataxia, retraso mental profundo, crisis convulsivas, ausencia de lenguaje y trastornos del sueño. El objetivo de este artículo es revisar la etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo de ambos síndromes.

*Palabras clave:* Síndrome de Prader-Willi; Síndrome de Angelman; Retraso mental; Hipotonía neonatal; Trastornos convulsivos; Disomía uniparental; Deleción; Impronta genómica.

## ABSTRACT

The Prader-Willi (PWS) and Angelman (AS) syndromes are two clinically distinct syndromes which result from lack of expression of imprinted genes within chromosome 15q11-q13. These two syndromes result from 15q11-q13 deletions, chromosome 15 uniparental disomy (UPD), imprinting centre mutations and, for AS, mutations in the *UBE3A* gene. The differential phenotype results from a paternal genetic

deficiency in PWS patients and a maternal genetic deficiency in AS patients. Individuals with PWS show neonatal hypotonia and feeding problems, with hyperphagia in early childhood leading to obesity, hypogonadism, short stature, behavioural disorders, and mild to moderate mental retardation. Individuals with AS exhibit microcephaly, ataxia, severe mental retardation, seizure disorder, absence of speech, and sleep disorders. The aim of this monographic article is to review the aetiology, clinical features, diagnosis and management of both syndromes.

*Keywords:* Prader-Willi Syndrome; Angelman Syndrome; Mental retardation; Neonatal hypotonia; Seizure disorders; Uniparental disomy; Deletion; imprinting.

## ORIGEN Y GENÉTICA

Los síndromes de Prader-Willi (SPW, OMIM#176270) y Angelman (SA, OMIM#105830) son dos trastornos genéticos complejos que comparten etiológicamente la misma región cromosómica: 15q11-q13<sup>(6)</sup>. Esta región tiene una serie de genes que están regulados por el mecanismo de la impronta genética, por el cual se produce una marca epigenética reversible, que implica la inactivación de determinados genes en función de su origen parental (del padre o de la madre). Esta marca se asocia a la metilación del ADN y a cambios en la estructura de la cromatina, modificaciones que tienen como consecuencia la inactivación genética, que implica no a un solo gen, sino a un dominio cromosómico. La impronta genómica se borra y se establece de nuevo en la línea germinal según el sexo del individuo, y se hereda de forma estable en las sucesivas divisiones de las células somáticas durante el desarrollo<sup>(4)</sup>. El SPW y el SA fueron los primeros trastornos que permitieron el estudio de este tipo de regiones, ya que en el SPW lo que encontramos siempre es una pérdida o inactivación de genes de origen paterno de la región 15q11-q13, mientras que el SA se debe siempre a pérdida o inactivación de un gen de origen materno que se encuentra en esa misma región cromosómica. En 15q11-q13 se han identificado dos genes de expresión materna, el *UBE3A* (con expresión específi-

*Correspondencia:* Antonio González Meneses. Unidad de Dismorfología, Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla  
*E-mail:* antonio.gonzalezmeneses.l.sspa@juntadeandalucia.com  
*Recibido:* diciembre 2008



ca en cerebro y cerebelo humano) y el *ATP10A*, y cuatro genes de expresión paterna, *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN* y *SNURF-SNRPN* (con expresión cerebral importante, pero también en otros tejidos)<sup>6</sup>. Esta pérdida o inactivación de genes puede ser debida a distintos mecanismos:

- Microdelección de la región 15q11-q13 (4Mb): es la causa más frecuente en ambos síndromes, produciendo el 70-75% de los casos, tanto de SPW como de SA. Si la delección se produce en el cromosoma de origen paterno, dará lugar a un individuo afecto de SPW; y si la delección tiene lugar en el cromosoma de origen materno, se producirá entonces un SA. Esta delección se origina *de novo*, por lo que el riesgo de recurrencia se considera bajo (< 1%) y similar al de la población general.
- Disomía uniparental (DUP): este trastorno se debe a que un individuo hereda los dos cromosomas procedentes de un solo progenitor. El origen de este fallo está en la no disyunción meiótica de un cromosoma en uno de los dos gametos, seguida de una pérdida postcigótica de ese mismo cromosoma en el otro gameto, como mecanismo para evitar la trisomía. La DUP constituye la segunda causa más frecuente de SPW, produciendo un 20-25% de los casos, mientras que en el SA es muy poco frecuente, sólo un 2% de los casos. Esto se debe a que es más frecuente la DUP de origen materno, que da lugar al SPW (tiene dos cromosomas 15, pero ambos de origen materno, por lo que los genes que son de expresión paterna en la región 15q11-q13 están metilados en ambos cromosomas y, por tanto, no se expresan), que la DUP de origen paterno, que daría lugar al SA (tiene dos cromosomas 15, pero ambos de origen paterno, por lo que los genes que son de expresión materna en la región 15q11-q13 están metilados en ambos cromosomas y, por tanto, no se expresan). El riesgo de recurrencia de las DUP es también bajo (< 1%).
- Defecto de la impronta (DI): su incidencia es similar en ambos síndromes, suponiendo el 1-5% de los casos. En esta situación están los cromosomas de origen paterno y materno, pero se ha establecido una impronta incorrecta, de forma que en el SPW los genes de origen paterno que debían expresarse están inactivados y, en el SA, los genes de origen materno que debían expresarse están inactivados. La mayoría de los DI (85%) se deben a errores epigenéticos, considerados esporádicos, y tiene un riesgo de recurrencia < 1%. Pero el 15% restante se originan por delecciones en el centro de la impronta (CI), que mayoritariamente son familiares con un riesgo de recurrencia del 50%.
- Reorganización cromosómica: tiene una incidencia muy baja (< 1%). Afecta a la región 15q11-q13 y altera el patrón de impronta genética. El riesgo de recurrencia oscila entre el 5-50%, en función de la reorganización y su origen parental.

- Mutaciones en el gen *UBE3A*: estas suponen la segunda causa más frecuente de SA. Estos casos pueden ser hereditarios, con un riesgo de recurrencia del 50%, y hay que considerar a la madre como posible portadora de la mutación.
- En un 10% de los casos de SA no se identifica ninguna alteración genética.

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Síndrome de Prader-Willi

El SPW es un trastorno que afecta a múltiples sistemas y cuya sospecha clínica precoz es importante para el correcto manejo del paciente. Su prevalencia es de 1/15.000-30.000 y se da en ambos sexos y en todas las razas. Fue descrita por primera vez en 1956 por los endocrinólogos Prader, Labhart y Willi. Los criterios diagnósticos clínicos fueron presentados por Holm et al.<sup>(9)</sup> y revisados por diversos autores<sup>(10)</sup> (Tabla 1). Las principales características de este síndrome son la hipotonía y dificultad de alimentación en el período neonatal, con hiperfagia y tendencia a la obesidad durante la infancia, hipogonadismo, talla baja, rasgos físicos característicos, trastornos del comportamiento, y retraso mental leve-moderado<sup>(8)</sup>. La mayoría de estas manifestaciones clínicas son consecuencia de disfunciones hipotalámicas. La hipotonía generalizada se manifiesta ya desde el período intraútero, con disminución de los movimientos fetales, manteniéndose durante toda la vida del paciente, pero de forma mucho más llamativa en los dos primeros años. Esta hipotonía es la causa de la debilidad de succión y el fallo de medro subsiguiente, que obliga a usar técnicas especiales de alimentación. En el período de lactante, los reflejos pueden estar disminuidos o ausentes, y ya empieza a haber un retraso en la adquisición de los ítems madurativos. La hiperfagia, de origen hipotalámico, empieza a desarrollarse entre los 2 y 6 años y si no se controla, conduce a obesidad, cuya causa no es solo la hiperfagia, sino que también se debe a trastornos hormonales y enlentecimiento del metabolismo con un menor gasto energético. Las complicaciones de la obesidad son la principal causa de morbilidad en estos pacientes: insuficiencia cardiorrespiratoria, apnea obstructiva del sueño, tromboflebitis y edema crónico de la pierna, diabetes tipo 2, etc. El hipogonadismo se inicia en la gestación y se evidencia en el recién nacido como hipoplasia genital, manteniéndose durante toda la vida, con desarrollo puberal incompleto e infertilidad en la gran mayoría de los pacientes. En el varón puede haber criptorquidia, hipoplasia del escroto y, a veces, un pene pequeño. En la mujer aparece hipoplasia de labios menores y del clítoris. La talla baja es una característica común asociada a una insuficiencia en la producción de hormona del crecimiento, que empieza a manifestarse, sobre todo a partir de la segunda década de la vida, con una

**TABLA 1.** Hallazgos clínicos sugerentes de SPW y que indican la realización del estudio genético

Rango de edad	Hallazgos
Del nacimiento a los 2 años	Hipotonía con dificultad de alimentación en período neonatal
2-6 años	Hipotonía con antecedentes de dificultad en la alimentación y retraso en el desarrollo
6-12 años	Hipotonía con antecedentes de dificultad en la alimentación (normalmente la hipotonía persiste) y retraso en el desarrollo junto a hiperfagia, obsesión por la comida y obesidad central en los casos no controlados
De 12 años a edad adulta	Trastornos cognitivos, normalmente con retraso mental moderado, hiperfagia con obesidad central en los casos no controlados, hipogonadismo hipotalámico y/o alteraciones específicas del comportamiento (rasgos compulsivos, berrinches, etc.)

*Modificado de Guynan-Aygun et al, 2001*

talla diana media de 155 cm en varones y 148 cm en mujeres. Los rasgos físicos característicos del SPW son: dolicocefalia, diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca pequeña con labio superior delgado y comisuras bucales hacia abajo, manos y pies pequeños, saliva escasa y viscosa, estrabismo e hipopigmentación cutánea. La mayoría de los pacientes presentan un retraso mental leve (40%) o moderado (20%), con déficit, sobre todo, del lenguaje, de la psicomotricidad fina y del aprendizaje. El cociente intelectual medio es de 60-70. El fenotipo conductual también es característico, con personalidad irritable, baja tolerancia a la frustración, pensamiento rígido, autoagresividad (se muerden las uñas y los labios, se arrancan el cabello, se arañan la piel), comportamientos compulsivos y dificultad para adaptarse a los cambios.

Las diferencias en el fenotipo de los individuos con SPW según el genotipo son poco evidentes. En varios estudios de revisión que separan los pacientes con delección de los pacientes con otros tipos de alteración genética se ha observado que en aquellos son más frecuentes los problemas de alimentación, las apneas obstructivas del sueño, la hipopigmentación y los trastornos del lenguaje. Los pacientes que no presentan microdelección (sobre todo DUP) suelen tener menor peso al nacer, mayor cociente intelectual y menos trastornos del comportamiento.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con aquellos cuadros que produzcan hipotonía neonatal, con el síndrome de Angelman, y con otras entidades que presentan hiperfagia, obesidad y retraso mental a lo largo de la infancia y adolescencia, como la DUP 14, los síndromes de X-frágil, Cohen, Bardet-Biedl o Alstrom y las delecciones 1p36, 6q16.2 ó 10q26<sup>(7)</sup>.

### Síndrome de Angelman

Las características clínicas y conductuales del SA fueron descritas por primera vez en 1965 por el Dr. Harry Angelman<sup>(1)</sup>. Treinta años después se consensuaron los criterios diagnósticos para facilitar la identificación de los pacientes. Dichos criterios fueron revisados en 2005<sup>(2)</sup>, y que no han

variado significativamente con respecto a la primera descripción de Angelman (Tabla 2). Actualmente existe un mayor conocimiento del SA, lo que ha permitido establecer fenotipos parcialmente divergentes según la edad del individuo. La gran mayoría de los pacientes refiere antecedentes prenatales y perinatales sin incidencias significativas. Entre los 6 y 12 meses de edad comienza a ser evidente el retraso en la adquisición de los ítems del desarrollo asociado a hipotonía axial, dificultades para succionar y, en algunos casos, reflujo gastroesofágico. Ya en esta época pueden aparecer movimientos anormales de miembros, temblores, reflejos osteotendinosos exaltados y alteraciones del equilibrio que van a ir empeorando durante la vida del paciente. El 50% de los pacientes presenta microcefalia a los 12 meses. El fenotipo conductual se caracteriza por apariencia feliz, risa frecuente e inmotivada, personalidad fácilmente excitable con hiperactividad, déficit de atención y aleteo de manos que pueden ser detectados en este período. Algunos comportamientos pueden sugerir trastornos del espectro autista, tales como alinear sus juguetes o la fascinación por los objetos giratorios y los destellos luminosos. Las crisis convulsivas aparecen entre el primer y el tercer año de vida. Suelen ser muy polimorfas y el tipo de crisis es variado, siendo las más frecuentes las ausencias atípicas y las crisis mioclónicas. La adquisición de la marcha se estima entre los dos años y medio y los seis años de edad. Se caracteriza por marcha rígida, atáxica, con movimientos espasmódicos y antebrazos en flexopronación. Un 10% de los niños no consiguen independientemente la deambulación. Las alteraciones del sueño son infrecuentes, incluyendo interrupciones durante la noche, falta de conciliación del sueño y alteraciones en el ciclo vigilia/sueño. La afectación del lenguaje es grave, con dificultades incluso para usar dos palabras seguidas. Existen algunos pacientes, principalmente los que tienen un mosaico de CI, que pueden usar unas cuantas palabras, e incluso logran estructurar frases sencillas. Las capacidades receptivas y de comunicación gestual van a ser superiores a las habilidades en el área del lenguaje permitiendo, a niños mayores, cierto grado de comunicación con

**TABLA 2.** Características clínicas del síndrome de Angelman

- 
- a) **Constantes (100%):**
- Retraso en el desarrollo funcionalmente grave
  - Trastornos del movimiento y equilibrio: marcha atáxica y/o tremulaciones de miembros (los trastornos del movimiento pueden ser leves, no apareciendo una ataxia franca, pero si movimientos inestables, inseguros, espasmódicos, de tambaleo, etc.
  - Conducta característica y singular. Cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente, apariencia de felicidad constante, personalidad fácilmente excitable, a menudo con movimientos de aleteo de manos e hipermotricidad
  - Afectación del habla. Ausente o mínimo uso de algunas palabras. Las habilidades comunicativas receptivas y no verbales son superiores a las verbales
- B) Frecuentes (más del 80%):
- Retraso del crecimiento del perímetro cefálico hacia los 2 años de vida. La microcefalia es más evidente en pacientes con delección de la región 15q11-q13
  - Crisis convulsivas que se inician normalmente antes de los 3 años de edad
  - Anomalías del EEG con un patrón característico. Suelen ocurrir en los primeros dos años de vida y pueden preceder al resto de características clínicas y a menudo no están correlacionadas con los episodios convulsivos
- C) Asociados (20-80%):
- Occipicio plano
  - Protusión de lengua
  - Dificultades de alimentación. Problemas en la succión y en la deglución
  - Hipotonía axial
  - Prognatismo
  - Boca ancha con dientes separados
  - Conductas excesivas de masticación
  - Babeo frecuente
  - Estrabismo
  - Hipopigmentación de piel, color de pelo y ojos más claros comparados con el de la familia. Se observa sobre todo en sujetos con delección
  - Reflejos osteotendinosos exaltados
  - Brazos levantados y flexionados al andar
  - Aumento de la base de sustentación de la marcha con tobillos en valgo
  - Hipersensibilidad al calor
  - Alteraciones del sueño
  - Atracción/fascinación por el agua
  - Obesidad
  - Escoliosis
  - Estreñimiento
- 

su entorno. El inicio y desarrollo de la pubertad es, generalmente, normal, tanto para hombres como para mujeres siendo habitualmente sujetos fértiles. Los adultos jóvenes presentan un estado físico saludable con excepción de las crisis convulsivas. La escoliosis se presenta raramente en la infancia, pero es uno de los problemas más importantes durante la edad adulta. La vida autónoma no suele ser posible para los adultos con SA, pero la mayoría puede vivir en su propio domicilio bajo supervisión. No existen estudios sobre la esperanza de vida, pero parece que es prácticamente normal.

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo en el SA son extensos y se han descrito diferencias clínicas importantes. Una mayor gravedad se asocia a las delecciones (mayor incidencia de crisis de epilepsia, microcefalia, hipopigmentación, más rigidez motora y ausencia del habla), seguidas de las mutaciones en el gen *UBE3A* y el SA de causa desconocida (fenotipo intermedio, con mayor incidencia de cri-

sis de epilepsia sin hipopigmentación y con mayor tendencia a desarrollar obesidad). Los pacientes con DUP o DI presentan un mejor desarrollo, menos movimientos anormales, una menor prevalencia de crisis y mejor comunicación gestual.

El diagnóstico diferencial debe plantearse principalmente con el síndrome de Rett, parálisis cerebral infantil de causa indeterminada, el síndrome de Lenox-Gastaut, síndrome de Prader-Willi y algunas encefalopatías mitocondriales.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SPW o de SA se basa fundamentalmente en la sospecha clínica según los criterios diagnósticos (Tablas 1 y 2) y en los estudios genéticos. En el SA hay un tercer hallazgo importante para el diagnóstico que es el EEG, y que presenta patrones específicos de esta entidad. Los patrones del EEG característicos aparecen de forma aislada o con diferentes combinaciones, y consisten principalmen-

te en: 1) actividad basal lenta y difusa a 2-3 Hz/seg, de elevada amplitud, con predominio frontal y asociada a superposición de descargas paroxísticas. Este patrón es más evidente en niños que en adultos; 2) actividad rítmica persistente a 4-6 Hz/seg de amplitud elevada; 3) punta y ondas agudas, superpuestas, con componentes de elevada amplitud a 3-4 Hz/seg, de predominio posterior, y más evidentes durante la estimulación lumínica intermitente<sup>(3)</sup>. Estas alteraciones suelen ocurrir en los primeros dos años de vida y pueden preceder al resto de características clínicas y a menudo no están correlacionadas con los episodios convulsivos.

Una vez que tenemos la sospecha clínica de SPW o SA, es necesario confirmar el diagnóstico con el estudio molecular que aclare la causa genética de la patología, imprescindible para poder ofrecer un asesoramiento genético, un pronóstico y un diagnóstico prenatal en futuros embarazos. Sería deseable establecer protocolos de diagnóstico genético de fácil desarrollo y de coste-beneficio óptimo, ya que los criterios clínicos que motivan el estudio son bastante amplios<sup>(4)</sup>. Antes de la identificación del gen causante del SA, la *American Society of Human Genetics*, junto con el *American collage of Medical Genetics*, propusieron diferentes algoritmos diagnósticos para SPW y SA<sup>(11)</sup>. En la actualidad, el mejor conocimiento de ambos síndromes ha permitido completar el algoritmo de diagnóstico genético y considerar la frecuencia de las distintas etiologías (Fig. 1). No obstante, el estudio del gen *UBE3A* no forma parte de la rutina diagnóstica del SA en muchos laboratorios, y el estudio del CI solo se realiza en laboratorios de investigación<sup>(4)</sup>.

## MANEJO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

### Síndrome de Prader-Willi

El manejo clínico del SPW se basa en la anticipación de los problemas que pueden presentar estos pacientes y es muy edad dependiente. Un diagnóstico precoz permitirá una mejora en la salud y en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. En los primeros meses de vida, el principal objetivo será asegurar una adecuada nutrición y crecimiento. En muchas ocasiones, serán necesarias las técnicas especiales de nutrición (tetinas adaptadas, sondas nasogástricas, botón de gastrostomía, etc.), además de un aumento en el aporte calórico. Los programas de estimulación precoz son fundamentales para mejorar el problema de la hipotonía de estos niños, mejorando su capacidad de realizar esfuerzo físico. La hiperfagia y la tendencia a la obesidad suelen comenzar entre los 18 y 36 meses de edad. A partir de esta edad es importante evitar la sobrealimentación y vigilar periódicamente el peso y talla de estos pacientes cada 2-3 meses durante los primeros 6 años y dos veces al año a partir de esta edad. Si es necesario, habrá que limitar al máximo los accesos a la comida mediante el impedimien-

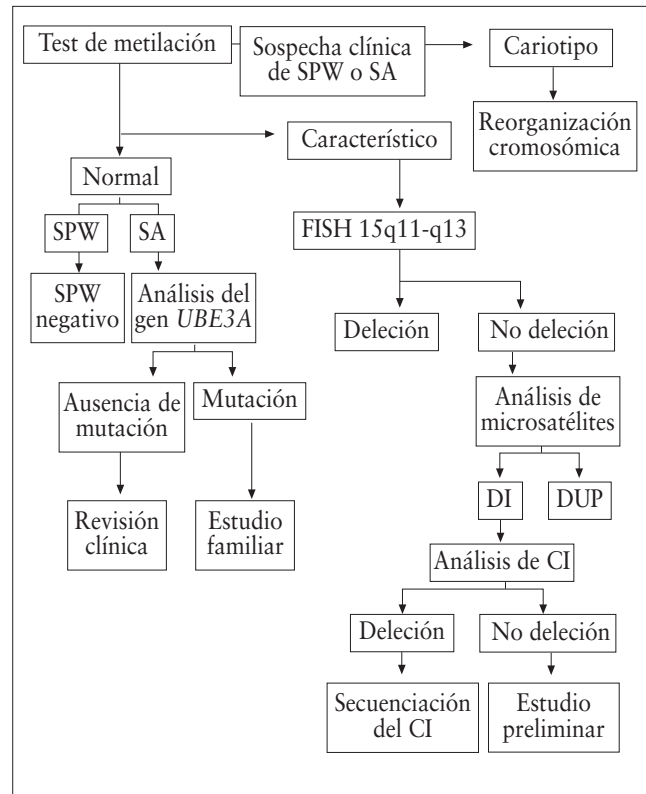


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Prader Willi (SPW) y del síndrome de Angelman (SA)<sup>(4)</sup>.

to al acceso al frigorífico o los armarios de comida en los distintos sitios donde se mueva el paciente. Habrá que asegurar que, tanto el paciente como su familia serán seguidos por los especialistas en nutrición y dietética, endocrinología y fisioterapeutas para el correcto manejo de estos problemas. En cuanto a la talla baja, en el año 2000 se aprobó el uso de hormona de crecimiento para los pacientes afectados de SPW, y desde entonces, diversos ensayos clínicos han demostrado su eficacia<sup>(3,7,8)</sup>. Para el inicio del tratamiento, estos pacientes deben ser remitidos al endocrinólogo desde el momento del diagnóstico. El tratamiento con hormona de crecimiento permite una casi normalización de la talla adulta si se utiliza desde la infancia; también disminuye la masa grasa en un 10%, aumentando la masa muscular y ósea; permite una mejora en el desarrollo psicomotor durante la infancia y mejora la composición corporal en adultos que no han recibido previamente tratamiento con hormona; en algunos casos, también mejora la función pulmonar y las apneas del sueño, de forma secundaria a la disminución de la grasa corporal y la mejor distribución de ésta. El hipogonadismo y los trastornos de hormonas sexuales pueden requerir tratamientos quirúrgicos (en varones con criptorquidia, por ejemplo), o tratamiento con hormonas sexuales para estimular el desarrollo de caracteres sexuales

secundarios, y evitar el desarrollo de osteopenia y osteoporosis. Por último, para el tratamiento y manejo de los trastornos psiquiátricos, de comportamiento, adaptación escolar, asesoramiento familiar, etc., es imprescindible contar con especialistas del ámbito de la salud mental infantil y trabajo social. Así, uno de los fármacos más útiles en estos pacientes para el control de los síntomas obsesivo-compulsivos son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina).

### Síndrome de Angelman

El tratamiento de este síndrome es sintomático: fármacos antiepilépticos, tratamiento conductual, rehabilitación motora y tratamiento ortopédico en los casos de espasticidad. En cuanto al tratamiento antiepiléptico, la combinación de ácido valproico y clonazepam es la que ha demostrado ser más eficaz. Por otra parte, la carbamazepina y la vigabatrina pueden empeorar las crisis, relacionado con la anormalidad de los receptores gabaérgicos presentes en estos pacientes, ya que el gen *GABRB3* está localizado en la región 15q11-q13<sup>(5)</sup>.

En ambos síndromes, es fundamental aportar a la familia un adecuado asesoramiento genético, tratando, sobre todo, el aspecto del riesgo de recurrencia, que dependerá de la etiología de cada caso.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Angelman H. Puppet children syndrome. A report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-8.
2. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J et al. Angelman syndrome. 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 413-8.
3. Laan LA and Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 2005; 27: 80-7.
4. Camprubí C, Gaban E, Artigas J et al. Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. *Neurología* 2006; 42: 61-7.
5. García M, Csanyi B, Martínez-Antón J et al. Síndrome de Angelman: diagnóstico genético y clínico. Revisión de nuestra casuística. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69(3): 232-8.
6. Horsthemke B and Wagstaff J. Mechanism of Imprinting of the Prader-Willi/Angelman Region. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A: 2041-52.
7. Cassidy SB and Driscoll DJ. Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 3-13.
8. Chen C, Visootsak J, Dills S et al. Prader-Willi Syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 2007; 46: 580-91.
9. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG et al. Prader-Willy Syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91(2): 398-402.
10. Gunay-Aygum M, Schwartz S, Heeger S et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: E92.
11. Torrado M, Araoz V, Baialardo E et al. Clinical-Etiologic correlation in children with Prader-Willi Syndrome (PWS): An interdisciplinary study. *Am J Med Genet Part A* 2007; 143: 460-8.
12. American Society of Human Genetics (ASHG)/American College of Medical Genetics (ACMG) Report. Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: report of the ASHG/ACMG test and technology transfer committee. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1085-8.
13. Craig ME, Cowell CT, Larsson P et al. Growth hormone treatments and adverse events in Prader-Willi Syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth database). *Clin Endocrinol* 2006; 65: 178-85.



# Síndrome de Sotos

R. Palomo, P. Lapunzina

Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz, Madrid

## RESUMEN

El síndrome de Sotos (SSo) es una patología autosómica dominante caracterizada por una apariencia facial típica, hipercrecimiento (talla y circunferencia craneal  $\geq 2$  DE por encima de la media) y con frecuencia algún grado de discapacidad intelectual y/o problemas de aprendizaje. Muchos pacientes afectados presentan, además, problemas de comportamiento, anomalías congénitas cardíacas, ictericia neonatal, anomalías renales, escoliosis y convulsiones.

Es un síndrome de hipercrecimiento relativamente común, con una incidencia estimada de 1:15.000 nacimientos. Las mutaciones y deleciones del gen *NSD1*, una histona metiltransferasa implicada en la regulación transcripcional, son las responsables de, al menos, el 75% de los casos. La gran mayoría de las anomalías identificadas en el gen *NSD1* son *de novo*, y hay algunos casos que son familiares. El riesgo de recurrencia en progenitores normales es muy bajo.

**Palabras clave:** Síndrome de Sotos; Hipercrecimiento; Macrosmía; Gen *NSD1*.

## ABSTRACT

Sotos syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by overgrowth, a typical facial appearance and some degree of mental impairment or learning difficulties. Most patients also show behavioural problems, congenital heart defects, neonatal jaundice, renal anomalies, scoliosis and seizures. Sotos syndrome is a relatively common overgrowth syndrome, with an estimated frequency of 1:15.000 births. Mutations and deletions of the *NSD1* gene are responsible of about 75% of affected patients. The majority of the mutations of *NSD1* arises *de novo*, though some of

them are familial. Recurrence risk of parents of children with Sotos syndrome is low ( $< 1\%$ ).

**Keywords:** Sotos syndrome; Overgrowth; *NSD1* gene.

## INTRODUCCIÓN

El SSo (OMIM #117550) fue descrito por primera vez en 1964 por el pediatra español Juan Sotos en 5 niños con hipercrecimiento, problemas de aprendizaje y una apariencia facial característica. La prevalencia del SSo es de aproximadamente uno en 14.000 nacidos vivos.

El SSo es uno de los síndromes de hipercrecimiento más frecuentes, siendo probablemente el segundo en frecuencia después del síndrome de Beckwith-Wiedemann.

## HALLAZGOS CLÍNICOS

El diagnóstico de SSo es inicialmente clínico y se basa en la presencia del fenotipo característico, problemas de aprendizaje y sobrecrecimiento (Tabla 1)<sup>(2-10)</sup>. Dichos hallazgos se identificaron en el 90% de una serie de 500 pacientes con mutaciones en el gen *NSD1*<sup>(3,4-7)</sup>. El *gestalt* facial es uno de los criterios de diagnóstico más específico para el SSo. En manos experimentadas, el *gestalt* es clásico en pacientes entre el año y los seis años de vida. En niños mayores y adultos, los rasgos faciales, aunque a veces típicos, pueden ser más sutiles<sup>(3-5)</sup>. Los rasgos faciales más típicos incluyen el enrojecimiento malar, la escasez de pelo fronto-temporal, la frente alta, las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, el cara alargada y estrecha y mentón prominente y puntiagudo. La forma facial se conserva en la edad adulta, pero con el tiempo el mentón se torna más cuadrado y más prominente.

- **hipercrecimiento.** Aproximadamente el 90% de los niños tiene una altura y/o circunferencia de la cabeza dos o más DE por encima de la media<sup>(3-5,6-8)</sup>. La talla es alta pero con tendencia a la normalidad en la edad adulta. La macrocefalia está, generalmente, presente a todas las edades.
- **Problemas de aprendizaje.** El retraso de las pautas de desarrollo es muy común y las habilidades motoras pue-

*Correspondencia:* Pablo Lapunzina. Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid  
*E-mail:* plapunzina.hulp@salud.madrid.org  
*Recibido:* diciembre 2008

**TABLA 1.** Hallazgos clínicos en el Síndrome de Sotos

Características clínicas observadas en la mayoría de los pacientes (80-100%)
Macrocefalia
Dolicocefalia
Alteraciones estructurales del SNC (ventriculomegalia, cambios de la línea media)
Frente prominente con implantación alta del pelo
Coloración rosada de las mejillas y la nariz
Paladar alto
Peso y talla incrementados al nacimiento
Crecimiento acelerado durante la infancia
Manos y pies exageradamente grandes
Hipotonía
Retraso del desarrollo
Retraso del lenguaje
Características observadas en la mayoría (60-80%)
Edad ósea avanzada (> p 97%)
Erupción prematura de los dientes
Habilidades motoras finas retrasadas
Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo
Mentón prominente y puntiagudo
Cociente intelectual normal o en el límite (> 70)
Dificultades de aprendizaje
Escoliosis
Infecciones respiratorias frecuentes
Trastornos de conducta (ansiedad, depresión, fobias, problemas de sueño, berrinches, irritabilidad, estereotipias, lenguaje inapropiado, hiperactividad)
Características observados en una minoría (< 50%)
Hiperbilirrubinemia (ictericia)
Anomalías de la alimentación y reflujo gastroesofágico
Luxación de caderas, pie zambo
Estrabismo y nistagmo
Disfunción autonómica
Convulsiones
estreñimiento, megacolon
Cardiopatía congénita
Anomalías ocasionales (< 20%)
EEG anormal
Intolerancia a la glucosa
Anomalías tiroideas
Hemihipertrofia
Tumores

den estar retrasadas, debido al gran tamaño de los pacientes, hipotonía, y mala coordinación. El lenguaje tam-

bién es a veces más tardío (Tabla 1)<sup>(11)</sup>. La gran mayoría de los afectados tienen algún grado de déficit intelectual. Sin embargo, la media es muy variable, desde leve (en el que los niños asisten al colegio y es probable que sean independientes en la edad adulta) a grave (en el que durante toda la vida necesitarán la atención y el apoyo de otra persona)<sup>(2,4-7)</sup>.

- **Maduración esquelética.** La edad ósea a menudo refleja el crecimiento acelerado. La velocidad de crecimiento está adelantada en el 75-80% de los niños prepúberes, pero tiende a normalizarse con la edad.
- **Anomalías cardíacas.** Aproximadamente el 20% de las personas tienen anomalías cardíacas que varían en gravedad. Se puede observar *ductus arteriosus* persistente, CIA, CIV y algunas anomalías cardíacas complejas. Solo una minoría requiere intervención quirúrgica.
- **Neuroimagen.** Anomalías de la RMN o la TAC se observan en la mayoría de las personas con SSo y mutaciones en el gen *NSD1*. La dilatación ventricular (en particular en la región del triángulo) es el hallazgo más frecuente, pero puede haber otras anomalías que incluyan cambios en la línea media (hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, megacisterna magna, *cavum septum pellucidum*), atrofia cerebral y cerebelosa y atrofia del vermis<sup>(10)</sup>.
- **Otros hallazgos.** Los recién nacidos pueden tener ictericia (~ 65%), hipotonía (~ 75%), y dificultades para la alimentación (~ 70%). Estas complicaciones tienden a resolverse espontáneamente, pero en una pequeña minoría de los pacientes requieren de alguna intervención. Alrededor del 15% de los pacientes con una mutación en *NSD1* tienen una anomalía renal, siendo el reflujo vesicoureteral la más frecuente. La escoliosis se observa en alrededor del 30% de afectados, rara vez es lo suficientemente graves como para requerir cirugía. Alrededor de un 25% de pacientes con SSo pueden presentar convulsiones en algún momento de sus vidas y algunos requieren terapia farmacológica. Se han descrito diferentes tipos de convulsiones, como ausencias, tonicoclónicas, mioclónicas o parciales complejas. Otros hallazgos menos frecuentes son astigmatismo, cataratas, colesteatoma, pérdida de audición, estreñimiento, contracturas, craneosinostosis, criptorquidia, reflujo gastroesofágico, hemangiomas, hemihipertrofia, hidrocele, hipercalcemia, hipermetropía, hipodondia, hipoplasia de uñas, hipospadias, hipotiroidismo, hernia inguinal, miopía, hipoglucemia neonatal, nistagmo, *pectus excavatum*, fimosis, hiperpigmentación cutánea, hipopigmentación de piel, estrabismo, talipes equinovaro, anomalías vertebrales y sindactilia de los dedos de los pies.
- **Tumores.** Los tumores se producen en aproximadamente el 3% de las personas con SSo e incluyen teratoma sacrococcigeo, neuroblastoma, ganglioma presacro, leu-

emia linfoblástica aguda, y cáncer de pulmón de células pequeñas<sup>(12)</sup>. En resumen, las características clínicas más frecuentes (90%) incluyen: *gestalt* facial característico, problemas de aprendizaje e hipercrecimiento; otras características (presentes entre el 15-89%) son problemas de comportamiento, edad ósea avanzada, anomalías cardíacas, anomalías de la RMN/TAC craneal, complicaciones neonatales, anomalías renales, escoliosis, y convulsiones. La talla final de adultos, tanto en hombres como en mujeres es alta, pero con un rango muy amplio.

### Mecanismos de herencia y asesoramiento genético

El SSo se hereda de forma autosómica dominante. Más del 95% de las personas tienen una mutación *de novo*. Si ninguno de los padres de un paciente presenta SSo, el riesgo para los hermanos del propósito es bajo (< 1%). El riesgo para la descendencia de los individuos afectados es del 50%. Los estudios prenatales pueden realizarse en los embarazos de alto riesgo cuando se ha hallado el mecanismo molecular responsable (deleción o mutación del gen *NSD1*).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de SSo se establece habitualmente por la combinación de hallazgos clínicos y los estudios genéticos moleculares. El gen *NSD1* es el único gen conocido actualmente asociado a esta patología, habiéndose encontrado alteraciones, mutación o deleción, en el 80-90% de los afectados.

**Diagnóstico de laboratorio.** Ante la sospecha diagnóstica de un SSo debe considerarse el estudio genético, para confirmar el diagnóstico clínico y proporcionar información sobre riesgo de recurrencia. Si no existe la posibilidad de realizar un diagnóstico molecular del SSo la edad ósea y la RMN cerebral pueden apoyar el diagnóstico.

**Estudios citogenéticos.** La mayoría de las personas afectadas no tienen alteraciones en el cariotipo. Rara vez, una anomalía citogenética (como el hallazgo de una traslocación 5q35) resulta en SSo<sup>(13)</sup>.

**Características del gen *NSD1*.** *NSD1* consta de 22 exones codificantes, en los que se han identificado muchos polimorfismos y más de 100 mutaciones patógenas. Existen datos limitados en relación con las funciones de la histona lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-36 y H4 lisina-20 específicas (*NSD1*), una proteína de 2.696 aminoácidos. Se expresa en el cerebro, riñón, músculo esquelético, bazo, timo y pulmón. La proteína *NSD1* contiene, al menos, 12 dominios funcionales entre ellas dos nucleares, dominios de la interacción del receptor (NID-L y L + NID), dos dominios prolina-triptófano-triptófano-prolina (PWWP), cinco homoe dominios (PHD), y un conjunto (su (*var*) 3-9, potenciador de *zeste*, *trithorax*) de dominio. El más distintivo

de estos dominios el dominio SET (SET-asociados CyS-ricos), que se encuentran en la histona metiltransferasa. Los receptores nucleares de *NSD1*, NID-L, y NID + L son similares a los que se encuentran en corepresores y coactivadores. La presencia de estos dominios distintivos en *NSD1* sugiere que es una histona metiltransferasa que actúa como un factor transcripcional intermediario<sup>(14)</sup>.

**Estudios moleculares.** El gen *NSD1* es el único gen conocido actualmente responsable del SSo, existiendo variaciones en la distribución epidemiológica de las mutaciones puntuales y deleciones. Entre los individuos de origen europeo con diagnóstico de SSo, la detección de mutaciones puntuales intragénicas es alta (entre el 40 y el 80%)<sup>(2-10)</sup>. Esta variabilidad en la tasa de detección refleja los diferentes criterios de elegibilidad para el estudio. En contraste, tanto los estudios de Tatton-Brown como el de Turkmen<sup>(3,6,12)</sup> presentan una tasa de detección de al menos el 90% en los individuos, en los cuales el diagnóstico clínico de SSo ha sido realizado por médicos con experiencia en esta patología<sup>(3-6)</sup>. Por el contrario, en la población asiática (principalmente japoneses) las mutaciones intragénicas representan una minoría (~ 12%) y son mucho más frecuentes las deleciones<sup>(15)</sup>.

**Análisis de la microdeleción 5q35.** Entre los pacientes con hallazgos clásicos del SSo, alrededor del 50% de las personas de etnia japonesa<sup>(15)</sup> y el 10-15% de los europeos presentan una microdeleción 5q35 que abarca *NSD1*<sup>(3-6)</sup>. La mayoría son generados por recombinación homóloga no alélica entre homólogos por *low copy repeats*<sup>(2,3,6,7,15)</sup>. Las microdeleciones pueden ser detectada, tanto por FISH como por MLPA<sup>(3-6,10)</sup>. EL MLPA ha resultado de utilidad para las deleciones parciales o más pequeñas que no se visualizan por medio de FISH.

Las deleciones parciales del gen *NSD1* (la deleción de uno o varios exones) son responsables de aproximadamente un 5% de los casos de SSo<sup>(16)</sup>. El estudio con MLPA que incluye sondas para todos los exones, se puede utilizar para detectar estas anomalías. Las deleciones que comprometen uno o dos exones son comunes, probablemente debido a la alta densidad de secuencias *Alu* de esta región.

**Mutaciones del gen *NSD1* en otras patologías.** En algunos casos se han observado alteraciones del gen *NSD1* asociado a otras condiciones clínicas cuyo fenotipo se solapa con el del SSo. Se han encontrado mutaciones en una familia con macrocefalia, talla alta, y una inteligencia normal<sup>(17)</sup>; una persona con síndrome de Nevo<sup>(18)</sup>; dos personas con Beckwith-Wiedemann<sup>(8)</sup>, y seis pacientes con síndrome de Weaver<sup>(7)</sup>.

El síndrome de Weaver y el SSo muestran un mayor solapamiento en la infancia, y en algunas de las personas con síndrome de Weaver con mutaciones en el gen *NSD1*, el fenotipo clínico en la edad adulta es bastante similar al fenotipo clásico del SSo<sup>(2,3,5,6)</sup>.

El paciente con una microdelección 5q35 y fenotipo de Nevo comunicado por Kanemoto et al.<sup>(18)</sup> presenta muchas características clínicas compatibles con un diagnóstico de SSo.

### CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Se ha demostrado que en general las personas con un microdelección tienen menos hipercrecimiento y más dificultades de aprendizaje que los individuos con una mutación intragénica<sup>(3,4,7,8)</sup>. Estas correlaciones no son evidentes entre las mutaciones intragénicas y las microdelecciones para otras características clínicas asociadas con el SSo. Además, no se observaron correlaciones entre el tipo de mutación intragénica (*missense vs nonsense*) y el fenotipo o entre la posición de la mutación (5 'vs 3') y el fenotipo (7, 8, 9).

La expresividad del SSo es muy variable. Las personas con la misma mutación, incluso dentro de la misma familia, pueden estar afectados de manera diferente<sup>(7,8,9)</sup>.

### MANEJO DE LOS PACIENTES

La derivación a especialistas en genética para la evaluación, seguimiento y asesoramiento de los pacientes con SSo es obligatoria.

Los pacientes pueden presentar alteraciones del aprendizaje, retraso motor, problemas de comportamiento, anomalías cardíacas, renales, escoliosis, convulsiones y otros hallazgos clínicos diversos que requieren la atención de otros especialistas. La evaluación periódica de los pacientes contempla el examen anual para los niños más pequeños. Algunos pacientes deben ser evaluados con mayor periodicidad, ya que algunos pacientes pueden presentar complicaciones médicas. Es importante informar a las personas afectadas y sus familias con respecto a la historia natural, tratamiento, el modo de herencia, los riesgos genéticos para otros miembros de la familia y el consejo genético para los adultos con respecto a riesgos para la descendencia.

### SEGUIMIENTO

Una vez sospechado y/o confirmado el diagnóstico de SSo es pertinente tener en cuenta que estos niños requieren de seguimiento prospectivo específico, para anticiparse a las probables complicaciones o alteraciones asociadas. Por ello, sugerimos:

- En el período neonatal inmediato esté pendiente de la hipotonía. Puede haber problemas de succión o mayor tendencia a las hipoglucemias. Un porcentaje menor de neonatos puede requerir alimentación por sonda nasogástrica.
- Puede haber hiperbilirrubinemia con más frecuencia que en la población general.
- Realizar examen físico completo incluyendo evaluación abdominal completa en la primera evaluación o consulta.

- Continuar los exámenes clínicos detallados incluyendo palpación abdominal rigurosa cada, al menos, 4 meses.
- Evaluar con frecuencia la columna vertebral, ya que la escoliosis es muy frecuente.
- Realizar ecografía abdominorenal temprana. Con frecuencia pueden hallarse alteraciones renales. Debe descartarse neoplasias ante el hallazgo de cualquier imagen sospechosa en abdomen o riñones.
- Consignar peso, talla y perímetro cefálico en cada consulta. Realizar una curva en cada uno de estos parámetros.
- Es imprescindible contar con una neuroimagen (TAC o RMN cerebral) en los primeros 12 meses de vida. Deben descartarse anomalías anatómicas del SNC.
- A menudo es conveniente realizar un EEG de base, aunque no se hayan detectado convulsiones o ausencias.
- Evaluar la alimentación, tanto en cantidad como en calidad.
- Considerar la evaluación neurológica si persiste hipotonía u otro signo de alteraciones de la maduración psicomotora.

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- Realizar un seguimiento cercano y seriado de la glucemia en el período neonatal.
- Realizar cariotipo de alta resolución y estudios moleculares del gen *NSD1*.
- Realizar anualmente hemograma completo (descartar enfermedad linfoproliferativa), alfafetoproteína, gonadotropina coriónica y catecolaminas en suero.
- Realizar ecografías abdominales trimestralmente para diagnóstico precoz de tumor abdominal oculto hasta por lo menos los cinco años de edad.
- Realizar anualmente estudio de orina completa para detección precoz de tumor de Wilms durante los primeros 4 años de vida.
- Realizar radiografía de tórax anualmente.
- Realizar ecografía cerebral de base y mientras la fontanela esté permeable.
- Realizar TAC torácico y/o abdominal si existe nefromegalia o imagen sospecha en tórax o abdomen.

### OTROS ASPECTOS

- Considerar consulta de asesoramiento genético con el genetista. Eventualmente se completarían los estudios con test moleculares al niño y sus padres.
- Soporte educacional y psicológico de la familia.
- Si presenta retraso psicomotor, comenzar con estimulación temprana.
- Considerar consultas con los especialistas en Neurología y Ortopedia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood. A syndrome of excessively rapid growth and acromegalic features and a non progressive neurologic disorder. *N Engl J Med* 1964; 271: 109-16.
2. Rio M, Clech L, Amiel J, Faivre L, Lyonnet S, Le Merrer M et al. Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaver syndromes. *J Med Genet* 2003; 40: 436-40.
3. Turkmen S, Gillissen-Kaesbach G, Meinecke P, Albrecht B, Neumann LM, Hesse V et al. Mutations in NSD1 are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11: 858-65.
4. Cecconi M, Forzano F, Milani D, Cavani S, Baldo C, Selicorni A et al. Mutation analysis of the NSD1 gene in a group of 59 patients with congenital overgrowth. *Am J Med Genet A*. 2005; 134: 247-53.
5. Faravelli F. NSD1 mutations in Sotos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137: 24-31.
6. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Chandler K, Clarke A et al. Multiple mechanisms are implicated in the generation of 5q35 microdeletions in Sotos syndrome. *J Med Genet* 2005; 42: 307-13.
7. Douglas J, Hanks S, Temple IK, Davies S, Murray A, Upadhya M et al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 132-43.
8. Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M et al. Paradoxical NSD1 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome and 11p15 anomalies in Sotos syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 715-20.
9. Cole TR and Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994; 31: 20-32.
10. Waggoner DJ, Raca G, Welch K, Dempsey M, Anderes E, Ostrovskaya I et al. NSD1 analysis for Sotos syndrome: insights and perspectives from the clinical laboratory. *Genet Med*. 2005; 7: 524-33.
11. Ball LJ, Sullivan MD, Dulany S, Stading K, Schaefer GB. Speech-language characteristics of children with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 363-7.
12. Tatton-Brown K and Rahman N. Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome. *Clin Dysmorphol* 2004; 13: 199-204.
13. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002; 30: 365-6.
14. Kurotaki N, Harada N, Yoshiura K, Sugano S, Niikawa N, Matsumoto N. Molecular characterization of NSD1, a human homologue of the mouse *Nsd1* gene. *Gene* 2001; 279: 197-204.
15. Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K et al. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat* 2003; 22: 378-87.
16. Douglas J, Tatton-Brown K, Coleman K, Guerrero S, Berg J, Cole TR et al. Partial NSD1 deletions cause 5% of Sotos syndrome and are readily identifiable by multiplex ligation dependent probe amplification. *J Med Genet* 2005; 42: e56.
17. van Haelst MM, Hoogeboom JJ, Baujat G, Bruggenwirth HT, Van de Laar I, Coleman K et al. Familial gigantism caused by an NSD1 mutation. *Am J Med Genet A*. 2005; 139: 40-4.
18. Kanemoto N, Kanemoto K, Nishimura G, Kamoda T, Visser R, Shimokawa O et al. Nevo syndrome with an NSD1 deletion: a variant of Sotos syndrome? *Am J Med Genet A* 2006; 140: 70-3.



# Síndrome de Williams

M. del Campo Casanelles, L.A. Pérez Jurado

*Unidad de Genética. Programa de Medicina Molecular y Genética. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.  
Unidad de Genética. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra Barcelona*

## RESUMEN

El síndrome de Williams es un trastorno del desarrollo caracterizado por rasgos faciales típicos, retraso mental leve o moderado y asimétrico, con déficits notables en algunas áreas (psicomotricidad, integración visuoespacial) y relativa preservación de otras (lenguaje, musicalidad), personalidad amigable, hipercalcemia ocasional en la infancia y vasculopatía con estenosis aórtica supra-avalvular, que ocurre en uno de cada 7.500 recién nacidos. Está causado por una deleción submicroscópica de 1,55-1,83 Mb en la banda cromosómica 7q11.23, la cual incluye 26-28 genes. El establecimiento de correlaciones clínico-moleculares a través de una buena caracterización fenotípica, el estudio preciso de los puntos de rotura en pacientes con deleciones típicas y atípicas, acompañado del diseño de modelos animales y estudios funcionales de los genes, permiten determinar la contribución de cada gen al fenotipo, conocer su patogenia y fisiopatología e identificar métodos terapéuticos. Se detallan pautas de seguimiento apropiadas a la edad para facilitar una atención clínica óptima a estos pacientes.

*Palabras clave:* Síndrome de Williams; Deleción; Haploinsuficiencia; Duplicaciones segmentarias; Pautas de seguimiento.

## SUMMARY

Williams syndrome is a developmental disorder characterized by distinctive facial features, mild to moderate mental retardation and general cognitive deficits with a non-uniform profile, with greater problems in specific areas (psychomotricity, visuospatial integration) and relative preservation of others (language, musicality), a friendly personality, occasional hypercalcemia in infancy, and vascular disease with supra-avalvular aortic stenosis. It has an estimated prevalence of 1 in 7,500 newborns. Williams syndrome is

caused by a 1,55-1,83 Mb submicroscopic deletion in the chromosome band 7q11.23, which includes 26-28 genes. Clinical-molecular correlations through good phenotypic characterization of patients and the precise analysis of breakpoints in those with atypical and typical deletions, altogether with the design of animal models and functional studies of these genes will be important in order to determine the exact contribution of the genes to the phenotype, to understand their pathogenesis and physiopathology, and to identify therapeutic tools.

*Key words:* Williams syndrome; Deletion; Haploinsufficiency; Segmental duplications; Follow-up guidelines.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams (SW) o de Williams-Beuren (OMIM#194050) es un trastorno del desarrollo con prevalencia de uno de cada 7.500 recién nacidos<sup>(1)</sup> descrito por dos cardiólogos, Williams y Beuren<sup>(2,3)</sup>, quienes en su publicación original ya destacaron sus rasgos faciales típicos (Fig. 1). Hay además retraso mental leve o moderado y asimétrico, con déficits notables en algunas áreas (psicomotricidad, integración visuoespacial) y relativa preservación de otras (lenguaje y musicalidad), personalidad amigable, hipercalcemia ocasional en la infancia y vasculopatía con estenosis aórtica supra-avalvular<sup>(4)</sup>. Desde el descubrimiento de su base molecular en 1993<sup>(5)</sup>, hemos conocido mucho más en la última década, tanto sobre sus aspectos clínicos y neuropsicológicos como sobre su causa molecular y mecanismo de producción.

A continuación, se revisan los principales aspectos clínicos (Tabla 1), se detallan los mecanismos moleculares que dan lugar al SW (Fig. 2) y se analiza la implicación de los genes delecionados (Fig. 2). Finalmente, se proponen pautas de seguimiento apropiadas para estos pacientes (Tabla 2).

## ASPECTOS CLÍNICOS

El embarazo suele cursar normalmente, aunque hay descritas alteraciones anecdóticas del cribado neonatal y alteraciones ecográficas excepcionales en casos de patología

*Correspondencia:* Miguel del Campo Casanelles  
*E-mail:* miguel.delcampo@upf.edu  
*Recibido:* diciembre 2008



FIGURA 1. Niña de tres años con síndrome de Williams. Los rasgos dismórficos más evidentes son estrechamiento bifrontal, plenitud de tejidos periorbitarios y mejillas, *philtrum* largo, nariz corta antevertida y boca amplia con labios gruesos, lo que conforma una apariencia característica.

TABLA 1. Hallazgos clínicos en 96 pacientes con SW

Rasgo clínico	N/N evaluado	%
Sexo		
Hombre	51/96	53
Mujer	45/96	47
Edad gestacional > 41s	28/88	32
Peso al nacer < p10	48/92	52
Estatuta < p3	51/83	61
Perímetro cefálico < p10	27/66	41
Facies característica del SW	96/96	100
Personalidad típica del SW	96/96	100
Hiperacusia	73/76	96
Lesión cardiovascular	63/96	66
Estenosis aórtica supraavicular	42/96	44
Estenosis pulmonar periférica	30/96	32
Hipertensión	26/57	46
Hipertensión sistólica	25/57	44
Hipertensión diastólica	15/57	26
Hipercalcemia	10/63	16
Síntomas gastrointestinales	78/88	89
Anomalías nefrouriñarias	13/60	22
Problemas psiquiátricos	22/60	37
Problemas musculoesqueléticos	37/63	59

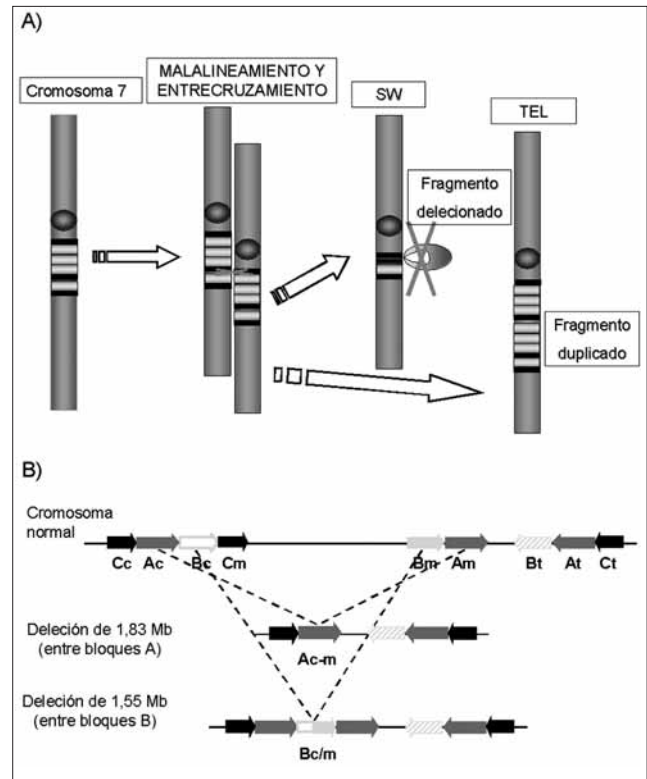


FIGURA 2. A) Mecanismo que conduce a la deleción causante del síndrome de Williams (SW) y la duplicación recíproca que causa el trastorno específico del lenguaje (TEL). Los rectángulos negros representan secuencias con duplicaciones segmentarias que flanquean la región crítica del SW. Los rectángulos claros serían los genes que se delecionan en el SW o se duplican en el TEL. Primero ocurre un mal alineamiento entre dos duplicaciones segmentarias homólogas, pero no alélicas. Posteriormente, se da un entrecruzamiento entre ellas y se produce la pérdida o ganancia de material genético; B) Duplicaciones segmentarias de la región, donde se pueden ver los bloques A, B y C de cada una, denominados con los subíndices c (centromérico), m (medio) o t (telomérico), según su localización respecto al centrómero. El malalineamiento y entrecruzamiento entre bloques B en tándem da lugar a la deleción de 1,55 Mb (90% de casos), mientras que entre bloques A en tándem da lugar a la deleción de 1,83 Mb (8% de casos).

cardiaca grave. Un tercio nace después de la semana 41, y más de la mitad lo hacen con bajo peso al nacer. En la infancia precoz, son frecuentes las dificultades para la alimentación, los cólicos intestinales y el estreñimiento (este último en ocasiones presente a lo largo de toda la vida) y un carácter irritable atribuido a estos síntomas. Con frecuencia hay hernias, fundamentalmente inguinales, que precisan intervención. Los niños muestran unos rasgos físicos muy característicos (Fig. 1) y, aunque se parezcan a sus padres, su reconocimiento es claro en casi el 100% de los casos. También son muy característicos su personalidad y los rasgos neuropsicológicos<sup>(6)</sup>. Son amigables y sociables, a veces en exceso con desconocidos, con frecuencia son hiperactivos y padecen trastornos de ansiedad generalizada y fobias

**TABLA 2.** Recomendaciones para el seguimiento clínico de pacientes con SW

Pauta de seguimiento
<p><b>Estudios al diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen clínico y neurológico. Crecimiento (curvas específicas para SW)</li> <li>• Estudio molecular para detectar la existencia de una delección en 7q11.23</li> <li>• Examen cardiológico, ecocardiografía, medida de la TA en las cuatro extremidades (valorar la necesidad de medición ambulatoria de TA mediante Holter (MAPA), sólo valorable a partir de los 5 años)</li> <li>• Examen oftalmológico (por si existe estrabismo o defectos de refracción)</li> <li>• Estudio del metabolismo del calcio (en sangre y orina). Cociente Ca/Cr en orina. Estudio de la función renal (sangre y orina) ecografía renal y de vías urinarias, estudio de la función tiroidea</li> <li>• Valoración neuropsicológica. Desarrollo psicomotor, capacidad cognitiva, habilidades sociales y lenguaje</li> </ul>
<p><b>Esquema de intervención médica por edades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 año. Durante este período debe realizarse, al menos, una valoración clínica, según el esquema indicado: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clínico completo, valoración del crecimiento y estado nutricional. Exclusión de problemas gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, malabsorción), hernias inguinales</li> <li>- Valoración del desarrollo psicomotor, iniciar un programa de estimulación y seguimiento, apoyo psicológico a la familia</li> <li>- Visitas cardiológicas con toma de pulsos y TA, visita oftalmológica y examen auditivo</li> <li>- Exploraciones analíticas que no se hayan realizado al diagnóstico o hubieran dado resultados alterados</li> <li>- Puede recomendarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca</li> <li>- Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra</li> <li>- Recomendar la no utilización de suplementos que contengan vitamina D</li> </ul> </li> <li>• 2-5 años. Durante este periodo debe realizarse, al menos, una valoración clínica, según el esquema indicado: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clínico anual, valoración del crecimiento y estado nutricional</li> <li>- Valoración del desarrollo psicomotor, escolarización e intervenciones, apoyo psicológico a la familia</li> <li>- Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra, exclusión de la presencia de prolapso rectal</li> <li>- Visitas cardiológicas con toma de pulsos y TA, visita oftalmológica y examen auditivo</li> <li>- Valoración de posibles contracturas articulares que precisen fisioterapia. Visita ortopédica si hay alteraciones articulares</li> <li>- Realización de algún análisis de control si se precisa debido a los resultados previos. Se puede repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio. Determinación del cociente Ca/Cr en orina cada dos años</li> <li>- Puede precisarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca y puede valorarse un nuevo estudio de la función tiroidea</li> </ul> </li> <li>• 6-18 años. En ese período debe realizarse, al menos, una valoración clínica, según el esquema indicado: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clínico anual completo con toma de pulsos y TA</li> <li>- Valoración del crecimiento (tablas específicas) y desarrollo psicomotor</li> <li>- Visita odontoestomatológica a los ocho años y luego seguimiento según se requiera</li> <li>- Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de la lesión, anual o cada dos años)</li> <li>- Examen oftalmológico y auditivo anual, visita ortopédica si hay alteraciones de columna</li> <li>- Se debe repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada cuatro años, o antes si se desarrollan síntomas</li> <li>- Mantener un programa de estimulación y seguimiento. Ayuda a la escolarización y a orientar el refuerzo educativo</li> <li>- Apoyo psicológico a la persona y a su familia. Asesoramiento sobre posibles problemas posibles de conducta, temperamento, interacción con compañeros</li> <li>- Valoración psicológica o psiquiátrica si hay un estado de ansiedad excesivo, insomnio, otros trastornos de comportamiento, rasgos autistas o depresión. Valorar e intervenir si existe un déficit de atención e/o hiperactividad que dificulta el aprendizaje</li> <li>- Consulta con anestesista cuando se requiera cirugía (cardiaca, de hernias u otra). Se puede precisar monitorización por anestesista en otro momento si hay sospecha de disfunción cardiaca</li> <li>- En la adolescencia debe discutirse el diagnóstico con el paciente, hablar de la sexualidad y ayudarle a conseguir independencia en su vida cotidiana. Además, hay que apoyar la planificación de una actividad profesional que permita la máxima autonomía</li> </ul> </li> <li>• &gt; 18 años. El seguimiento debe continuarse con controles similares en la vida adulta, más dirigidos a los nuevos síntomas y complicaciones, si se desarrollan: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clínico completo con toma de pulsos y TA en extremidades anual o cada dos años</li> <li>- Visita odontoestomatológica según requiera</li> <li>- Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de la lesión)</li> <li>- Examen oftalmológico ocasional</li> <li>- Visita ortopédica si hay alteraciones de columna</li> <li>- Se puede repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada cuatro años</li> <li>- Se debe mantener un programa de estimulación y seguimiento. Ayuda a la integración social y laboral</li> <li>- Apoyo psicológico a la persona y a su familia. Valoración psicológica o psiquiátrica si hay problemas serios</li> </ul> </li> </ul>

simples que pueden requerir tratamiento. Tienen un perfil neuropsicológico con una alteración no uniforme de las capacidades cognitivas y de aprendizaje. Su cociente intelectual medio se sitúa alrededor de 60, pero si bien tienen buena capacidad de expresión verbal, gran facilidad para disfrutar e interpretar música y reconocer caras, su dificultad para interpretar y reproducir el entorno visuoespacial durante la infancia es muy notable. Por ejemplo, al dibujar, aunque recuerden y sepan reproducir las partes, no pueden reproducir el conjunto. Su gran capacidad para comunicar y percibir los sentimientos de otras personas contrasta con su dificultad para entender y resolver conceptos y problemas complejos. La hipersensibilidad al ruido o hipercusia, a veces algiacusia, es también muy frecuente.

Más del 40% de los pacientes tienen un perímetro cefálico por debajo del percentil 10, con una reducción leve del volumen cerebral, a consta principalmente de la sustancia blanca. Las áreas anteriores (área frontal-ventral), amígdala, giro temporal superior y cerebelo están relativamente preservadas, con mayor afectación del tálamo, núcleos lentiformes y tronco cerebral. El estudio microscópico en necropsias muestra pequeñas displasias en las capas corticales. Particularmente, en la corteza visual primaria se observa un aumento de la densidad celular y un exceso de neuronas pequeñas, lo que ha sido interpretado como una inmadurez del desarrollo que podría ser una de las causas de los trastornos visuoespaciales en el SW. Los potenciales evocados auditivos en el SW muestran que la hiperexcitabilidad auditiva ocurre en la corteza cerebral (giro temporal superior) y no en el tronco, y que el procesamiento de caras ocurre con ondas diferentes, que constituyen un verdadero marcador fisiológico de este síndrome<sup>(7)</sup>.

El problema médico fundamental es la afectación del corazón y los vasos sanguíneos. La estenosis aórtica supraaórtica es la anomalía más frecuente, pero el estrechamiento puede afectar a todas las arterias del organismo, y con frecuencia es progresivo. Con o sin estrechamiento arterial visible, la mitad de los pacientes desarrollan hipertensión arterial, en ocasiones grave, que precisa tratamiento<sup>(8)</sup>. A causa de dichos problemas pueden ocurrir complicaciones muy graves, aunque poco frecuentes en el SW, como la muerte súbita de origen coronario o el accidente cerebrovascular<sup>(9,10)</sup>.

El crecimiento posnatal es lento, y tienen con frecuencia pubertad precoz. En la mayoría de los casos, la talla final estará unos 10 cm por debajo de la talla diana, por lo que se han elaborado curvas de crecimiento específicas<sup>(11)</sup>. Puede haber hipercalcemia en una minoría de pacientes, que generalmente aparece antes de los 5 años de edad y suele ser transitoria, causando rara vez nefrocalcinosis. Se han descrito anomalías anatómicas del riñón o de vías urinarias en algunos casos, y vejiga urinaria gruesa y poco elástica con sintomatología miccional en el adulto. Puede haber hiper-

laxitud articular y rara vez contracturas. El riesgo de curvaturas vertebrales es importante. El 10% de personas con SW pueden presentar enfermedad celíaca o hipotiroidismo subclínico. Un grupo de expertos de la Academia Americana de Pediatría ha establecido un protocolo consensuado para el correcto diagnóstico y monitorización clínica de las personas con SW<sup>(12)</sup>. En la tabla 1 se exponen los datos clínicos de 96 pacientes con SW confirmado evaluados por nuestro grupo.

## BASE MOLECULAR DEL SW

El SW está causado por una deleción submicroscópica de genes contiguos en la banda cromosómica 7q11.23<sup>(4)</sup>. El 90% de las personas con SW presentan una deleción muy similar en tamaño, de 1,55 Mb. Hay una cierta variabilidad que depende del punto exacto donde se rompe el cromosoma, lo que repercute en que el número de genes delecionados sea 26, 27 ó 28<sup>(13-16)</sup>. El 8% de los pacientes presenta una deleción mayor, de 1,83 Mb, sin que ello afecte a más genes funcionales<sup>(13)</sup>. Sólo un 2% de los casos presenta deleciones mayores o menores, la mayoría con cuadros clínicos atípicos, más leves en deleciones menores y más graves en deleciones mayores. Su reconocimiento ha servido para implicar a genes en determinados aspectos del fenotipo mediante correlaciones clínico-moleculares<sup>(14)</sup>.

## MECANISMOS MUTACIONALES

La mayoría de los casos de SW son esporádicos, pero el riesgo de transmisión de una persona afectada a sus hijos es del 50%. Sólo se conocen dos parejas de hermanos con SW y padres normales<sup>(15,16)</sup>. En una de las familias la recurrencia se debió a la probable existencia de mosaicismo germinal en la madre por una deleción en mitosis premeióticas, mientras que en la otra familia se comprobó una recurrencia de la deleción en gametos del padre, que era portador de una inversión<sup>(16)</sup>. Un mecanismo común explica la ocurrencia del mismo tipo de deleción en casos diferentes. La región crítica en 7q11.23 está flanqueada por tres grandes bloques de secuencia repetida o duplicaciones segmentarias, dos en tándem y uno distal invertido con respecto a los otros dos<sup>(17)</sup>. Así, las deleciones del SW se producen por un alineamiento erróneo (intercromosómico en un 66% de los casos e intracromosómico en el 34%) entre los bloques de duplicaciones segmentarias en tándem, con una recombinación homóloga no alélica subsiguiente (Fig. 2). Existen variantes genómicas de la región; la más común es una inversión del intervalo entre las duplicaciones segmentarias<sup>(18)</sup>. Otra variante es un polimorfismo del número de copias por deleción o duplicación de las duplicaciones segmentarias. Ninguna de estas variantes genómicas afectan aparentemente a genes ni parecen asociarse a un fenotipo definido, pero son claramente más frecuentes en padres transmisores que en la población general, y la heterocigosidad para éstas predis-



pone al apareamiento anormal de dicha región en cada meiosis. A pesar de estar claramente aumentado, el riesgo de ocurrencia o recurrencia de SW en portadores de las citadas variantes (~ 5-10 veces), sigue siendo bastante bajo, del orden de 1:1.000. Estas cifras explican la rareza, sólo dos pacientes descritos, de que haya más de un caso de SW en la misma familia, una de las cuales estaría relacionada con una de estas variantes.

Los puntos de rotura cromosómica de las deleciones se han determinado con bastante precisión en numerosos pacientes, y se localizan dentro de las duplicaciones segmentarias. Estas duplicaciones tienen entre 300-400 kb de longitud, y cada una está formada por tres bloques, llamados A, B y C<sup>(17)</sup>. Así, la deleción de 1,55 Mb tiene lugar entre bloques B, mientras que la deleción de 1,83 Mb tiene lugar entre bloques A. A pesar del gran tamaño y la elevada homología de los bloques de duplicaciones segmentarias, existen puntos calientes muy específicos donde se suele producir la recombinación no alélica causante de las deleciones, diferentes según el origen parental y la división celular en la que ocurren<sup>(15)</sup>.

Muy recientemente se ha identificado un paciente con una duplicación submicroscópica en la región 7q11.23. La duplicación, de origen esporádico o *de novo*, es exactamente la recíproca de la deleción que causa el SW y, por tanto, se produce por el mismo mecanismo (Fig. 2). Curiosamente, el fenotipo del paciente con la duplicación consiste fundamentalmente en una apraxia grave del desarrollo del lenguaje, asociada a un retraso de talla y algunos rasgos dismórficos; sin embargo, posee una integración visuoespacial completamente normal.

### GENES RESPONSABLES DEL FENOTIPO DEL SW

De los 26-28 genes que suelen estar delecionados, sólo unos pocos parecen importantes por su posible contribución a los hallazgos clínicos del SW. De hecho, únicamente contribuirán al fenotipo aquellos genes sensibles a dosis que presenten haploinsuficiencia. Para identificar estos genes relevantes, está siendo muy importante el estudio detallado de todos los pacientes, típicos y atípicos en su presentación clínica y/o en su tipo de deleción, así como la investigación en modelos animales y los estudios funcionales de los genes *in vitro*.

### Correlaciones clínico-moleculares en pacientes con SW

Las correlaciones entre la clínica y los hallazgos moleculares en los pacientes con deleciones más pequeñas han sido claves para identificar la función de estos genes (Fig. 3). El gen *ELN* codifica la proteína elastina, el principal componente de las fibras elásticas localizadas en la matriz extracelular de muchos tejidos. El déficit de elastina produce estrechamientos arteriales moderados debidos al aumento compensatorio en la pared arterial del músculo li-

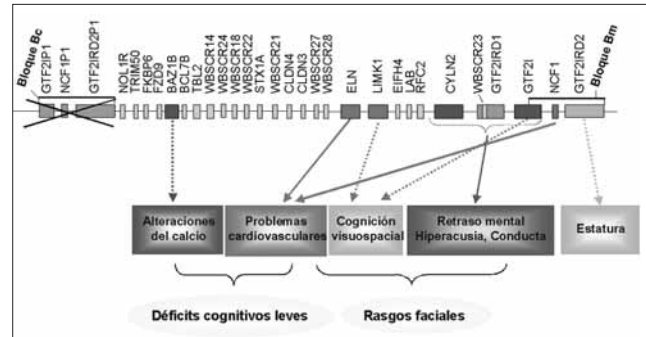


FIGURA 3. Mapa con los genes de la región 7q11.23 que se pierden en la deleción causante del SW y sus efectos en el fenotipo. Las flechas continuas indican efectos claramente confirmados mientras que las flechas discontinuas indican efectos probables.

so y de las lamelas de elastina, y es responsable de los problemas cardiovasculares en el SW. El gen *LIMK1*, aunque todavía controvertido, puede ser un factor que contribuya parcialmente al déficit cognitivo global y quizá a los problemas de construcción visuoespacial. El gen *CYLN2*, que codifica una proteína que mantiene la estructura citoesquelética de las neuronas, contribuye probablemente al fenotipo neurocognitivo. *GTF2I*, *GTF2IRD1* y *GTF2IRD2* son tres genes relacionados que codifican factores reguladores de la transcripción y parecen ser también importantes para el fenotipo neurocognitivo. Sobre todo *GTF2I* puede contribuir a algunos rasgos craneofaciales, al déficit intelectual y a la alterada construcción visuoespacial<sup>(19)</sup>. Estos genes se han propuesto también como candidatos al trastorno del lenguaje cuando están duplicados. Finalmente, el gen *BAZ1* codifica una proteína que actúa en la meiosis. Nuestro grupo ha demostrado que la pérdida de una copia funcional de *NCF1*, un gen ausente en algunos pacientes con deleción común entre bloques B y que codifica la subunidad p47PHOX de la NADPH-oxidasa, tiene un efecto protector sobre el desarrollo de la hipertensión arterial. El probable mecanismo de esta protección es la reducción de la capacidad de generar estrés oxidativo que depende de la angiotensina II, principal mediador de la hipertensión arterial en este cuadro<sup>(20)</sup>. Además, el origen parental del cromosoma en el que ocurre la deleción puede tener importancia en la determinación de otros aspectos de variabilidad clínica, como la microcefalia y el déficit de crecimiento.

### Modelos animales

Otra de las estrategias útiles para conocer la relevancia y función de los genes es su manipulación en modelos animales. No obstante, a pesar de que la región delecionada en el SW presenta una completa conservación de sintenia con la región ortóloga del cromosoma 5 del ratón, todavía no



se ha encontrado un modelo animal que represente la misma delección que en humanos. Ya se dispone, sin embargo, de muchos modelos animales en los que se ha lesionado específicamente un gen de la región, que sugieren implicaciones fenotípicas similares a las halladas en humanos a través de las correlaciones clínico-moleculares, siendo otras aún de significado incierto.

### DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

La detección de la delección en 7q11.23 puede realizarse tanto por técnicas de citogenética molecular, fundamentalmente la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas comerciales o de otro tipo dentro de la región delecionada<sup>(5)</sup>, como por técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR), la MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) o el uso de marcadores polimórficos de la región, con el uso de muestras del paciente y ambos progenitores. El análisis de la herencia de marcadores polimórficos en el intervalo delecionado aporta, además, información sobre el tamaño de la delección y el origen parental de ésta, y puede orientar sobre la existencia de variantes genómicas de riesgo en los padres. El riesgo de recurrencia es, en términos prácticos, muy bajo. La presencia de las variantes mencionadas en el progenitor transmisor puede determinar un riesgo aumentado, pero no mayor de 1:1.000. Incluso esta cifra no es clínicamente significativa como para recomendar un diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis o biopsia corial) si no hay otra indicación para él. Hoy por hoy, el diagnóstico prenatal específico de la delección estaría indicado en aquellos casos inusuales, en los que un paciente con SW va a tener un hijo (50% de riesgo de transmisión). Puede considerarse también en los progenitores con un riesgo teórico de recurrencia incrementado, en caso de indicación de diagnóstico prenatal invasivo por otra causa, como la edad materna o un cribado prenatal en el suero materno alterado.

En la Tabla 2 detallamos una pauta de seguimiento elaborada por nuestro grupo basada en la experiencia clínica y en las recomendaciones de seguimiento internacionales publicadas hasta el momento. Creemos necesaria la intervención del genetista, al menos, tras la primera visita con el objetivo de explicar el riesgo de recurrencia y los mecanismos causales del SW. El seguimiento en consultas multidisciplinarias es muy recomendable y debería hacerse en centros de referencia cuando esto sea posible. Será necesario facilitar el contacto con asociaciones de apoyo nacionales ([www.asociacionsindromewilliams.com](http://www.asociacionsindromewilliams.com)) e internacionales ([www.wsf.org](http://www.wsf.org)).

### CONCLUSIONES

En la actualidad, sabemos que el SW está causado por los efectos aditivos de la pérdida de varios genes de la re-

gión 7q11.23, si bien todavía quedan muchos interrogantes por responder. La identificación definitiva de cada uno de esos genes y de los mecanismos patogénicos de la enfermedad tiene una importancia práctica enorme, porque podría permitir el desarrollo de herramientas terapéuticas eficaces. Por ejemplo, el reciente hallazgo de que la pérdida de 1 gen *NCF1* –un activador del estrés oxidativo mediado por la angiotensina II– protege de la hipertensión arterial, sugiere que medicaciones antioxidantes o antagonistas de la angiotensina II o su receptor podrían tener un efecto terapéutico o preventivo sobre uno de los problemas médicos más serios del SW, la hipertensión arterial<sup>(20)</sup>. De esta manera y junto con el uso de modelos animales para los diferentes cuadros con alteraciones del aprendizaje, se podrá avanzar más en el conocimiento de los genes y las vías moleculares que regulan funciones cognitivas, como el lenguaje, la integración visuomotora y los rasgos de personalidad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 269-71.
2. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-8.
3. Beuren AJ, Apitz J, Harmjan D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235-40.
4. Pérez-Jurado LA. Williams-Beuren syndrome: a model of recurrent genomic mutation. *Horm Res* 2003; 59 (Suppl 1): S106-13.
5. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11-6.
6. Mervis CB. Williams syndrome: 15 years of psychological research. *Dev Neuropsychol* 2003; 23: 1-12.
7. Galaburda AM, Holinger D, Mills D, Reiss A, Korenberg JR, Bellugi U. El síndrome de Williams. Un resumen de hallazgos cognitivos, electrofisiológicos, anatomofuncionales, microanatómicos y genéticos. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S132-7.
8. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K et al. A multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 131: 255-64.
9. Wollack JB, Kaifer M, LaMonte MP, Rothman M. Stroke in Williams syndrome. *Stroke* 1996; 27: 143-6.
10. Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Spicer RL, Jariwala LK, Hoyme HE et al. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 1996; 129: 926-31.
11. Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A et al. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 82-9.
12. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1192-204.

13. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez Jurado LA. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 131-51.
14. Osborne L, Haddad M, Schachow M, Li M, Skaug R, Lokkesmoe R et al. A novel genomic rearrangement of 7q11.23 in multiple unrelated families with Williams syndrome [abstract]. 53rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Los Angeles, 4-8 de noviembre de 2003.
15. Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47: 478-81.
16. Scherer SW, Gripp KW, Lucena J, Nicholson L, Bonnefont JP, Pérez Jurado LA et al. Observation of a parental inversion variant in a rare Williams-Beuren syndrome family with two affected children. *Hum Genet* 2005; 117: 383-8.
17. Valero MC, de Luis O, Cruces J, Pérez Jurado LA. Fine-scale comparative mapping of the human 7q11.23 region and the orthologous region on mouse chromosome 5G: the low-copy repeats that flank the Williams-Beuren syndrome deletion arose at breakpoint sites of an evolutionary inversion(s). *Genomics* 2000; 69: 1-13.
18. Osborne L, Li M, Pober B, Chitayat D, Bodurtha J, Mandel A et al. A 1.5 million base-pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 321-5.
19. Morris CA, Mervis CB, Hobart HH, Gregg RG, Bertrand J, Ensing GJ et al. GTF2I hemizyosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 45-59.
20. Del Campo M, Antonell A, Magano LF, Muñoz FJ, Flores R, Bayés M et al. Hemizyosity at the NCF1 gene in Williams-Beuren syndrome patients decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* [in press].

# Síndrome de Cornelia de Lange

J. Pié Juste, M.P. Ribate Molina, B. Puisac Uriol

Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

## RESUMEN

El síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo hereditario con transmisión dominante que se caracteriza por un fenotipo facial peculiar, anomalías en extremidades superiores y retraso del crecimiento y psicomotor. La prevalencia es variable oscilando entre 1:62.000-1:45.000 nacimientos. En la actualidad, se conocen tres genes causales: *NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3*, que codifican proteínas reguladoras o estructurales del complejo de cohesinas. Las bases patogénicas del síndrome no están aún aclaradas, pero parecen relacionarse con problemas de regulación de la expresión génica y/o de la cohesión cromosómica. Clínicamente se distinguen tres fenotipos: grave, moderado y leve, pero el primero solo ha sido descrito en pacientes con mutaciones en el gen *NIPBL*. En muchos de estos niños el reflujo gastroesofágico es un problema médico importante que puede dar lugar a alteraciones del comportamiento, y puede requerir tratamiento quirúrgico. El retraso mental es de grado variable, siendo más importante en pacientes con mutación en *NIPBL*.

**Palabras clave:** Síndrome Cornelia de Lange; *NIPBL*; *SMC1A*; *SMC3*; Genes; Mutaciones; Cohesinas.

## SUMMARY

Cornelia de Lange Syndrome is a clinically heterogeneous dominant disorder characterized by distinctive features including facial dysmorphism, limb malformations and growth and cognitive impairment. Prevalence estimates range from 1:62.000 to 1:45.000 livebirths. Three causative genes are currently known: *NIPBL*, *SMC1A* and *SMC3*, which codify structural or regulatory proteins from the Cohesin Complex. Although the pathogenic bases of the

syndrome remain unclear, it has been hypothesized that it is related to anomalies in gene expression regulation and/or chromosome cohesion. Clinically, three phenotypes can be distinguished: severe, moderate and mild. The severe one has been only reported in patients carrying mutations in *NIPBL*. Gastroesophageal reflux is a common medical problem in these patients, who may develop unexplained behavioural changes and may need surgical repair. Mental retardation is almost a constant feature of variable degree and the more severe cases are associated with mutations in *NIPBL* as well.

**Key words:** Cornelia de Lange Syndrome; *NIPBL*; *SMC1A*; *SMC3*; Genes; Mutations; Cohesins.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) (OMIM # 122470 y #300590) es un trastorno del desarrollo hereditario con transmisión dominante que se caracteriza por un fenotipo facial característico, anomalías en extremidades superiores y retraso del crecimiento y psicomotor<sup>(1,2)</sup>. Fue descrito por primera vez en el año 1933 por la Dra. Cornelia de Lange en dos niñas<sup>(3)</sup>. Clínicamente se distinguen tres fenotipos: grave, moderado y leve<sup>(4)</sup>. La prevalencia es variable según los estudios publicados, oscilando entre 1:62.000-1:45.000 nacimientos<sup>(5)</sup>. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos también existen casos familiares con un patrón de herencia dominante y probablemente debidos a mosaicismo germinal<sup>(6)</sup>. En el año 2004 se identificó el primer gen relacionado con el síndrome, que se denominó *NIPBL*<sup>(7,8)</sup>. Posteriormente se identificaron dos genes más: *SMC1A*<sup>(9-11)</sup> en el cromosoma X y *SMC3*<sup>(10)</sup> en el cromosoma 10. Todos ellos tienen en común el codificar proteínas implicadas en el complejo de cohesinas y han servido para introducir recientemente un nuevo grupo de enfermedades denominadas cohesinopatías que incluyen al SCdL y al síndrome de Roberts/SC focomelia<sup>(10)</sup>.

Seguidamente vamos a revisar los principales aspectos clínicos de este síndrome, detallando los criterios de clasifi-

*Correspondencia:* Juan Pié Juste. Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. C/ Domingo Miral s/n, Zaragoza  
E-mail: juanpie@unizar.es  
Recibido: diciembre 2008

cación y diagnóstico, sus bases moleculares y mutaciones más frecuentes y el asesoramiento genético a los padres con hijos afectados.

## CLÍNICA

Los pacientes con SCdL presentan un fenotipo característico, en el que destaca una facies peculiar, defectos en las extremidades, retraso del crecimiento pre y postnatal y retraso psicomotor/mental de grado variable (Fig. 1). Además, es frecuente la existencia de anomalías o malformaciones congénitas en distintos órganos o sistemas, como veremos más adelante.

Los **rasgos craneofaciales** en el SCdL incluyen microcefalia y en algunas ocasiones braquicefalia. A nivel facial presentan sinofridia, cejas arqueadas, pestañas largas y finas, y una configuración nasal típica caracterizada por una nariz pequeña con puente nasal deprimido y ancho, narinas antevertidas y un *filtrum* largo, prominente y con relieve. Es característico de estos pacientes un labio superior fino con comisuras orientadas hacia abajo, en la mayoría de los casos presentan un paladar elevado, diastema dentario y retromicrognatia. Los pabellones auriculares suelen tener implantación baja y con rotación posterior, los hélices pueden ser gruesos y displásicos (Fig. 1). Es importante el seguimiento de los niños con sospecha de SCdL, ya que el fenotipo facial puede acentuarse con la edad, y algunos rasgos pueden pasar inicialmente desapercibidos<sup>(12)</sup>.

Las **malformaciones en las extremidades** pueden ser de ayuda para el diagnóstico de SCdL. La mayoría de los pacientes tienen manos y pies pequeños<sup>(13)</sup>, braquiclinodactilia del quinto dedo, acortamiento del primer metacarpiario, sindactilia o pliegue palmar transversal unilateral. Aproximadamente un 30% de los pacientes tienen malformaciones graves de las extremidades superiores, que van desde oligodactilia hasta la ausencia del antebrazo, con implantación de los dedos en el codo (Fig. 1)<sup>(12)</sup>. Las extremidades inferiores están menos afectadas, siendo la alteración más común una sindactilia parcial del segundo y tercer dedo<sup>(13)</sup>.

Otra de las características más típicas de los pacientes con SCdL es el **retraso psicomotor/mental**, cuyo rango de afectación es muy amplio ya que puede ir desde un cociente intelectual (CI) normal o límite, asociado únicamente a problemas de aprendizaje, hasta una deficiencia mental profunda. Dentro del espectro de limitaciones intelectuales, destacan los problemas con el lenguaje, que puede incluso estar ausente. El resto de las nuevas habilidades se van adquiriendo a lo largo de la vida, generalmente sin sufrir regresión. La percepción y la memoria visual/espacial suelen ser adecuadas. Los niños con SCdL presentan diferentes problemas de comportamiento, destacando hiperactividad, con o sin déficit de atención, agresividad, episodios de autolesiones, timidez extrema, perseverancia, compor-

tamiento obsesivo-compulsivo y depresión, la mayoría de los cuales necesitan un seguimiento continuado<sup>(12)</sup>.

Es también muy frecuente el **retraso de crecimiento** intrauterino y postnatal. Los pacientes suelen tener un peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 3, habiéndose desarrollado curvas de crecimiento específicas para el síndrome. Un aspecto que influye significativamente en este retraso son los problemas de alimentación, siendo habitual la necesidad de una sonda nasogástrica.

En el **aparato auditivo** se ha observado que la presencia de estenosis de los conductos auditivos externos predisponen a episodios frecuentes de otitis media y sinusitis. Alrededor del 60% de los pacientes presentan pérdida de audición, que puede ser de transmisión o neurosensorial, por lo que se recomienda realizar periódicamente estudios de audición<sup>(12)</sup>.

A nivel **oftalmológico**, los hallazgos más frecuentes son miopía, ptosis y blefaritis. Son menos habituales la obstrucción del conducto nasolacrimal, microcornea y *nistagmus*. Son raras las cataratas o el glaucoma<sup>(12)</sup>.

Varios estudios **neurológicos** en pacientes con SCdL han revelado que un 23% presentan crisis epilépticas, la mayoría controladas con tratamiento farmacológico. En algunos casos se han descrito neuropatías periféricas que podrían explicar la alta tolerancia al dolor que tienen los afectados. En relación al tono muscular, en algunos casos se observa hipertonía en edades tempranas, aunque posteriormente es más frecuente la presencia de hipotonía. Los reflejos suelen ser normales. Las alteraciones del sueño también suelen ser frecuentes. Los hallazgos neurorradiológicos en el cerebro incluyen: ventriculomegalia, aumento del espacio subaracnoideo (cisterna magna), atrofia de la sustancia blanca, particularmente en los lóbulos frontales, o hipoplasia del tronco encefálico.

En la **piel** es habitual la existencia de hirsutismo, muchas veces generalizado, que suele ser más marcado la espalda, las extremidades o en el área facial. El cuello suele ser corto, con una implantación baja de la línea posterior del cabello.

Dentro de las patologías del **aparato digestivo**, destaca por su gran frecuencia (> 90%) el reflujo gastroesofágico, que es una causa habitual de cambios inexplicados en el comportamiento, y que puede requerir intervención quirúrgica<sup>(12)</sup>. El desarrollo del esófago de Barret, la hernia diafragmática y la estenosis esofágica son complicaciones potenciales<sup>(1)</sup>. Además, se han descrito algunos casos de estenosis pilórica, malrotación y un aumento del riesgo de formación de vólvulos<sup>(12)</sup>.

El 25% de los pacientes presentan **cardiopatía congénita**, siendo las más comunes la estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interventricular. Menos frecuentes serían los defectos del canal atrioventricular, la tetralogía de Fallot o la coartación de aorta<sup>(12)</sup>.

Más del 40% de los individuos presentan **malformaciones renales**, entre las que se encuentran las anomalías estructurales del tracto urinario, el reflujo vesiculoureteral, la dilatación pielocalicial y la displasia renal. Un alto porcentaje de estos pacientes presentan hipoplasia genital. En los varones, además de criptorquidia, puede haber hipospadias y micropene. Dentro de las malformaciones del aparato genital femenino destacan hipoplasia de labios mayores y raramente anomalías en la forma del útero. Los cambios puberales suelen producirse a la edad correspondiente o con ligero retraso<sup>(12,13)</sup>.

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Dada la gran heterogeneidad clínica que presenta el SCdL se han propuesto distintas formas de clasificación, dependiendo del grado de afectación de los pacientes. De todas ellas, la más utilizada es la propuesta por Gillis en el año 2004, que considera tres formas de SCdL, la leve, la moderada y la grave (Tabla 1). Esta clasificación se basa en la valoración de tres parámetros fenotípicos: el grado de reducción de las extremidades, el nivel de desarrollo y de las habilidades cognitivas y el percentil de crecimiento. Según esto, la forma leve se caracterizaría por no presentar reducción de las extremidades, tener capacidad de comunicación y habla y un retraso del crecimiento mínimo. En la forma moderada habría defectos en las extremidades parciales (oligodactilia), con una capacidad de habla y comunicación limitadas y un retraso del crecimiento más acentuado. Por último, la forma grave presentaría defectos importantes de las extremidades y un retraso significativo del crecimiento y del desarrollo psicomotor<sup>(4)</sup>.

## BASES MOLECULARES DEL SCdL

El conocimiento de los tres genes causales de la enfermedad (*NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3*) ha permitido comprender mejor sus bases moleculares<sup>(7-10)</sup>. Los genes *SMC1A* y *SMC3* codifican dos de las cuatro subunidades estructurales del complejo de las cohesinas, mientras que el gen *NIPBL* lo hace de un factor regulador del mismo (Fig. 2A). El complejo de las cohesinas forma parte de las máquinas proteicas destinadas al mantenimiento del ADN. Tiene forma de anillo y está constituido por los componentes estructurales: *SMC1A* y *SMC3*, las kleisin *RAD21/REC8* y los antígenos estromales *SA1/SA2/SA3*<sup>(14)</sup>, con él interactúan distintos factores reguladores, como: *NIPBL*, *MAU-2*, *PDS5* y *ESCO2* (Fig. 2A). Este complejo parece tener un papel fundamental en la cohesión cromosómica durante la replicación y reparación del ADN y en la segregación coordinada de las cromátidas hermanas<sup>(15)</sup>. Aunque se conocen las funciones estructurales de las proteínas *SMC1A* y *SMC3*, no está clara todavía la actividad reguladora de *NIPBL*. Se acepta que es una adherina que podría estimular la hidro-

lisis del ATP de las subunidades SMC. Esto facilitaría la apertura del anillo de cohesinas al ADN, y su ensamblaje a los cromosomas<sup>(16)</sup>. Así, las manifestaciones del síndrome podrían deberse a defectos de la cohesión por mal funcionamiento del anillo. Pero hay dudas sobre esta interpretación, porque la mayor parte de los pacientes tienen defectos leves en la cohesión de las cromátidas hermanas<sup>(17,18)</sup>. Recientemente, se ha demostrado la relación de *NIPBL* con los nucleosomas de la cromatina y su interacción con las histonas desacetilasas 1 y 3 (*HDAC1* y *HDAC3*). Los nucleosomas acetilados facilitarían la expansión de la cromatina y la expresión génica, mientras que los desacetilados tendrían el efecto contrario. El hallazgo de que *NIPBL* interviene en el reclutamiento de las desacetilasas *HDAC1* y *HDAC3*, sugiere que podría favorecer la compactación de la cromatina y la inhibición génica (Fig. 2B)<sup>(19)</sup>. Todo esto supone un nuevo enfoque de las bases moleculares del síndrome que podrían estar más relacionadas con la regulación de la expresión génica, que con la cohesión cromosómica. Sin embargo, ambos fenómenos podrían estar vinculados, ya que se ha comprobado que el complejo de cohesinas juega también un papel importante en la expresión de los genes<sup>(16)</sup>.

## MUTACIONES CONOCIDAS

De los tres genes causales del SCdL el más importante cuantitativamente es *NIPBL*. Este gen está localizado en la región 5p13-14 y presenta una gran heterogeneidad alélica. Se conocen 144 mutaciones diferentes que afectan aproximadamente al 45% de los pacientes conocidos<sup>(4,7,8,20,21)</sup>. De estas, el 34,5% cambian el marco de lectura (*frameshift*), el 23,6% cambian un aminoácido (*misense*), el 18,8% producen codones de *stop*, el 16% afectan a las secuencias de corte y empalme (*splice site*) y el 6,2% incluye al resto. La localización de estas mutaciones en la secuencia del gen muestra una distribución peculiar. Las mutaciones puntuales, de cambio de aminoácido, se concentran en el extremo carboxiterminal, en la llamada región *HEAT-repeat* (43,3%), mientras que las mutaciones más graves que producen truncamiento de la proteína son más frecuentes en la región N-terminal<sup>(22)</sup>. Sorprendentemente, el origen filogénico de ambas regiones es muy diferente; mientras que el extremo C-terminal es muy antiguo y está conservado desde los eucariotas inferiores, el amino es muy reciente y aparece con los vertebrados<sup>(22)</sup>. con frecuencia, es posible establecer relaciones genotipo-fenotipo. Los pacientes con mutaciones que producen el truncamiento de la proteína se relacionan con fenotipos graves, mientras que los pacientes con mutaciones puntuales que cambian un aminoácido o que generan problemas de *splicing* suelen dar lugar a fenotipos moderados o leves<sup>(4,20)</sup>.

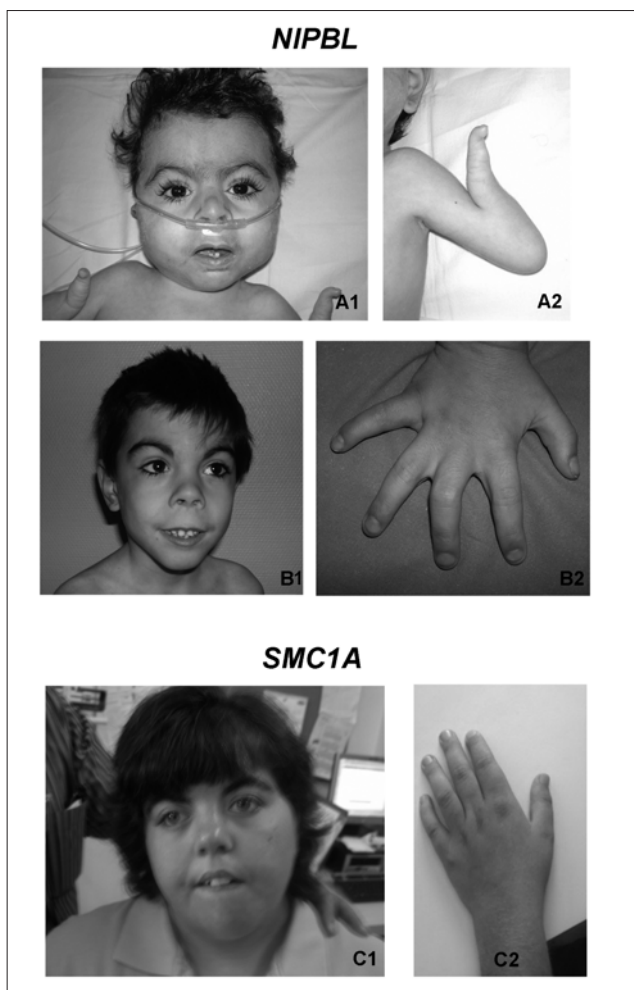
En la figura 3A se muestran las 12 mutaciones más frecuentes del gen *NIPBL*, todas ellas han sido encontradas



**TABLA 1.** Clasificación de las distintas formas del SCdL según la gravedad del cuadro clínico

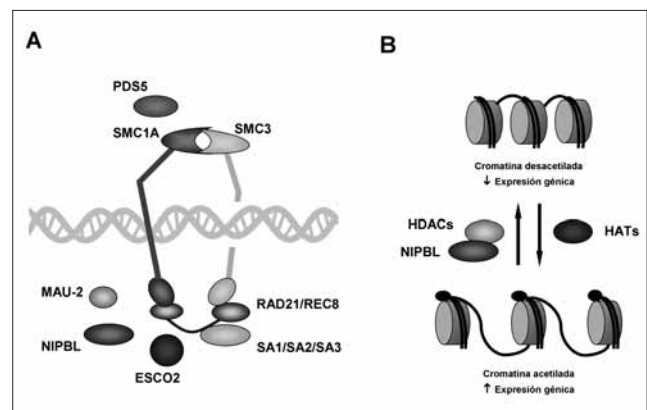
Parámetros	Clase I (leve)	Clase II (moderada)	Clase III (grave)
Reducción en las extremidades	No reducción	Alteraciones parciales, oligodactilia (> 2 dedos en cada mano)	Alteraciones graves ≤ 2 dedos en manos
Desarrollo y habilidades cognitivas	Retraso motor < 2 años Presentan capacidad de habla y comunicación	Retraso motor > 2 años, habla y comunicación limitada	Retraso motor profundo, pérdida significativa de la comunicación
Crecimiento*	> percentil 75	Entre el percentil 25-75	< percentil 25

\* Los percentiles de la talla, el peso y el perímetro cefálico están referidos a las curvas estándar específicas del SCdL. Modificada de Gillis et al, 2004<sup>(4)</sup>



**FIGURA 1.** Fotos de pacientes con SCdL. Los pacientes A y B, tienen mutaciones en el gen *NIPBL* y una clínica grave y moderada, respectivamente. El paciente C, presenta una mutación en el gen *SMC1A* y una clínica leve.

al menos en dos o más pacientes, siendo la más frecuente la c.2479\_2480delAG p.R827GfsX2 descrita en 4 pacientes no relacionados<sup>(4,17,20,21)</sup>. Curiosamente, el fenotipo de



**FIGURA 2.** A. Representación del anillo de cohesinas incluyendo al ADN. Se distinguen las proteínas estructurales: SMC1A y SMC3, kleisinas RAD21/REC8 y los antígenos estromales SA1, SA2 y SA3, y las proteínas reguladoras: NIPBL, MAU-2, PDS5, y ESCO2. B. Representación de la remodelación de la cromatina por acetilación/desacetilación de los nucleosomas (cilindros) mediada por las histonas acetiltransferasas (HAT) y las histonas desacetilasas (HDAC). Los nucleosomas acetilados (círculo negro) facilitan la expansión de la cromatina y la expresión génica. Los nucleosomas desacetilados favorecen la compactación de la cromatina y disminuyen la expresión génica. Los últimos hallazgos sugieren que NIPBL interviene en el reclutamiento de las desacetilasas HDAC1 y HDAC3, favoreciendo la compactación de la cromatina e inhibiendo la expresión génica.

los pacientes con la misma mutación no siempre es el mismo, encontrándose, a veces, grandes diferencias fenotípicas (Fig. 1). Todo ello ha sugerido la influencia de otros factores, genéticos o no genéticos, en la etiología del síndrome<sup>(4,17,20,21)</sup>.

El segundo gen causal más frecuente del SCdL es el *SMC1A* que está localizado en el cromosoma Xp11.2<sup>(9)</sup>. De éste se conocen 11 mutaciones diferentes (Fig. 3B) que afectan aproximadamente al 5% de los pacientes<sup>(9-11)</sup>. La herencia de este gen está ligada al cromosoma X y han sido descritos casos familiares con madres e hijos afectados<sup>(9)</sup>.

**TABLA 2.** Criterios diagnósticos para el síndrome de Cornelia de Lange (Modificada de Kline et al, 2007<sup>(12)</sup>)

Categoría	nº	Criterio principal	Con	Criterio secundario
Craneofacial		Sinofridia (cejas finas juntas, y arqueadas)	y ≥ 3 de	Pestañas largas. Nariz pequeña y narinas antevertidas. Filtro largo y prominente. Puente nasal ancho y deprimido. Mentón pequeño y cuadrado. Labios finos y comisuras hacia abajo. Paladar elevado. Diastema dentario
Crecimiento	≥ 2 de	Peso < del 5º percentil según la edad. Altura o talla < del 5º percentil según la edad. Perímetro cefálico por debajo < del 5º percentil según la edad		
Desarrollo	≥ 1 de	Retraso del desarrollo o mental Dificultades de aprendizaje		
Comportamiento	≥ 2 de	Déficit de atención ± hiperactividad. Comportamiento obsesivo-compulsivo. Ansiedad. Agresividad. Comportamiento autolesivo. Timidez extrema. Rasgos autistas		
Extremidades	o	Defectos de reducción con ausencia de antebrazos Manos y/o pies pequeños (por debajo del percentil 3) u oligodactilia	Sólo y ≥ 2 de	Clinodactilia 5º dedo. Línea palmar anormal. Extensión anormal de codo 1º metacarpiano corto/localización proximal de los pulgares. Deformidades en los dedos de los pies. Sindactilia entre el 2º y 3º dedo del pie. Escoliosis. <i>Pectus excavatum</i> . Displasia o dislocación de cadera
	o	Ninguna de las anteriores	y ≥ 3 de	
Neurosensorial/ piel	≥ 3 de	Ptois. Malformaciones en el conducto lacrimal o blefaritis. Miopía ≥ -6.00 D. Malformaciones oculares mayores o pigmentación peripapilar. Sordera o pérdida de audición. Epilepsia. Cutis marmorata. Hirsutismo generalizado. Mamas y/u ombligo pequeños		
Otros sistemas	≥ 3 de	Malrotación/malformación intestinal. Hernia diafragmática. Reflujo gastroesofágico. Fisura palatina. Cardiopatía congénita. Micropene. Hipospadias. Criptorquidia. Malformaciones del tracto renal o urinario		

En el año 2007 Deardorff et al., tras revisar una muestra de más de 100 pacientes *NIPBL* y *SMC1A* negativos localizó una mutación en un nuevo gen, el *SMC3* (Fig. 3A), pero la falta de nuevos casos sugiere una incidencia muy baja del mismo<sup>(10)</sup>.

Sorprende que todas las mutaciones encontradas en los genes *SMC1A* y *SMC3* sean mutaciones puntuales de cambio de aminoácido o pequeñas deleciones que no afectan al marco de lectura, ésto ha llevado a proponer la hipótesis de que las mutaciones más graves en estos genes podrían ser incompatibles con la vida<sup>(15)</sup>. No hay que olvidar que las proteínas *SMC1A* y *SMC3* son las subunidades que forman el núcleo

central del complejo de las cohesinas<sup>(15)</sup>. Quizás por ello, los pacientes con clínica grave solo tienen mutaciones en el gen *NIPBL*, mientras que los que tienen clínica moderada o leve pueden tener afectados cualquiera de los tres genes.

Son todavía muchos los pacientes (aproximadamente 50%) en los que no se ha encontrado mutación en ninguno de los genes conocidos, sospechándose la existencia de genes causales aún no identificados.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico definitivo del SCDL se realiza, mediante la búsqueda de mutaciones de los genes causales, lo que

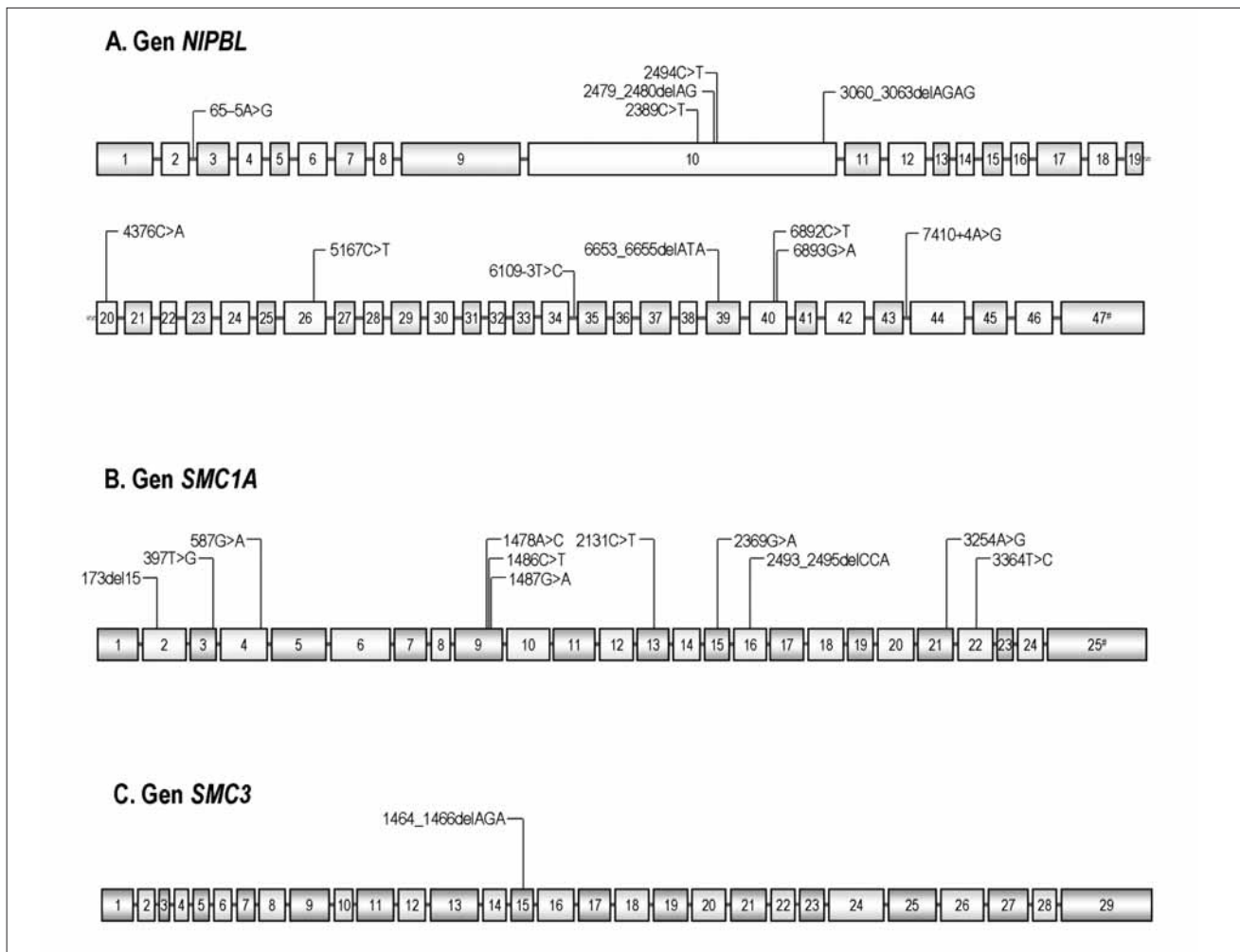


FIGURA 3. A. Esquema de la organización genómica del gen *NIPBL* con la localización de las 12 mutaciones más frecuentes halladas en dos o más pacientes. B. Esquema de la organización genómica del gen *SMC1A* con las 11 mutaciones identificadas hasta ahora. C. Esquema de la organización genómica del gen *SMC3* con la única mutación conocida.

tiene éxito en aproximadamente el 50% de los casos. En el resto, el diagnóstico es fundamentalmente clínico. Recientemente, Kline ha propuesto un sistema de diagnóstico basado en criterios clínicos mínimos (Tabla 2)<sup>(12)</sup>, según el cual un individuo se considera que padece el SCdL si tiene:

1. Sinofridia (criterio principal de la categoría craneofacial) más tres criterios secundarios de esta categoría y más los criterios necesarios (Tabla 2) de dos de las categorías de crecimiento, desarrollo o comportamiento.
2. Sinofridia (criterio principal de la categoría craneofacial), más tres criterios secundarios de esta categoría y más los criterios necesarios (indicados en Tabla 2) de tres de las otras seis categorías, teniendo en cuenta que una de ellas tiene que ser la categoría de crecimiento, desarrollo o comportamiento.

Para completar y precisar el diagnóstico, puede ser recomendable realizar un cariotipo que, generalmente, suele salir normal, y pruebas complementarias que exploren los distintos aparatos y sistemas afectados.

#### ASESORAMIENTO GENÉTICO

Aunque la herencia del SCdL es dominante, la mayoría de los casos son esporádicos (99%), debido a la baja probabilidad de reproducción de los individuos afectados. Los casos familiares de padres sanos parecen explicarse por la existencia de un mosaicismo germinal<sup>(4,6)</sup>. Puede ser recomendable el diagnóstico prenatal cuando exista algún hermano afectado con una mutación identificada.

#### SEGUIMIENTO

En la tabla 3 se incluye el protocolo de seguimiento de pacientes con SCdL, ordenado por sistemas.

**TABLA 3.** Seguimiento y manejo de niños con síndrome Cornelia de Lange\*

**1. Al diagnóstico y/o durante el primer año:**

Realizar los siguientes estudios complementarios y evaluaciones:

- Cariotipo (generalmente normal)
- Ecocardiograma
- Ecografía renal
- Evaluación oftalmológica (incluyendo refracción con ciclopléjicos)
- Evaluación de la audición (otoemisiones y/o potenciales evocados auditivos)
- Estudio radiológico con contraste del tracto digestivo superior (para descartar reflujo gastroesofágico –RGE- o malrotación intestinal). Estudiar el RGE con pHmetría y/o endoscopia. Tratar precozmente si se detectan. RGE: procinéticos o funduplicatura de Nissen)
- Evaluación psicomotora (repetirla cada 1-3 años)
- Iniciar y mantener intervención temprana tanto tiempo como fuese necesario
- Evaluación del crecimiento utilizando las graficas específicas de SCdL. Se ha sugerido que una dieta hipercalórica puede ser beneficiosa, aunque ello no garantiza la modificación del patrón de crecimiento individual de cada paciente
- Proporcionar a la familia información sobre las asociaciones de familias con SCdL o grupos de apoyo locales, autonómicos, nacionales o internacionales
- Procurar que la familia disponga de una tarjeta médica del paciente (medalla o similar) donde se indique la información relevante en caso de emergencia
- Confirmar el diagnóstico a través del estudio molecular de los genes asociados al síndrome, siempre que los padres lo deseen por futuros embarazos (diagnóstico prenatal). Realizar asesoramiento genético antes y después del estudio

**2. Infancia temprana (1-8 años):**

Realizar los siguientes estudios complementarios y evaluaciones:

- Consultas periódicas de seguimiento con el pediatra de cabecera
- Cumplir el calendario vacunal recomendado en su entorno
- En varones, reparación quirúrgica de la criptorquidia a los 18 meses (orquidopexia)
- Individualizar el seguimiento e intervención en el área psicomotora, la educación escolar y las terapias indicadas. Suelen ser muy beneficiosas la terapia física y ocupacional, así como la logopedia. En los casos más afectados es recomendable el empleo del lenguaje de signos para facilitar la comunicación oral con el paciente
- Seguir monitorizando el crecimiento utilizando las gráficas específicas
- Evaluación bucodental cada 6 meses (preferiblemente por profesional familiarizado con este tipo de pacientes)
- Evaluación oftalmológica (anual si fuese necesario por las anomalías detectadas)
- Evaluación de la audición cada 2-3 años
- Repetir la evaluación y estudios complementarios (incluyendo pHmetría y/o endoscopia) si se observan signos de empeoramiento del REG
- Acudir inmediatamente a urgencias ante la mínima sospecha de invaginación intestinal (vómitos biliosos, dolor abdominal intenso repentino o salida de bilis por el tubo de gastrostomía)
- Programar el seguimiento por los especialistas pediátricos que fueran necesarios
- Consultar con los especialistas médicos involucrados en caso de intervención quirúrgica, con el fin de minimizar al máximo los riesgos de la anestesia
- Aplicar también a esta edad los tres últimos apartados del periodo anterior

**3. Infancia tardía (8 años a pubertad):**

Realizar los siguientes estudios complementarios y evaluaciones:

- Consultas periódicas de seguimiento con el pediatra de cabecera
- Consultar con traumatólogo si hay contracturas, problemas de caderas, escoliosis o se usan aparatos ortopédicos
- Evaluación del comportamiento si fuera necesario, especialmente si existiera déficit de atención y/o hiperactividad o autoagresiones
- Aplicar también a esta edad todos los apartados del periodo anterior (excepto el primero)

**4. Adolescencia (pubertad a 20 años):**

Realizar los siguientes estudios complementarios y evaluaciones:

- Individualizar la escolarización y las terapias necesarias. Planear con tiempo la posible localización laboral tras la etapa escolar, incluyendo estudios de formación profesional o superiores, si aplicable
- Considerar examen pélvico en mujeres, incluyendo Papanicolau cada 3 años, dependiendo de la actividad sexual y a lo largo de la edad adulta. Hablar de una posible terapia hormonal con la familia y la paciente, en relación con la prevención de embarazos no deseados o con el manejo de la menstruación
- Asesoramiento genético reproductivo si fuese apropiado, en dependencia del nivel intelectual del paciente
- Aplicar también a esta edad todos los apartados del periodo anterior

(\*). Modificado de Kline, 2007.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ireland M. Cornelia de Lange syndrome. En: Cassidy SB and Allanson JE Eds. Management of genetic syndromes. New York. Wiley-Liss Inc. 2001, p. 85-102.
2. Ireland M, Donnai D, Burn J. Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet* 1993; 47: 959-64.
3. de Lange C. Sur un type nouveau de dégénération (typus Ams-telodamensis). *Arch Méd Enfants* 1933; 36: 713-9.
4. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Ma-riani A et al. NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 610-23.
5. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E et al. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 51-9.
6. Russell KL, Ming JE, Patel K, Jukofsky L, Magnusson M, Krantz ID. Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences. *Am J Med Genet* 2001; 104: 267-76.
7. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet* 2004; 36: 631-5.
8. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 636-41.
9. Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S et al. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet* 2006; 38: 528-30.
10. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pié J et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of Cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 485-94.
11. Borck G, Zarhrate M, Bonnefont JP, Munnich A, Cormier-Daire V, Colleaux L. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to SMC1L1 mutations. *Hum Mutat* 2007; 28: 205-6.
12. Kline AD, Krantz ID, Sommer A, Kliewer M, Jackson LG, FitzPatrick DR et al. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 1287-96.
13. Jackson L, Kline AD, Barr MA, Koch S. de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 1993; 47: 940-6.
14. Hirano T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 311-22.
15. Liu J and Krantz ID. Cohesin and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9: 303-20.
16. Dorsett D. Roles of the sister chromatid cohesion apparatus in gene expression, development, and human syndromes. *Chromosoma* 2007; 116: 1-13.
17. Kaur M, DeScipio C, McCallum J, Yaeger D, Devoto M, Jackson LG et al. Precocious sister chromatid separation (PSCS) in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 138: 27-31.
18. Revenkova E, Focarelli ML, Susani L, Paulis M, Bassi MT, Mannini L et al. Cornelia De Lange Syndrome Mutations in SMC1A OR SMC3 Affect Binding to DNA. *Hum Mol Genet* 2008. doi:10.1093/hmg/ddn369.
19. Jahnke P, Xu W, Wulling M, Albrecht M, Gabriel H, Gillesen-Kaesbach G et al. The Cohesin loading factor NIPBL recruits histone deacetylases to mediate local chromatin modifications. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: 6450-8.
20. Selicorni A, Russo S, Gervasini C, Castronovo P, Milani D, Cavalleri F et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin Genet* 2007; 72: 98-108.
21. Bhuiyan ZA, Klein M, Hammond P, van Haeringen A, Mannens MM, Van Berckelaer-Onnes I et al. Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia de Lange syndrome: the Dutch experience. *J Med Genet* 2006; 43: 568-75.
22. Strachan T. Cornelia de Lange Syndrome and the link between chromosomal function, DNA repair and developmental gene regulation. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 258-64.

### WEBS de interés:

- Asociación Española de S. Cornelia de Lange: <http://groups.msn.com/corneliadelange>
- Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. (USA): <http://cdlsoutreach.org/index.html>
- Cornelia de Lange Syndrome Foundation, Inc. (UK): <http://www.barkers.co.uk/CDLS/default.html>



**Prof. Dr. José Mataix**

Desde la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría, es preciso que este hecho triste para los amigos y negativo para la ciencia de la nutrición, merezca un momento de reflexión, de reflexión en voz alta.

El Profesor Mataix era Doctor en Farmacia y Veterinaria, y obtuvo muy joven la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada en donde ha desarrollado una labor docente e investigadora ejemplar hasta su muerte a los 67 años de edad. En estos momentos era director de la Escuela de Nutrición, que lleva su nombre, y en donde había recibido un merecido y emocionado homenaje de la Universidad de Granada el pasado 15 de abril de 2008.

Pepe Mataix tuvo tres formas de entender la nutrición humana:

La científica a la que se dedicó en cuerpo y alma, y de ello dan fe las más de 300 publicaciones en las mejores revistas y editoriales. El reconocimiento a tal dedicación científica ya le vino en vida en forma de sus sucesivas elecciones como miembro de importantes sociedades de nutrición nacionales e internacionales, y de cómo del hecho de ser consejero de diversos estamentos sanitarios. Para nosotros pediatras dedicados a la nutrición la figura de Emmanuel Leberthal ha sido siempre un claro referente, pues bien hace ya muchos años fue él quien mencionó a un cierto Dr. J. Mataix quizás desconocido para nosotros como uno de los valores en alza. El devenir no ha hecho sino darle la razón.

Su segunda manera de entender la ciencia de la nutrición fue mucho más modesta, pero con unas contrapartidas educacionales muy importantes. Nos referimos a su ac-

tividad como conferenciante entre colectivos sanitarios que tienen repercusión sobre la alimentación de la población. Su probado nivel de conocimientos, su objetividad a la hora de valorar las acciones positivas y negativas de los alimentos, así como su visión siempre independiente, ha hecho que su labor educativa haya tenido una repercusión positiva no solo en España, sino también en Latinoamérica, donde tan considerado ha estado siempre.

Por último su tercera vía de promover una buena nutrición no deja de ser curiosa, y nos estamos refiriendo a su afán educativo de los cocineros de los grandes o pequeños chefs. No es una tarea fácil, (exquisitos sabores y principios inmediatos equilibrados...), pero a pesar de ello, si que consiguió avances importantes como así se lo ha reconocido públicamente este creciente sector de nuestra alimentación cotidiana.

Por último, debemos aludir a su condición personal. A su agudeza, a su saber estar, a su saber afrontar las dificultades y a su desprendimiento. Su participación en SEINAP directa e indirecta, su cesión altruista de la versión informática de la Tabla de Composición de los Alimentos es una prueba que personalmente hemos tenido y en claro contraste con otras actitudes más restrictivas y referidas a otros documentos al uso menos completos.

Es en cierto modo injusto que estas actividades, junto con la dedicación tan afectiva y cuidadosa hacia su familia, se hayan truncado de modo prematuro. Es cierto que los vacíos de cualquier índole tienden a rellenarse, pero en esta ocasión va a costar mucho, especialmente para aquellos que hemos convivido con él.

Profes. M. Moya y M. Bueno

## FEBRERO/MARZO 2009

**1-28 de febrero 2009**

MP3/Audio CD - Primary Care Review in Adults, Women and Pediatric Medicine  
*Sarasota, FL, United States*

**2-4 de febrero 2009**

International Conference on High Risk Pregnancy; Modern trends in Diagnosis and Management  
*Riyadh, Saudi Arabia*

**5-8 de febrero 2009**

SNM Mid-Winter Educational Symposium  
*Clearwater, FL, United States*

**5 de febrero 2009**

Pediatric Head and Neck Trauma  
*Atlanta, GA, United States*

**5-6 de febrero 2009**

Practical Emergency Airway Management  
*Baltimore, MD, United States*

**7-13 de febrero 2009**

Pediatric Potpourri®: State of the Art 2009  
*Maui, HI, United States*

**7-13 de febrero 2009**

Pediatrics Potpourri: State of the Art 2009  
*Maui, HI, United States*

**12-13 de febrero 2009**

Komplikationen in der Kindertraumatologie I  
*Bonn, Germany*

**13 de febrero 2009**

Practical Pediatrics: 2009 Update  
*Omaha, NE, United States*

**13-16 de febrero 2009**

The 19th Conference of the APASL  
*Hong Kong, China*

**15-22 de febrero 2009**

Adult & Pediatric Allergy, Clinical Immunology & Pulmonary Disease: What Every Primary Care Physician Needs to Know  
*Miami, FL, United States*

**17-18 de febrero 2009**

Pediatric Infectious Diseases Seminar  
*Riyadh, Saudi Arabia*

**18-19 de febrero 2009**

The 7th International Congress of the Egyptian Society of Pediatric Allergy and Immunology (ESPAI 2009)  
*Cairo, Egypt*

**20-22 de febrero 2009**

4th International Paediatric Anaesthesia Course  
*Chennai, India*

**20-22 de febrero 2009**

The Difficult Airway Course: Emergency  
*Huntington Beach, CA, United States*

**22-27 de febrero 2009**

2nd Wanaka Medical Conference Road Trip  
*Niseko, Japan*

**24 de febrero 2009**

Pediatric Advance Life Support Provider & Renewal Course  
*Williamsport, PA, United States*

**25-28 de febrero 2009**

23rd Scientific Congress of the Egyptian Society for Neonatal & Preterm Care (ESNPC)  
*Port Ghaleb, Egypt*

**28 de febrero al 14 de marzo 2009**

Hormones in Cerebral Chemistry  
*Hanoi, Viet Nam*

**1-31 de marzo 2009**

DVD - Radiology for the Non-Radiologist: An Adult and Pediatric Update  
*Sarasota, FL, United States*

**1-31 de marzo 2009**

MP3/Audio CD - Emergency Medicine: Trauma and Challenges in Adult and Pediatric Management  
*Sarasota, FL, United States*

**5-6 de marzo 2009**

Practical Emergency Airway Management  
*Baltimore, MD, United States*

- 6-9 de marzo 2009**  
1st UAE International Meeting on Neurogenic Bladder in Children and Adolescents  
*Abu Dhabi, United Arab Emirates*
- 6-7 de marzo 2009**  
Komplikationen in der Kindertraumatologie II - Untere Extremität  
*Bad Boll, Germany*
- 7-8 de marzo 2009**  
1st UAE International Meeting on the Neurogenic Bladder & 1st UAE - ICCS Basic Course on Continence in Children & Adolescents  
*Abu Dhabi, United Arab Emirates*
- 9-11 de marzo 2009**  
6th Annual ExtraCorporeal Membrane Oxygenation Course  
*Jeddah, Saudi Arabia*
- 9-13 de marzo 2009**  
Pediatric Emergency Medicine: A Review and Update  
*Sarasota, FL, United States*
- 12-14 de marzo 2009**  
Pädiatrietage: Kinderheilkunde zwischen ambulanter und stationärer Versorgung  
*Jena, Germany*
- 15-19 de marzo 2009**  
4<sup>th</sup> Fred J. Epstein International Symposium on New Horizons in Pediatric Neurology, Neurosurgery and Neurofibromatosis  
*Eilat, Israel*
- 16-18 de marzo 2009**  
Emergency Medicine 2009  
*London, England, United Kingdom*
- 16-19 de marzo 2009**  
Neonatal Ultrasound Course. Why, how and when an ultrasound image?  
*Florence, Italy*
- 17-19 de marzo 2009**  
The 7th Annual Scientific Conference of The Saudi Thoracic Society  
*Riyadh, Saudi Arabia*
- 17-21 de marzo 2009**  
24th Annual EAU Congress  
*Stockholm, Sweden*
- 18-20 de marzo 2009**  
International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR 2009)  
*Bangkok, Thailand*
- 18-19 de marzo 2009**  
Therapies for Generalized Anxiety Disorder  
*Herzliya, Israel*
- 18-21 de marzo 2009**  
9th Annual Meeting of the Canadian Spine Society  
*Gatineau, QC, Canada*
- 19-23 de marzo 2009**  
Pediatric Emergency Medicine: A Review and Update  
*Sarasota, FL, United States*
- 19-22 de marzo 2009**  
Spring Training for Primary Care Providers  
*Scottsdale, AZ, United States*
- 21-28 de marzo 2009**  
Pediatric Review  
*Honolulu, HI, United States*
- 24-27 de marzo 2009**  
13th Pan Arab Conference on Diabetes PACD13  
*Cairo, Egypt*
- 24-24 de marzo 2009**  
Pediatric Advance Life Support Provider & Renewal Course  
*Williamsport, PA, United States*
- 26-29 de marzo 2009**  
76. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Sprach- und Stimmheilkunde e.V. (DGSS)  
*Nordrhein-Westfalen, Germany*
- 26-28 de marzo 2009**  
International Hands-On Course in Fetal and Neonatal Endoscopic Surgery  
*Braga, Portugal*
- 27-31 de marzo 2009**  
Marseille Neurosurgery Joint Meeting 2009 (EANS-SFNC)  
*Marseilles, France*
- 27-28 de marzo 2009**  
2009 Lifelong Learning Institute: Clinical Practice Update and Maintenance of Certification Module 5  
*San Diego, CA, United States*
- 28 de marzo al 4 de abril 2009**  
Seminar on Legal-Medical Issues  
*Miami, FL, United States*
- 31 de marzo al 3 de abril 2009**  
6th Conference on High Frequency Ventilation of Infants, Children and Adults  
*Snowbird, UT, United States*
- 31 de marzo al 2 de abril 2009**  
9th London International Eating Disorders Conference  
*London, England, United Kingdom*

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes:

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

### PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

### REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general / especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

### CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y / o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

### ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. *Introducción*, especificando los objetivos del trabajo.
2. *Métodos*, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. *Resultados*, exponiéndolos concisamente
4. *Discusión y conclusiones*.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave,

también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (Enero).

**Dibujos o gráficos:** se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

**Tablas:** se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en números arábigos y con sus correspondientes títulos.

**Fotografías:** serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

**Bibliografía:** se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguiente normas:

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

*Ejemplo:* Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Gent 1973; 3: 450 - 60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

*Ejemplo:* Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw - Hill Book Inc.; 1972. p. 545 - 616.

**Extensión de los trabajos:** no será superior a 10 folios. Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

#### **NOVEDADES DIAGNÓSTICAS / TERAPÉUTICAS**

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

#### **COMUNICACIONES BREVES**

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

#### **CRÍTICA DE LIBROS**

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

#### **OTRAS SECCIONES**

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

#### **RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA**

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado “métodos” de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética e Investigación del centro en el que se ha realizado.

Los manuscritos se remitirán por correo electrónico a la Srta. Carmen Rodríguez ([carmen.rodriguez@ergon.es](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)), o en papel, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

**Dr. Arturo Muñoz**  
Revista Española de Pediatría  
Ergon, S.A. Arboleda, 1  
28221 Majadahonda, Madrid  
e-mail: [amvillatv@yahoo.es](mailto:amvillatv@yahoo.es)