

## Genética en las enfermedades neurológicas infantiles

Desiré González Barrios, Lucía Martín Viota  
Neuropediatría. Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

*“Los importantes progresos en genética molecular han mejorado de forma significativa la nosología de muchas enfermedades neurológicas y han permitido establecer diagnósticos firmes en muchos casos”.*

*JD Aicardi,  
Congreso Español de Neurología Pediátrica,  
Santiago de Compostela, 1998*

En pediatría, como en otras especialidades, estamos asistiendo a una revolución en el campo de la genética debido al gran desarrollo de la genética o biología molecular, que ha permitido el conocimiento de los fundamentos moleculares de un número cada vez mayor de enfermedades. Es sabido que en neuropediatría, donde hasta un 50-70% de los pacientes no tienen un diagnóstico genético, supone un verdadero reto la búsqueda de nuevos signos clínicos que aporten una pista en este laberinto diagnóstico, que en muchas ocasiones puede conllevar años de seguimiento<sup>1</sup>.

La investigación genética aplicada a la medicina se inicia en la década de los sesenta, cuando fue posible identificar mediante el microscopio óptico la estructura grosera de cada cromosoma. Ello permitía detectar no sólo variaciones en el número de los cromosomas (trisomías, monosomías, etc.), sino también variaciones estructurales de gran tamaño (deleciones, duplicaciones, traslocaciones, etc.), que pueden estar relacionadas con alguna enfermedad identificada clínicamente, como por ejemplo, el síndrome X frágil<sup>2</sup>.

Posteriormente la genética molecular ha permitido, a partir de la secuencia de ADN, el estudio de la estructura y la función de los genes. Entre ellas destacamos la hibridación genómica comparativa en microarrays (aCGH), que permite la detección de variaciones en el número de copias del DNA a través del genoma. Esta herramienta es de especial utilidad en los trastornos del neurodesarrollo (TND), donde tiene una rentabilidad que oscila entre un 5-7%, aumentando hasta un 15% si existen dismorfias asociadas. Estas cifras son muy su-

periores al resto de pruebas complementarias realizadas de forma clásica en los TND, como estudios metabólicos o neuroimagen<sup>3,4</sup>.

En la actualidad, la secuenciación del exoma completo (WES) representa el estudio de primera elección para diagnosticar molecularmente enfermedades genéticas con elevada heterogeneidad genética, o que se solapan fenotípicamente con otras enfermedades y por ello requieren analizar multitud de genes. Mediante WES se identifican miles de variantes, esto requiere implementar técnicas de filtrado y priorización, empleando paneles virtuales de genes (WES subpanelado), o mediante el uso de términos de ontología de fenotipo (HPO), que permiten filtrar las variantes a partir de asociaciones fenotipo-gen. La terminología HPO proporciona un vocabulario estandarizado de las diferentes alteraciones fenotípicas que nos podemos encontrar<sup>5</sup>. No es infrecuente encontrar resultados de variantes de significado incierto o probablemente patogénicas, en los que la coordinación entre profesionales se hace imprescindible. Los pacientes en los que no se ha llegado a un diagnóstico genético en primera instancia, es posible que sea preciso revalorar el estudio, reorientando los signos guía, pues en algunos casos pueden ser la clave para llegar al diagnóstico. Se estima que la rentabilidad diagnóstica de un exoma es de aproximadamente 30-40 %<sup>6</sup>.

Otros estudios como el exoma trío, en el que se estudian y se comparan el resultado del paciente y sus padres, pueden ser de utilidad en pacientes concretos. Por último, el estudio del genoma completo (WGS) de momento se reduce a estudios de investigación, por su

elevado coste y complejidad con utilidad clínica limitada<sup>7</sup>.

Estos avances han supuesto un continuo cambio en nuestros protocolos y quehacer diario, permitiéndonos priorizar el estudio genético frente a otras pruebas más invasivas y menos específicas, como el electromiograma o la biopsia muscular. Sin embargo, no debemos caer en el error de solicitar estudios genéticos sin un adecuado enfoque clínico, siendo la anamnesis y la exploración física detallada una herramienta fundamental, así como la colaboración con la Unidad de genética, para analizar la concordancia de los resultados y su correcta interpretación clínica<sup>8</sup>.

Con todo esto, podemos llegar al diagnóstico de algunos pacientes complejos, con repercusión en su evolución y pronóstico. Si conocemos el mecanismo molecular de la enfermedad, podremos dirigir el tratamiento con mayor precisión, encaminándonos en un futuro muy próximo hacia una medicina personalizada. La reciente aprobación de terapia génica o nucleótidos antisentido para algunas enfermedades, como la atrofia muscular espinal o la distrofia muscular de Duchenne, es un ejemplo de ello<sup>9-11</sup>.

Aún así, existen muchas enfermedades neurológicas sin tratamiento específico conocido en las que llegar al diagnóstico genético, además de aportarnos información sobre el pronóstico del paciente, nos permite realizar asesoramiento genético, reduciendo significativamente la incertidumbre y ansiedad de la familia, pudiendo contactar con las asociaciones que procedan. Cada vez son más los grupos familiares o asociaciones que trabajan con empresas de biotecnología, en busca de futuros ensayos clínicos que puedan encontrar una posible cura para las enfermedades de sus hijos<sup>12</sup>.

En los últimos años en neuropediatría, hemos dejado de sólo transmitir el mal pronóstico de ciertas enfermedades a las familias, pasando a discutir y buscar las mejores alternativas terapéuticas para cada enfermedad, cambiando su historia natural y mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes<sup>9</sup>.

## Bibliografía

1. Nolan D, Carlson M. Whole Exome Whole Exome Sequencing in Pediatric Neurology Patients: Clinical Implications and Estimated Cost Analysis. *J Child Neurol* 2016; 16:1-8.
2. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21:231-44.
3. Battaglia A et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features, *EJPN* 2013; 17 (6):589-99.
4. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children 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* 2011; 77 (17):1629-35.
5. Köhler S, Carmody L, Vasilevsky N, Jacobsen JOB, Danis D, Gouridine JP, et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources. *Nucleic Acids Res* 2019; 47(D1):1018-27.
6. Yang Tan T, James Dillon O, Stark, Z. Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatr* 2017; 171(9):855-862.
7. Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC et al. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. *Genet Med* 2018; 20 (10):1122-1130.
8. Aicardi J. La contribución de la genética molecular a la nosología y el diagnóstico de las enfermedades neurológicas en la infancia. *Rev Neurol* 1999; 28:1-4.
9. De los Reyes E. Precision Medicine in the 21st Century: The Personalized Approach to Rare Neurologic Disease. *Semin Pediatr Neurol* 2021; 37:100883.
10. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *EJPN* 2020; 28: 38-43.
11. Elangkovan N, Dickson G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromusc Dis* 2021(8):303-316.
12. Wynn J, Ottman R, Duong J et al. Diagnostic exome sequencing in children: A survey of parental understanding, experience and psychological impact. *Clin Genet* 2018; 93(5):1039-1048.