

# ENFERMEDADES NEUROGENÉTICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

DRA. FANNY CORTÉS M.  
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
fcortes@clinicalascondes.cl

DRA. KARIN KLEINSTEUBER S.  
DRA. ISABEL LÓPEZ S.  
UNIDAD DE NEUROLOGÍA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES.  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.

## RESUMEN

Los avances en el conocimiento de la genética, han modificado en forma determinante la práctica de la Neurología clínica, aportando a una explosiva expansión del área de las enfermedades Neurogenéticas. El advenimiento de nuevas técnicas de genética molecular, las investigaciones en el genoma humano y la descripción de nuevas formas de herencia, han contribuido a la comprensión de la fisiopatología de estas condiciones y han abierto nuevas perspectivas para su tratamiento. En este artículo se describen los mecanismos clásicos y "no tradicionales" de herencia de las enfermedades neurogenéticas, se destaca los elementos clínicos que orientan a su diagnóstico y se revisa las enfermedades de diagnóstico más frecuente: su presentación clínica, las correlaciones genotipo/fenotipo, los estudios recomendados para su diagnóstico y consejo genético.

## SUMMARY

The great advances in genetic research reached during last years, have deeply modified the routine clinical practice in Neurology, with a specific impact in the expanding field of neurogenetic disorders. New technologies in molecular genetics, the research in the human genome and the description of new forms of inheritance have contributed to the understanding of the physiopathology of these conditions and have also open new perspectives to their treatment. In this

report we describe classic and "non traditional" mechanisms of inheritance of neurogenetic disorders, highlighting the key clinical features to suspect their diagnosis. The most frequent neurogenetic disorders are reviewed, specially regarding their clinical presentation, genotype/phenotype correlation, recommended methodology used for the diagnosis and genetic counseling.

Key words: Neurogenetics; genetics; genomics; children; human genome; genetic disease; genetic counseling; development; molecular medicine; neuroscience, inheritance mechanisms.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas han adquirido un rol preponderante en la morbimortalidad humana, especialmente durante los primeros años de la vida. En la actualidad en Chile, con una tasa de mortalidad infantil de 7,9 por mil, las malformaciones congénitas ocupan el segundo lugar entre sus causas después de la prematuridad (1). Por otra parte el impacto de las enfermedades genéticas se mantiene a lo largo de toda la vida y se acepta además que la gran mayoría de las enfermedades crónicas del adulto tienen una base genética.

Las enfermedades genéticas pueden afectar cualquier órgano o sistema y dentro de estos, el sistema nervioso central (SNC) es el más frecuentemente comprometido. Por esta razón se considera que la neu-

rogenética ha sido una de las grandes beneficiadas por el proyecto del genoma humano (2).

En un sentido amplio, las enfermedades neurogenéticas se definen como afecciones neurológicas en cuya etiología contribuyen significativamente los factores genéticos. Aunque conocemos desde antiguo condiciones, como el síndrome de Down entre otras, de claro origen genético y con marcado compromiso neurológico, el aporte que ha hecho la genética en las últimas décadas a la comprensión de nuevos modos de herencia, los mecanismos fisiopatológicos y en algunos casos también al tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes es enorme. Hoy en día el conocimiento y comprensión de estos nuevos conceptos es herramienta esencial para la buena práctica clínica en Neurología Pediátrica.

Cada de una de las afecciones neurogenéticas reconocidas hasta ahora tiene una baja prevalencia individual sin embargo, como grupo de enfermedades no son infrecuentes. Se estima que 10% de los pacientes con afecciones neurológicas tienen enfermedades producidas por mutaciones de un solo gen. El hito clásico del inicio de la era de la neurogenética fue el descubrimiento del locus de la enfermedad de Huntington en 1983 (3). El objetivo último de la neurogenética es lograr el tratamiento y la prevención de las enfermedades neurológicas. El enfrentamiento de un paciente con una enfermedad neurogenética es un proceso complejo que desafía los conocimientos médicos, la perspicacia diagnóstica y la habilidad como consejero. Como se trata de enfermedades poco frecuentes y muchas veces de presentación polimórfica, incluso dentro de una misma familia, en el proceso de enfrentamiento es importante buscar claves que sugieran una enfermedad genética y para esto es necesaria una muy buena historia clínica personal, incluyendo la historia perinatal, y familiar. Sin embargo, no se debe olvidar que un número importante de estas afecciones son producto de nuevas mutaciones, sin antecedentes familiares positivos y también que existen afecciones de presentación esporádica en una familia. Por otra parte en la medida que se avanza en el conocimiento del genoma humano y en los aspectos biotecnológicos, cada día es posible contar con metodologías de estudio genético-moleculares que permiten establecer el diagnóstico de certeza en un mayor número de enfermedades (4). En la actualidad se reconocen más de 16.000 afecciones monogénicas, pero sólo en alrededor de 3.000 ha sido posible determinar los genes involucrados, en un número aún menor ha sido posible establecer las mutaciones génicas responsables de la afección y en un número aún mucho menor están disponibles las pruebas diagnósticas específicas (5).

Desde el punto de vista del diagnóstico clínico existen algunas claves que siempre deben ser evaluadas y que sugieren una enfermedad neurogenética. Entre estas las más importantes a destacar son: historia familiar positiva, similitud con una afección genética conocida, curso clínico crónico y progresivo, historia de consanguinidad, aumento de la frecuencia de la afección en un grupo étnico específico. También existe lo que se ha llamado reservorios de enfermedades neurogenéticas, que son grupos de afecciones entre las que es posible encontrar con mayor frecuencia una afección neurogenética como patología de base. Entre

estas destacan: la parálisis cerebral, el retraso mental, la epilepsia, movimientos anormales, ataxias, demencias, leucodistrofias atípicas y el espectro autista. Como ejemplos se pueden señalar parálisis cerebral atáxica en Ataxia telangiectasia, retraso mental como manifestación de una enfermedad metabólica, movimientos anormales en Corea de Huntington o síndrome de X-frágil en espectro autista. Algunos elementos del examen clínico que son frecuentes en pacientes con enfermedades neurogenéticas son: microcefalia, anomalías estructurales del SNC, retraso mental de cualquier grado, síndromes convulsivos, hipotonía, y cambios pigmentarios de la piel. Se estima que ante el hallazgo de dos o más de estas características fenotípicas se debe buscar una afección neurogenética (6).

Lamentablemente son aún muy pocas las afecciones neurogenéticas que tienen un tratamiento específico y las terapias génicas son una posibilidad real sólo en un futuro mediato para un número reducido de ellas. Por estas razones la prevención primaria a través de una asesoría genética adecuada sigue siendo primordial y para ello es fundamental contar con un diagnóstico etiológico certero (4).

#### TIPOS DE AFECCIONES GENÉTICAS Y MECANISMOS DE HERENCIA

Se estima que cada ser humano tiene alrededor de 30.000-40.000 genes. Las alteraciones de estos genes o de sus interacciones, son responsables de las enfermedades genéticas. Estas afecciones se pueden clasificar en diferentes grupos de acuerdo a su etiología y al tipo de herencia (Tabla 1) (7).

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES GENÉTICAS SEGÚN SUS MECANISMOS DE HERENCIA (7)**

ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS	ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Herencia mendeliana</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autosómicas               <ul style="list-style-type: none"> <li>· Recesiva</li> <li>· Dominante</li> </ul> </li> <li>- Ligadas al cromosoma X               <ul style="list-style-type: none"> <li>· Recesiva</li> <li>· Dominante</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Herencia no tradicional</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Impronta genómica y Disomía uniparental</li> <li>- Herencia mitocondrial</li> <li>- Secuencia inestable de tripletes repetidos</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anomalías numéricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aneuploidias (de un par)</li> <li>- Poliploidias (de un set)</li> </ul> </li> <li>• <b>Anomalías estructurales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duplicaciones</li> <li>- Deleciones</li> <li>- Inversiones</li> <li>- Translocaciones</li> </ul> </li> </ul>
	ENFERMEDADES POLIGÉNICAS
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Multifactoriales</b></li> <li>• <b>Síndrome de genes contiguos</b></li> </ul>

• **Afecciones monogénicas:** Se producen, como su nombre lo indica, por la alteración de un gen. Se conocen también como afecciones mendelianas, pues cumplen con los patrones clásicos de herencia. Pueden ser autosómicas o ligadas al cromosoma X y dominantes o recesivas, según se requiera que esté afectado uno o los dos genes alelos homólogos para que la afección se manifieste. En general las afecciones dominantes comprometen genes que codifican proteínas estructurales y por lo tanto producen síndromes de múltiples malformaciones congénitas y las recesivas comprometen genes que codifican enzimas y por lo tanto son responsables de la mayoría de los errores congénitos del metabolismo. No son detectables con los estudios citogenéticos tradicionales y para su estudio se requieren análisis de biología molecular. Un ejemplo de enfermedad neurogenética de origen monogénico es el **Síndrome de Rett**.

El Síndrome de Rett clásico es una enfermedad neurológica progresiva que se produce en mujeres que son normales al nacer y que tienen un desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6-18 meses de vida. Luego tienen un periodo de detención del desarrollo seguido de una rápida regresión del lenguaje y de las habilidades motoras. Las características clásicas de esta afección son: la pérdida del uso propulsivo de las manos y su reemplazo por movimientos repetitivos y estereotipados; otras características frecuentes son los episodios de llanto agudo e incontrolable, bruxismo, episodios de apnea/polipnea, apraxia y ataxia de la marcha, temblores y microcefalia adquirida. Después de este periodo de deterioro rápido, la enfermedad se vuelve relativamente estable, pero con frecuencia aparecen distonías y más tarde deformaciones de manos y pies. Alrededor del 50% presenta convulsiones, generalmente tónico-clónicas generalizadas y parciales complejas que habitualmente aparecen en el periodo en que la enfermedad se estabiliza; el EEG es siempre anormal después de los dos años de vida. Aunque la sobrevida global es menor, cerca de un 50% de las pacientes llega hasta los 30 años. La incidencia de muerte súbita de causa inexplicable es significativamente mayor que en los controles de edad similar. Existen variantes atípicas de Rett que incluyen formas frustras, formas con lenguaje conservado y el llamado síndrome de Rett congénito. Su diagnóstico es complejo y se ha descrito en pacientes con autismo, trastornos leves del desarrollo, retraso mental con espasticidad o temblor y en pacientes con fenotipo sugerente de síndrome de Angelman (8). Aunque inicialmente se pensó que este síndrome afectaba exclusivamente a mujeres, se ha reportado algunos casos en varones, que se han presentado como formas clásicas (pacientes con síndrome de Klinefelter o mosaicismo somático), como retardo mental de grados diversos o como una encefalopatía neonatal progresiva (9).

Se hereda en forma dominante ligada al X. Aproximadamente el 99,5% de los casos son únicos en la familia y son producto de una mutación de novo o bien heredada de uno de los padres que tenga una mutación somática o germinal. Una madre portadora puede ser asintomática o sólo levemente afectada debido a una inactivación favorable del cromosoma X; en este caso el riesgo de recurrencia es de 50%. El diagnóstico se basa en las características fenotípicas y es confirmado

por el estudio molecular del gen MECP2, que se ubica en Xq28 y que es el responsable de la afección. Hasta el momento se ha descrito más de 200 mutaciones patogénicas de este gen que, a través de estudios moleculares han sido identificadas en 80% de las pacientes con el cuadro clásico (7).

El gen MECP2 codifica la proteína MECP2 que es una proteína nuclear de amplia expresión cuya función sería la de un represor transcripcional global. Por lo tanto las mutaciones de MECP2 serían responsables de interrupciones de la expresión génica durante el desarrollo. Llama la atención que un gen de expresión tan ubicua pueda producir un fenotipo en que el compromiso neurológico sea tan predominante. Es posible que el tejido cerebral sea más vulnerable a las alteraciones de la función de MeCP2 o que haya diferencias tejido-específicas en los niveles de expresión de MeCP2 (10).

• **Afecciones cromosómicas:** Las alteraciones cromosómicas pueden ser *numéricas* o *estructurales*. Las numéricas pueden ser de un par (aneuploidías) o de un set completo de cromosomas (poliploidías). Las alteraciones cromosómicas estructurales se producen cuando un segmento cromosómico se pierde, se duplica o se une a otro cromosoma. En general producen síndromes de múltiples malformaciones congénitas, son detectables con los estudios citogenéticos tradicionales y habitualmente no son heredadas al menos que uno de los progenitores sea portador de una alteración cromosómica balanceada. En este caso el riesgo de recurrencia depende de los cromosomas involucrados, del porcentaje de células afectadas y del sexo del progenitor afectado. El ejemplo clásico de las afecciones cromosómicas es el **Síndrome de Down**.

El Síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y es producida por una trisomía del cromosoma 21, específicamente por la duplicación (trisomía) de 21q22, que es el segmento crítico para esta afección y por lo tanto el responsable de las características fenotípicas. Aproximadamente un 95% de los casos se producen por una no disyunción y corresponden a la clásica trisomía 21 libre; el 5% restante corresponde a trisomías 21 por translocación, de las cuales la más frecuente es 14;21. Los mosaicos son poco frecuentes y se producen por una no disyunción postcigótica (mitótica) de un cigoto normal o por la pérdida post-cigótica de un cromosoma 21 de un cigoto trisómico (11).

En la trisomía 21 la edad materna es el factor de riesgo más importante para la no disyunción. El riesgo de recurrencia para padres de niños con trisomía 21 libre depende del riesgo determinado por la edad materna al que se suma empíricamente un 1%. Los padres de niños con trisomía 21 por translocaciones de novo (no heredadas), no tienen un riesgo significativamente aumentado de recurrencia; mientras que si el padre es portador de una translocación balanceada tiene un riesgo de recurrencia de 3-5% y si la madre es portadora de la misma translocación, el riesgo de recurrencia aumenta a 10-15%. Especial consideración se debe hacer sobre los padres portadores de translocaciones 21;21 en quienes el riesgo de recurrencia es de 100%.

En Chile, la frecuencia estimada por el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) es de 1:690 recién nacidos (12).

El diagnóstico de Síndrome de Down es generalmente sencillo y se basa en las características fenotípicas de los individuos afectados. Las características fenotípicas del síndrome de Down en el período de recién nacido incluyen: hipotonía (80%), reflejo de Moro débil (85%), hiperextensibilidad articular (80%), pterigium colli (80%), perfil facial plano (90%), fisuras palpebrales ascendentes (80%), pabellones auriculares anormales (60%), displasia de la pelvis (70%), clinodactilia del 5° dedo (60%), surco simiano (45%). Si bien el diagnóstico clínico es generalmente fácil de realizar, siempre debe ser confirmado por un estudio cromosómico.

Un individuo con síndrome de Down puede presentar cualquier patología, sin embargo, hay un grupo de ellas que se observan con mucha mayor frecuencia, algunas de las cuales por su pronóstico y disponibilidad de tratamiento, deben ser buscadas dirigidamente en cada uno de los pacientes; este es el caso de las cardiopatías congénitas y del hipotiroidismo. Los individuos con Síndrome de Down pueden presentar además complicaciones de múltiples órganos y sistemas (gastrointestinales, crecimiento, cardiovascular, inmunológica, neoplásicas, dermatológicas, dentales). En esta oportunidad daremos especial énfasis a las complicaciones neurológicas y aquellas de otros sistemas que puedan tener alguna manifestación del sistema nervioso.

**Neurológicas:** la hipotonía y el retraso del desarrollo psicomotor son de regla. Los movimientos estereotipados se ven con más frecuencia en los individuos con mayor retraso del desarrollo. Las convulsiones ocurren en 5-7% de los casos y dentro de estas los espasmos masivos son relativamente más frecuentes. El Alzheimer es una complicación que se observa con una frecuencia aumentada y a una edad más precoz. Un análisis más detallado de esta asociación se hará más adelante.

**Endocrinológicas:** La enfermedad tiroidea, especialmente el hipotiroidismo es la complicación endocrinológica más frecuente. Puede ocurrir en cualquier momento de la vida del individuo, es por esto que se recomienda el estudio tiroideo anual a lo largo de toda la vida.

**Oftalmológicas:** las complicaciones más frecuentes son cataratas congénitas, alteraciones de conductos lacrimales, estrabismo, nistagmus, hipoplasia del nervio óptico, queratocono, ectropión y blefarconjuntivitis. 60-70% de los individuos con síndrome de Down presentan algún defecto de refracción de los cuales el más frecuente es el astigmatismo.

**Auditivas:** La disfunción de la trompa de Eustaquio, es responsable de la hipoacusia de conducción que se ve en 60% de los individuos con síndrome de Down en algún momento de su vida.

**Músculo-esquelética:** la inestabilidad atlanto-axial se observa en alrededor de 15% de estos individuos. Si bien las complicaciones graves derivadas de esta malformación son infrecuentes, se debe buscar en todos para tomar las medidas preventivas correspondientes.

**Sueño:** la hipoplasia mediofacial a veces asociada a una nasofaringe

más estrecha, sumado a la hipotonía determinan una mayor frecuencia de apneas obstructivas del sueño.

La gran asociación de síndrome de Down con la edad materna avanzada ha sido el estímulo para el desarrollo de técnicas de diagnóstico prenatal de trisomía 21. El diagnóstico prenatal citogenético se puede hacer en biopsia de vellosidades coriales (entre las semanas 9 y 12) o por amniocentesis (entre las semanas 14 y 20) (13).

La expectativa de vida ha aumentado considerablemente durante las últimas décadas, especialmente debido al tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas y del adecuado tratamiento de las infecciones respiratorias. La sobrevida esperada en los países desarrollados es de más de 60 años. Son individuos que si bien tienen un retraso mental importante son absolutamente educables y es factible su integración a programas laborales protegidos que les permitan una relativa independencia.

### Síndrome de Down y Alzheimer

Esencialmente todos los individuos con trisomía 21 desarrollan signos neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer después de los 40 años. Más de la mitad de estos individuos muestran también, cuando son observados cuidadosamente o cuando se le realizan pruebas específicas, evidencias clínicas de deterioro cognitivo. Se presume que la razón de esta asociación es la sobre-expresión a lo largo de la vida del gen APP, que se ubica en el cromosoma 21 y que codifica la proteína precursora de amiloide con la consecuente sobre producción de  $\beta$ - amiloide en el cerebro de individuos que son trisómicos para este gen (14).

• **Afecciones poligénicas multifactoriales:** se producen por la interacción de varios genes y sus alelos, con factores ambientales. La gran mayoría de las malformaciones únicas, así como algunas afecciones comunes del adulto tienen este tipo de herencia. En general no producen síndromes malformativos múltiples y no muestran alteraciones en el estudio citogenético. Un ejemplo de este tipo de herencia son los defectos de cierre del tubo neural.

Los defectos de cierre del tubo neural (DTN) son una de las malformaciones aisladas más frecuentes. Su incidencia se estima en 1-3 por 1000 recién nacidos. Pueden ser defectos altos (anencefalia, encefalocele) o bajos (espina bífida), tienen una mortalidad cercana al 50% y los individuos que sobreviven lo hacen con graves secuelas. Se producen muy precozmente en el desarrollo embrionario (2ª - 5ª semana de gestación) y en su génesis se ha demostrado la interacción de factores ambientales y genéticos; entre los factores ambientales el ácido fólico cumple un rol muy importante y entre los factores genéticos los polimorfismos de enzimas claves en el metabolismo del ácido fólico, especialmente de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) juegan un papel importante como factores de riesgo. Es así como en este momento se acepta que el uso periconcepcional (desde 2 meses antes de la gestación y los primeros 2 meses de embarazo) en dosis de 0.4 mg para la prevención de ocurrencia y de 4 mg para la prevención de recurrencia reduce hasta en un 70% el riesgo de DTN (15).

• **Síndromes de genes contiguos:** corresponden a microalteraciones cromosómicas (deleciones o duplicaciones) que involucran 3-7 genes espacialmente adyacentes, que generalmente no son detectables con los estudios cromosómicos tradicionales y que para su estudio requieren análisis de citogenética molecular. En general producen síndromes con patrones claramente reconocibles de malformaciones, asociados a retraso mental y en los que no es posible reconocer un patrón de herencia monogénica. Un ejemplo de síndrome de microdelección es el Síndrome de Williams (SW).

El síndrome de Williams se caracteriza por un trastorno cognitivo, generalmente retraso mental leve, personalidad alegre y comunicativa, dismorfia facial característica (cara de duende) y enfermedad cardiovascular (arteriopatía elastínica). Suele acompañarse de otras alteraciones del tejido conectivo y son frecuentes la hipercalcemia y/o hipercalcemia especialmente en el primer año de vida.

Existen claros criterios de diagnóstico clínico, sin embargo el sello diagnóstico lo da la detección de la deleción a nivel de 7q11.2 región que contiene, entre otros, el gen de la elastina (ELN). Más del 99% de los individuos con SW presenta esta deleción de genes contiguos que puede ser detectada usando estudio de hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH) (16).

Se transmite en forma dominante, siendo la mayoría casos esporádicos que ocurren de novo, pero ocasionalmente se ha observado transmisión desde un progenitor afectado.

El fenotipo del síndrome de Williams es variable y no existe una característica fenotípica única que permita establecer el diagnóstico, este se sospecha en individuos con las siguientes características (17):

**Enfermedad cardiovascular:** La estenosis supraauricular aórtica es la cardiopatía más frecuente y se observa en 75% de los pacientes, sin embargo cualquier arteria puede sufrir estenosis.

**Fascie característica:** frente amplia con estrechamiento bitemporal, aumento del llene periorbitario, nariz corta y ancha, hipoplasia malar, filtrum largo, labios gruesos, boca grande con mala oclusión dental, mandíbula pequeña y orejas prominentes. Los niños tienen fascies redondeada con dientes pequeños y espaciados, mientras que los adultos tienen cara y cuello alargado lo que acentúa su aspecto delgado. Además son frecuentes un patrón estrellado de iris y estrabismo.

**Anomalías del tejido conectivo:** voz ronca, hernia inguinales y umbilicales, divertículos intestinales o vesicales, prolapso rectal, hiperlaxitud articular y de piel.

**Retraso mental:** La mayoría de los individuos tienen algún grado de retraso mental que varía de leve a severo. Algunos pocos tienen inteligencia normal.

Perfil cognitivo característico: la mayor capacidad de memoria auditiva y de lenguaje junto con una severa incapacidad en la construcción visoespacial son características. Este perfil cognitivo es independiente del coeficiente intelectual.

Personalidad característica: En general son exageradamente amistosos, muy ansiosos y con déficit atencional.

**Trastornos endocrinológicos y del crecimiento incluyendo:** hipercalcemia (15%), hipercalcemia (30%), hipotiroidismo (10%) pubertad temprana pero no precoz (50%). El patrón de crecimiento se caracteriza por retraso de crecimiento prenatal (25-70%), con talla final bajo el percentil 3. Se ha observado un aumento de frecuencia de Diabetes Mellitus.

El diagnóstico clínico debe ser confirmado con el estudio molecular de la microdelección con FISH de la región crítica (WBSCR): la sonda que está disponible comercialmente cubre aproximadamente 180kb de la región crítica e incluye los locus ELN, LIMK1 y D7S613.

En relación con el estudio etiológico de las enfermedades genéticas, es fundamental mencionar los que se han denominado *mecanismos de herencia no tradicional*, estos se refieren a mecanismos de herencia diferentes a los mendelianos clásicos. *Impronta genómica y disomía uniparental.* La genética mendeliana asume que los alelos procedentes de cada uno de los padres de un gen determinado, se expresan de manera idéntica en el hijo. En la actualidad se sabe que esto no ocurre en todos los genes. En el caso de la impronta, los alelos son modificados en forma reversible en los gametos de manera que en el hijo los dos alelos se expresan en forma funcionalmente diferente. En otras palabras el alelo con impronta es heredado en forma mendeliana pero su expresión está determinada, a través de mecanismos epigenéticos, por el sexo del progenitor que trasmite el gen. El mecanismo a través de los cuales se produce la impronta de los gametos es aún poco claro, aunque sin duda los mecanismos de metilación del DNA cumplen un rol muy importante.

Otro hallazgo importante en relación con la impronta genómica y que tiene relación con la evidencia de que es responsable de algunas enfermedades humanas es el reconocimiento de la *disomía uniparental* (DUP). Esto se refiere a que algunas afecciones han demostrado asociarse con DUP para un cromosoma o para una región cromosómica en particular, es decir ambos cromosomas homólogos o segmentos de ellos, provienen del mismo progenitor. Por lo tanto la DUP de genes que tienen impronta se traduce en enfermedad, pues la normalidad requiere de la presencia de un alelo de cada progenitor. Lo mismo ocurre cuando se produce una DUP de un gen recesivo anormal.

Los ejemplos clásicos de estos mecanismos de herencia son los Síndromes de Prader Willi y Angelman los que son considerados el paradigma de la impronta genómica y de la disomía uniparental. Son afecciones que tienen fenotipos completamente diferentes, como se señalará más adelante, y que mostraron asociarse en un porcentaje importante de los casos a una deleción idéntica a nivel de 15q11-13. Posteriormente se demostró que cuando la deleción ocurría en el cromosoma 15 de origen paterno se producía el síndrome de Prader Willi (SPW) y cuando ocurría en el cromosoma 15 de origen materno se producía el Síndrome de Angelman (SA). En este caso la impronta se produce porque el alelo de origen materno en forma normal está altamente

metilado e inactivo y el alelo paterno está no metilado y activo. De esta manera un individuo para ser normal necesita tener tanto el alelo paterno como el materno. Estudios posteriores observaron que no todos los individuos con SPW o SA presentaban la delección y se determinó que en ellos el SPW se producía frente a la existencia de dos copias del alelo materno y la ausencia del paterno (DUP materna) y el SA cuando había dos copias paternas y ninguna materna (DUP paterna) (18).

Como señalamos la diferencia fenotípica entre estas dos afecciones es evidente. El SPW se caracteriza por hipotonía severa y dificultades para la alimentación en el período de recién nacido, seguido en el período preescolar por hiperfagia y obesidad mórbida secundaria. Todos los individuos tienen algún grado de retraso del desarrollo y una conducta impulsiva característica. Hombres y mujeres presentan hipogonadismo y la talla baja es frecuente. El SA se caracteriza por microcefalia, retraso severo del desarrollo, ausencia de lenguaje, marcha atáxica y/o temblor de extremidades y fenotipo conductual característico manifestado por episodios de risa espasmódica e inmotivada, hiperactividad y marcada inatención. La epilepsia es una manifestación prominente en el SA, estimándose que alrededor de un 6% de los individuos con retraso mental severo y epilepsia son portadores de este cuadro. Cerca de un 90% de los pacientes con SA inicia crisis epilépticas, habitualmente durante la infancia o niñez. Las crisis más frecuentes son parciales complejas, ausencias atípicas, mioclónicas, generalizadas tónico clónicas o clónicas unilaterales. El estado epiléptico no-convulsivo y el estado mioclónico se observan en más de la mitad de los casos, muchas veces en forma recurrente. La severidad de la epilepsia se ha relacionado a delecciones de mayor magnitud, que involucran a genes de subunidades de receptores GABA<sub>A</sub>. El EEG muestra alteraciones características. Las crisis son difíciles de tratar y debe evitarse específicamente la administración de antiepilépticos potencialmente provocadores de crisis mioclónicas (19).

Ambas afecciones se consideran síndromes de microdelecciones, y en cada caso existe un gen principal implicado. En el SPW se trata del gen SNRPN y en el caso del SA se trata del gen UBE3A. Mutaciones del gen SNRPN afectan el splicing alternativo de los transcritos en el cerebro y tienen efectos pleiotrópicos en el desarrollo funcional del sistema nervioso. El gen UBE3A codifica a uno de los miembros de una familia de proteínas funcionalmente relacionadas y definidas por un dominio de 350 aminoácidos; las proteínas Hect E3 parecen ser importantes en el reconocimiento del sustrato y en la transferencia de la ubiquitina (20).

• **Secuencias inestables de tripletes repetidos:** La genética mendeliana asume que los alelos mutantes se transmiten de padres a hijos sin experimentar ningún cambio. En la actualidad ya se ha descrito un número importante de afecciones en las cuales la mutación subyacente es la expansión de un triplete repetido de nucleótidos que es inestable y que puede cambiar su tamaño al transmitirse de padres a hijos. La enfermedad ocurre cuando el tamaño de la secuencia repetida sobrepasa el tamaño habitual del repetido de la población general. No

existe un punto de corte absoluto entre el rango normal de repetidos y el número de repetidos que produce la enfermedad, pero el número de repetidos fuera del rango normal se ha dividido en premutación y mutación completa. Las premutaciones son expansiones por sobre el rango normal generalmente asociadas a un fenotipo normal. Estas premutaciones son inestables al transmitirse y pueden transformarse en una mutación completa que es la que se asocia con una alteración fenotípica característica. Por otra parte es importante señalar que en todas las afecciones en las que se ha determinado este tipo de herencia se ha demostrado que hay una tendencia a aumentar el número de repetidos a medida que se transmite el gen de generación en generación y que a mayor tamaño de la repetición es más probable la amplificación en la generación siguiente. El tamaño de la repetición también muestra relación con la severidad y la edad de inicio de la afección esto es lo que se conoce como el fenómeno de anticipación. El ejemplo más conocido de este tipo de herencia es el **Síndrome de X frágil**.

**El Síndrome de X frágil** se caracteriza por retraso mental moderado en los hombres afectados y retraso mental leve en las mujeres afectadas. Los individuos afectados tienen crecimiento normal y no tienen malformaciones asociadas. Las manifestaciones fenotípicas del síndrome de X-frágil no son específicas. El fenotipo de los hombres con mutación completa y, por lo tanto del síndrome de X-frágil, varía en relación con la pubertad. Los hombres prepuberales tienden a tener crecimiento normal pero con un aumento en el diámetro antero-posterior del cráneo. Otras características físicas que no son fácilmente reconocibles en la edad preescolar se hacen más evidentes con la edad. Entre estas destacan fascie alargada, frente prominente, orejas grandes, prognatismo, macrorquidismo, trastorno del lenguaje y temperamento anormal (hiperactividad, aleteo de manos, pataletas y ocasionalmente autismo): Los trastornos conductuales en los hombres post puberales con síndrome de X-frágil incluyen defensividad cutánea, pobre contacto ocular y lenguaje repetitivo. También se han descrito alteraciones oftalmológicas, ortopédicas, cardíacas y cutáneas (21).

El diagnóstico se basa en la detección de una alteración en el gen FMR-1, ubicado en Xq27.3. Más del 99% de los individuos afectados tienen una mutación completa del gen FMR-1 producida por un aumento del número de repetidos del triplete CGG, generalmente mayor a 200, y acompañada, como mecanismo epigenético, de una hipermetilación del gen FMR-1. Ambas alteraciones, el aumento de repetición de los trinucleótidos y los cambios en la metilación, pueden ser detectados por estudios moleculares. Todas las madres de hijos con una mutación completa del gen FMR-1 (expansión mayor a 200), son portadoras de la expansión. Ellas y sus familias tienen un riesgo aumentado de tener descendencia con síndrome de X-frágil y por lo tanto se les debe ofrecer la posibilidad de realizar el estudio molecular y de asesoramiento genético de acuerdo a los resultados (22).

La estrategia de estudio de un individuo con historia familiar de síndrome de X-frágil difiere de lo que se hace en un paciente con retraso mental inespecífico de etiología desconocida. El Colegio Americano de Genética Médica ha establecido algunas recomendaciones para el es-

tudio molecular del gen FMR-1 en estos pacientes.

Individuos de cualquier sexo con retardo mental, retraso del desarrollo o autismo, especialmente si: a) tienen alguna característica física o conductual sugerente de X-frágil; b) historia familiar de síndrome de X-frágil, o c) familiares, hombres o mujeres con retardo mental de etiología no precisada.

Individuos que consultan por consejo reproductivo y que tienen historia familiar de: a) síndrome de X-frágil o b) retardo mental de etiología no precisada.

Fetos de madres conocidas como portadoras de la mutación.

Pacientes que tienen estudio citogenético para X-frágil cuyo resultado es discordante con su fenotipo. Esto incluye pacientes con una poderosa indicación clínica (incluyendo riesgo de ser portadores) y que tienen un estudio citogenético negativo o ambiguo y pacientes con fenotipo atípico que tienen un estudio citogenético positivo.

• **Herencia mitocondrial:** Las mutaciones del ADN mitocondrial también han demostrado ser responsables de afecciones específicas. Sin embargo, el patrón de herencia del DNA mitocondrial es muy diferente al del DNA nuclear, puesto que se hereda sólo a través de la línea materna dada la ubicación citoplasmática de las mitocondrias. De esta forma la afección sólo puede ser transmitida a través de mujeres afectadas, quienes tendrán sólo hijas e hijos afectados, en cambio los hombres afectados sólo tendrán hijos sanos.

La herencia mitocondrial es uno de los modos de herencia que explican parte de las enfermedades o citopatías mitocondriales en las cuales se afecta el metabolismo energético celular y más específicamente la fosforilación oxidativa. Algunas otras citopatías mitocondriales pueden ser producidas por anomalías del ADN nuclear que altera la replicación del ADN mitocondrial determinando deleciones múltiples o reducción del contenido total en la mitocondria; como ocurre en el síndrome de Leigh, síndrome mioneurogastrointestinal y Ataxia de Friedreich (23); o por defectos en la comunicación entre el genoma mitocondrial y nuclear (anormalidades en la comunicación intergenómica) como sucede en la oftalmoplejia externa progresiva autosómica dominante (24).

Las manifestaciones de las enfermedades mitocondriales son muy variables según la distribución del genoma mutante en los diferentes tejidos y según si la proporción de ADN mutante alcanza un nivel mínimo (25). Manifestaciones de las enfermedades mitocondriales son a nivel de sistema nervioso: los diferentes trastornos paroxísticos (migraña, epilepsia, síncope, vómitos, encefalopatías recurrentes, déficit neurológicos focales de perfil vascular), demencia, oftalmoplejia; intolerancia al ejercicio, debilidad muscular; endocrinopatías (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, déficit hormona crecimiento); trastornos digestivos (gastroparesia, pseudobstrucción intestinal), trastornos cardíacos (arritmias, miocardiopatía), cuadros psiquiátricos (esquizomorfos), trastornos sensoriales (retinopatía, atrofia óptica, hipoacusia) (26). Todos estos síntomas pueden presentarse en diferentes combinaciones en un individuo o en una familia, constituyendo una serie cada vez más extensa de síndromes clínicos, entre los que destacan:

**MELAS** o Encefalopatía Mitocondrial con Acidosis Láctica y Episodios Tipo Accidentes Vasculares ("Stroke-like") en que se combinan Encefalopatía caracterizada por trastorno de aprendizaje en edad escolar, y hacia la adultez deterioro o demencia, con episodios tipo accidente cerebrovascular, acidosis láctica y en algunos casos fibras rojas rasgadas. En la historia de los pacientes se encuentra habitualmente desarrollo temprano normal, cefalea episódica de características migrañosas, y vómitos recurrentes. Otros signos asociados son la Intolerancia al ejercicio; debilidad muscular proximal; talla baja; hipoacusia, diabetes, talla baja, hipoparatiroidismo, manifestaciones psiquiátricas, miocardiopatía y megacolon con episodios de pseudo obstrucción intestinal. En más del 80% de los casos este síndrome es determinado por una mutación en el ADN Mitocondrial conocida como la mutación 3243 (27).

**Síndrome Mioneurogastrointestinal (MNGIE):** síndrome menos frecuente que el MELAS en que lo central es un trastorno en la motilidad intestinal con alternancia de gastroparesia, diarrea, pseudo-obstrucción intestinal, y baja de peso. Se han encontrado en estos casos defectos del complejo IV, complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial y deleciones múltiples del ADNmt (28).

En resumen las afecciones neurogenéticas son una causa importante de morbilidad en el niño y el adolescente. Su etiología es amplia y puede involucrar cualquiera de los mecanismos de herencia conocidos hasta ahora. Sin embargo aún existen muchos cuadros en los que si bien no existe duda de su origen genético, todavía no es posible determinar con certeza el defecto subyacente. El desafío futuro está en poder lograr un diagnóstico certero en la gran mayoría de los pacientes, única manera de entregar un asesoramiento genético adecuado y eventualmente desarrollar terapias específicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
2. Brody T, Odenwald W. Databases and Web sites for neurogenetics. *Curr Protoc Neurosci.* 2004 Sep;Appendix 5:Appendix 5B.
3. Wu CF, Ramaswami M. The origins of neurogenetics. *J Neurogenet.* 2007 Oct-Dec;21(4):165-167.
4. Pulst SM. Neurogenetics: single gene disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Dec;74(12):1608-1614.
5. OMIM. On line Mendelian Inheritance in man.
6. Wright AF. Neurogenetics II: complex disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 May;76(5):623-631.
7. Scriver, C. R., Beaudet, A.L., Sly, W. S. & D. Valle. "The Metabolic Basis of Inherited Diseases" McGraw-Hill Book Co., 8th Ed., 2001.

8. Hagberg B, Skjeldal OH. Rett variants: A suggested model for inclusión criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11:5-11.
9. Kankirawatana P, Leonard H, Ellaway C, Scurlock J, Mansour A, Makris CM, et al. Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. *Neurology* 2006;67:164-166.
10. Percy AK, Lane JB. Rett syndrome: clinical and molecular update. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:670-677.
11. Rachidi M, Lopes C. Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: a consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 May;12(3):168-82.
12. Nazer J, Antolini M, Juárez ME, et al. Prevalence of chromosomal aberrations at birth in the Clinical Hospital of Universidad de Chile, 1990-2001. *Rev Med Chil*. 2003 Jun;131(6):651-8.
13. Ndumbe FM, Navti O, Chilaka VN, Konje JC. Prenatal diagnosis in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2008 May;63(5):317-28.
14. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, et al. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*. 2007 Jan 1;16(1):15-23.
15. Geisel J. Folic acid and neural tube defects in pregnancy: a review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2003 Oct-Nov;17(4):268-79.
16. Martens MA, Wilson SJ, Reutens DC. Research Review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Jun;49(6):576-608.
17. Carrasco X, Castillo S, Aravena T, Rothhammer P, Aboitiz F. Williams syndrome: Pediatric, neurologic, and cognitive development. *Pediatric Neurology* 2005;32:166-172.
18. Vogels A, Fryns JP. The Prader-Willi syndrome and the Angelman syndrome. *Genet Couns*. 2002;13(4):385-96.
19. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelman Syndrome Etiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management of Symptoms. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 647-661.
20. Venkitaramani DV, Lombroso PJ. Molecular basis of genetic neuropsychiatric disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2007 Jul;16(3):541-56.
21. Maes B, Fryns JP, Ghesquière P, Borghgraef M. Phenotypic checklist to screen for fragile X syndrome in people with mental retardation. *Ment Retard*. 2000 Jun;38(3):207-15.
22. Strom CM, Crossley B, Redman JB, Buller A, Quan F, Peng M, McGinnis M, Fenwick RG Jr, Sun W. Molecular testing for Fragile X Syndrome: lessons learned from 119,232 tests performed in a clinical laboratory. *Genet Med*. 2007 Jan;9(1):46-51.
23. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ. mtDNA depletion with variable tissue expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 492-501.
24. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993;50:1197-1208.
25. DiMauro S., Mitochondrial Encephalomyopathies. En: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S. eds. *The Molecular and Genetic basis of Neurological disease*. Boston: Butterworth- Heinemann, 1993.
26. DiMauro S, Bonilla E, Lombes A. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1990;8:483-506.
27. Kleinsteuber S, Karin, Avaria B. M<sup>o</sup> de los Ángeles. "Expresión Neurológica de las Afecciones Mitocondriales" en Nogales-Gaete J., Donoso A., Verdugo R. *Tratado de Neurología Clínica*. 1<sup>a</sup> Edición, Editorial Universitaria 2005. Chile. Capítulo 51. 433- 439.
28. Hirano M, Silvestri C, Blake DM, Lombes A, Minetti C, Bonilla E et al. Mitochondrial neuro-gastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994; 44: 721 -727.