

# Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con trastornos del neurodesarrollo y sospecha de un síndrome genético

## Algorithm for the diagnosis of patients with neurodevelopmental disorders and suspicion of a genetic syndrome

Dr. Luis A. Méndez-Rosado<sup>a</sup>, Dra. Damaris García<sup>a</sup>, Lic. Odalis Molina-Gamboa<sup>a</sup>, Dra. Alina García<sup>b</sup>, Dra. Norma de León<sup>b</sup>, Dra. Araceli Lantigua-Cruz<sup>a</sup> y Dr. Thomas Liehr<sup>c</sup>

### RESUMEN

El amplio espectro de aberraciones cromosómicas observable en los trastornos del neurodesarrollo no siempre puede ser caracterizado por análisis cromosómico. El objetivo del trabajo fue determinar la etiología genética de estos trastornos en pacientes con afecciones neurológicas congénitas y sospecha clínica de un síndrome genético, aplicando un algoritmo de estudio clínico-molecular. En 71 de 111 niños analizados, se hallaron aberraciones submicroscópicas asociadas a síndromes de microdelección-microduplicación: DiGeorge (22 casos), Prader-Willi (26 casos), Angelman (2 casos), Williams-Beuren (17 casos), Smith-Magenis (1 caso), Miller-Dieker (1 caso) y síndrome *cri du chat* (1 caso). Adicionalmente, se detectó una inserción desbalanceada *de novo* de la región 17p12p11.2, en el punto 5p13.1, en un niño de tres años. La utilización del método clínico unido a técnicas moleculares, como hibridación fluorescente *in situ*, ha permitido, en la mayoría de los casos, el diagnóstico certero de pacientes y/o familias con trastornos del neurodesarrollo.

**Palabras clave:** trastornos del neurodesarrollo, síndrome microdelección-microduplicación, FISH, vías clínicas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.52>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.52>

**Cómo citar:** Méndez-Rosado LA, García D, Molina-Gamboa O, García A, et al. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con trastornos del neurodesarrollo y sospecha de un síndrome genético. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):52-56.

- a. Centro Nacional de Genética Médica, Habana, Cuba.
- b. Hospital Pediátrico "William Soler", Habana, Cuba.
- c. Hospital de la Universidad de Jena, Universidad Friedrich Schiller, Instituto de Genética Humana, Jena, Alemania.

### Correspondencia:

Luis A. Méndez-Rosado: [albermen@infomed.sld.cu](mailto:albermen@infomed.sld.cu)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 11-1-2019

Aceptado: 2-8-2019

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) se definen como el retraso en la adquisición de funciones motoras, habilidades cognitivas, lenguaje o déficits combinados en estas áreas con inicio antes de los 5 años.<sup>1</sup> Se estima que las causas genéticas ocupan la mitad de todos los casos<sup>2</sup> y las aberraciones cromosómicas (AC) por rearrreglos submicroscópicos constituyen un 5-10 % dentro de este grupo.<sup>3</sup> Sin embargo, la gran heterogeneidad de factores causales dificulta el diagnóstico etiológico, que solo es posible en el 50-70 % de todos los casos, mientras que el resto concluyen como inespecíficos, aunque se ha reportado, en un estudio, que solo el 19,9 % recibe un diagnóstico genético específico.<sup>4,5</sup>

La aplicación de técnicas de citogenética molecular desde el año 2009 en Cuba constituye una herramienta invaluable para el diagnóstico etiológico de los TND, ya que ha permitido la detección de rearrreglos menores de 5-10 Mb en los pacientes sin diagnóstico definitivo previo. Dentro de estas patologías estudiadas a través de la hibridación fluorescente *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés) en nuestro universo, se cuentan síndromes producidos por desbalances genómicos detectables a nivel cromosómico, como deleciones, duplicaciones y otros rearrreglos.

Además, las técnicas de alta resolución (AR) cromosómicas han permitido, con la elongación de los cromosomas, la detección de aberraciones cripticas en lugares insospechados del genoma. El impacto fenotípico de las AC, usualmente, se ha asociado al tipo de aberración, origen, magnitud, papel de los genes involucrados e interacción con otros factores genéticos y ambientales moduladores. El común denominador dentro de las manifestaciones clínicas suele ser el TND de gravedad variable acompañado o no de retardo ponderal, dismorfias y/o defectos congénitos mayores.

**OBJETIVOS**

Determinar la etiología genética de los TND en los pacientes con afecciones neurológicas congénitas y sospecha clínica de un síndrome genético, aplicando un algoritmo de estudio clínico-molecular.

**MÉTODOS**

**Diseño:** Este es un estudio retrospectivo de corte en el cual fueron estudiados 120 pacientes

remitidos al Centro Nacional de Genética Médica de la Habana, por genetistas clínicos, durante el período 2010-2017. Las características clínicas de los pacientes hicieron sospechar un síndrome de microdelección-microduplicación (SMM).

**Análisis citogenético**

Mediante un cultivo de sangre periférica, se obtuvieron preparaciones de AR cromosómica (> 550 bandas) utilizando los protocolos

TABLA 1. Sospecha clínica, sondas aplicadas, número de casos estudiados, casos positivos y características clínicas de los pacientes

Sospecha clínica	Sondas de FISH	Casos	Casos positivos (%)	Características clínicas asociadas
Síndrome velocardiofacial	LSI TUPLE1/ARSA LSI NP-25/ARSA	31	22 (71) (2 casos fueron heredados de la madre, prenatal)	Cardiopatías congénitas, defectos del paladar, inmunodeficiencia, TND.
Síndrome Williams-Beuren	LSI ELN/D7S486, D7S522	18	17 (94)	Facies de duende, cardiopatías congénitas y retardo del desarrollo psicomotor, compromiso visual-espacial.
Síndrome Prader-Willi-	P15 (D15Z1)/LSI SRNPN/PML CEP15 (D15Z1)/LSI	52	26 (50)	Hipotonía, hiperfagia, hipogonadismo, retardo mental, baja estatura.
Síndrome Angelman	D15S10/PML	3	2 (67)	Retardo del desarrollo psicomotor, risa paroxística, ataxia, movimiento de brazos como marioneta, convulsiones.
Síndrome Smith-Magenis	LSI SMS/RARA	3	1 (33)	Deficiencia para crecer y desarrollarse, braquidactilia, braquicefalia, hipotonía, retardo mental, comportamiento autodestructivo, cara aplanada, frente prominente.
Síndrome Miller-Dieker	LSI LIS1/RARA	2	1 (50)	Ausencia o hipoplasia del cuerpo caloso, deficiencia mental grave con hipotonía, convulsiones, espasticidad, falla para crecer.
Síndrome <i>cri du chat</i>	LSI D5S23,D5S721/EGR1	1	1 (100)	Bajo peso al nacer, crecimiento lento, llanto similar a un gato, retardo mental, hipotonía, hipertelorismo, microcefalia.
Características clínicas inespecíficas*	Técnica de microdissección descrita en 7	1	1 (100)	Retardo psicomotor y signos dismórficos.
<b>Total</b>		<b>111</b>	<b>71 (64)</b>	

\* Paciente en que, por cromosomas de alta resolución, se detecta un derivativo 5.

FISH: técnica de hibridación fluorescente *in situ*; TND: trastorno del neurodesarrollo.

estándares descritos en *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*.<sup>6</sup>

**Citogenética molecular**

Los estudios de *FISH* se realizaron con sondas (Abbott/Vysis, USA) de acuerdo con las características clínicas del paciente que hacían sospechar un determinado SMM. En un caso adicional, se realizó un estudio *FISH* más complejo para caracterizar un cromosoma 5 derivativo.<sup>7</sup>

**Consideraciones éticas**

Los padres o tutores firmaron el consentimiento informado, que permitió el estudio de estos pacientes. El Comité de Ética del Centro Nacional de Genética Médica aprobó la realización de este estudio.

**RESULTADOS**

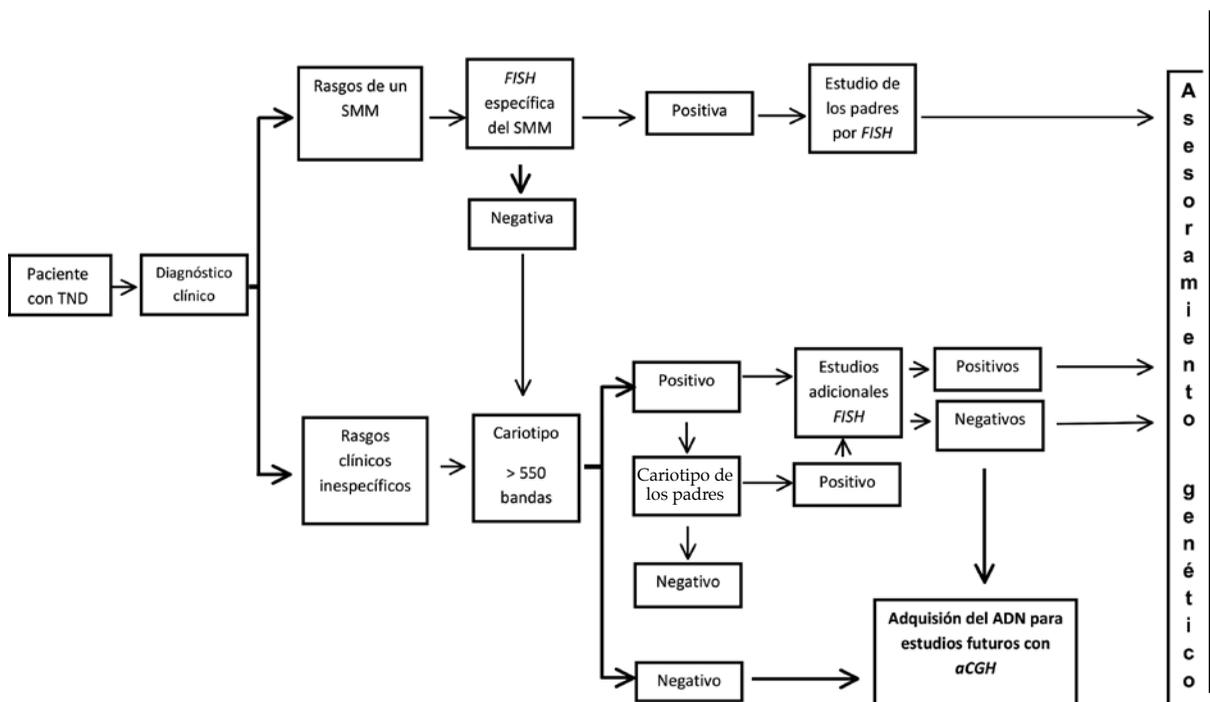
El 95 % de los casos estudiados fueron menores de 13 años (111 casos). La *Tabla 1* resume los resultados obtenidos en los 111 pacientes con TND. En 71 de los 111 pacientes estudiados, se pudo definir la aberración submicroscópica causante del TND.

Las AC detectadas fueron: DiGeorge (22 casos), Prader-Willi (26 casos), Angelman (2 casos), Williams-Beuren (17 casos), Smith-Magenis (1 caso), Miller-Dieker (1 caso) y síndrome *cri du chat* (1 caso). Adicionalmente, se detectó una inserción desbalanceada *de novo* de la región 17p12p11.2 en el punto 5p13.1 en un niño de tres años, después de que, en el estudio de cromosomas de AR, fue hallado un cromosoma derivativo 5.

**DISCUSIÓN**

En los países de altos ingresos, la hibridación genómica comparada con microarreglos (*array-based comparative genomic hybridization; aCGH*, por sus siglas en inglés) constituye la primera herramienta utilizada para el diagnóstico de los pacientes con TND. Otras técnicas menos costosas, como la *multiplex ligation-dependent probe amplification*, también podrían resultar de utilidad para el diagnóstico de los SMM. En países como Cuba, esta tecnología no está disponible, por tanto, el diagnóstico clínico, que incluye la entrevista con los pacientes y /o sus padres o tutores, juega un rol fundamental como parte del esquema para lograr un diagnóstico certero. Además, la utilización

FIGURA 1. Algoritmo utilizado para el diagnóstico de los pacientes con trastornos del neurodesarrollo



TND: trastorno del neurodesarrollo; SMM: síndrome de microdelección-microduplicación; aCGH: técnica de microarreglos; ADN: ácido desoxirribonucleico; FISH: técnica de hibridación con fluorescencia *in situ*.

de las técnicas de AR cromosómica con bandeado GTG y el FISH complementan los resultados del análisis clínico del paciente y permiten desarrollar un algoritmo para un diagnóstico de nuestros pacientes con TND (Figura 1).

En la serie de casos aquí descrita, la aplicación de este algoritmo ha permitido el diagnóstico certero del 64 % de los pacientes apoyados, principalmente, en una correcta caracterización clínica. Esto, en ocasiones, se hace difícil debido a que un determinado síndrome puede tener una gran variabilidad fenotípica. Por ejemplo, en el síndrome DiGeorge, en nuestra serie, las cardiopatías se observaron en el 87 % de estos pacientes, en especial, los defectos del septo ventricular, *truncus arteriosus* persistente y la tetralogía de Fallot. Similares resultados han sido reportados en la literatura, en la que del 31 % al 80 % de los casos exhiben cardiopatías.<sup>8,9</sup>

La segunda manifestación más frecuentemente hallada en nuestros pacientes fueron los dismorfismos faciales. De acuerdo con la literatura, la facies típica del DiGeorge incluye la cara alargada, región malar aplanada, fisuras palpebrales estrechas, ptosis palpebral, nariz tubular. En nuestra serie, se encontraron las dismorfias faciales en el 78 % de los pacientes. Además, la hipoplasia del timo y/o la inmunodeficiencia se registró en el 64 % de los pacientes. La discapacidad intelectual solo estuvo presente en el 50 % de nuestros pacientes. De manera general, esto concuerda con lo reportado en la literatura.<sup>8,9</sup> Sin embargo, existen pacientes con síndrome DiGeorge que podrían presentar deleciones pequeñas e inusuales en 22q11.2 y que solo son detectables mediante aCGH.<sup>10,11</sup>

El análisis clínico también se puede complejizar cuando se trata del síndrome Prader-Willi; de hecho, en nuestros pacientes, solo se confirmó en el 50 % de los casos con sospecha clínica. Como el 70 % de estos casos son causados por una deleción en la región 15q11-q13, esto sugiere dos cosas: 1. Una parte de nuestros pacientes no confirmados presentó una disomía uniparental materna como causa del síndrome y no fue reconocida mediante la FISH. 2. Probablemente, una parte de estos pacientes sufría de otra enfermedad que no era Prader-Willi, como la disomía uniparental del cromosoma 14,<sup>12</sup> deleción subtelomérica 12q,<sup>13</sup> disomía Xq27-qter.<sup>14</sup> Estos eventos no son detectados ni por AR ni por FISH si se utiliza la sonda de la región crítica 15q11-q13. También es correcto puntualizar que existen deleciones atípicas localizadas distalmente

de la región crítica del Prader-Willi<sup>15</sup> y que son indetectables con las sondas utilizadas.

Se considera que el algoritmo propuesto en este trabajo fue válido a pesar de las limitaciones de nuestro estudio, que no permitió un diagnóstico seguro en el 26 % de nuestros pacientes por carecer de una tecnología más adecuada. Posibilitó el diagnóstico de la causa genética que había provocado la afección, en la mayoría de los casos, y contribuyó a que, en cada familia, se ofreciera un asesoramiento genético de calidad e información relevante para la futura descendencia.

## CONCLUSIONES

La utilización del algoritmo de trabajo que se propuso permitió el diagnóstico certero de pacientes y/o familias con TND y con sospecha clínica de un síndrome genético. ■

## REFERENCIAS

- Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet.* 1999; 82(1):60-6.
- Suresh P, Ayyappan A, Nandini J, Ismail T. Cognitive deficits and behavioral disorders in children: A comprehensive multidisciplinary approach to management. *Ann Behav Sci.* 2015; 1(1):6.
- Patel DR, Merrick J. Neurodevelopmental disabilities: Introduction and epidemiology. In Patel R, Greydanus D, Omar H, Merrick J. *Neurodevelopmental Disabilities.* New York: Springer; 2011. Págs.1-13.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, et al. 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(3):367-80.
- [Johnston TD, Edwards L. Genes, interactions and the development of behavior. *Psychol Rev.* 2002; 109(1):26-34.
- Barch MJ. AGT Cytogenetics Laboratory Manual. 2nd ed. New York: Raven Press; 1991.
- Mendez-Rosado LA, Lantigua A, Galarza J, Al-Rikabi ABH, et al. Unusual de novo partial trisomy 17p12p11.2 due to unbalanced insertion into 5p13.1 in a severely affected boy. *J Pediatr Genet.* 2017; 6(3):165-8.
- Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2014; 164(6):1475-80.
- Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, Toutain J, et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Med Genet.* 2016; 24(6):844-51.
- Verhagen J, Diderich K, Oudesluijs G, Mancini G, et al. Phenotypic variability of atypical 22q11.2 deletions not including TBX1. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A(10):2412-20.
- Fernández L, Nevado J, Santos F, Heine-Suner D, et al. A deletion and a duplication in distal 22q11.2 deletion syndrome region. Clinical implications and review. *BMC Med Genet.* 2009; 10:48.
- Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, et al. Maternal

- uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr.* 2009; 155(6):900-3.e1.
13. Niyazov DM, Nawaz Z, Justice AN, Toriello HV, et al. Genotype/phenotype correlations in two patients with 12q subtelomere deletions. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A(22):2700-5.
14. Ben-Abdallah-Bouhjar I, Hannachi H, Labalme A, Gmidene

- A, et al. Chromosomal microarray analysis of functional Xq27-qter disomy and deletion 3p26.3 in a boy with Prader-Willi like features and hypotonia. *Eur J Med Genet.* 2012; 55(8-9):461-5.
15. Calounova G, Hedvicakova P, Silhanova E, Kreckova G, et al. Molecular and clinical characterization of two patients with Prader-Willi syndrome and atypical deletions of proximal chromosome 15q. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(15):1955-62.

## Fístula traqueoesofágica en H en el período neonatal: dificultades en el diagnóstico y diferentes abordajes terapéuticos. Serie de casos

*H-type tracheoesophageal fistula in neonatal period: Difficulties in diagnosis and different treatment approaches. A case series*

Dra. Giselle Cuestas<sup>a</sup>, Dra. Verónica Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Carolina Millán<sup>b</sup>, Dr. Patricio Bellia Munzón<sup>a</sup> y Dr. Gastón Bellia Munzón<sup>b,c</sup>

### RESUMEN

La fístula traqueoesofágica congénita sin atresia esofágica asociada, conocida como tipo H, es una anomalía infrecuente. Se manifiesta con episodios de tos, ahogo y cianosis durante la alimentación y/o neumonía recurrente.

Si bien los síntomas están usualmente presentes desde el nacimiento, el diagnóstico es difícil. La rareza de esta patología, los síntomas no específicos y las limitaciones en la demostración radiológica y endoscópica de la fístula contribuyen, a menudo, a la demora entre la presentación y la confirmación del diagnóstico. Se describen las manifestaciones clínicas, los métodos de evaluación y el tratamiento de 3 neonatos con esta patología, y se presentan recomendaciones para el diagnóstico a fin de evitar demoras innecesarias en el manejo de las fístulas en H.

**Palabras clave:** fístula traqueoesofágica tipo H, recién nacido, broncoscopia, toracoscopia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.56>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.56>

**Cómo citar:** Cuestas G, Rodríguez V, Millán C, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Fístula traqueoesofágica en H en el período neonatal: dificultades en el diagnóstico y diferentes abordajes terapéuticos. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(1):56-60.

- a. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Cirugía Infantil, Fundación Hospitalaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- c. Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas: [giselle\\_cuestas@yahoo.com.ar](mailto:giselle_cuestas@yahoo.com.ar)

Financiación: Ninguna.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-5-2019

Aceptado: 16-8-2019

### INTRODUCCIÓN

La fístula traqueoesofágica (FTE) se asocia a atresia esofágica (AE) en el 95 % de los casos. Tiene una incidencia aproximada de 1 cada 3500 nacidos vivos y es ligeramente más frecuente en el sexo masculino.<sup>1</sup>

La FTE en H sin AE asociada, tipo V según la clasificación de Ladd y Gross, es una rara anomalía de la vía aérea que representa el 4 % de todas las malformaciones traqueoesofágicas.<sup>2,3</sup> Corresponde a una conexión anormal de trayecto oblicuo, parecida a la letra N, entre la pared posterior de la tráquea (orificio craneal) y la pared anterior del esófago (orificio caudal).<sup>4</sup> Se localiza, generalmente, en la región cervical o en la entrada al tórax; tiene menor incidencia de malformaciones congénitas asociadas y el mejor pronóstico entre las variedades de FTE.<sup>5,6</sup>

Aunque hay artículos que presentan casos en el período neonatal, varios autores describen