

La Genética en la Endocrinología Pediátrica: cambios en la conducta clínica

Luis A. Pérez-Jurado

Universitat Pompeu Fabra, Instituto de Investigaciones Médicas Hospital del Mar (IMIM) y CIBERER, Barcelona (España). Women's and Children's Hospital, South Australia Health and Medical Research Institute (SAHMRI), University of Adelaide. South Australia (Australia)

Introducción

Identificar la etiología de la enfermedad en cada paciente es de suma importancia. Permite determinar y ayudar a minimizar el riesgo de recurrencia en la familia si la enfermedad es hereditaria, planificar seguimiento del afectado, anticipar problemas médicos comórbidos, conocer mejor la fisiopatología y poder desarrollar tratamientos específicos. La importancia del diagnóstico precoz de todas las enfermedades raras o poco frecuentes ha sido enfatizada a nivel internacional, convirtiéndose en uno de los objetivos prioritarios a corto plazo del Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDIRC)^{1,2}. Sin embargo, el diagnóstico clínico de muchas enfermedades puede ser difícil, incluso la sospecha para dirigir estudios de búsqueda etiológica. La práctica clínica habitual, en endocrinología y en la mayoría de especialidades, implica la caracterización detallada del fenotipo de un paciente para definir estudios de confirmación diagnóstica y/o pronóstica. Los avances tecnológicos en genética y genómica han permitido identificar en los últimos años un número sin precedente de genes implicados en enfermedades endocrinológicas, con diversos patrones simples y complejos de herencia, incluso enfermedades somáticas por alteraciones clonales o en mosaicismo. Estas herramientas de análisis genómico han abaratado costes facilitando su uso como herramientas clínicas, con lo que contribuyen al diagnóstico rápido y a la clasificación de estas entidades. El modelo asistencial, sin minimizar la importancia del fenotipo, evoluciona hacia un modelo mixto que incluya la aproximación inversa, en la que genotipo puede dar rédito más rápido para un diagnóstico precoz y una mejor clasificación de la entidad concreta.

La tecnología

Los notables avances tecnológicos desde la finalización del Proyecto del Genoma Humano han contri-

buido al desarrollo de diferentes tecnologías “ómicas” que permiten el estudio masivo de datos genéticos y de otros tipo y aportan grandes progresos en el conocimiento de los procesos biológicos y de los estados de salud y enfermedad. La genómica y la proteómica son las áreas que han tenido una mayor relevancia y desarrollo, siendo la genómica la que más se ha implementado en el diagnóstico y en la investigación biomédica paralela³. Si secuenciar el **genoma** es técnicamente factible y relativamente asequible en la actualidad, la secuenciación de la parte codificante (1.5%) o **exoma** se ha instaurado en la clínica más rápidamente gracias a su más fácil interpretación, dentro de la complejidad^{4,5}. Otras tecnologías que pueden contribuir al diagnóstico son el estudio de todos los genes expresados en determinadas células del individuo o **transcriptoma**, que permite detectar cambios en el ADN si también están en el ARN así como las consecuencias de los mismos sobre la expresión génica⁶. El estudio del perfil global de metilación del ADN o **metiloma** recientemente se ha documentado también como una herramienta complementaria de gran utilidad para descubrir la causa en pacientes con enfermedades no diagnosticadas, aportando hasta un 12% de incremento diagnóstico tras exoma o genoma negativos⁷.

Lecciones aprendidas. Medicina genómica en el diagnóstico de enfermedades

Es importante recordar que las pruebas genéticas en general y las pruebas genómicas en particular presentan algunas características o connotaciones que las diferencian de otras pruebas médicas. Principalmente, estas pruebas trascienden al paciente y tienen implicaciones para terceras personas, al detectarse riesgos y enfermedades que pueden afectar a familiares del caso índice y transmitirse a futuras generaciones. Además permiten detectar con quizá mayor certeza y mayor frecuencia que otras pruebas hallazgos inci-

dentales, problemas y riesgos no relacionados con el motivo de consulta. Y por último todavía hay mucho por descubrir, por lo que la medicina genómica está en la interfase entre el diagnóstico y la investigación. De hecho, cada 25-30 exomas o genomas realizados con fines diagnósticos se consigue la identificación de un nuevo gen implicado en enfermedad, llegando a ser más de 2000 los genes identificados gracias a estas aproximaciones.

Por estas razones singulares, es muy importante el asesoramiento genético previo y la obtención de consentimiento informado escrito para garantizar que las pruebas genómicas sean realizadas con el máximo empoderamiento por parte de los pacientes, cuando entiendan su utilidad, limitaciones y posibles consecuencias. En cualquier caso, cuando se realiza dicho acto de asesoramiento genético previo a las pruebas, la gran mayoría de las personas informadas (98%), afectados o padres de niños con enfermedades sin diagnóstico, aceptan los estudios genómicos propuestos y que se utilice y comparta la información generada para la investigación con fines diagnósticos⁸.

El uso de la medicina genómica en la clínica ha aportado nuevos conocimientos sobre la etiología y los patrones de herencia de las enfermedades genéticas, detectando excepciones y patrones algo atípicos sobre lo definido en los libros de texto de genética⁹.

Los trastornos recesivos son más frecuentes en parejas y en poblaciones en las que existe consanguinidad, causados por homocigosidad para alelos idénticos por descendencia, algo esperable. Sin embargo, no parece tan predecible que en ausencia de consanguinidad conocida entre los padres se detecte homocigosidad para la misma variante en la tercera parte de los casos. Otro dato relevante desde el punto de vista clínico es que un 2-3% de los casos con enfermedades recesivas pueden ser debidos a disomía uniparental (UPD), con homocigosidad adquirida a nivel somático siendo portador solo uno de los progenitores⁹.

Las enfermedades que se heredan con un patrón de herencia dominante, en las que los heterocigotos manifiestan la enfermedad, están causadas por mutaciones de novo en casi el 90% de los casos, lo puede parecer lógico si estas enfermedades se asocian a menor capacidad reproductiva. Un porcentaje importante de casos nuevos, quizá entre 5 y 10% (variable dependiendo de la condición), se pueden asociar a mosaicismo germinal con o sin mosaicismo somático en uno de los padres¹⁰, incrementando el riesgo de recurrencia para las parejas que ya han tenido un hijo afecto con una variante genética aparentemente *de novo*. Curiosamente la herencia ligada al cromosoma X también tiene una tasa muy elevada de presentación nueva sin historia familiar, causada por mutaciones *de novo* en aproximadamente el 50% de casos.

Muchos casos de difícil diagnóstico (más del 5%) se deben a fenotipos raros resultantes de la existencia de más de una enfermedad. La consanguinidad parental aumenta el riesgo a padecer más de una enfermedad genética rara recesiva, pero el 50% de los casos con más de una enfermedad son debidos a dos o más eventos mutacionales *de novo*¹¹.

Por último, ninguna tecnología tiene una eficacia completa en la detección de una causa genética. Los exomas detectan con dificultad la variación estructural, que supone cerca del 30% de los alelos de pérdida de función. Esto se obvia en gran medida con los genomas o con la utilización complementaria de cariotipados moleculares. En casos no diagnosticados o con variantes de significado incierto, la obtención de transcriptoma y/o metiloma puede contribuir al diagnóstico como se ha mencionado anteriormente.

Economía de la salud. Coste-eficiencia de la medicina genómica

La eficacia en términos de coste económico por paciente, de la medicina genómica aplicada el diagnóstico de enfermedades ha sido documentada en múltiples estudios recientes, validando la utilización de esta aproximación lo más precozmente posible para alcanzar el diagnóstico, incluso para tomar decisiones en medicina intensiva^{12,13}. Los cambios en el manejo clínico introducidos tras el diagnóstico genómico resultan en un ahorro medio de 1000 € por año de vida ajustada por calidad¹³. En el reciente estudio de la red de diagnóstico de enfermedades raras de EEUU financiada por el *National Institutes of Health* (NIH), el coste por paciente de la aproximación multidisciplinar completa, incluyendo estudios encaminados a la validación funcional de las mutaciones mediante generación de modelos animales en algunos casos fue bastante importante (unos 18000\$), pero supuso de media sólo un 6-7% del gasto sanitario por paciente incurrido antes del diagnóstico¹⁴.

Los estudios genómicos permiten el reanálisis sistemático y regular de datos clínicos y genéticos como pieza fundamental para el diagnóstico de pacientes no diagnosticados. El reanálisis aumenta la tasa de diagnóstico definitivo en más de un 12% (a los 3 años), con nuevas variantes candidatas en 25% más¹⁵.

Implementación de la Medicina Genómica en los Sistemas de Salud

Se trata de un proceso gradual que está ocurriendo a pasos acelerados, principalmente en los sistemas sanitarios donde hay una masa crítica adecuada de profesionales formados (genetistas clínicos, asesores genéticos, bioinformáticos). Pero el objetivo no es que sea un área exclusiva de especialistas, sino que la medicina genómica se intercale con todas las especialidades para beneficio de todos los pacientes.

Además de diversas iniciativas internacionales y redes nacionales para enfermedades no diagnosticadas en numerosos países, cabe destacar el proyecto de los 100.000 Genomas del Reino Unido (Genomics, England) que está secuenciando 100.000 genomas completos de pacientes con enfermedades raras o cáncer y sus familiares, con el objetivo último de integrar la Medicina Genómica avanzada en el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido brindando un acceso amplio y equitativo a toda la población¹⁶.

En nuestro país se han coordinado diversas iniciativas para la implementación de la Medicina Genómica, tanto a nivel regional en Cataluña (www.urdecat.cat) o Navarra (www.nagen1000navarra.es), como a través del CIBER de enfermedades raras (www.enodciber.es), con una aproximación multidisciplinar que integra a los profesionales responsables (Figura 1). En estos proyectos se reanalizan datos clínicos y genómicos de pacientes no diagnosticados, se generan nuevos datos y evidencias si procede, y se intercambia información a través una red federada que conecta bases de datos de fenotipo y genotipo (humano y animales modelo) *Matchmaker Exchange* (MME)¹⁷. Gracias a esas redes es posible identificar pacientes con variantes en el mismo gen o incluso la misma variante antes de que exista evidencia publicada de que el gen está implicado en enfermedad. Esta combinación de interacción multidisciplinar en red con el uso de herramientas de análisis genómico contribuye a impulsar la investiga-

ción orientada al diagnóstico, mejorar el conocimiento clínico e incrementar el rendimiento diagnóstico. Además, proporciona un registro de casos sin diagnóstico sobre los que lanzar reanálisis periódicos, facilitando la optimización de recursos con este fin.

Medicina Genómica en Endocrinología Pediátrica

Todo niño con un trastorno endocrinológico debe ser investigado por si existe una posible causa genética. La historia familiar completa, la caracterización detallada del fenotipo clínico y la identificación de posibles causas ambientales o factores de riesgo siguen y seguirán siendo imprescindibles para el diagnóstico y pronóstico, incluso para la interpretación de la pruebas genéticas que procedan. Esta aproximación dirigida por el fenotipo permite la selección de la prueba diagnóstica más apropiada para comprobar la sospecha clínica. Un posible algoritmo para elegir pruebas genéticas está desarrollado en la Figura 2, detallando las técnicas genéticas a utilizar.

Sin embargo, existen numerosas entidades en las que el diagnóstico clínico es complejo y para las que variantes en muchos genes diferentes pueden ser la causa. Ejemplos claros en endocrinología pediátrica de complejidad diagnóstica son el retraso de crecimiento o la obesidad infantil. Como en otros trastornos complejos de difícil clasificación clínica (como la discapacidad intelectual o el autismo), una aproxima-

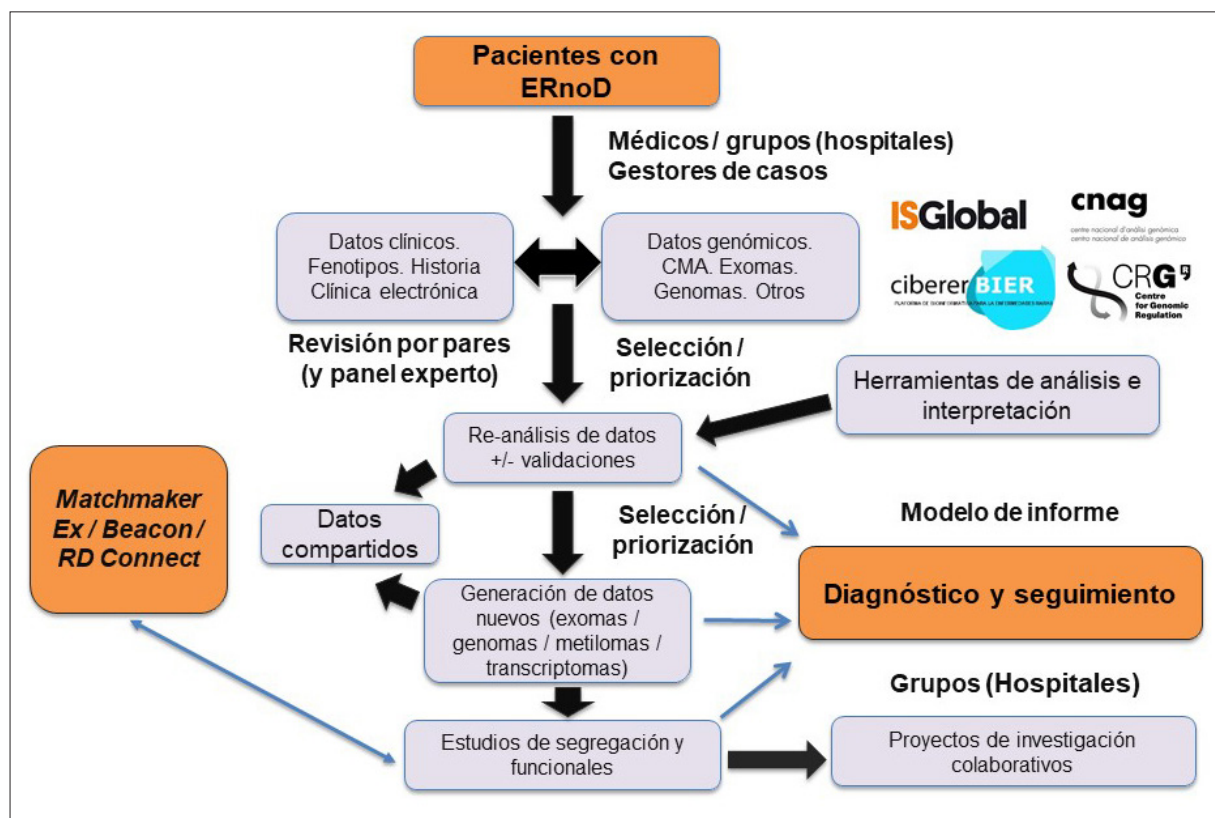


Figura 1. Iniciativas para la implementación de la medicina genómica en España.

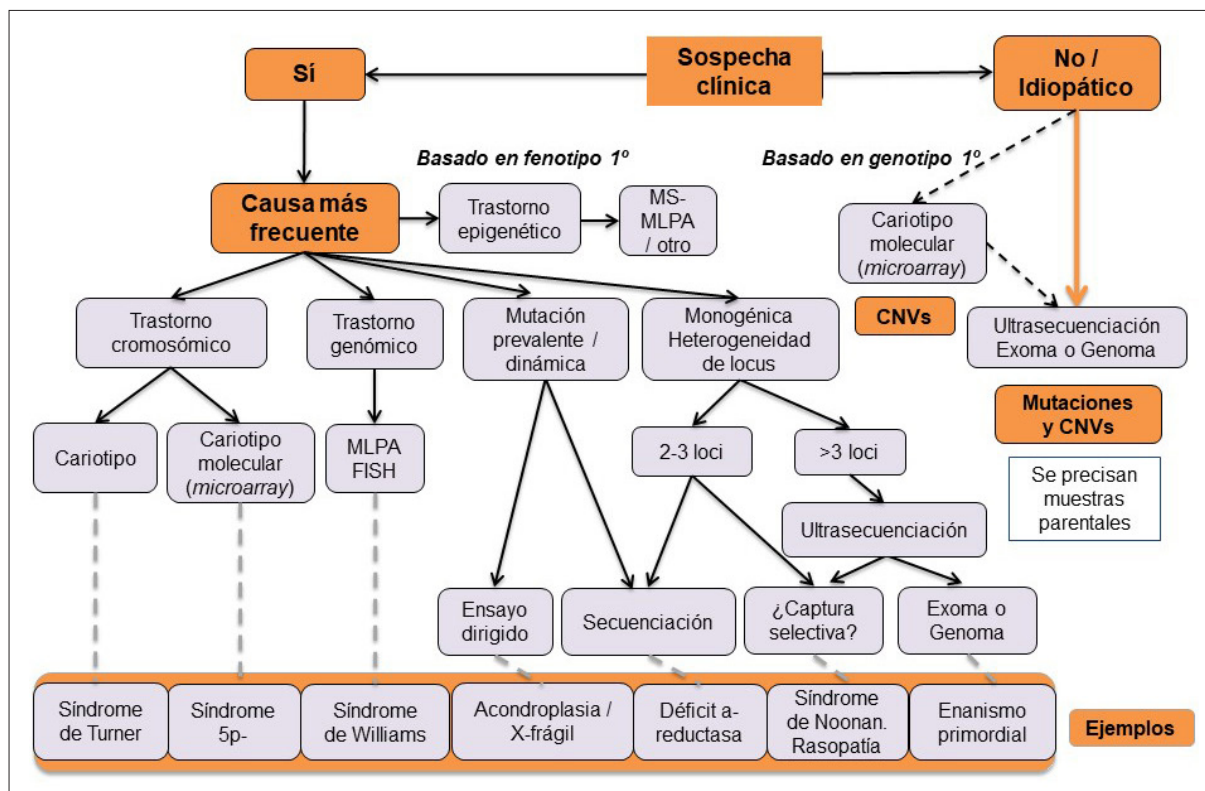


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico genético.

ción basada en el genotipo con datos de genoma o exoma como primera herramienta diagnóstica ofrece beneficios adicionales para el diagnóstico precoz y la estimulación de la investigación traslacional^{18,19}. El descubrimiento sistemático de nuevas alteraciones genéticas, la asignación de los efectos patogénicos y la evaluación detallada de pacientes permite una mejor clasificación de nuevos trastornos endocrínicos, con una definición de cuadros basada en genotipo y con posibilidades terapéuticas a corto plazo en algunos casos.

Un ejemplo del éxito de esta aproximación ha sido la definición de un nuevo cuadro de retraso de crecimiento debido a una disminución de biodisponibilidad del factor de crecimiento IGF1 en pacientes con mutaciones en el gen *PAPPA2*, que codifica una metaloproteasa (pappalinasina-2) necesaria para la liberación de IGF1 de sus proteínas transportadoras. La detallada observación clínica en una familia y la realización e interpretación rápida de un estudio genómico llevó al diagnóstico de una nueva entidad clínica, al descubrimiento de nuevos casos y a la posibilidad de caracterizar en profundidad el cuadro clínico de manera guiada gracias a la existencia de modelos animales previamente generados²⁰. Estos estudios permitieron poder ensayar una estrategia terapéutica exitosa de manera casi inmediata, mientras se generan otras posibilidades de intervención mediante investigación adicional²¹.

Desde una perspectiva a medio y largo plazo, el enfoque de genotipo primero está dando lugar a la clasificación genética de los subtipos de enfermedad y se puede aplicar de manera más amplia a las enfermedades complejas o heterogéneas²². Diagnósticos clínicos se pueden vincular genéticamente. El descubrimiento de las mutaciones, los genes y las vías implicadas para diversas enfermedades no sólo está revolucionando nuestra comprensión biológica sino también conduce al desarrollo de terapias centradas en la mutación concreta, en lugar de centradas en la definición nosológica. Esto mantiene la promesa de una mejor intervención clínica y una realización plena de la medicina de precisión.

No obstante, a pesar de un abordaje clínico y por medicina genómica riguroso y exhaustivo, seguirá habiendo pacientes que se queden sin diagnóstico al menos temporalmente. En estos casos es importante colaborar y compartir datos con la aprobación y participación de pacientes y familias. Estructuras interconectadas en red como los CIBER a nivel nacional y sobre todo la colaboración internacional abierta (MME y otros) pueden facilitar la consecución de los objetivos del IRDIRC mencionados al inicio.

Referencias Bibliográficas

1. Lochmüller H, Torrent i Farnell J, Le Cam Y, et al. The International Rare Diseases Research Consor-

- tium: policies and guidelines to maximize impact. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:1293-302.
2. Boycott KM, Ardigó D. Addressing challenges in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:151-2.
3. Birney E. The convergence of research and clinical genomics. *Am J Hum Genet* 2019;104:781-3.
4. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013;369:1502-11.
5. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511: 344-7.
6. Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, et al. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 2015;6:21.
7. Aref-Eshghi E, Bend EG, Colaiacovo S, et al. Diagnostic Utility of Genome-wide DNA Methylation Testing in Genetically Unsolved Individuals with Suspected Hereditary Conditions. *Am J Hum Genet.* 2019;104:685-700.
8. Posey JE, O'Donnell-Luria AH, Chong JX, et al. Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. *Genet Med.* 2019;21:798-812.
9. Niida Y, Ozaki M, Shimizu M, Ueno K, Tanaka T. Classification of Uniparental Isodisomy Patterns That Cause Autosomal Recessive Disorders: Proposed Mechanisms of Different Proportions and Parental Origin in Each Pattern. *Cytogenet Genome Res.* 2018;154:137-46.
10. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, et al. Parental mosaicism in "de nov" epileptic encephalopathies. *N Engl J Med.* 2018;378:1646-8.
11. Posey JE, Harel T, Liu P, et al. Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation. *N Engl J Med.* 2017;376:21-31.
12. Stark Z, Schofield D, Martyn M, et al. Does genomic sequencing early in the diagnostic trajectory make a difference? A follow-up study of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Genet Med.* 2019;21:173-80.
13. Stark Z, Lunke S, Brett GR, et al. Meeting the challenges of implementing rapid genomic testing in acute pediatric care. *Genet Med.* 2018;20:1554-63.
14. Al-Nabhani M, Al-Rashdi S, Al-Murshedi F, et al. Reanalysis of exome sequencing data of intellectual disability samples: Yields and benefits. *Clin Genet.* 2018;94:495-501.
15. Splinter K, Adams DR, Bacino CA, et al. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med.* 2018;379:2131-9.
16. Ramoni RB, Mulvihill JJ, Adams DR, et al. The Undiagnosed Diseases Network: Accelerating Discovery about Health and Disease. *Am J Hum Genet.* 2017;100:185-92.
17. Sobreira NLM, Arachchi H, Buske OJ, et al. Matchmaker Exchange. *Curr Protoc Hum Genet.* 2017;95:1-15.
18. Argente J, Pérez Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. Update in Paediatric Endocrinology. Ed Maghnie M. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:499-522.
19. Serra-Juhé S, Martos-Moreno GA, Bou de Pieri F, et al. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity. *Int J Obe.* 2019, Mar 29. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0357-5>. [Epub ahead of print].
20. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med.* 2016;8:363-74.
21. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor improves growth in patients with PAPP-A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:3879-83.
22. Stessman HA, Turner TN, Eichler EE. Molecular subtyping and improved treatment of neurodevelopmental disease. *Genome Med.* 2016;8:22.