

ENFERMEDADES SIN DIAGNOSTICO Y ENFERMEDADES RARAS: AVANCES EN NEURODESARROLLO

MARIA TERESA ACOSTA

Undiagnosed Disease Program. Gene Therapy Program GM1. National Human Genome
Research Institute National Institutes of Health. Bethesda, Maryland EE.UU

Dirección postal: Maria Teresa Acosta P. National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Clinical Center
Building 10, Room 3 I485 NE, Bethesda, MD EE.UU 20892-3717

E-mail: acostam@mail.nih.gov

Resumen

Las enfermedades raras y enfermedades sin diagnóstico se han posicionado en los últimos años como condiciones clínicas que han permitido avanzar el entendimiento de las funciones de los genes y el impacto en el desarrollo del individuo. En esta revisión, presentamos como los esfuerzos individuales hechos por muchos años para entender la fisiopatología de enfermedades comunes, enfermedades raras y otras aún más raras, como las enfermedades sin diagnóstico, que se unen hoy para, de manera cooperativa, avanzar en el conocimiento científico. Estos avances en el conocimiento permiten aplicar los avances obtenidos en un grupo de condiciones clínicas a otras con características fenotípicas similares o viceversa. El trabajo conjunto de equipos multidisciplinarios y la comunicación entre clínicos e investigadores proporcionarán oportunidades para proveer mejores oportunidades de tratamiento para pacientes y familias a lo largo de múltiples diagnósticos comunes o raros.

Palabras clave: enfermedades raras, neurodesarrollo, enfermedades sin diagnóstico, autismo, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, genética

Abstract

Rare diseases and undiagnosed diseases: advances in neurodevelopment

Rare diseases and undiagnosed diseases have recently positioned themselves as clinical entities that provide important opportunities to advance our understanding of gene functions and the impact of them in the individual development. In this review, we present how efforts made over years to understand common diseases, rare diseases and even undiagnosed diseases come together today to cooperatively advance scientific knowledge. These advance in science and new acquired knowledge, make possible to apply the advances obtained in a group of clinical conditions to others with similar phenotypic characteristics or vice versa. The cooperative work of multidisciplinary teams and the communication between clinicians and researchers have and will provide opportunities for better treatments for patients and families across multiple common and rare diseases.

Key words: rare diseases, neurodevelopment, undiagnosed diseases, autism, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, genetics

Cuando pensamos en condiciones clínicas que afectan el neurodesarrollo, generalmente nos referimos a Trastorno del Espectro Autista (TEA), Déficit de atención e hiperactividad (DAH), Discapacidad intelectual (DI) o Trastornos del aprendizaje (TA). Sin embargo, hoy es claro que entender el neurodesarrollo es fundamental para el diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de las condiciones clínicas en Neurología Infantil. Nuestra comprensión de los mecanismos normales y anormales del neurodesarrollo permiten una aproximación clínica y terapéutica mucho más efectiva.

El entendimiento de la neurobiología de los procesos normales y anormales del neurodesarrollo ha resultado mucho más complejo de lo que se esperaba inicialmente.

Factores genéticos que ocurren secuencialmente y en paralelo, y que cambian a lo largo de la vida, así como el impacto de factores ambientales también cambiantes, hacen que cada individuo termine siendo un modelo biológico independiente e irreproducible.

Los trastornos del neurodesarrollo incluyen una variada gama de diagnósticos clínicos únicos o asociados a otras condiciones clínicas. En la mayoría de los casos es imposible separar o diferenciar el origen o la consecuencia de múltiples diagnósticos clínicos que se entretajan para producir un fenotipo único en cada ser humano. Sin embargo, desde el punto de vista de investigación, la aproximación más común ha sido la de tratar de individualizar diagnósticos e investigar las posibles explicaciones neurobiológicas que tienen en común individuos afectados por la misma condición clínica.

De esta manera, importantes esfuerzos se han realizado a nivel mundial en los últimos 50 años para lograr un mejor entendimiento de la neurobiología de algunos de los trastornos del neurodesarrollo más comunes como TDAH o TEA^{1,2}. Pero a pesar del alto número de individuos afectados, la heterogeneidad de las presentaciones clínicas en estas condiciones ha hecho que los progresos hayan sido limitados y con dificultades para la generalización en grandes grupos poblacionales. Así, después de más de 50 años de investigación y múltiples definiciones clínicas, estos trastornos del neurodesarrollo continúan siendo un misterio en términos de

factores neurobiológicos precisos que puedan avanzar las terapias individuales y de precisión en estos pacientes.

Los estudios genéticos actuales, necesitan un número muy alto de participantes para tener la “fuerza” suficiente, haciendo necesario establecer consorcios de investigación con miles y miles de pacientes, haciendo aún más difícil la caracterización de estas condiciones por grupos demográficos o étnicos específicos³.

En paralelo, al final de los 1970's, familias y pacientes con enfermedades raras (ER) o poco frecuentes, se sentían solos, aislados y olvidados por parte de la comunidad científica. En los años 1980s, las familias, instituciones de apoyo a pacientes y líderes en estos grupos, se organizaron para llamar atención a este problema. En 1983, crearon una organización llamada NORD (por sus siglas en Inglés: *National Organization for Rare Disorders*), que celebra este año sus 40 años de existencia y que ha sido fundamental para el avance de la legislación y la investigación en enfermedades raras, en estados unidos y en el mundo⁴.

Años más tarde, en Mayo del 2008 El Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en Inglés: *National Institute of Health*) en Bethesda, Maryland en EE.UU., anuncia la creación de un nuevo programa de investigación clínica, el Programa de Enfermedades sin Diagnóstico (UDP por sus siglas en Inglés: *Undiagnosed Disease Program*) que tiene como objetivos proporcionar respuestas a pacientes con enfermedades aún “misteriosas”, dado la falta de un diagnóstico certero que proporcione a los pacientes, familias y clínicos, oportunidades de tratamiento y a los investigadores, oportunidades para una tener una mayor información sobre la pato-fisiología de estas condiciones clínicas, que permitan avanzar en posibles tratamientos para las mismas^{5,6}.

En este momento, los avances en investigación y desarrollo tecnológico, los esfuerzos conjuntos de pacientes e investigadores y la mejoría en la calidad de vida de individuos con condiciones clínicas previamente consideradas mortales o “sin esperanza”, han logrado la intersección de estos diferentes grupos para unirse en objetivos comunes que permitan progresos en el diagnóstico y tratamiento individual, pero con posibilidades de generalización a grandes poblaciones⁴⁻⁶.

En esta revisión, presentamos como la aproximación clínica y de investigación en estas tres diferentes categorías de enfermedades han permitido importantes avances en el entendimiento de estas. Una aproximación interdisciplinaria de estos grupos independientemente ha permitido un mayor avance en la investigación a través de diferentes grupos de condiciones comunes y raras clínicas y genéticas. Los avances neurobiológicos y genéticos en una condición rara, ultra rara o aun sin diagnóstico, que se asocia con un rasgo clínico común, pero específico, presente en múltiples condiciones comunes, permiten explorar las similitudes y diferencias clínicas y neurobiológicas y obtener avances tangibles que pueden ser extrapolados transversalmente a otras condiciones que compartan rasgos clínicos o biológicos similares^{5,7}.

Así, una comunicación continua y sistemática, entre pacientes, clínicos e investigadores permiten una mejor conceptualización del diagnóstico, búsqueda de factores etiológicos, especialmente genéticos que puedan contribuir al entendimiento de este amplio y proponer opciones de tratamiento basados en la neurobiología y no en la sintomatología clínica. Es este el principio de la medicina individualizada que esperamos esté al alcance de todos en los años por venir.

Desde la perspectiva de las enfermedades comunes, complejas genéticamente

Los trastornos del desarrollo más comunes en la práctica clínica incluyen el TDAH y el TEA. La prevalencia de TDAH a nivel mundial se ha estimado en diferentes poblaciones entre el 5-10%¹ en niños en edad escolar y persiste en la vida adulta en cerca del 35% de los casos³. Es caracterizado por grados variables de hiperactividad, impulsividad e inatención. Estas conductas afectan la vida diaria de los individuos afectados, ocasionando un gran impacto en la vida de los individuos afectados, sus familias y altos costos para los sistemas de salud. Adicionalmente está claramente establecido una importante asociación entre el diagnóstico de TDAH y múltiples comorbilidades psiquiátricas como depresión, ansiedad, agresividad, desordenes en el uso de sustancias, alcoholismo, así como

accidentes y muerte prematura³. El TDAH tiene un componente genético altamente reconocido, con una heredabilidad en gemelos idénticos de más del 75%^{1,3}. Sin embargo, dada la compleja estructura genética y las interacciones con el medio ambiente, la comprensión de los factores biológicos y genéticos han sido elusivos, requiriéndose grandes números de pacientes y controles para lograr establecer posibles asociaciones genéticas. Estudios recientes han utilizados análisis extensos del genoma (GWA) de más de 20.000 individuos afectados y as de 35000 controles para poder proponer algunos genes posiblemente implicados en los fenómenos clínicos de estos individuos^{1,3,8}.

Adicionalmente, dada la alta comorbilidad con trastornos psiquiátricos asociados al TDAH, es difícil dilucidar el verdadero impacto del diagnóstico de TDAH o las contribuciones que otros trastornos neuropsiquiátricos frecuentemente concomitantes. Las asociaciones son claras pero los niveles de independencia de estos fenotipos son aún motivo de investigación. Es posible que muchos fenómenos y diagnósticos clínicos compartan vías biológicas comunes, haciendo la comprensión multidimensional y multifactorial aún más compleja³.

Los estudios genéticos en TEA han mostrado que cientos de genes están implicados también en las manifestaciones del TEA. Pero adicionalmente, muchos de estos genes están implicados también en otras manifestaciones sistémicas presentes en individuos afectados con TEA. Se considera que en general, variaciones en la expresión genética, variable penetrancia, así como pleiotropía, son los responsables de las dificultades para una mejor caracterización del impacto genético en el TEA⁹.

Desde el punto de vista genético, el espectro de mutaciones descritas en individuos con TEA van desde alteraciones en variaciones en nucleótidos únicos (SNVs) hasta pérdida o ganancia de millones de bases (CNVs: *Copy number variants*)^{2,9}.

Adicionalmente, se ha encontrado que la tasa de variaciones nuevas en el genoma (*De novo variants*), no presentes en padres de individuos con TEA está significativamente aumentada, y estas variantes son cuatro veces más frecuentes en estos individuos que en sus hermanos no afec-

tados. Para hacer el cuadro genético más complejo, la frecuencia de variantes genéticas raras, *De novo* o heredadas se han reportado en un 10-30% de los individuos con TEA².

Esta asociación con variantes raras ha permitido importantes avances en la genética del TEA. Hace 15 años, la evidencia de asociaciones genéticas en TEA era menos del 2-3%⁹. Algunas de estas asociaciones genéticas han sido descritas desde hace largo tiempo, como mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2* asociados con el diagnóstico de tuberosclerosis, o en pacientes con Síndrome de X Frágil (*FMR1* también conocido como *FMRP*)⁹.

Recientemente otras asociaciones se han identificado, aumentando el número de mutaciones genéticas que se expresan como TEA y concomitantemente producen manifestaciones sistémicas. Este es el caso de los ya mencionados síndrome de X frágil, tuberosclerosis, y recientemente neurofibromatosis^{10,11,12} y síndrome de Phelan McDermand¹³, para poner algunos ejemplos.

Dado el potencial que asociaciones genéticas y neurobiológicas permitan avanzar en terapias individualizadas, los avances en la comprensión genética del TEA y sus manifestaciones sistémicas asociadas, que podrían ser expresión pleiotrópica de los mismos factores genéticos, podrían abrir la puerta para nuevas y más precisas opciones terapéuticas para estas condiciones clínicas².

De las enfermedades raras a las enfermedades sin diagnóstico

Las enfermedades genéticas raras (EGR) se definen como trastornos genéticos que afectan menos de 200 000 personas en los EE.UU. A pesar de la baja frecuencia individual, la contribución de las EGR a la morbilidad humana en masa es sustancial, con el 18% de los genes que modifican proteínas actualmente implicados en esos desordenes.

Las EGR pueden ser causadas por la alteración de nucleótidos individuales en un gen, cromosomas enteros con cientos de genes o cualquier cosa intermedia. Las EGR afectan el sistema nervioso central (SNC) de una manera muy importante con síntomas documentados en hasta el 74% de los pacientes, y con manifestaciones neuropsiquiátricas también muy importantes¹⁴.

La legislación internacional se ha extendido ampliamente para proporcionar oportunidades de investigación y mejores accesos a atención médica, a este grupo que colectivamente constituyen una gran parte de la población⁴. Esta asociación sistemática les ha permitido ejercer una importante presión a los gobiernos y entidades de salud, con el fin de obtener para mejores oportunidades de diagnóstico y tratamiento⁴.

En todo el mundo, un número significativo de niños y adultos permanecen sin diagnóstico médico a pesar de los grandes esfuerzos de familias y clínicos que trabajan incansables, pero en muchos casos sin éxito para proveer una respuesta a las desesperadas familias. El UDP del NIH fue creado en 2008 para llenar las necesidades de familias y pacientes con enfermedades multisistémicas que permanecen sin diagnóstico^{5,7}.

Más del 50% de los pacientes aceptados tienen un fenotipo neurológico y el compromiso del neurodesarrollo está presente en un alto porcentaje de los niños admitidos al programa⁵. Los casos aceptados al programa generalmente se distribuyen en las siguientes categorías: enfermedades extremadamente raras, una condición previamente descrita con una presentación inusual o una enfermedad nueva, no previamente descrita.

Especial interés se tiene en aquellos casos en los cuales más de un individuo en la familia se encuentra afectado^{6,7}.

Aproximadamente 7000 genes han sido asociados con enfermedades genéticas humanas de los 23 000 genes conocidos, lo cual hace pensar que aún hay muchas condiciones clínicas que pueden ser asociadas con manifestaciones sistémicas⁶.

Si se tiene en cuenta el alto porcentaje de compromiso del neurodesarrollo en los pacientes admitidos a este programa, es de esperar importantes avances en la comprensión de la fisiopatología y el impacto en el neurodesarrollo a partir del conocimiento obtenido.

En 2014 este programa se expandió a la Red de Enfermedades sin Diagnóstico (UDN: *Undiagnosed Disease Network*) incluyendo múltiples centros en los EE.UU., y posteriormente una expansión adicional permitió la creación de la Red internacional de Enfermedades sin Diagnóstico (UDNI: *Undiagnosed Disease Network International*).

En conjunto todas estas redes de enfermedades sin diagnóstico constituyen importantes herramientas para avanzar el conocimiento en la fisiopatología, mejorar los procesos diagnósticos y mejorar la calidad de vida de pacientes y familias con enfermedades raras^{5,7}.

Conclusión

Los conceptos actuales de neurodesarrollo incluyen una cuidadosa comprensión de los fenómenos neurobiológicos que intervienen en el que desarrollo cerebral y la conducta de todos los niños con un desarrollo neurotípico. A partir de esos conocimientos, podríamos hacer una aproximación del impacto que tendrá cualquier condición clínica/médica, a diferentes edades y de diferente grado de severidad, en estos procesos normales de neurodesarrollo.

Este conocimiento debe ser aplicado a todas las edades y en todas las enfermedades neurológicas y sistémicas. Es parte de la responsabilidad que el Neurólogo Infantil tiene, el hacer una

evaluación del neurodesarrollo en todos los pacientes que asisten a su consulta.

Así mismo los planes de tratamiento diseñados para cada paciente, deben incluir acciones terapéuticas específicas para la condición clínica, a tratar, así como intervenciones y remediaciones si el neurodesarrollo se ve afectado. Adicionalmente, el mejor reconocimiento de las enfermedades raras o de las enfermedades sin diagnóstico ha permitido avanzar a grandes pasos en la comprensión de la neurobiología asociada. Con el progreso en los avances tecnológicos y terapéuticos, debemos replantearnos las relaciones entre la investigación y la clínica en neuropediatría y como unos y otros se benefician de interacciones directas entre la neurobiología, la expresión fenotípica y la implementación de este conocimiento en la práctica clínica, para brindar una mejor calidad de vida a familias y pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet* 2023; 55: 198-208.
2. Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 133-41.
3. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15020.
4. Khosla N, Valdez R. A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries. *Intractable Rare Dis Res* 2018; 7: 213-22.
5. Montano C, Cassini T, Ziegler SG, et al. Diagnosis and discovery: insights from the NIH undiagnosed diseases program. *J Inherit Metab Dis* 2022; 45: 907-18.
6. Tift CJ, Adams DR. The National Institutes of Health undiagnosed diseases program. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 626-33.
7. Gahl WA, Mulvihill JJ, Toro C, et al. The NIH undiagnosed diseases program and network: applications to modern medicine. *Mol Genet Metab* 2016; 117: 393-400.
8. Franke B, Faraone SV, Asherson P, et al. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 960-87.
9. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger Jr JI, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017; 18: 362-76.
10. Kaczorowski JA, Smith TF, Shrewsbury AM, Thomas LR, Knopik VS, Acosta MT. Neurofibromatosis type 1 implicates ras pathways in the genetic architecture of neurodevelopmental disorders. *Behav Genet* 2020; 50: 191-202.
11. Morris SM, Acosta MT, Garg S, et al. Disease burden and symptom structure of autism in neurofibromatosis type 1: a study of the international NF1-ASD consortium team (INFACT). *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1276-84.
12. Walsh KS, Vélez JI, Kardel PG, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2013;55: 131-8.
13. Costales JL, Kolevzon A. Phelan-McDermid syndrome and SHANK3: implications for treatment. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 620-30
14. Sanders SJ, Sahin M, Hostyk J, et al. A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nat Med* 2019; 25: 1477-87.