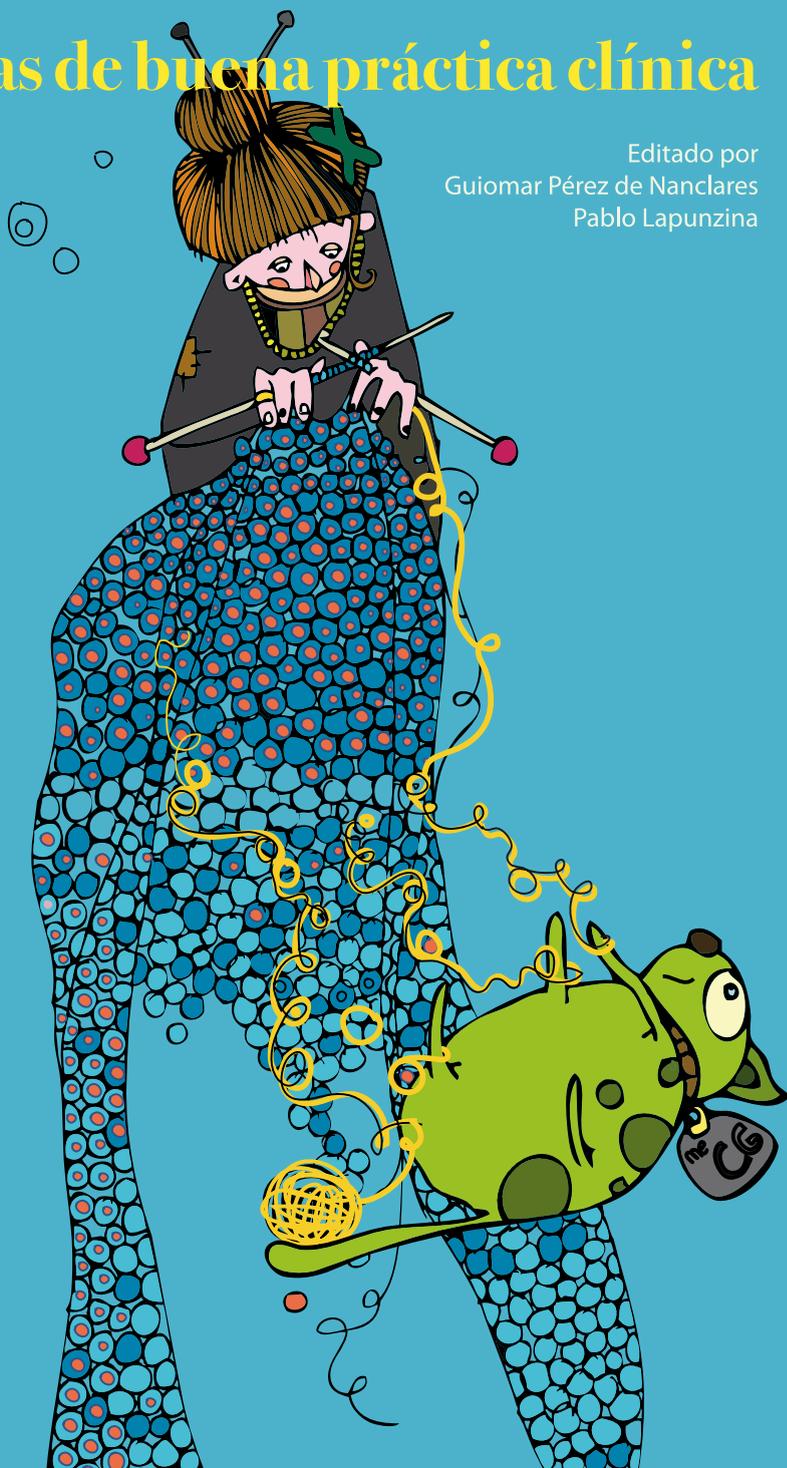


ENFERMEDADES DE IMPRONTA

Guías de buena práctica clínica

Editado por
Guiomar Pérez de Nanclares
Pablo Lapunzina



Avalado por:



ENFERMEDADES DE IMPRONTA

Guías de buena práctica clínica

Editado por:

Guiomar Pérez de Nanclares

Pablo Lapunzina

© Texto y figuras: Todos los autores, 2015
© Diseño portada e ilustración: David Ulibarri, 2015

Depósito legal: BI-1284-2015
ISBN: 978-84-608-2142-7

Esta obra ha sido creada con carácter gratuito. Está absolutamente PROHIBIDA SU VENTA. Agradecemos sea difundida y compartida lo máximo posible para poder satisfacer el objetivo con el que fue creada: dar a conocer estas raras enfermedades de impronta.

ÍNDICE

Prefacio	i
Prólogo	iii
Capítulo 1: Conceptos básicos: Técnicas moleculares para el estudio de enfermedades de impronta <i>Intza Garin, Elena Beristain, Arrate Pereda</i>	1
Capítulo 2: Diabetes neonatal transitoria asociada a 6q24 <i>Oscar Rubio-Cabezas, Guiomar Pérez de Nanclares</i>	29
Capítulo 3: Síndrome Silver-Russell <i>Sixto García-Miñaur, Francisco Martínez, Julio Guerrero-Fernández, Sonia Mayo</i>	47
Capítulo 4: Síndrome de Beckwith-Wiedemann <i>Jair Tenorio, Guiomar Pérez de Nanclares, Julián Nevado, Irene Dapia, Gema Gordo, David Monk, Pablo Lapunzina</i>	67
Capítulo 5: Disomía uniparental del cromosoma 14 y síndromes relacionados <i>Clara Serra-Juhé, Luis A. Pérez-Jurado</i>	93
Capítulo 6: Síndrome de Angelman <i>Miriam Guitart, Cristina Camprubí, Conchita Fernandez, Blanca Gener, Elisabeth Gabau</i>	113
Capítulo 7: Síndrome de Prader-Willi <i>Elisabeth Gabau, Neus Baena, Assumpta Caixàs, Ramon Novell, Miriam Guitart</i>	147
Capítulo 8: Pseudohipoparatiroidismo <i>Beatriz Lecumberri, Intza Garin, Guiomar Pérez de Nanclares</i>	181
Capítulo 9: Causas y consecuencias de los defectos de metilación en múltiples loci en trastornos asociados a la impronta genómica <i>Marta Sanchez-Delgado, Alex Martin Trujillo, Isabel Iglesias-Platas, David Monk</i>	223
Capítulo 10: La voz del paciente	
<i>Asociación Española de Síndrome de Beckwith-Wiedemann</i>	259
<i>Asociación de Síndrome de Angelman</i>	261
<i>Asociación Española para el síndrome de Prader-Willi</i>	267
<i>Asociación Española de Pseudohipoparatiroidismo</i>	269

PREFACIO

En los últimos años, las enfermedades debidas a alteraciones del imprinting genómico han cobrado importancia capital, no sólo en el ámbito de la biología del cáncer, sino también en las enfermedades raras de base genética. Su relevancia ha crecido con la introducción de tecnologías de modificación del ADN, técnicas de recombinación genética, microchips de ADN/ARN y la introducción de técnicas de secuenciación masiva.

Como editores, cuando comenzamos a pensar en escribir este libro, vimos claramente la necesidad de que sea un libro de consulta rápido, estructurado y organizado bajo subtítulos que permitan al lector identificar inmediatamente la patología de imprinting específica, el área específica de consulta y la posibilidad de hallar en cada uno de los capítulos la información compilada y actualizada. Creemos que, dentro de las enfermedades raras, éstas son especialmente desconocidas.

En “Enfermedades de impronta: guías de buena práctica clínica”, nuestro objetivo ha sido actualizar, compendiar, revisar y comunicar a los profesionales de la salud y personas interesadas en el campo de la genética y epigenética los aspectos más importantes de este grupo complejo de enfermedades. Hemos realizado un esfuerzo de síntesis en cuanto a contenido y a la organización del libro para intentar transmitir lo mejor posible la importancia de las enfermedades de *imprinting* y las enfermedades raras con alteraciones epigenéticas. En diez capítulos, con múltiples tablas, figuras y gráficos, y con bibliografía actualizada, el libro aborda las principales patologías asociadas a alteraciones del *imprinting* genómico, con contribuciones de destacados genetistas de nuestro país, expertos en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Esta obra ha salido a la luz gracias al esfuerzo desinteresado de muchas personas e instituciones. Nuestra inmensa gratitud a todos y cada uno de los autores de estas guías, que voluntariamente han dedicado su tiempo y su conocimiento para que otros profesionales podamos estar al tanto de las últimas novedades en cada una de estas enfermedades; a ellos, que han tenido una paciencia infinita con la presión a las que les hemos sometido para cumplir los plazos y una comprensión extrema para escuchar todas nuestras sugerencias sobre el texto que con tanto amor han

preparado. Gracias, por tanto a Neus Baena, Elena Beristain, Assumpta Caixàs, Cristina Camprubí, Irene Dapia, Conchita Fernández, Elisabeth Gabau, Sixto García-Miñaur, Intza Garin, Blanca Gener, Gema Gordo, Julio Guerrero-Fernández, Miriam Guitart, Isabel Iglesias-Platas, Beatriz Lecumberri, Alex Martin-Trujillo, Francisco Martínez, Sonia Mayo, David Monk, Julián Nevado, Ramon Novell, Arrate Pereda, Luis A. Pérez-Jurado, Oscar Rubio-Cabezas, Marta Sanchez-Delgado, Clara Serra-Juhé, Jair Tenorio. Gracias por aceptar desde el principio ser parte de esta aventura.

Gracias a David Ulibarri, que con su imaginación y creatividad ha sido capaz de plasmar en la portada el mecanismo tan complejo que subyace en estas raras enfermedades de impronta. Gracias también a Fernando Castillo, de Genzyme, que desde el principio estuvo con nosotros y supo ver y valorar la importancia de que estas guías viesan la luz. A CIBERER, por su apuesta sin condiciones por las enfermedades raras; a la AEGH, por confiar en nosotros y a EUCID, por enseñarnos tanto y hacernos ver la importancia de trabajar juntos para el avance del conocimiento.

Y, por supuesto, a las Asociaciones de Pacientes, cuya voz es tan importante oír y a quienes está realmente dedicado este libro.

Dres. Guiomar Pérez de Nanclares y Pablo Lapunzina

PRÓLOGO

El acto médico, el establecimiento de una relación entre el médico y el paciente, es un momento fundamental de la atención sanitaria y es un momento de toma de decisiones, no necesariamente inmediatas pero sobre las cuales se va a fundamentar todo el proceso diagnóstico y terapéutico que pueda llevar a la cura o al cuidado y mejora la calidad de vida de la persona enferma. Es un acto de toma de decisiones que involucra a todos los profesionales sanitarios que participan en el manejo clínico, sea mediante la realización de pruebas complementarias y de laboratorio (aquí se incluyen, claro está, la pruebas genéticas y genómicas), sea para manejo terapéutico global y la orientación psicológica y social, en un proceso de atención integral.

Para poder ofrecer respuestas prácticas a las preguntas y necesidades de los pacientes, el médico y los profesionales biosanitarios han de conocer la enfermedad y sus variantes en función del modo de enfermar el individuo. La mejor manera de llegar a un diagnóstico y ofrecer un tratamiento y un plan terapéutico es conocer la biología de la enfermedad y su efecto en cada persona. En este proceso acerca de la fisiopatología el primer punto es saber cuáles son la(s) causa(s) biológica(s) que la originan y cómo la originan en una persona concreta, incluso en una familia cuando la patología es hereditaria. La enfermedad genética se caracteriza porque la causa primaria reside en una mutación en los genes o el genoma del individuo. Esta mutación es una variación genética que conduce a una función anómala del organismo y a una mala adaptación a su entorno ambiental de la persona portadora. Hay muchos tipos de mutaciones y variantes genéticas de susceptibilidad, desde mutaciones puntuales que afectan a un par de bases nucleotídicas en la doble cadena de ADN a alteraciones cromosómicas, pasando por reordenamientos genómicos por debajo de las 3-5 megabases. Los conceptos de la genética tradicional mendeliana sugieren que la mayoría de los genes se expresan por igual tanto cuando se heredan del linaje materno como del paterno. Las excepciones a esta regla han venido siendo los genes en el cromosoma X que son susceptibles a la inactivación, por el fenómeno de lyonización, y los genes de las inmunoglobulinas sujetos a la exclusión alélica, un fenómeno que resulta en la expresión monoalélica de una cadena de inmunoglobulina particular mediante la conexión y desconexión de la expresión

de los alelos de los progenitores. La impronta genómica se produce cuando la expresión fenotípica de un gen depende del origen parental de ciertos genes o, en algunos casos, regiones enteras de cromosomas. En esta situación biológica el que un gen se exprese o no depende del sexo del progenitor de quien proviene la copia genética. Las enfermedades por impronta tienen su causa en este fenómeno que acontece durante el desarrollo y afecta a la herencia de los caracteres humanos. El conocimiento de los mecanismos de la impronta genómica deviene así fundamental para comprender cómo se produce la enfermedad, qué aspectos biológicos y qué dianas moleculares son de interés para el diagnóstico y tratamiento, y cómo hemos de manejar el asesoramiento genético.

El libro ‘Enfermedades de Impronta – Guías de Buena Práctica Clínica’ compilado por los Dres. Guiomar Pérez de Nanclares y Pablo Lapunzina, quiere ser una respuesta a las cuestiones que se plantean en la praxis médica integral de los niños y adultos afectados por estos trastornos que comparten un proceso biológico y causa genética comunes aunque la consecuencia clínica y fisiopatológica sea distinta. Y todo ello con el ánimo de ofrecer apoyo a los profesionales sanitarios no especialistas, tanto en el ámbito de la atención primaria como especializada, y a las familias.

En un primer capítulo se aborda la biología y la genética/epigenética del fenómeno de impronta génica o genómica, con indicación de las técnicas moleculares que permiten el diagnóstico genético. Los capítulos dedicados a las distintas enfermedades consideradas están estructurados para ofrecer una comprensión amplia y completa de los aspectos clínicos y genéticos de las mismas. En cada uno de ellos se indican las manifestaciones clínicas y su evolución y evaluación temporal a lo largo de la historia natural, la variabilidad fenotípica, el manejo clínico y terapéutico, el diagnóstico y el diagnóstico diferencial, la genética y herencia, los aspectos moleculares y los mecanismos de producción genéticos y epigenéticos subyacentes, la correlación genotipo-fenotipo y el asesoramiento genético.

En cada capítulo los autores han hecho un esfuerzo por reflejar el conocimiento actual de la enfermedad, tanto por lo que corresponde al fenotipo y la acción clínica, diagnóstica y terapéutica, como por mostrar los mecanismos moleculares y las consecuencias de todo ello en el consejo o asesoramiento genético. Se ha puesto especial hincapié en resaltar los diferentes momentos vitales del niño considerando que el proceso es evolutivo y qué es fundamental conocer e investigar, pues, en la historia natural de la enfermedad en cada individuo. Todo ello sustentado en una amplia revisión de la literatura científica y médica.

Los autores trabajan en diversos centros hospitalarios distribuidos por la geografía española, ejercen la práctica genética en la clínica pediátrica o genética, en el

laboratorio... Representan las diferentes maneras de acercarse al fenómeno de la enfermedad genética, esto es, el pediatra –médico especialista en el niño y el adolescente–, el genetista clínico que se interesa por los pacientes con enfermedades y condiciones causadas por variaciones y mutaciones en los genes y los genomas, el profesional biomédico que hace posible escudriñar los genes en los laboratorios de citogenética, de genética molecular, de genética bioquímica, el asesor genético que hace de la comunicación informada el arte de ofrecer al paciente o a sus padres qué riesgos de recurrencia y cómo modificarlos en el marco de la familia, el investigador que quiere averiguar por qué y cómo la enfermedad aparece y se desarrolla. Este conjunto de profesionales, trabajando en un medio clínico y científico, permiten conocer mejor las enfermedades genéticas por mecanismo de impronta, ofrecer diagnóstico y asesoramiento, mejorar la calidad de vida de los pacientes y su familia.

Las enfermedades las padecen las personas y ellas participan en todo su proceso vital. En este libro las personas, las asociaciones de pacientes que se preocupan por ellas, también nos dicen qué quieren y cuáles son sus preocupaciones, sus ocupaciones y sus necesidades. Los pacientes han de participar en todo aquello que les incumbe, junto con los profesionales, del proceso clínico, de los proyectos de investigación, de las decisiones de política sanitaria. Y esto es bueno y necesario. Y en este libro esto se tiene en cuenta... esperemos que cree impronta.

Francesc Palau

*Hospital Sant Joan de Déu y CIBER de Enfermedades Raras
Barcelona*



Capítulo 5: DISOMÍA UNIPARENTAL DEL CROMOSOMA 14 Y SÍNDROMES RELACIONADOS

Clara Serra-Juhé, Luis A. Pérez-Jurado

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER); Instituto de Investigación Médica Hospital del Mar-IMIM, Barcelona

1. Introducción

Como ya se ha definido en el capítulo de conceptos generales (capítulo 1), la disomía uniparental (*uniparental disomy*, UPD) consiste en la presencia de dos cromosomas homólogos (o parte de ellos) provenientes del mismo progenitor en un genoma celular diploide, cuando en condiciones normales cada cromosoma homólogo se hereda de un progenitor distinto. La **UPD materna** (UPD_{mat}) se refiere, para un par cromosómico determinado, a la presencia de dos cromosomas homólogos maternos con ausencia del cromosoma de origen paterno; la **UPD paterna** (UPD_{pat}) consiste en la presencia de dos cromosomas homólogos provenientes del padre con ausencia del cromosoma materno. La UPD se denomina **heterodisomía** cuando los dos cromosomas homólogos heredados del mismo progenitor son distintos (procedentes de cada uno de los abuelos); si se hereda por duplicado

el mismo cromosoma (de un único abuelo), se denomina **isodisomía**.

La UPD del cromosoma 14 (UPD14) ocurre cuando una persona recibe los dos cromosomas 14 del mismo progenitor. Las UPDs no cambian la composición ni la dosis de los genes en la célula y no se asocian a repercusiones clínicas salvo en dos circunstancias concretas: 1) en el caso de isodisomías, la UPD puede desenmascarar mutaciones recesivas siendo un único progenitor el portador; 2) cuando existen genes improntados en el cromosoma involucrado, como ocurre con el cromosoma 14.

La UPD14 tiene una **incidencia** relativamente elevada en comparación con la UPD que afecta otros cromosomas debido a que el cromosoma 14 es acrocéntrico y, por tanto, puede estar involucrado en translocaciones robertsonianas que ocurren entre cromosomas acrocéntricos. Estas cromosomopatías estructurales

aumentan el riesgo de UPD de los cromosomas implicados, y se estima que 1 de cada 1000 individuos en la población general es portador de una translocación robertsoniana¹. No obstante, la literatura disponible acerca de los cuadros clínicos asociados a la UPD14 es escasa debido, en parte, a la falta de reconocimiento de la entidad ya que, aunque su frecuencia no es despreciable, a menudo no se llega a filiar el cuadro con la causa que lo provoca¹.

2. Revisión clínica: UPD(14)mat y síndrome de Temple

2.1. Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico causado por la UPD(14)mat se describió por primera vez en 1991². Posteriormente, se han detectado otras alteraciones en la región 14q32, epimutaciones y microdeleciones, que causan un cuadro clínico muy parecido³. Por este motivo, se ha propuesto utilizar el término de síndrome de Temple para estas entidades⁴. Existe una detallada revisión clínica reciente de los 51 pacientes con síndrome de Temple descritos en la literatura hasta el momento⁴.

El retraso de crecimiento intrauterino está presente en el 75% de casos, con una media de peso al nacimiento de -1,88 desviaciones estándar (DE) y una longitud de -1,64DE respecto a los recién nacidos de la misma edad gestacional. El perímetro cefálico medio al nacimiento es de -0,8DE, presentando una leve macrocefalia relativa a la talla.

En el 30% de los casos el nacimiento ocurre de manera prematura, antes de las 37 semanas de gestación. El patrón de crecimiento postnatal se caracteriza por una talla relativamente conservada durante la infancia (-1DE), con un estirón puberal disminuido y corto. El 86% de los casos presentan pubertad de inicio precoz, siendo la edad media de la menarquía de 10 años y 2 meses. La talla final es baja, situándose en -2,04DE respecto a la media poblacional.

La hidrocefalia detectable durante los primeros meses de vida es una manifestación clínica característica del síndrome de Temple, si bien remite espontáneamente sin precisar medidas intervencionistas^{2,5,6}. Aunque no existe un claro patrón dismórfico, se han descrito algunas características faciales frecuentemente asociadas a este síndrome, que incluyen la frente ancha, la nariz corta con punta bulbosa y el filtro corto^{2,7,8}. En varios casos se han reportado además orejas rotadas posteriormente así como clinodactilia del quinto dedo. Casi la totalidad de casos presentan acromicria con manos y pies pequeños y la parte distal de los dedos algo afilada. Como anomalías adicionales presentes en algunos casos, 2 pacientes presentaron una fisura de paladar blando con úvula bífida², y 3 de 23 varones presentaron criptorquidia uni o bilateral^{2,7,8}.

Otra manifestación muy común (93%) durante la infancia es la hipotonía de predominio en tronco, que se asocia a un claro retraso en la adquisición de habilidades motoras (83%). La hipotonía, evidente desde el nacimiento, suele asociarse a una débil succión

con dificultades secundarias para la alimentación. Una cuarta parte de los pacientes descritos requirieron una sonda nasogástrica para su alimentación durante el periodo neonatal⁸⁻¹¹.

Aproximadamente la mitad de los pacientes presenta algún grado de discapacidad intelectual o problemas de aprendizaje leves. No obstante, una medición objetiva del cociente intelectual sólo está disponible para 6 casos, oscilando entre 75-95, lo que implica una inteligencia alrededor del límite bajo de la normalidad^{18,12-15}.

Aunque no se dispone de datos numéricos para todos ellos, más de la mitad de los pacientes desarrollan obesidad durante la infancia o adolescencia, con un índice de masa corporal elevado. Como complicaciones a nivel metabólico se ha descrito la aparición de diabetes mellitus (3 pacientes)^{9,13,16}, e hiperlipidemia (tanto hipertrigliceridemia en un caso como hipercolesterolemia en 4)^{6,9,13,17}. También se ha detectado una disfunción tiroidea en varios pacientes, incluyendo hipotiroidismo estable o transitorio, hipertiroidismo y tiroiditis autoinmune⁹. Dos adultos jóvenes desarrollaron un carcinoma papilar de tiroides^{9,18}.

Una cuarta parte de los pacientes presenta escoliosis progresiva durante la adolescencia, probablemente secundaria a la hipotonía y laxitud articular y agravada por la obesidad.

El cuadro clínico causado por la UPD del cromosoma 14 se asocia, como otras patologías debidas a disomía uniparental, a restricción de crecimiento intrauterino. Esta restricción de crecimiento se atribuye, en parte, a la posible

insuficiencia placentaria secundaria a una trisomía en mosaico en el tejido placentario, independientemente del cromosoma implicado¹⁹.

2.2. Manejo clínico de los pacientes

La hipotonía desde el periodo neonatal dificulta la succión y puede comprometer la correcta alimentación. Por este motivo, es necesario asegurar una adecuada nutrición para evitar complicaciones adicionales y garantizar un correcto crecimiento. En algunos casos puede requerirse sonda nasogástrica en el periodo neonatal. Debido al retraso de crecimiento pre- y post-natal que presentan estos pacientes, es necesario monitorizar en detalle la ganancia de peso, talla y perímetro craneal.

La hipotonía conlleva también un retraso en la adquisición de habilidades motoras. Está indicado que estos pacientes reciban estimulación precoz desde etapas tempranas, con el objetivo de mejorar el tono muscular y optimizar su desarrollo. Un porcentaje significativo de casos con UPD(14)mat presentan retraso psicomotor, dificultades de aprendizaje y discapacidad intelectual leve. Por tanto, además de la estimulación precoz desde el periodo neonatal, es relevante individualizar su educación y brindarles los distintos apoyos que pueden requerir para su correcto desarrollo y educación.

Superadas las dificultades de alimentación del periodo neonatal y la lactancia, existe un elevado riesgo de sobrepeso u obesidad en los pacientes con síndrome de Temple.

Consecuentemente, es relevante controlar la ingesta y promover hábitos saludables en relación a la alimentación y a la actividad física. El control de peso está especialmente indicado durante la infancia y la pubertad para evitar que se desarrolle obesidad y aparezcan otras complicaciones metabólicas.

La talla baja y la pubertad precoz son dos de las manifestaciones clínicas más frecuentes y características en estos pacientes. Hasta el momento, hay pocos datos sobre el impacto de los tratamientos dirigidos a mejorar ambas alteraciones. Se ha realizado tratamiento con hormona de crecimiento en dos pacientes, uno de los cuales presentaba déficit de GH objetivado por analítica hormonal. También se ha publicado la utilización de tratamiento hormonal para retrasar la pubertad en alguno de estos pacientes. No obstante, los datos disponibles sobre los potenciales beneficios a nivel de talla final de estos tratamientos son todavía insuficientes. Por tanto, no se puede hacer una recomendación global y cada caso deberá manejarse de una manera individualizada. Debido a la presencia de escoliosis en un porcentaje de estos pacientes (26%) está indicado su control clínico periódico por si se precisa intervención.

Teniendo en cuenta que se han descrito diversas patologías tiroideas (hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune y carcinoma papilar de tiroides) en pacientes con UPD(14)mat o delección paterna de la región 14q32^{9,18}, está claramente indicado hacer un seguimiento periódico de la función tiroidea en todos los casos, mediante anamnesis y determinación

de niveles de hormonas (TSH y T₄), así como valorar una ecografía tiroidea.

3. Revisión clínica: UPD(14)pat y síndrome de Kagami-Ogata

3.1. Manifestaciones clínicas

La UPD(14)pat fue descrita por primera vez en 1991²⁰ asociada a una constelación única de manifestaciones que incluyen alteraciones placentarias y del líquido amniótico (placentomegalia y polihidramnios), y múltiples anomalías del desarrollo fetal afectando al esqueleto torácico (costillas en forma de percha y abdomen en campana), las extremidades (cortas), rasgos faciales característicos (vello en la frente, filtro prominente, micrognatia, blefarofimosis), defectos de la pared abdominal y discapacidad intelectual^{21,22}. Como en la UPD(14)mat, se han encontrado epimutaciones y microdeleciones causantes de un cuadro clínico muy parecido a la UPD(14)pat³, por lo que se ha propuesto el término de síndrome de Kagami-Ogata para definir la UPD(14)pat y los cuadros clínicos relacionados²³. La serie más grande estudiada hasta el momento incluye 34 casos²³.

El polihidramnios a partir de la semana 25 de gestación es una manifestación constante²³⁻²⁶, requiriendo repetidas amniorreducciones, y es muy frecuente detectar una placentomegalia²³ (85%). La ecografía fetal detecta anomalías torácicas y abdominales en el 40% de los pacientes a partir de la semana 25

de gestación. El parto prematuro es relativamente frecuente²³⁻²⁶ (79%), y el 66% de los pacientes nacen mediante cesárea, indicada por el riesgo de distrés fetal y el polihidramnios.

El **crecimiento prenatal** es normal en relación a la talla e incrementado respecto al de la población general por lo que al peso se refiere (+2,3SD). A nivel postnatal, se evidencia un retraso de crecimiento en un tercio de los pacientes (<-2SD) con un peso relativamente conservado²³.

La totalidad de los pacientes presentan rasgos **dismórficos** que les confieren una apariencia facial característica²³⁻²⁶. El filtro prominente y los mofletes abultados parecen signos bastantes específicos del cuadro clínico; la mayoría también presenta hirsutismo en región frontal, un puente nasal deprimido, una mandíbula pequeña (micrognatia) y pterigium coli. En relación a **malformaciones mayores**, la totalidad de los pacientes presentan el tórax en forma de campana y las costillas en forma de percha²³⁻²⁶, así como una diástasis de los rectos abdominales, con presencia de onfalocele en un tercio de los casos²³. Debido a las malformaciones torácicas, la práctica totalidad de los pacientes requieren ventilación mecánica al nacimiento, e incluso una traqueotomía en muchos casos^{23,25,26}. La deformidad torácica puede causar un fallo respiratorio letal durante la infancia (12%). No obstante, en los pacientes que superan los primeros años de vida, ambas características se atenúan de manera importante durante la infancia, siendo casi irreconocibles superados los primeros años de vida. La clara mejoría

de las deformidades torácicas conduce, en consecuencia, a una mejoría de la función respiratoria. Considerando este hecho, el pronóstico es relativamente bueno en los pacientes que sobreviven el periodo infantil²³.

También se ha descrito una alta incidencia de **hepatoblastoma** únicamente en pacientes con UPD(14) pat. Los tres pacientes (9%) en los que se detectó antes de los 18 meses de vida un hepatoblastoma embrionario fallecieron, uno a causa del hepatoblastoma y los otros dos por causas no claramente relacionadas con el tumor (infección respiratoria y síndrome hemofagocítico)²³.

El **retraso psicomotor** desde etapas tempranas es una característica común en todos los pacientes con síndrome de Kagami-Ogata. Se manifiesta ya con retraso en la adquisición del control cefálico, siendo constante el retraso en la sedestación sin soporte y en la deambulación autónoma. Se ha realizado un cociente intelectual en 13 casos con este cuadro, obteniéndose valores entre 29 y 70 con una media de 55. Es decir, todos los pacientes presentan discapacidad intelectual en un rango que varía de leve a severa^{23,24}.

3.2. Manejo clínico de los pacientes

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Kagami-Ogata aparecen ya durante la gestación, por lo que suele ser necesario un control estricto y frecuente a partir del segundo trimestre de embarazo. Puede ser preciso realizar amnio-reducciones

en más de una ocasión, debido al polihidramnios. El pronóstico general es incierto. En el momento del nacimiento, la disfunción respiratoria secundaria a las malformaciones torácicas características requiere ventilación mecánica en la totalidad de los casos, e incluso traqueotomía en los casos más severos (1/3). Ello condiciona que se precise también una sonda nasogástrica en el periodo neonatal para la nutrición de todos los pacientes. Cuando existe un onfalocele, es necesaria la intervención quirúrgica temprana.

El crecimiento intrauterino está preservado, aunque un tercio de los casos presentan un retraso de crecimiento postnatal. En consecuencia, está indicado el seguimiento clínico del peso y la talla de forma periódica, así como aportar suplementos nutricionales si se precisan.

Es importante la estimulación precoz en todos los casos para minimizar el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual, así como otras terapias adicionales

(logopedia, fisioterapia) dependiendo del caso. Se debe individualizar la educación de estos pacientes, para adecuar la atención y apoyos que reciben.

Debido a la incidencia no despreciable (9%) de hepatoblastoma en los pacientes con UPD(14)pat, es necesario establecer controles periódicos dirigidos a la detección precoz de dicho tumor. El protocolo es similar al ya estipulado en otros cuadros con un elevado riesgo de tumores en la infancia, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (capítulo 4). El protocolo establece realizar una ecografía abdominal²⁷⁻³⁰ y una analítica para medir la concentración de alfa-fetoproteína en suero²⁹, cada 3 meses durante los primeros 4 a 5 años de vida. Los 3 casos descritos desarrollaron el hepatoblastoma entre los 3 y 13 meses, por lo que el periodo de mayor riesgo ocupa desde el nacimiento hasta los 18 meses de vida. No obstante, aunque no está protocolizado ni bien definido todavía por el escaso conocimiento de la historia natural del cuadro clínico durante la vida

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y porcentaje de cada una de ellas en pacientes con el Síndrome de Temple (UPD14mat) y el Síndrome de Kagami-Ogata (UPD14pat).

UPD(14)pat		UPD(14)mat	
polihidramnios	100%	retraso de crecimiento intrauterino	79%
placentomegalia	82%	nacimiento prematuro	40%
rasgos dismórficos (filtro prominente y mejillas abultadas)	100%	hipotonía de tronco	91%
onfalocele	30%	hidrocefalia	
diástasis de rectos abdominales	100%	dificultades para alimentarse	40%
tórax en forma de campana	100%	retraso en la adquisición de habilidades motoras	83%
costillas en forma de percha	100%	discapacidad intelectual	50%
retraso psicomotor	100%	pubertad de inicio precoz	87%
retraso de crecimiento postnatal	30%	obesidad	50%
hepatoblastoma	13%	escoliosis	26%

adulto, ante la posibilidad de que siga habiendo un cierto mayor riesgo de otros tumores es lógicamente recomendable mantener un seguimiento clínico de estos pacientes de por vida, que incluya alguna prueba adicional orientada por la historia clínica cuando proceda.

La tabla 1 muestra una comparativa de los rasgos más característicos del fenotipo de los dos cuadros de UPD(14), el síndrome de Temple y **síndrome de Kagami-Ogata**.

4. Diagnóstico diferencial

4.1. Síndrome de Prader-Willi

El diagnóstico diferencial del síndrome de Temple se establece principalmente con otra entidad causada también por alteraciones de una región improntada: el síndrome de Prader-Willi (ver capítulo 7). El solapamiento clínico entre ambos síndromes es considerable, incluyendo talla baja, hipotonía, retraso psicomotor, cifosis o escoliosis y pies y manos pequeños. No obstante, la obesidad, los problemas de comportamiento y la discapacidad intelectual son más severas en el síndrome de Prader-Willi que en el síndrome de Temple. Además, los rasgos dismórficos son algo distintos entre ambas entidades, si bien pueden ser sutiles¹.

Algunos estudios han publicado datos sobre el rendimiento diagnóstico del estudio del UPD14 en pacientes con un diagnóstico clínico de sospecha de síndrome de Prader-Willi y ausencia de alteraciones detectables en la región 15q11-q13. En una primera cohorte de 33 pacientes, en 4 de ellos (12%)

se detectó una UPD(14)mat⁹. Todos presentaban bajo peso al nacimiento (-2SD), problemas de alimentación neonatal y obesidad desarrollada a partir de los 3 años. El estudio de una segunda cohorte de 78 pacientes detectó un patrón aberrante de metilación en 14q32 en 5 casos (6,4%), 4 con UPD(14)mat y uno con epimutación³¹. Los pacientes con la alteración de metilación en 14q32 presentaban hipotonía neonatal, dificultades de alimentación, pies y manos pequeñas y fueron referidos a la unidad durante la infancia.

Considerando la evolución de las manifestaciones clínicas de los síndromes de Prader-Willi y de Temple, el solapamiento entre ambas entidades es mucho más notorio durante la infancia. La mayor severidad de la obesidad y los problemas de aprendizaje, así como la aparición de trastornos graves de la conducta que ocurren en pacientes con síndrome de Prader-Willi, permite diferenciarlo con más facilidad del síndrome de Temple a medida que transcurre el tiempo y, sobre todo, en la adolescencia y edad adulta.

4.2. Síndrome similar al Prader-Willi (PWS-like)

Otra entidad a considerar en el diagnóstico diferencial del síndrome de Temple es el cuadro causado por la delección de la región 6q16.2, que incluye el gen *SIMI*. El fenotipo asociado a esta delección se ha descrito como parecido al síndrome de Prader-Willi, ya que presentan obesidad, hipotonía, discapacidad intelectual y extremidades cortas^{32,33}.

4.3. Síndrome de Silver-Russell

Existen diversas características solapantes entre el síndrome de Temple y otros trastornos de la impronta como el síndrome de Silver-Russell (capítulo 3). Ambos cuadros clínicos incluyen un retraso de crecimiento pre- y post-natal, una macrocefalia relativa con frente prominente y dificultades de alimentación en periodo neonatal e infancia. No obstante, rasgos frecuentes en el síndrome de Silver-Russell como las asimetrías corporales y manchas cutáneas no se han identificado en pacientes con UPD(14) mat³⁴. Debido al posible solapamiento de ambos cuadros clínicos, se ha buscado la existencia de alteraciones en la metilación de 14q32 en 85 pacientes que cumplían criterios clínicos de síndrome de Silver-Russell, habiendo descartado previamente epimutaciones en la región de *H19* y UPD del cromosoma 7. Se identificaron epimutaciones en 14q32 en dos casos (2,4%)³⁵.

4.4. Síndrome de Beckwith-Wiedemann

El síndrome de Kagami-Ogata presenta unas manifestaciones clínicas patognomónicas al nacimiento, como son el tórax en forma de campana, las costillas en forma de percha y la apariencia facial (filtro marcado y las mejillas abultadas). No obstante, superada la infancia, estas manifestaciones se atenúan volviéndose irreconocibles. Si no se llega al diagnóstico en periodo neonatal, el diagnóstico diferencial debe hacerse con otros cuadros polimalformativos que asocien discapacidad intelectual (leve a severa), características dismórficas,

riesgo incrementado de hepatoblastoma y onfalocele. Asimismo, el diagnóstico del síndrome de Kagami-Ogata tendría que considerarse en casos atípicos de síndrome de Beckwith-Wiedemann (capítulo 4), cuando no se ha detectado la alteración molecular causante. Ambas entidades tienen manifestaciones clínicas solapantes, incluyendo el riesgo incrementado de tumores embrionarios, los defectos de la pared abdominal y la placentomegalia²³.

5. Alteraciones genéticas asociadas

5.1. Disomía uniparental (UPD14) completa o segmentaria

Hay cuatro posibles mecanismos que explican la aparición de una UPD, es decir la presencia en todas o parte de las células de un individuo de dos cromosomas provenientes del mismo progenitor con ausencia del cromosoma del otro progenitor para un par cromosómico determinado³⁶⁻³⁸ (Figura 1).

Tres de los mecanismos se producen por un segundo evento corrector de una aneusomía en los gametos y/o cigoto, tras un fenómeno de no disyunción cromosómica durante la meiosis.

En primer lugar la UPD puede aparecer por **rescate trisómico**, es decir, por la pérdida de un cromosoma en un cigoto trisómico en las primeras mitosis del desarrollo. Es normal que las células disómicas tengan una ventaja selectiva respecto a las trisómicas que son menos

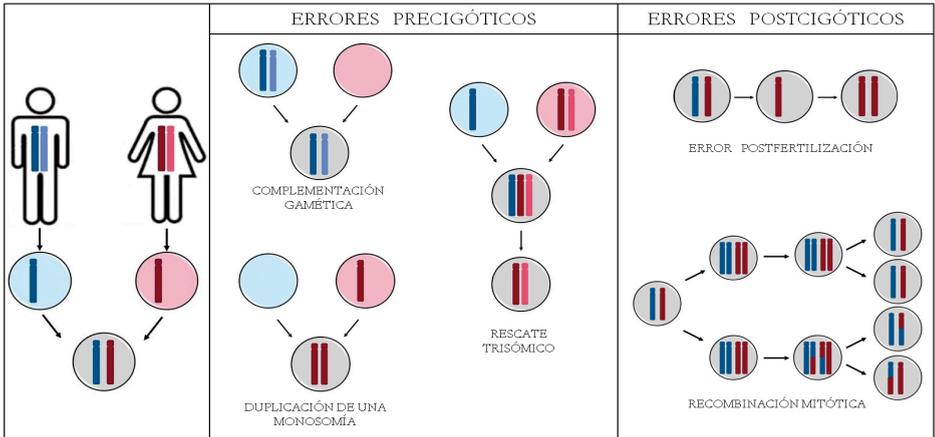


Figura 1: Mecanismos moleculares causantes de UPD. La aparición de una UPD puede deberse a un error precigótico, por un fenómeno de no disyunción cromosómica durante la meiosis, que conlleva un segundo evento (postcigótico) corrector de la aneuploidía en los gametos y/o cigoto. La UPD también puede deberse a un error postcigótico primario, es decir, a la pérdida de uno de los dos cromosomas del par 14 en una división mitótica y la duplicación del restante. Los errores postcigóticos más comunes ocurren por recombinación mitótica entre cromosomas homólogos, dando lugar a la generación de UPD segmentarias.

viabiles. En este caso el riesgo de UPD es de 1/3 si se pierde el cromosoma del progenitor que sólo ha aportado uno. Este mecanismo puede dar lugar tanto a una isodisomía como a una heterodisomía^{39,40}.

Otro posible mecanismo es la **duplicación de una monosomía** cuando se fertiliza un gameto nulisómico por uno monosómico y, posteriormente en las primeras mitosis, tiene lugar la duplicación del único cromosoma de este par presente en la célula. Este mecanismo siempre deriva en una isodisomía⁴¹.

Además existe la posibilidad de que ocurra una **complementación gamética**, la fertilización selectiva y compensatoria de un gameto nulisómico (que no contiene ningún cromosoma 14) por un gameto disómico para el mismo cromosoma (con dos cromosomas 14). En este caso, si el gameto disómico deriva de una no disyunción con los dos cromosomas distintos provenientes del mismo

progenitor ocurrirá una heterodisomía, aunque si la no disyunción fue entre cromátidas hermanas se presentará una isodisomía.

Por último, la UPD puede también deberse a un **error postfertilización**, es decir, a la pérdida de uno de los dos cromosomas del par 14 en una división mitótica y la duplicación del restante. En este caso, se trataría de una isodisomía ya que se duplica el único cromosoma del par 14 presente en la célula. Los errores postfertilización más comunes ocurren por recombinación mitótica entre cromosomas homólogos, dando lugar a la generación de UPD segmentarias normalmente terminales. En general, la UPD completa o segmentaria puede presentarse en mosaicismo cuando el error ha ocurrido en células somáticas^{42,43}.

Existe una asociación entre la **edad materna** avanzada y la incidencia de UPD, aunque son necesarios estudios más

exhaustivos para afirmarlo con rotundidad, considerando el bajo número de pacientes estudiados hasta el momento. Este dato está en concordancia con el hecho de que la generación de oocitos nulisómicos y/o disómicos por no disyunción en meiosis I es mucho más frecuente en mujeres y sobre todo en edades avanzadas. Por tanto, no es de extrañar que la aparición de UPD para cualquier cromosoma, cuando es de origen meiótico con rescate ulterior, ocurra más frecuentemente en gestaciones de madres de edad avanzada⁴⁴.

La UPD del cromosoma 14 puede ser esporádica y sin factor predisponente conocido, o asociarse a un reordenamiento cromosómico estructural en alguno de los progenitores que facilite la segregación anormal de los cromosomas durante la división celular. El cromosoma 14, como el resto de cromosoma acrocéntricos, puede estar involucrado en **translocaciones robertsonianas** además de otros reordenamientos estructurales como inversiones o translocaciones equilibradas, aumentando ligeramente la incidencia de UPD14 respecto a cromosomas no acrocéntricos. Un 20% de los casos descritos de UPD14 son secundarios a una translocación robertsoniana no homóloga, es decir, entre dos cromosomas de distinto par⁴⁵. Considerando que una translocación robertsoniana puede dar lugar a un gameto nulisómico o disómico, este tipo de reordenamiento cromosómico podría estar asociado a la UPD por complementación gamética, por duplicación de una monosomía o por rescate trisómico. Se estima que el riesgo de UPD en el feto tras la detección prenatal de una translocación robertsoniana equilibrada entre cromosomas no homólogos (heredada

o *de novo*) es del 0,6-0,8%. Este riesgo es lo suficientemente alto y las posibles consecuencias clínicas suficientemente serias, para que se recomiende el estudio de UPD en estas gestaciones^{46,47}.

5.2. Otras alteraciones genéticas

Como se ha mencionado, la disomía uniparental del cromosoma 14 no es la única alteración que puede causar los cuadros clínicos descritos. Se han descrito tanto **microdeleciones** como **epimutaciones** en la región 14q32 en pacientes con fenotipos muy parecidos a los causados por la UPD14, tanto en la materna como en la paterna.

En una cohorte de 26 pacientes con rasgos clínicos del síndrome de Kagami-Ogata se detectó que el 65,4% estaba causado por la UPD(14)pat, mientras que el 19,2% se debían a una microdeleción de la región en el cromosoma de origen materno y el 15,4% a una epimutación⁴⁸.

En la cohorte de mayor tamaño de pacientes con síndrome de Temple descrita hasta el momento, el 78% tenían UPD(14)mat, mientras que el 12% presentaban epimutación y el 10% restante una microdeleción de la región en el cromosoma de origen paterno⁴.

5.3. La región 14q32

Los distintos mecanismos moleculares que pueden producir el cuadro clínico (UPD, microdeleción o epimutación) convergen en la desregulación del grupo (clúster) de genes improntados localizados en la región 14q32 (Figura 2). Las bases

moleculares de ambos cuadros (UPDmat y UPDpat) y los genes directamente relacionados con las manifestaciones clínicas se han identificado mediante el estudio de pacientes con UPD segmentaria o microdeleciones. La región crítica se pudo definir mediante el estudio de un paciente con una UPD paterna segmentaria de 3.5 Mb en 14q32-q33 y fenotipo completo de síndrome de Kagami-Ogata²⁵.

El clúster de genes improntados en 14q32 contiene dos regiones diferencialmente metiladas (DMR), 5 genes (*DLK1*, *MEG3*, *DIO3*, *RTL1*, *MEG8*) y un transcrito antisentido (*RTL1as*). Algunos genes se expresan sólo desde la copia paterna (*paternally expressed genes*, PEG) y otros sólo desde la copia que proviene de la madre (*maternal expressed genes*, MEG). Por este motivo, el cuadro clínico asociado a disomía uniparental o deleción es distinto dependiendo de si son paternas o maternas.

Las dos DMRs son la región intergénica entre *DLK1* y *MEG3* (IG-DMR) y la región próxima a *MEG3* (*MEG3*-DMR). En condiciones normales, ambas regiones se encuentran hipermetiladas en la copia paterna e hipometiladas en la copia

heredada de la madre. Uno de los genes contenidos en la región, *RTL1*, codifica una proteína y también un transcrito antisentido *RTL1as* que regula a su vez la expresión de *RTL1*. La hipometilación normal del alelo materno conduce a la expresión de *MEG3*, *MEG8* y *RTL1as* que inhibe la expresión de *RTL1*. La hipermetilación normal del alelo paterno permite la expresión de *DLK1* y *RTL1*.

Cuando un individuo hereda los dos alelos de la madre (UPD materna), ambas regiones DMR se encuentran hipometiladas y, consecuentemente, hay una expresión de *MEG3*, *MEG8* y *RTL1as* más elevada que en condiciones normales y una ausencia de expresión de *DLK1* y *RTL1*. Inversamente, en la UPD paterna, la hipermetilación de las DMR conduce a la sobreexpresión de *DLK1*, *RTL1* y a la ausencia de expresión de *MEG3*, *MEG8* y *RTL1as*.

6. Estudios moleculares

Dado que epimutaciones y microdeleciones de la región cromosómica 14q32 causan cuadros clínicos indistinguibles de los causados por UPDs, es de gran utilidad disponer

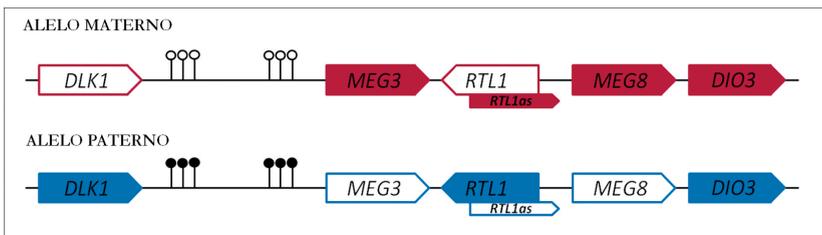


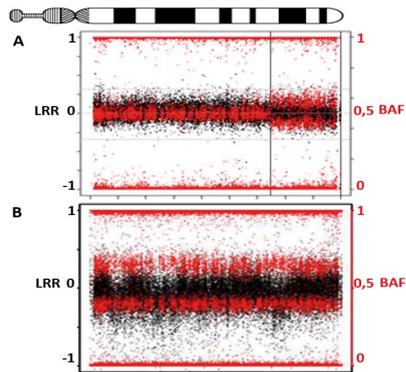
Figura 2: Esquema de la región improntada 14q32. Hay dos regiones diferencialmente metiladas dependiendo del progenitor del cual se hereda el cromosoma: la región intergénica entre *DLK1* y *MEG3* (IG-DMR) y la región próxima a *MEG3* (*MEG3*-DMR). En condiciones normales, el alelo paterno se encuentra hipermetilado y el alelo materno hipometilado. La hipometilación del alelo materno conduce a la expresión de *MEG3*, *MEG8* y *RTL1as* que inhibe la expresión de *RTL1*; la hipermetilación del alelo paterno permite la expresión de *DLK1* y *RTL1*.

de pruebas moleculares que permitan detectar los tres tipos de alteraciones genéticas. Aunque existen diversas tecnologías de utilidad, actualmente hay dos pruebas moleculares de uso clínico habitual para el estudio del estado de metilación de la región desde ADN obtenido de cualquier tejido (normalmente células de la sangre): la PCR específica de metilación y el MLPA específico de metilación (MS-MLPA). Ambas técnicas detectan el grado de metilación en la región y, por tanto, permiten identificar tanto UPD como microdeleciones y epimutaciones. Para las dos pruebas de metilación mencionadas no es necesario disponer de ADN parental (para más detalle sobre las técnicas, consultar el capítulo 1). El MS-MLPA se postula como la técnica más completa para el estudio de los tres tipos de alteraciones asociadas a los cuadros clínicos ya que permite realizar en paralelo un estudio del número de copias de la región y del estado de metilación. Esta técnica presenta dos limitaciones: no permite diferenciar entre UPD y epimutación, ya que en ambas alteraciones se detecta un patrón de metilación anómalo con un patrón de dosis normal y tampoco es posible diferenciar entre isodisomía y heterodisomía, aunque hasta el momento no se ha demostrado que ese dato tenga relevancia clínica.

Aparte de los dos estudios mencionados, existen otras técnicas que permiten la confirmación y caracterización de algunas de las alteraciones que pueden causar el cuadro clínico. El estudio de marcadores polimórficos de ADN (microsatélites o SNPs) en muestras del

probando y de ambos padres permite detectar el origen parental de cada uno de los cromosomas.

Figura 3: Detección de UPD mediante array de SNPs. (A) UPD segmentaria terminal en mosaico del cromosoma 14. Se pueden apreciar unos valores de LRR que se corresponden a dosis normal (dos copias) y una desviación respecto al valor esperado (0.5) en la dosis relativa de cada alelo en los SNPs heterocigotos (BAF) debido a la isodisomía en mosaico. (B) UPD en mosaico de la totalidad del cromosoma 14.



El genotipado de alta resolución con arrays de SNPs permite detectar deleciones en las regiones estudiadas e identificar isodisomías. En este caso se detecta una región con dosis normal (dos copias) pero con pérdida de heterocigosidad ya que se ha heredado el mismo cromosoma por duplicado. Se pueden detectar incluso UPD segmentarias en mosaicismo, cuando la UPD está presente en al menos un 7-10% de las células, al observarse una desviación respecto al valor esperado (0.5) en la dosis relativa de cada alelo en los SNPs heterocigotos (Figura 3). Los arrays de hibridación genómica comparada (aCGH) también permiten detectar y caracterizar variaciones en número de copia de las regiones implicadas.

En los casos en los cuales la UPD se asocia a la presencia de una translocación robertsoniana (familiar o *de novo*) en la cual está involucrado el cromosoma 14 un estudio de cariotipo permite identificar esta alteración cromosómica y sospechar una UPD, pero no corroborarla.

7. Correlación genotipo-fenotipo

Actualmente, los pacientes descritos con síndrome de Temple y síndrome de Kagami-Ogata debido a distintos mecanismos moleculares son casi indistinguibles clínicamente. Es probable que a medida que aumente el número de pacientes diagnosticados con dichos cuadros clínicos se detecten diferencias clínicas dependiendo de la causa molecular subyacente.

En los cuadros clínicos causados por UPD hay dos factores a considerar que pueden actuar como **modificadores** del fenotipo. En primer lugar, cuando la enfermedad está causada por una isodisomía, mutaciones relacionadas con enfermedades **autosómicas recesivas** podrían aparecer en homocigosis agravando el cuadro clínico, aunque esta probabilidad es baja. Una comparación de las características clínicas entre casos con isodisomía y heterodisomía no logró detectar diferencias evidentes entre los grupos¹¹.

Otro factor relevante y posible modificador del fenotipo es la presencia en **mosaico** de **trisomía del cromosoma 14**, posible cuando el mecanismo mutacional es el rescate trisómico. En estos casos, parte del fenotipo podría deberse a mosaicismo

residual por la trisomía en la placenta o en el feto. Se han descrito varios casos de mosaicismo por trisomía 14 con fenotipos mucho más severos que el correspondiente a la UPD14^{49,50}. En una serie de 15 casos de trisomía en mosaico para el cromosoma 14, con un porcentaje de trisomía muy variable (4-70%), 6 de los pacientes fallecieron en los primeros 4 meses de vida, y una proporción importante tenía malformaciones congénitas mayores⁵¹. Las características clínicas más frecuentes incluían retraso de crecimiento, retraso psicomotor, cardiopatía congénita, raíz nasal ancha, orejas displásicas o de implantación baja, micrognatia, cuello corto y, en varones, micropene y criptorquidia^{51,52}. También se detectó asimetría corporal en el 66% de pacientes, que podría deberse a la distribución asimétrica en mosaico de la línea celular trisómica⁵¹.

Como se ha mencionado, aunque los cuadros clínicos de los pacientes con isodisomía y heterodisomía son muy parecidos, se han detectado algunas diferencias en la frecuencia de hidrocefalia y laxitud con hipertextensibilidad de articulaciones¹¹. Estas manifestaciones clínicas son más frecuentes en pacientes con heterodisomía que en pacientes con isodisomía. Considerando que en una heterodisomía uno de los posibles mecanismos causantes es un rescate trisómico, podría contemplarse la trisomía 14 en mosaico como causa de estos signos.

Con relación al síndrome de Kagami-Ogata, parece haber mínimas variaciones fenotípicas dependiendo

de la alteración molecular causante del cuadro clínico²³. En el grupo de pacientes con microdelección la duración de la gestación fue menor de manera estadísticamente significativa, así como la duración de la intubación durante el periodo neonatal. También hay una menor frecuencia de vello en la frente en pacientes con epimutación.

En relación a la contribución al fenotipo de los distintos genes incluidos en la región 14q32, debido a que generalmente las UPD afectan a una región amplia del cromosoma, es difícil establecer correlaciones genotipo-fenotipo. De hecho, la mayor contribución al conocimiento de la región y al papel desempeñado por cada uno de los genes procede de la caracterización de microdelecciones^{3,24,53}. La detección y caracterización detallada de microdelecciones de la región, concretamente dos familias con microdelecciones afectando al clúster mencionado (una en su totalidad y la otra parcialmente)⁵⁴, han permitido identificar algunos de los genes principales en la etiopatogenia de ambos cuadros.

En una familia con dos casos de síndrome de Kagami-Ogata típico y dos casos de síndrome de Temple con talla baja moderada, se detectó una delección de 109kb afectando *DLKI*, *MEG3* y ambas regiones DMR, heredada de la madre y del padre, respectivamente. En estudios con modelos murinos, se ha descrito la “paternalización” del alelo materno en los casos con delección de la IG-DMR. Por tanto, en este caso, la delección en el alelo materno provocaría la “paternalización” del alelo heredado

de la madre. No obstante, debido a que *DLKI* está incluido en la región deleccionada, su expresión no se vería aumentada ya que sólo hay una copia. La “paternalización” del alelo materno sí provocaría una sobreexpresión de *RTL1* ya que este gen no está incluido en la región deleccionada (por tanto, hay dos copias) y no habría expresión de su inhibidor *RTL1as* debido a la “paternalización” del alelo materno. Por tanto, la sobreexpresión de *RTL1* parecería ser el principal mecanismo responsable del fenotipo del síndrome de Kagami-Ogata. En los casos con delección heredada del padre, según los estudios en modelos murinos, no habría cambios en el nivel de metilación. Considerando que *DLKI* está incluido en la delección, su expresión se vería reducida, mientras que *RTL1* tendría unos niveles de expresión comparables a los controles. Por consiguiente, el cuadro clínico de síndrome de Temple con talla baja moderada en esta familia estaría causado por la haploinsuficiencia de *DLKI*.

En la segunda familia descrita, la delección incluye toda la región improntada de 14q32⁵⁵. Resulta especialmente interesante el hecho de que el cuadro clínico asociado a la delección del alelo materno es más leve en este caso que en el anterior, cuando la delección es de mayor tamaño. Si la delección afecta a toda la región improntada, hay una ausencia de *RTL1as* que comporta un aumento de *RTL1*. No obstante, este aumento es menor que en la familia anterior debido a que en este caso, como la delección incluye *RTL1*, sólo hay una

copia de este gen. Por tanto, niveles moderadamente altos de RTL1 se asocian a un cuadro clínico más leve en el caso del síndrome de Kagami-Ogata. En esta familia, el paciente que hereda la deleción del padre presenta un síndrome de Temple con talla muy baja, probablemente debido a la pérdida de *DKLI* y *RTL1*.

Por tanto, a partir de estos estudios, se ha podido determinar que la pérdida de *DLKI* del alelo paterno se asocia a un cuadro con menor afectación de la talla, mientras que la deleción en este alelo de *DKLI* y *RTL1* se asocia a un fenotipo más severo. Asimismo, se ha podido comprobar que cuando la deleción afecta al alelo materno, el cuadro clínico es más severo si la alteración no incluye *RTL1* ya que los niveles de dicha proteína son más elevados que en deleciones de mayor tamaño.

Recientemente, se ha propuesto la implicación adicional de genes de fuera de la región improntada en el desarrollo de discapacidad intelectual en pacientes con síndrome de Temple¹⁸. Comparando pacientes con deleciones del alelo paterno de la región 14q32 de distinto tamaño^{3,56}, se ha delimitado la región responsable del fenotipo cognitivo que incluye cuatro genes: *WARS*, *SLC52A47*, *SLC25A29* y *YY1*. Considerando datos funcionales y de expresión⁵⁷ y el hecho de que una mutación puntual *de novo* de cambio de sentido en *YY1* se ha asociado a discapacidad intelectual⁵⁸, la afectación de *YY1* se ha propuesto principal responsable de la discapacidad intelectual en estos pacientes.

8. Asesoramiento genético

El riesgo de recurrencia de la patología y, por tanto, el asesoramiento genético, depende directamente de la causa molecular subyacente al cuadro clínico. Cuando el cuadro clínico está causado por una UPD es muy relevante diferenciar el riesgo de recurrencia entre los casos en los cuales la UPD se asocia a un reordenamiento cromosómico estructural y los casos esporádicos. Si la UPD no se asocia a reordenamientos estructurales cromosómicos, el riesgo de recurrencia para los pacientes y sus familiares es muy bajo, equiparándose al de la población general. El riesgo de recurrencia en los casos de UPD asociados a reordenamientos cromosómicos estructurales en los cuales está involucrado el cromosoma 14 es algo mayor, pero menor del 1%. A parte del riesgo de recurrencia de la UPD, dependiendo del reordenamiento cromosómico el riesgo de aneusomías totales o segmentarias del cromosoma 14 u otros cromosomas implicados en el reordenamiento es relevante, pudiendo dar lugar a patologías severas, subfertilidad o abortos de repetición.

El riesgo de recurrencia del cuadro clínico cuando se asocia a epimutaciones es similar al de la población general. Asimismo, el riesgo de recurrencia para las microdeleciones es bajo si el reordenamiento ha sido *de novo*, es decir, si ninguno de los progenitores es portador de la microdeleción. En estos casos, el riesgo de recurrencia para la pareja es ligeramente más elevado que el de la población general por la

posibilidad de **mosaicismo germinal**.

En cambio, el riesgo de recurrencia para las deleciones puede ser elevado cuando el progenitor es portador de una microdeleción en heterocigosis, ya que el riesgo de transmitirla a la descendencia es del 50%. Es muy importante tener presente que las manifestaciones de la enfermedad a transmitir (síndrome de Temple o de Kagami-Ogata) dependen del sexo del progenitor transmisor, considerando que es un trastorno en una región improntada. Es decir, que una mujer con una deleción en el cromosoma heredado del padre con un cuadro clínico de talla baja y pubertad precoz tiene un riesgo del 50% de transmitir a la descendencia la deleción que causaría una clínica mucho más severa relacionada con el síndrome de Kagami-Ogata. Por tanto, en los casos en los cuales el progenitor transmisor es la madre, el riesgo de síndrome de Kagami-Ogata es del 50% independientemente del sexo de la criatura; cuando el padre es el progenitor transmisor el riesgo de transmisión del síndrome de Temple es del 50%. Es de gran importancia que la familia comprenda que, un diagnóstico de síndrome de Kagami-Ogata confiere riesgo para el mismo síndrome pero también para el síndrome de Temple en otros familiares, y viceversa.

En parejas en las cuales uno de los dos es portador de una microdeleción de la región 14q32, con riesgo de transmitir la deleción a la descendencia del 50%, es posible ofrecer tanto diagnóstico prenatal como diagnóstico preimplantacional. El progenitor que tiene la microdeleción también

presentará manifestaciones clínicas, pero dependiendo del origen parental puede no presentar el mismo cuadro clínico que tiene riesgo de transmitir. Independientemente de este hecho, si la microdeleción está identificada, la pareja puede optar tanto a una gestación espontánea y posterior diagnóstico prenatal, como a una fecundación *in vitro* y posterior análisis de los embriones por diagnóstico preimplantacional.

9. UPD14 en mosaicismo somático y riesgo de cáncer

Dado que los mecanismos mutacionales que llevan a la génesis de UPD14 implican con frecuencia la ocurrencia de un evento somático (en cigoto o en divisiones mitóticas posteriores), la aparición de UPD14 en mosaicismo es probablemente un fenómeno relativamente común. De hecho, a pesar de que la recombinación mitótica es infrecuente, el número de mitosis que acontecen durante toda la vida de un individuo es tan elevado que es muy probable que diversas células adquieran UPDs segmentarias para diversos cromosomas. No obstante, su detección puede no ser factible hasta que alcance a un porcentaje suficiente de células, lo cual puede correlacionar también con que implique alguna significación biológica contribuyendo a un fenotipo. Recientemente, la UPD del cromosoma 14 en mosaico se ha descrito, al igual que otros muchos reordenamientos cromosómicos, en sangre y otros tejidos de la población, con mayor frecuencia

según avanza la edad. El mosaicismo clonal para estos reordenamientos es detectable en sangre de sujetos adultos con una frecuencia del 1% a los 60 años y del 2.5% a los 80. Además de con cáncer hematológico, la detección de mosaicismo clonal se ha relacionado con un riesgo aumentado de tumores sólidos. Concretamente, la UPD14

en mosaico se ha descrito con una frecuencia incrementada en pacientes con cáncer no-hematológico, con una razón de probabilidades (*odds ratio*) de 3.32, principalmente para cáncer de vejiga y riñón⁵⁹, lo que supone una evidencia adicional de la posible contribución de alguno de los genes improntados en 14q al riesgo de cáncer.

RESUMEN

La disomía uniparental del cromosoma 14 (UPD14) ocurre cuando una persona recibe los dos cromosomas 14 del mismo progenitor, dando origen a los síndromes de Temple (UPD14mat) o de Kagami-Ogata (UPD14pat). Ambos síndromes pueden presentarse también en pacientes con microdeleciones y epimutaciones de la región crítica en 14q32. Son dos cuadros causados por alteraciones recíprocas en una región genómica improntada.

El síndrome de Temple se caracteriza por retraso del crecimiento de origen prenatal, rasgos faciales (frente ancha, nariz corta con punta bulbosa y filtro corto), acromicria e hipotonía, con escasa afectación intelectual.

El síndrome de Kagami-Ogata se manifiesta prenatalmente con placentomegalia y polihidramnios, y cursa con malformaciones esqueléticas (torácicas y extremidades cortas) junto con rasgos faciales característicos (vello en la frente, filtro prominente, micrognatia, blefarofimosis), defectos de la pared abdominal y discapacidad intelectual.

Por ahora son pocos los pacientes descritos, en parte por la falta de reconocimiento de estos síndromes, aunque ya existen algunas correlaciones genotipo-fenotipo y pautas de seguimiento.

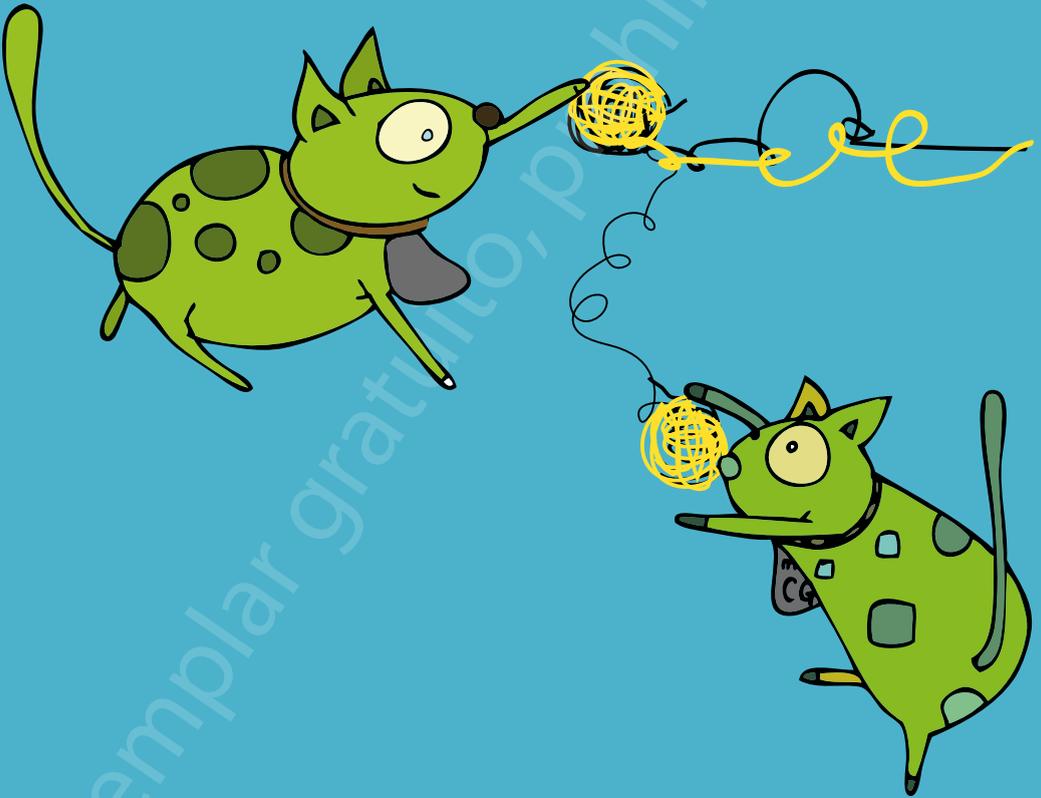
REFERENCIAS

- Falk MJ, Curtis C a., Bass NE, Zinn AB, Schwartz S. Maternal uniparental disomy chromosome 14: Case report and literature review. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 116–20.
- Temple IK, Cockwell A, Hassold T, Pettay D, Jacobs P. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet* 1991; 28: 511–4.
- Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M et al. Deletions and epimutations affecting the human 14q32.2 imprinted region in individuals with paternal and maternal upd(14)-like phenotypes. *Nat Genet* 2008; 40: 237–42.
- Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJG, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet* 2014; 51: 495–501.
- Antonarakis SE, Blouin JL, Maher J, Avramopoulos D, Thomas G, Talbot CC. Maternal uniparental disomy for human chromosome 14, due to loss of a chromosome 14 from somatic cells with t(13;14) trisomy 14. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 1145–52.
- Healey S, Powell F, Battersby M, Chenevix-Trench G, McGill J. Distinct phenotype in maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet* 1994; 51: 147–9.
- Robinson WP, Bernasconi F, Basaran S, Yüksel-Apak M, Neri G, Serville F et al. A somatic origin of homologous Robertsonian translocations and isochromosomes. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 290–302.
- Hordijk R, Wierenga H, Scheffer H, Leegte B, Hofstra RM, Stolte-Dijkstra I. Maternal uniparental disomy for chromosome 14 in a boy with a normal karyotype. *J Med Genet* 1999; 36: 782–5.
- Mitter D, Buiting K, von Eggeling F, Kuechler A, Liehr T, Mau-Holzmann UA et al. Is there a higher incidence of maternal uniparental disomy 14 [upd(14)mat]? Detection of 10 new patients by methylation-specific PCR. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2039–49.
- Berends MJ, Hordijk R, Scheffer H, Oostervijk JC, Halley DJ, Sorgedraeger N. Two cases of maternal uniparental disomy 14 with a phenotype overlapping with the Prader-Willi phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 84: 76–9.
- Fokstuen S, Ginsburg C, Zachmann M, Schinzel A. Maternal uniparental disomy 14 as a cause of intrauterine growth retardation and early onset of puberty. *J Pediatr* 1999; 134: 689–95.
- Pentao L, Lewis RA, Ledbetter DH, Patel PI, Lupski JR. Maternal uniparental isodisomy of chromosome 14: association with autosomal recessive rod monochromacy. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 690–9.
- Manzoni MF, Pramparo T, Stroppolo A, Chiaio F, Bosi E, Zuffardi O et al. A patient with maternal chromosome 14 UPD presenting with a mild phenotype and MODY. *Clin Genet* 2000; 57: 406–8.
- Sanlaville D, Aubry MC, Dumez Y, Nolen MC, Amiel J, Pinson MP et al. Maternal uniparental heterodisomy of chromosome 14: chromosomal mechanism and clinical follow up. *J Med Genet* 2000; 37: 525–8.
- Tohyama J, Yamamoto T, Hosoki K, Nagasaki K, Akasaka N, Ohashi T et al. West syndrome associated with mosaic duplication of FOXP1 in a patient with maternal uniparental disomy of chromosome 14. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 2584–8.
- Kayashima T, Katahira M, Harada N, Miwa N, Ohta T, Yoshiura K-I et al. Maternal isodisomy for 14q21-q24 in a man with diabetes mellitus. *Am J Med Genet* 2002; 111: 38–42.
- Splitt MP, Goodship JA. Another case of maternal uniparental disomy chromosome 14 syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 239–40.
- Graziano C. New cases of Temple syndrome caused by 14q32 deletion. In: 10th international meeting on CNVs and Genes in Intellectual Disability and Autism. 2015.
- Eggermann T, Zerres K, Eggermann K, Moore G, Wollmann HA. Uniparental disomy: clinical indications for testing in growth retardation. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 305–12.
- Wang JC, Passage MB, Yen PH, Shapiro LJ, Mohandas TK. Uniparental heterodisomy for chromosome 14 in a phenotypically abnormal familial balanced 13/14 Robertsonian translocation carrier. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 1069–74.
- Sutton VR, Shaffer LG. Search for imprinted regions on chromosome 14: comparison of maternal and paternal UPD cases with cases of chromosome 14 deletion. *Am J Med Genet* 2000; 93: 381–7.
- Chu C, Schwartz S, McPherson E. Paternal uniparental isodisomy for chromosome 14 in a

- patient with a normal 46,XY karyotype. *Am J Med Genet A* 2004; 127A: 167–71.
23. Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T. Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami–Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet* 2015; : 1–11.
 24. Rosenfeld JA, Fox JE, Descartes M, Brewer F, Stroud T, Gorski JL et al. Clinical features associated with copy number variations of the 14q32 imprinted gene cluster. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 345–53.
 25. Irving MD, Buiting K, Kanber D, Donaghuie C, Schulz R, Offiah A et al. Segmental paternal uniparental disomy (patUPD) of 14q32 with abnormal methylation elicits the characteristic features of complete patUPD14. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152: 1942–50.
 26. Cotter PD, Kaffe S, McCurdy LD, Jhaveri M, Willner JP, Hirschhorn K. Paternal uniparental disomy for chromosome 14: a case report and review. *Am J Med Genet* 1997; 70: 74–9.
 27. Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998; 79: 268–73.
 28. Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 486–90.
 29. Clericuzio CL, Chen E, McNeil DE, O'Connor T, Zackai EH, Medne L et al. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia. *J Pediatr* 2003; 143: 270–2.
 30. Zarate YA, Mena R, Martin LJ, Steele P, Tinkle BT, Hopkin RJ. Experience with hemihyperplasia and Beckwith-Wiedemann syndrome surveillance protocol. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1691–7.
 31. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M et al. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *J Pediatr* 2009; 155: 900–903.e1.
 32. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J et al. Detailed phenotypic-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 1443–9.
 33. Varela MC, Simões-Sato AY, Kim CA, Bertola DR, De Castro CIE, Koiffmann CP. A new case of interstitial 6q16.2 deletion in a patient with Prader-Willi-like phenotype and investigation of SIM1 gene deletion in 87 patients with syndromic obesity. *Eur J Med Genet* 2006; 49: 298–305.
 34. Kagami M, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T et al. Epimutations of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1062–7.
 35. Netchine I, Rossignol S, Dufourg M-N, Azzi S, Rousseau A, Perin L et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3148–54.
 36. Engel E, DeLozier-Blanchet CD. Uniparental disomy, isodisomy, and imprinting: probable effects in man and strategies for their detection. *Am J Med Genet* 1991; 40: 432–9.
 37. Engel E. [A new genetic concept: the uniparental disomy and its potential effect, the isodisomy (author's transl)]. *J génétique Hum* 1980; 28: 11–22.
 38. Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejtmanic JF et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 217–26.
 39. Purvis-Smith SG, Saville T, Manass S, Yip MY, Lam-Po-Tang PR, Duffy B et al. Uniparental disomy 15 resulting from “correction” of an initial trisomy 15. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1348–50.
 40. Cassidy SB, Lai LW, Erickson RP, Magnuson L, Thomas E, Gendron R et al. Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 701–8.
 41. Petersen MB, Bartsch O, Adelsberger PA, Mikkelsen M, Schwinger E, Antonarakis SE. Uniparental isodisomy due to duplication of chromosome 21 occurring in somatic cells monosomic for chromosome 21. *Genomics* 1992; 13: 269–74.
 42. Henry I, Puech A, Riesewijk A, Ahnine L, Mannens M, Beldjord C et al. Somatic mosaicism for partial paternal isodisomy in Wiedemann-Beckwith syndrome: a post-fertilization event. *Eur J Hum Genet* 1993; 1: 19–29.
 43. Henry I, Bonaiti-Pellier C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G et al. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 1991; 351: 665–7.

44. Pellestor F, Andréo B, Anahory T, Hamamah S. The occurrence of aneuploidy in human: lessons from the cytogenetic studies of human oocytes. *Eur J Med Genet*; 49: 103–16.
45. Shaffer LG, McCaskill C, Adkins K, Hassold TJ. Systematic search for uniparental disomy in early fetal losses: the results and a review of the literature. *Am J Med Genet* 1998; 79: 366–72.
46. Sensi A, Cavani S, Villa N, Pomponi MG, Fogli A, Gualandi F et al. Nonhomologous Robertsonian translocations (NHRTs) and uniparental disomy (UPD) risk: an Italian multicentric prenatal survey. *Prenat Diagn* 2004; 24: 647–52.
47. Ruggeri A, Dulcetti F, Miozzo M, Grati FR, Grimi B, Bellato S et al. Prenatal search for UPD 14 and UPD 15 in 83 cases of familial and de novo heterologous Robertsonian translocations. *Prenat Diagn* 2004; 24: 997–1000.
48. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T. Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 928–32.
49. Fujimoto A, Allanson J, Crowe CA, Lipson MH, Johnson VP. Natural history of mosaic trisomy 14 syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 189–96.
50. Von Sneidern E, Lacassie Y. Is trisomy 14 mosaic a clinically recognizable syndrome?—case report and review. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1609–13.
51. Fujimoto A, Allanson J, Crowe CA, Lipson MH, Johnson VP. Natural history of mosaic trisomy 14 syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 189–96.
52. Fagerberg CR, Eriksen FB, Thormann J, Østergaard JR. Trisomy 14 mosaicism: clinical and cytogenetic findings in an adult. *Clin Dysmorphol* 2012; 21: 45–7.
53. Beygo J, Elbracht M, de Groot K, Begemann M, Kanber D, Platzer K et al. Novel deletions affecting the MEG3-DMR provide further evidence for a hierarchical regulation of imprinting in 14q32. *Eur J Hum Genet* 2014; 23: 1–9.
54. Ogata T, Kagami M, Ferguson-Smith AC. Molecular mechanisms regulating phenotypic outcome in paternal and maternal uniparental disomy for chromosome 14. *Epigenetics* 2008; 3: 181–7.
55. Ogata T, Kagami M. Molecular Mechanisms Leading to the Phenotypic Development in Paternal and Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 14. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008; 17: 103–11.
56. Rosenfeld JA, Fox JE, Descartes M, Brewer F, Stroud T, Gorski JL et al. Clinical features associated with copy number variations of the 14q32 imprinted gene cluster. *Am J Med Genet Part A* 2015; 167: 345–53.
57. Jolly LA, Nguyen LS, Domingo D, Sun Y, Barry S, Hancarova M et al. HCFC1 loss-of-function mutations disrupt neuronal and neural progenitor cells of the developing brain. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 3335–47.
58. Vissers LELM, de Ligt J, Gilissen C, Janssen I, Stehouwer M, de Vries P et al. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet* 2010; 42: 1109–12.
59. Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, Wacholder S, Wang Z, Rodriguez-Santiago B et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 651–8.

¿Quién no ha oído alguna vez el dicho “eres más raro que un perro verde”?
Así se sienten o hacemos sentir a los pacientes con enfermedades raras.
Con la elaboración de este libro nuestro objetivo es ayudar a desentrañar
el ovillo de los complejos mecanismos (epi)genéticos responsables de
unas enfermedades especialmente infrecuentes, las enfermedades
de impronta, en la que un “terrible grupo metilo” (mCG) juega un
importante papel.
Confiamos en el resultado de utilidad para profesionales, pacientes y familias.



La impresión de esta obra ha sido posible gracias
a la colaboración de las siguientes instituciones:

