

IMPORTANCIA DEL EXOMA EN LA ENCEFALOPATÍA SINDRÓMICA COMPLEJA: SÍNDROME DE MOWAT – WILSON



Banacloche B, Rabaneda L, Vives E, Latorre S, Vicent S, Jdraque R, Gómez F, González J

Hospital General Universitario Alicante

Índice

1. Introducción . Síndrome de Mowat – Wilson
2. Caso clínico
 - Estado actual
 - Antecedentes personales y familiares
 - Diagnóstico
3. Diagnóstico mediante secuenciación del exoma
 - Definición
 - Diferencia con técnicas convencionales
 - Ventajas e inconvenientes
4. Conclusiones
5. Bibliografía

Introducción. Síndrome de Mowat – Wilson

- Síndrome polimalformativo congénito
- Enfermedad rara
- Prevalencia desconocida
- Causa: mutaciones, inserciones o deleciones del gen ZEB2 → codifica para una proteína involucrada en la migración de las células de la cresta neural y en el desarrollo de las estructuras de la línea media
- Herencia: autosómica dominante

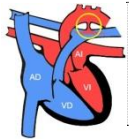
Introducción. Síndrome de Mowat – Wilson



Retraso mental y del desarrollo psicomotor
Epilepsia



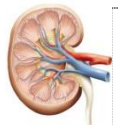
Microcefalia
Alteraciones neurológicas



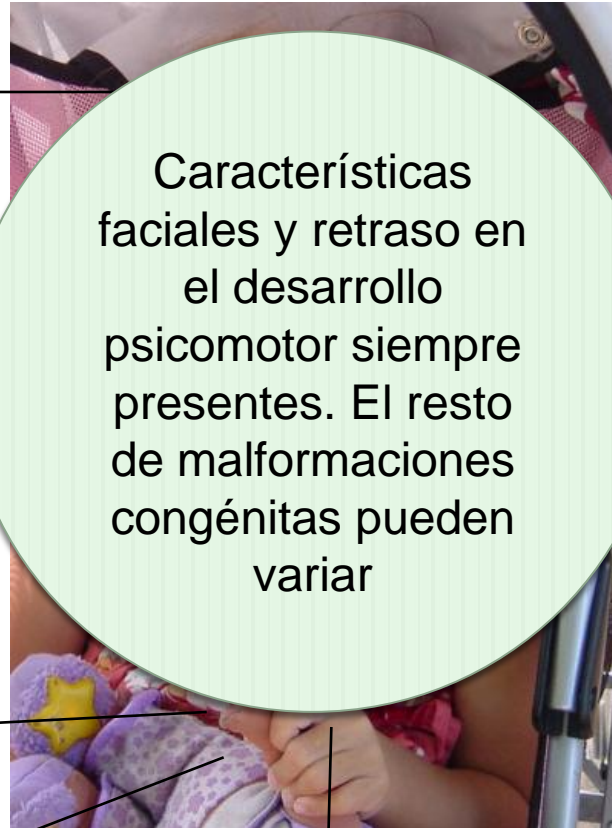
Cardiopatía congénita (DAP)



Enfermedad de Hirschsprung



Malformaciones urogenitales/renales



Características faciales y retraso en el desarrollo psicomotor siempre presentes. El resto de malformaciones congénitas pueden variar



Anomalías musculoesqueléticas

Facie típica:
Escaso cabello
Frente amplia y abombada
Cejas grandes con ensanchamiento medial y adelgazamiento lateral
Hipertelorismo, ojos grandes y profundos
Puente nasal deprimido con punta de nariz prominente
Orejas rotadas posteriormente con lóbulo prominente hacia arriba
Labio superior en forma de M, labio inferior grueso y/o evertido
Mentón triangular



Caso clínico

Lactante de 9 meses con **retraso psicomotor** y **microcefalia**.

Antecedentes personales:

Desarrollo madurativo:

- Sostén cefálico de 6 meses
- Sedestación con apoyo a los 8 meses
- Manipula con ambas manos, predominio derecho
- Ríe a carcajadas, vocaliza la a
- Sigue con la mirada

Física:

...es normales
...ismo y orejas de
...nite
...nal. Leve hipotonía de
...ROT conservados.
...recoz en extremidad
...echa

ENCEFALOPATÍA SINDRÓMICA NO FILIADA

Antecedentes familiares:

- Madre: 36 años. CIA intervenida en 2006 por cateterismo. Hipotiroidismo no autoinmune en tratamiento.
- Padre: sano.

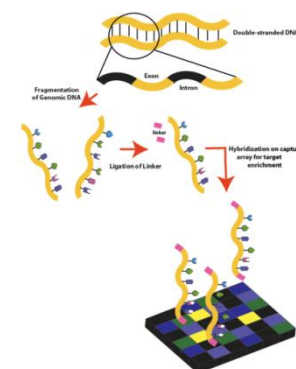
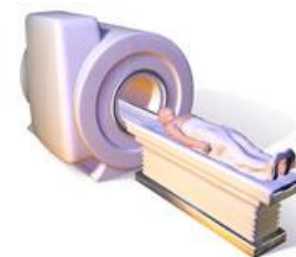
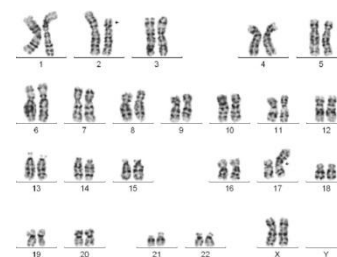
Caso clínico. Diagnóstico

Cariotipo: normal

Array CGH: normal

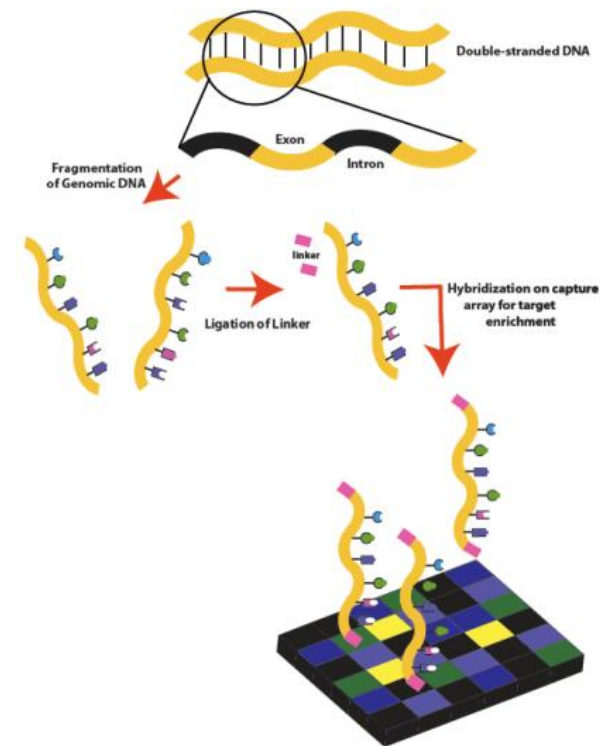
9m → **Resonancia magnética** con espectroscopia: leve retraso de la mielinización. No hallazgos sugerentes de enfermedad neurometabólica

13 meses → **secuenciación del exoma:** mutación en el gen ZEB2, síndrome de Mowat – Wilson.



Diagnóstico mediante secuenciación del exoma

- **Exoma:** parte del genoma formado por los exones (partes codificantes de los genes que formarán parte del ARN mensajero maduro que al ser traducido por la maquinaria celular dará lugar a las proteínas).
- **Secuenciación del exoma:** análisis de todos los genes responsables de una enfermedad a la vez, lo que permite economizar tiempo y dinero, así como establecer la etiología genética.



Técnicas genéticas clásicas

- **Cariotipo:**
 - Detecta desequilibrios genómicos grandes
 - No detecta reordenamientos menores de 5 millones de pares de bases
- **Hibridación genómica comparativa (CGH):**
 - Detecta variaciones en el número de copias del DNA
 - Combinación con *microarray* de DNA (CGHa): detecta anomalías submicroscópicas
 - No detecta reordenamientos cromosómicos equilibrados, como las inversiones o translocaciones
- **Secuenciación del DNA tipo Sanger:**
 - Detecta mutaciones en genes simples con función bien conocida
 - Confirma una sospecha clínica y realizar estudios familiares

Diagnóstico mediante secuenciación del exoma

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Relevancia clínica en los aspectos de pronóstico y de manejo general del paciente	Estudios de series de casos de un solo paciente (bajo nivel de evidencia)
Revela las causas de enfermedades raras	Se desconoce el rendimiento diagnóstico exacto
Establece nuevas asociaciones entre genes y fenotipos o aumenta el espectro fenotípico de entidades clínicas ya definidas	No comparaciones de la efectividad de la secuenciación completa del exoma con respecto a los métodos diagnósticos tradicionales
Contribuir al conocimiento del origen genético de determinadas enfermedades y a la ampliación de su espectro genético	Comunicación de los resultados principales, manejo de los hallazgos secundarios y los relacionados con el consentimiento informado.
Beneficio familiar y para el paciente	Pueden ser encontrados defectos genéticos en principio no buscados.
MENOR COSTE Y TIEMPO	Interpretación del resultado

Conclusiones

- El síndrome de Mowat – Wilson es una enfermedad rara (poco conocida)
- Avance de la tecnología → diagnóstico de enfermedades
- Ventaja:
 - Manejo multidisciplinario del paciente.
 - Información de las expectativas del desarrollo del niño.
 - Consejo genético y reproductivo a los padres.
- El retraso diagnóstico:
 - Impide que los pacientes reciban medidas terapéuticas y de rehabilitación específicas.
 - Impide que sus familiares entren en programas preventivos y que reciban asesoramiento genético.

Bibliografía

- Lay – Son G, León L. Perspectivas actuales sobre el diagnóstico genómico en pediatría. Rev. Chil. Pediatr. 2015; 86(1): 3 – 11
- Santillaán S, Álvarez D, Buades C, Romera A, Pérez L, Valero D, et al. Diagnóstico molecular de enfermedades genéticas: del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26(4): 458 – 469
- Rodríguez B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. Diagn. Prenat. 2012; 23 (2): 56 -66

Bibliografía

- Ivanovski I, Djuric O, Caraffi SG, Santodirocco D, Pollazzon M, Rosato S, et al. Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat – Wilson syndrome and recommendations for care. *Genetics in Medicine*. 2017
- Villota V, Saldarriaga W, Fernando J. Síndrome de Mowat – Wilson: caso clínico. *Rev. Chil. Pediatr*. 2012; 83 (4): 371 – 376