

Más allá del análisis del cromosoma: La práctica de pruebas genéticas adicionales en una Clínica Síndrome de Down

Ayesha Harisinghani, Gabriella Raffaele, Carrie Blout Zawatsky
Stephanie L. Santoro

American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, e32063.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32063>

EN RESUMEN | Se dispone de información abundante sobre que el síndrome de Down (SD) y otras afecciones genéticas pueden coexistir en la misma persona. En el presente estudio se buscó examinar la evaluación genética en personas con SD más allá del análisis cromosómico en una clínica especializada. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de las pruebas genéticas adicionales realizadas, las indicaciones para realizarlas y el resultado obtenido, en la base de datos de investigación. Se recopiló información demográfica y se calcularon estadísticas resumidas, incluida la media y la frecuencia. Se revisaron las historias clínicas de 637 personas con síndrome de Down. En total, se realizaron 146 pruebas genéticas, además del análisis cromosómico de rutina, en 92 personas con SD. Las pruebas incluyeron microarrays cromosómicos, paneles de genes y secuenciación completa del exoma. Se realizaron pruebas para la detección de: trastorno del espectro autista, enfermedad celíaca, demencia, enfermedades hematológicas y otras. Se encontró que once personas con SD tenían un segundo diagnóstico genético. A las personas con SD se les realizaron diversos test genéticos, más allá del cromosómico característico del SD, con algunos resultados anormales que condujeron a diagnósticos adicionales. Es razonable recurrir a nuevos análisis genéticos para pacientes con SD que muestren rasgos que sugieren un diagnóstico secundario coexistente con su SD.

ABSTRACT | Down syndrome (DS) and other genetic conditions have been reported to co-occur in the same person. This study sought to examine the genetic evaluation beyond chromosome analysis of individuals with DS at one DS specialty clinic. Retrospective chart review of genetic testing performed beyond chromosome analysis, the indication for the genetic testing, and the result of the genetic testing from the electronic health record was performed. Demographic information was collected and summary statistics, including mean and frequency, were calculated. The charts of 637 individuals with DS were reviewed. Overall, 146 genetic tests in addition to routine chromosome analysis were performed on 92 individuals with DS. Tests included chromosomal microarray, gene panels, and whole exome sequencing. Tests were performed for the indication of: autism spectrum disorder, celiac disease, dementia, hematologic diseases, and others. Eleven individuals with DS were found to have a second genetic diagnosis. Individuals with DS in one multidisciplinary clinic for DS had a variety of genetic tests beyond chromosomes completed, for varied indications, and with some abnormal results leading to additional diagnoses. Additional genetic testing beyond chromosome analysis is a reasonable consideration for patients with DS who have features suggestive of a secondary diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La trisomía 21 aumenta de manera directa la dosis de genes localizados en el cromosoma 21, como por ejemplo el APP que codifica la proteína precursora de amiloide y está asociado a un aumento en el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer de comienzo precoz (EA) (Antonarakis et al., 2020). La trisomía 21 ejerce efectos distribuidos por todo el genoma sobre la regulación de la transcripción, como ha sido puesto de manifiesto por la alteración en los patrones de metilación (Antonarakis, 2017) en todos los cromosomas, más allá de los genes del cromosoma 21 (Antonarakis et al., 2020). Puesto que el material cromosómico 21 adicional termina por provocar resultados complejos, desde la dosis de los genes del 21 hasta efectos que alcanzan a todo el genoma e impactan a otros cromosomas, es posible que la propia trisomía 21 sea la explicación que fundamente la multitud de rasgos fenotípicos que aparecen en las personas con síndrome de Down (SD). El principio de Occam sugiere que la explicación más sencilla es la más probable; los diagnosticadores suelen atribuir todos los rasgos de uno a una única causa.

Sin embargo, con el aumento en la utilización de la secuenciación del genoma estamos identificando personas con más de un diagnóstico (Smith et al., 2019). En las personas con SD hay una variación genética, más allá de la trisomía 21. Por ejemplo, entre 452 individuos con SD con y sin cardiopatía congénita, el análisis de las variantes en el número de copias a lo largo del genoma detectó que el aumento de deleciones grandes y raras aumentaban el riesgo de defectos del septo atrioventricular asociados al SD, mientras que las variantes grandes y corrientes del número de copias no aumentaban el riesgo (Ramachandran et al., 2015). Y en un análisis prospectivo de 200 recién nacidos con SD, 35 (17,5%) mostraron una variante GATA1 detectada por secuenciación Sanger, o una baja abundancia de clones mutantes GATA1 detectada mediante secuenciación dirigida de nueva generación (Roberts et al., 2013). Los autores sugirieron que debería analizarse la variante GATA1 y realizar recuentos y frotis de sangre en los recién nacidos con SD, para identificar a los que tuvieran riesgo de desarrollar una leucemia.

Se ha visto que el trastorno de espectro autista (TEA) coexiste en las personas con SD con mayor frecuencia que en el resto de la población (DiGuseppi et al., 2010; Ersoy et al.; Pandolfi et al., 2018). En las personas con SD, 16-18% ofrecían criterios diagnósticos propios del TEA (Ersoy et al., 2018; Rachubinski et al., 2017) frente al 1-4,4% en la población general de Estados Unidos (Bradshaw et al., 2023; Zeidan et al., 2022). En un estudio, se retrasó el diagnóstico de TEA en niños con SD porque sus presentaciones clínicas diferían ligeramente (Castillo et al., 2008). Al compararlos con los niños con TEA sin SD, los niños con TEA y SD mostraban mejor capacidad de imitación, mejor relación y mejores habilidades receptivas (Bull et al., 2022; Castillo et al., 2008). Pero al compararlos con niños con SD sin TEA, los niños con el diagnóstico dual mostraron peores habilidades adaptativas, mayor número de estereotipias, lenguaje repetitivo, hiperactividad, retraimiento social, ansiedad y autolesiones y menores habilidades de lenguaje receptivo y expresivo (Bull et al., 2022). El texto *Health Supervision for Children and Adolescents with Down Syndrome*, de la Academia Americana de Pediatría, señaló los instrumentos de cribado necesarios para identificar a los niños que puedan tener un diagnóstico dual de SD y TEA, y afirmó que “El pediatra habrá de analizar a todos los niños con SD en búsqueda de un posible TEA, como lo haría con los demás niños, entre los 18 y 24 meses de edad, y a los que den un resultados preocupante, habrá de referirlos para que los evalúen de manera especializada” (Bull et al., 2022). Los clínicos habrán de evitar el dar por supuesto que los síntomas propios del TEA están relacionados con el diagnóstico de SD, lo que se conoce como eclipsamiento diagnóstico: atribución de los síntomas de una persona a un problema psiquiátrico cuando tales síntomas en realidad sugieren una condición comórbida.

Además, y en línea con el dictado de Hickman: “los pacientes pueden tener tantos diagnósticos como deseen”, varios datos publicados hasta la fecha han descrito a personas con SD y un segundo diagnóstico genético. Están documentados los casos que incluyen, junto al SD: acondroplasia

(Stoll et al., 2022), síndrome de Klinefelter (Al Motawa et al., 2022), síndrome de Turner (Musarella y Verma, 2001), neurofibromatosis tipo 1 (Muthusamy et al., 2022). Como tales, los clínicos que identifiquen pacientes con SD y cualquier otro diagnóstico coexistente habrán de considerar el realizar una prueba diagnóstica propia de esa alteración. Por ejemplo, para los individuos con TEA sin SD, existen guías de evaluación genética. La *American College of Medical Genetics Practice Guideline* informó sobre la rentabilidad diagnóstica aproximada en la evaluación genética de los TEA; microarray cromosómico (10%), X-frágil (1-5%), MECP2 (4% en mujeres), PTEN (5% si la circunferencia cefálica es >2,5 DEs), cariotipo (3%), y otros (10%) (Schaefer et al., 2013). Por consiguiente, al utilizar el conocimiento y la tecnología actuales, se estimó que la evaluación clínico-genética completa de las personas con TEA conseguiría identificar la etiología en el 30-40% de las personas con TEA (Schaefer et al., 2013). Aunque se recomendó comentar las pruebas genéticas con todos los pacientes y sus familias con TEA, no se definieron guías específicas sobre la necesidad de las pruebas genéticas para los individuos con SD y TEA (Tsou et al., 2020; Waggoner et al., 2018). De hecho, hay pocos estudios que describan la evaluación genética en estos pacientes, lo que nos lleva a mantener nuestra incertidumbre sobre la utilidad de practicar más pruebas genéticas en las personas con SD. Los clínicos prácticos pueden preguntarse si vale la pena hacérselas a su paciente, o si el diagnóstico de SD y trisomía 21 sirve ya como explicación genética para el TEA.

Pueden surgir otras indicaciones que justifiquen la realización de pruebas genéticas adicionales en el SD. Por ejemplo, se han publicado guías del American College of Medical Genetics sobre los tests genéticos para la pérdida de audición en personas sin SD (ACMG, 2002). Los individuos con SD presentan con frecuencia pérdida de audición (Bull, 2020), por lo que parecería razonable evaluar las causas genéticas de pérdida dominante de audición en un individuo con SD y una historia familiar de dicha pérdida. En personas con rasgos fenotípicos raros que no tengan una etiología clara, como es el trastorno de regresión en el SD (TRSD), un clínico puede sugerir una prueba genética para descartar un segundo diagnóstico genético. Además, se ha demostrado que algunos genes están asociados con el riesgo de provocar situaciones que coexisten por lo general con el SD, como es el caso de los alelos APOE y su asociación con la demencia, o los alelos HLA-SQ2/HLA-DQ8 y su asociación con la enfermedad celíaca (Pietzak et al., 2008;

Sienski et al., 2021). El alelo ϵ_4 de APOE (APOE* ϵ_4) confirió riesgo genético para la EA de inicio tardío, el 80% de todos los individuos con EA mostraban al menos un alelo APOE (Antonarakis et al., 2020). Valorar el APOE* ϵ_4 o el estado HLA-SQ2/HLA-DQ8 podría ser útil para identificar a las personas con SD con “bajo riesgo” de desarrollar EA. Pero no existe una guía o normativa directa para

“Con el aumento en la utilización de la secuenciación del genoma estamos identificando personas con más de un diagnóstico”

monitorizar esos genotipos a todas las personas con SD, y las actuales guías para niños o para adultos no comentan o recomiendan la determinación del estado APOE en todos los pacientes con SD (Bull et al., 2022; Tsou et al., 2020).

Nuestro objetivo en este estudio es describir la práctica actual en el *Massachusetts General Hospital Down Syndrome Program* (MGH DSP), para obtener pruebas genéticas adicionales, más allá del análisis del cromosoma, en un grupo de pacientes con SD. Lo realizamos haciendo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes del MGH DSP incluidas en una base de datos de investigación. Examinamos los test genéticos ya concluidos, las indicaciones para realizarlos y sus resultados. El conocimiento de esta práctica evaluadora podría dar forma a una futura mejoría en la calidad, centrada en grupos como es el SD coexistente con el TEA. Los clínicos podrían en su práctica referenciar estos datos si han de decidir la conveniencia de realizar una prueba genética adicional en sus pacientes con SD.

MÉTODOS

Participantes

Realizamos una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes del MGH DSP incluidas en una base de datos de investigación. Fueron elegibles para su inclusión los individuos con un diagnóstico documentado de SD en su historial que habían acudido al menos a una visita al MGH DSP, y dieron consentimiento para ser incluidos, como ya se ha descrito (Lavigne et al., 2015). Se revisaron las notas del médico escritas en las visitas al centro sobre la evolución, que incluían detalles médicos y sobre los antecedentes familiares.

Recogida de datos

Se recogieron en diciembre de 2022 en revisión retrospectiva a partir del registro médico electrónico (RME) por un experto en su utilización. Se identificó la información sobre test genéticos mediante búsqueda sobre los términos específicos en la barra de búsqueda EpicCare. Los resultados fueron revisados para identificar la prueba genética. Se revisaron y registraron los detalles de estas pruebas, incluidas las pruebas genéticas adicionales realizadas, la indicación para realizarlas, sus resultados y los diagnósticos genéticos añadidos. Los genetistas clínicos determinaron la indicación para realizar la prueba genética mediante revisión de las notas clínicas del RME. Se obtuvo una información demográfica completa. Todos los datos fueron recogidos y manipulados en los instrumentos REDCap del Mass General Brigham (MGB), cuya seguridad está garantizada (Harris et al., 2009).

Clasificación de los resultados

Se revisaron las notas clínicas de los genetistas en el MGH DSP para determinar si el resultado de la prueba genética contribuyó a un diagnóstico añadido además del SD. Este resultado se consideró “diagnóstico” si su hallazgo significó un segundo diagnóstico para el paciente. Fue considerado “anormal” si cualquier hallazgo atípico fue incluido en la lista del informe de laboratorio. Fue considerado “normal” si el informe lo daba como normal o negativo. Se siguieron los rangos de los valores de cada test recomendado por el laboratorio de referencia.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se revisaron los registros médicos de 637 personas con SD, de los cuales se realizó un test genético adicional al propio de SD en 92; en ellos se centró el estudio. Más de la mitad de la cohorte fueron varones (57,6%). Muchos eran de raza blanca (77,2%); el resto no lo era incluido un 6,5% que se identificó como de más de una raza. La mayoría (83,7%) era de etnia no española y/o no hispánica y/o no latina, mientras que el 9,8% era de etnia española o hispana o latina. La

mayoría tenía menos de 40 años: 34% entre 20 y 29, y 13% entre 30 y 39 en el momento de revisar su historial.

Pruebas genéticas

De los 92 incluidos en el estudio, las indicaciones para hacer un test genético añadido fueron el TEA (32 personas), una enfermedad hematológica (12 personas), la evaluación de riesgo de enfermedad celíaca (18) o de demencia (11) (tabla 1). Toda prueba genética fue solicitada en atención a un problema clínico, con una base clínica y no investigadora.

[Tabla 1.] NOVENTA Y DOS INDICACIONES PARA REALIZAR UN TEST GENÉTICO ADEMÁS DEL ANÁLISIS CROMOSÓMICO EN 90 PACIENTES CON SD (DOS PACIENTES TENÍAN MÁS DE UNA INDICACIÓN PARA HACER EL TEST)

INDICACIÓN	N (%)
Trastorno del espectro autista	32 (35%)
Evaluación del riesgo de celíaca	18 (20)
Hematología	12 (13)
Evaluación del riesgo de demencia	11 (12)
Otras	5 (5)
Trastorno de Regresión	3 (3)
Tetralogía de Fallot	2 (2)
Ausencia de dientes, reducción de sudoración	1(1)
Espasmos infantiles	1(1)
Catatonía	1(1)
Historia familiar	1(1)
Pérdida de audición	1(1)
Trastornos neurológicos	1(1)
Obesidad	1(1)
Enfermedad de la retina	1(1)
Displasia septo-óptica	1(1)

El total de análisis realizados (aparte del propio del SD) fue 146. Treinta y cuatro fueron tipos específicos (p. ej., microarray, prueba de un único gen basada en la historia familiar, un panel específico de genes para una determinada enfermedad). A 38 personas se les practicó un microarray cromosómico y a 25 una prueba de X-frágil (tabla 2). A 7 se les realizó un panel génico. Se realizó una secuenciación completa de exoma (WES) por motivos clínicos en 7 personas: 6 tuvieron WES por una razón neurológica (2 con TRSD, 2 con TEA, 1 con TEA y espasmos infantiles, y 1 con rasgos neurológicos/neuropatía) y 1 por causa de una historia médica compleja. Algunas veces se realizó el cribado por causa de demencia mediante genotipado de APO* ε4 (12%) y por causa de celíaca mediante HLA-DQ2/HLA-DQ8 (21%).

[Tabla 1.] CIENTO CUARENTA Y SEIS TESTS GENÉTICOS (ADEMÁS DEL ANÁLISIS CROMOSÓMICO) REALIZADOS EN 92 PERSONAS CON SD

TEST	N	N TESTS ANORMALES	N TESTS QUE OFRECIERON UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO ADICIONAL
<i>General (N = 72)</i>			
Microarray cromosómico	38	10	4
Prueba X-frágil	25	0	0
Secuenciación de todo el exoma	7	0	0
FISH para 22q	2	0	0
Secuenciación de todo el genoma	0	-	-
<i>Paneles de genes (N = 7)</i>			
Panel genes Trastorno del espectro autista	1	1	1
Panel genes displasia ectodérmica	1	1	1
Panel genes biopsia	1	0	0
Panel distrofia retiniana heredada (330 genes)	1	0	0
Panel obesidad no-sindrómica	1	0	0
Panel genes displasia septo-óptica (SOD)	1	1	
Panel neuropatía hereditaria (53 genes)			
<i>Un solo gen (N = 34)</i>			
Gen HFE (hemocromatosis)	8	1	1
Gen F2 (protrombina)	4	1	1
Gen F5 Factor V Leiden)	2	1	1
JAK2 (uno para variante c.1849G>T (p.V617F), y uno para variantes de exones 12-15)	2	0	0
Gen MECP2	2	0	0
Gen PTEN	1	0	0
Análisis CARL, tamaño exón 9	1	0	0
Gen CPT2 (deficiencia CPTII)	1	0	0
Gen DIO2 (desyodinasas yodotironina tipo ii)	1	1	1
PRF1, gen perforina (probando variante familiar)	1	0	0
Gen DYT1	1	0	0
Gen DYT2	1	0	0
Gen PHGDH (deficiencia de serina)	1	0	0
Gen PSTA1 (deficiencia de serina)	1	0	0
Gen PSPH (deficiencia de serina)	1	0	0
Gen GNS (MPS tipo III)	1	0	0
Gen BBS10 (síndrome Bardet-Biedl)	1	0	0
Secuenciación gen GATA1	1	0	0
Gen MTHFR	1	1	0
Gen MHBS (porfiria intermitente aguda)	1	0	0
Gen HPRT1 (síndrome Lesch-Nyhan)	1	0	
<i>Evaluación de riesgo</i>			
Genotipo celiaquía (N = 33)	19	4	-
Genotipo ApoE	11	2	-
Genotipo CYP2D6	2	2	-
Pruebas farmacogenéticas	1	0	-

Las pruebas genéticas detectaron anomalías. De los 146 test realizados, 26 (18%) se catalogaron con “anormales” (tabla 2). Incluyeron cualquier resultado que no fuera negativo/normal, pero pudieron, o no, aclarar un diagnóstico. Por ejemplo, el panel génico de Neuropatía Hereditaria realizado en una persona identificó una variante heterocigótica de significado desconocido en el gen *IGHMBP2*, pero la nota del genetista indicó que eso no parecía explicar el cuadro clínico neurológico del paciente; para producir un efecto era necesario un segundo cambio en el gen *IGHMBP2* y el paciente sólo mostraba un cambio presuntamente perjudicial. Además, un posterior WES mostró normalidad. Los resultados de microarray realizados en 10 individuos con resultado anormal son descritos en una tabla suplementaria.

Fueron sometidos a 33 test genéticos para evaluar el riesgo de situaciones que abarcaron el *HLA-DQ2/HLA-DQ8* para la enfermedad celíaca, el *APO* ε4* para la demencia, el genotipado *CYP2D6* como apoyo farmacogenético. No consideramos a estos test como diagnósticos, sino más bien como indicadores de un estado de riesgo o de su capacidad metabólica de fármacos. El genotipado por sí solo no constituye un diagnóstico formal de celiaquía, pero entre los 19 individuos con *HLA-DQ2/HLA-DQ8*, 4 dieron un test positivo y una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad celíaca. Y en los 11 individuos con test de *APO* ε4*, 2 fueron 3:4 con aumento de riesgo de demencia mientras que 8 fueron 3:3 y 1 fue 2:3 sin que hubiera aumento de riesgo de demencia.

Algunas pruebas genéticas concluyeron en diagnósticos clínicos además del SD. De los 146 test realizados, 10 fueron “diagnósticos” y determinaron que el test genético, además del análisis cromosómico, definía un diagnóstico adicional (tabla 2) en 5 individuos con autismo, 3 con una enfermedad hematológica, y 2 con otras patologías (tabla 3). Se identificaron diagnósticos mediante microarray cromosómico en 4 individuos con SD, mediante un panel génico en 2, y mediante test de un único gen en 4 (entre 2012 y 2022). Además de estos 10, en la revisión, un paciente con SD mostró un segundo diagnóstico genético ya identificado mediante el análisis cromosómico inicial (tabla 3).

Entre los test genéticos realizados en más de un individuo con SD, el microarray cromosómico y los test hematológicos fueron los que con mayor frecuencia dieron un diagnóstico adicional. El microarray cromosómico identificó un hallazgo diagnóstico en 4 de 38 individuos (11%, tabla 2). El test del gen *HFE* fue diagnóstico en 1 de 8 (13%). El test del gen *F2* fue diagnóstico en 1 de 4 (25%) y el test de *F5* en 1 de 2. La secuenciación de todo el exoma en 7 individuos fue negativa en todos ellos.

DISCUSIÓN

Nuestra revisión retrospectiva se centró en las pruebas genéticas realizadas en una cohorte de personas con SD en el marco de una población atendida en una clínica especializada. Identificó que a muchas personas (14,4%) con SD en esta cohorte se les practicaron pruebas genéticas distintas del análisis cromosómico, con el fin de evaluar rasgos que en principio no parecían atribuibles al diagnóstico de SD. Estas pruebas añadidas se practicaron preferentemente para un TEA coexistente, pero hubo también otras indicaciones. El tipo de análisis genético más frecuente fue el de microarray cromosómico (41,3%), pero también se recurrió a otros varios. Este análisis genético complementario realizado en 92 sujetos con SD consiguió un diagnóstico genético añadido al de la trisomía 21 en 11 individuos.

Hubo una mayoría relacionada con el TEA. Va en línea con lo recomendado para la población con TEA sin SD (Schaefer et al., 2013). Entre los individuos con SD a los que se identificó un diagnóstico genético añadido, 5 de 10 tenían TEA como indicación para ser analizados; el autismo fue una indicación frecuente para realizar una prueba genética. Dicho de otra manera, de los cinco pacientes con TEA como diagnóstico adicional, en los cinco a los que se les identificó variantes

genéticas fueron interpretadas por genetistas clínicos como dato que explicaba o contribuía a los rasgos propios de un TEA. Un paciente con SD-TEA mostró una duplicación 16p11.3 de herencia materna que puede estar asociada con enfermedad cardíaca y disección de aorta, por lo que él y su madre fueron referidos a cardiología. Otro paciente con SD-TEA tenía también el síndrome de microduplicación 2q13 que pudo haber sido heredado de los padres. Este síndrome muestra diversos grados de discapacidad intelectual, TEA, hipotonía y microcefalia (Riley et al., 2015). Es una variante con escasa penetrancia y diversa expresividad clínica, pero se ha observado en otros individuos por lo demás sanos, transmitida por padres asintomáticos, lo que hace especialmente difícil el asesoramiento genético (Bellil et al., 2020). Nuestros resultados sugieren que realizar una evaluación genética añadida para el TEA en el SD es factible, y ofrece un buen apoyo diagnóstico.

A algunos de nuestros pacientes con SD se les practicó el análisis genético adicional para evaluar el riesgo de patología coexistente con el SD, como son la EA y la celíaca. En 2 de 11 (18%) se apreció el alelo APO* ε4. Estudios previos han visto que el 21-36% de adultos con SD (97 de 464 y 16 de 44, respectivamente) tenían el alelo APO* ε4 (Fortea et al., 2021; Henson et al., 2020), comparado con el 25% de la población general sin SD (Sienski et al., 2021). En nuestra pequeña muestra, la prevalencia es similar a la descrita a la publicada en estudios con cohortes más amplias de personas con SD. La determinación de este alelo APO* ε4 no tiene un valor clínico definido: puede servir para dar seguridad de “bajo” riesgo e identificar a quienes lo tienen “alto”. Sin embargo, a todas y cada una de las personas con SD se han de monitorizar los síntomas de EA a partir de sus 40 años, como ya se ha descrito en las normativas más recientes basadas en la evidencia (Tsou et al., 2020). Incluso, si un paciente es identificado como de alto riesgo dado el estado de su APOE, el tratamiento eficaz y las opciones de prevención en el SD-EA son muy limitadas. En los pacientes con SD y test de HLA para valorar el riesgo de celíaca, 4 de 19 (21%) fueron positivos para el HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8. Los estudios realizados en la población general con riesgo de celíaca ven tasas positivas de HLA-DQ2/HLA-DQ8 en un 58%. Se necesitan más datos para determinar su prevalencia en el SD.

“Nuestros resultados sugieren que realizar una evaluación genética añadida para el TEA en el SD es factible”

Algunas personas con SD, pero no todas, se sometieron a pruebas genéticas específicas por causa de un determinado rasgo clínico o síntoma. De ellos, los síntomas hematológicos motivaron con frecuencia esta prueba adicional, y a los que se les practicó se les detectó un nuevo diagnóstico genético. Dado el perfil hematológico específico en el SD, siendo los datos más frecuentes la macrocitosis y la anemia por déficit de hierro (Hart et al., 2020), puede cobrar importancia valorar otras etiologías de enfermedad hematológica en el SD cuando sus pacientes presentan síntomas que se observan en condiciones que son relativamente frecuentes en la población, como es el caso de la hemocromatosis (prevalencia de variante homocigótica en la población general: alrededor del 10%) (Bacon et al., 2011), o trombofilia (prevalencia de la variante homocigótica del factor V de Leiden en la población general: 1-5%) (Ridker et al., 1997). Fueron observadas en nuestra cohorte y promovieron realizar la prueba. Tomar conciencia y prevenir una trombosis tiene sus consecuencias dada la coexistencia de moyamoya y SD y el hallazgo de hemorragia microvascular más adelante en los adultos (Bull et al., 2022; Helman et al., 2019). Algunos de nuestros casos se les hizo test genético por específicos síntomas neurológicos (TRSD, catatonía, espasmos infantiles), pero no se apreció un diagnóstico adicional. La etiología del TRSD sigue siendo incierto, pero van surgiendo datos de que la inmunología pueda jugar un papel (J.D. Santoro, Partridge et al., 2022; S.L. Santoro, Bauner et al., 2022), pero se necesita seguir investigando antes de descartar una etiología genética.

[Tabla 3.] RESUMEN DE INDICACIÓN, TEST Y RESULTADO EN 11 PACIENTES CON UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO ADICIONAL

PERFIL DEL PARTICIPANTE: EDAD (AÑOS), ETNIA/RAZA	PRUEBA	INDICACIÓN
20/Español o hispano o Latino	Microarray	Autismo
18/Blanco/más de una raza	Microarray	Autismo
14/Blanco/No hispano	Microarray	Autismo
12/Blanco/No hispano	Microarray	Autismo
11/Blanco/No hispano	Panel genes displasia ectodérmica	Ausencia de dientes, reducción de sudor
10/Blanco/No español, hispano o latino	Autismo/panel genes DI	Autismo
11/prefiere no participar/Español o hispánico o latino	Gen DIO2	Enfermedad tiroidea
25/Blanco/No español, o hispano o latino	Gen F5	Hematológico
47/ Blanco/No español, o hispano o latino	Gen HFE	Hematológico
37/ Blanco/No español, o hispano o latino	Gen F2	Hematológico: embolismo pulmonar y trombosis de senos
	Análisis de cromosomas	Síndrome de Down

RESULTADO	DIAGNÓSTICO (ADEMÁS DEL SD)	AÑO DE PETICIÓN, LABORATORIO
Microduplicación 2q13, 38 sondas de oligonucleótidos que se extienden a 370.678 kb; clasificado como posible significativo. No es heredable de la madre; padre no analizado.	Síndrome de microduplicación 2q13	2014/laboratorio de diagnóstico de patología molecular en MGH
1, deleción terminal en Yq11.21-q12, que implica 1822 sondas de oligonucleótidos y se extiende en 45.650 Mb. 2. Deleción de esencialmente todo el cromosoma Y estructuralmente anormal que implica 917 sondas de oligonucleótido y se extiende en un total de 9538 Mb. Consistente con el mosaicismo del cromosoma Y descrito en el análisis citogenético.	Parcial/monosomía X mosaico	2014/ laboratorio de diagnóstico de patología molecular en MGH
Duplicación de herencia materna de al menos 102 kb de una región dentro de la banca citogenética Xp22.31. Es un cambio en el número de copias con significado clínico incierto. El intervalo duplicado incluye exones 1-2 del gen KAL1, basado en el transcrito NM_000216.2	Microduplicación Xp22.31	2018/GeneDx
Duplicación intersticial en 16p13.11 que incluye 42 sondas de oligonucleótidos y se extiende en 1.615 Mb	Microduplicación 16p11.3	2017/Lab pediátrico de sangre en MGH
Una variante patógena en el gen WNT10A asociada displasia AR ectodérmica y agenesia de dientes WMT10A en EA	Agenesia dentaria EA	2022/Invitae
Variante SMARCD1: c.110C>T, p.(P37L); heterocigótico, clasificado como variante de significado incierto	Trastorno del neurodesarrollo relacionado con SMARCD1	2022/GeneDX
Polimorfismo heterocigótico en el gen iodotironina desiodinasa tipo II (DIO2): puede causar problemas para pasar T4 a T3 y reducir la biodisponibilidad de T3 en el cerebro	Deficiencia de la iodotironina desiodinasa tipo II	2019/Laboratorio internacional – No se dispone de informe
Variante heterocigótica anormal para el factor V Leiden. La prueba de este factor por el método Invader en el MGH fue desarrollada, y sus características de ejecución fueron determinadas por el Laboratorio de Coagulación	Factor V Leiden	2012/Laboratorio de coagulación en MGH
Variante homocigótica para C282Y en el gen HFE para hemocromatosis	Hemocromatosis hereditaria	2012/informe no disponible
Variante homocigótica 19911A>G en el gen de la protrombina	Trombofilia protrombina	2012/informe no disponible
Duplicación 15q identificada en el análisis cromosómico	Síndrome de duplicación 15q	

En línea con lo descrito para la acondroplasia (Stoll et al., 2022), síndrome de Klinefelter (Al Motawa et al., 2022), síndrome de Turner (Musarella y Verma, 2022) y neufibromatosis tipo 1 (Muthusamy et al., 2022) en las personas con SD, 11 de un total de 92 en nuestra cohorte tuvieron un segundo diagnóstico genético, lo que demuestra que las personas “tienen tantos diagnósticos como les plazca”. El microarray fue el test más utilizado (26%; 10 de 38 fueron anormales, tabla 2) mientras que en los 7 para los que se les envió hacer un WES por diversas indicaciones (autismo, TRSD, rasgos neurológicos, historia médica compleja), no se apreció un nuevo diagnóstico genético. A menudo se envió a estos pacientes a hacer el WES por sus trastornos neuropsiquiátricos, y el TEA es una de las indicaciones en las que más se recurre a WES en la población general (Klee et al., 2021). En conjunto, nuestros resultados indican que puede resultar beneficioso ofrecer un test genético adicional a las personas con SD, si se presenta un síntoma o un rasgo que sugiera la conveniencia de realizar un test genético específico. Proponemos que un genetista clínico práctico considere la realización de estas pruebas adicionales si en un paciente se encuentra: (1) una patología coexistente poco común en el SD, para la que exista una razonable prueba genética; (2) una patología coexistente para la que con frecuencia se encuentra una base genética en la población general cuando se realiza un test genético razonable; (3) una específica constelación de rasgos que sugieren una patología específica coexistente de base genética; y (4) síntoma(s) para los que existe una base genética y su comprobación influiría directamente sobre el manejo y tratamiento. Los futuros estudios habrán de valorar el peso de estas pruebas en todas estas situaciones.

La cohorte de este estudio se limitó a personas con SD en una clínica SD, la MGH-DSP: no se puede generalizar a otras clínicas y puede no ser representativa de una población más extensa con SD. Los rasgos demográficos de la cohorte mostraron una diversidad racial en línea con la población clínica en su conjunto, lo que sugiere que quienes decidieron participar representan bien la clínica (S.L. Santoro et al., 2021; S.L. Santoro, Howe et al., 2022). Otras limitaciones de este estudio fueron que la información sobre los test genéticos fue captada de la revisión retrospectiva de los archivos, y la información contenida en el EMR puede ser limitada; y no recogimos datos sobre las personas con SD a las que quizá se les había ofrecido hacerse una prueba, o se había pedido, pero no se consumió. La revisión de los archivos incluía los registros electrónicos de salud de los pacientes, y pudiera ser que se hubiese pedido la prueba genética por parte del personal del Programa u otro médico a través del sistema MGB u otro sistema exterior a este hospital. Puesto que las pruebas genéticas han avanzado desde que los pacientes empezaron a apuntarse en 2012, estudios genéticos anteriores pueden ser diferentes en términos de la tecnología disponible, o de los datos que guían la interpretación de los resultados anómalos, y en la metodología de las pruebas evaluadoras. Por ejemplo, ha mejorado la tecnología de microarrays, WES / WGS son ya más asequibles, y ha evolucionado la guía de interpretación de las variantes. Esta limitación es inherente a la realización de una revisión retrospectiva sobre pruebas genéticas a lo largo del tiempo. Además, ciertos aspectos de los test clínicos genéticos podrían ser diferentes a lo largo del tiempo: la cobertura de los seguros para realizarlos, acceso a, y disponibilidad de, los genetistas y consejeros genéticos para completar el asesoramiento genético pre-test. Se necesitan más estudios para incorporar prospectivamente a personas con SD a la hora de evaluar la tasa diagnóstica de las pruebas genéticas para personas con SD y problemas específicos en coexistencia, como es el autismo, en una muestra nacional.

CONCLUSIÓN

Personas con SD en una clínica multidisciplinaria SD se sometieron a diversos test genéticos, además del cromosómico, a causa de diversas alteraciones, que dieron lugar a algunos resultados

diagnósticos anormales. Es razonable recurrir a nuevos análisis genéticos, más allá del cromosómico característico del SD, para pacientes con SD que muestren rasgos que sugieren un diagnóstico secundario coexistente con su SD.

REFERENCIAS

- ACMG. (2002). Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss. Genetic evaluation of congenital hearing loss expert panel. ACMG statement. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 4(3), 162–171. <https://doi.org/10.1097/00125817-200205000-00011>
- Al Motawa, M. N., Al Buali, M. J., Al Agnam, A. A., et al. (2022). Rare double aneuploidy (Down–Klinefelter syndrome): A case report. *Cureus*, 14(11), e31330. <https://doi.org/10.7759/cureus.31330>
- Antonarakis, S. E. (2017). Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nature Reviews. Genetics*, 18(3), 147–163. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.154>
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., et al. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Bacon, B. R., Adams, P. C., Kowdley, K. V. et al. (2011). Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54(1), 328–343. <https://doi.org/10.1002/hep.24330>
- Bellil, H., Molina-Gomes, D., Quibel, T., et al. (2020). Prenatal diagnosis of 2q13 duplications: The crucial role of the family survey in genetic counseling on novel copy number variations. *European Journal of Medical Genetics*, 63(8), 103956. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103956>
- Bradshaw, J., Eberth, J. M., Zgodic, A., et al. (2023). County-level prevalence estimates of autism spectrum disorder in children in the United States. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-023-05920-z>
- Bull, M. J. (2020). Down syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2344–2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1706537>
- Bull, M. J., Trotter, T., Santoro, S. L. et al. (2022). Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*, 149(5), e2022057010. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057010>
- Castillo, H., Patterson, B., Hickey, F., et al. (2008). Difference in age at regression in children with autism with and without Down syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 29(2), 2. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318165c78d>
- Graaf, G., Buckley, E., & Skotko, B. G. (2017). Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 19(4), 439–447. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.127>
- DiGuseppi, C., Hepburn, S., Davis, J. M. et al. (2010). Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: Population prevalence and screening test characteristics. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 31(3), 181–191. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181d5aa6d>
- Ersoy, S. A., Güler, H. A., & Çetin, F. H. (2018). Psychopathology in Down syndrome. In S. Dey (Ed.), *Advances in research on Down syndrome*. Intech 10.5772/intechopen.71061
- Fortea, J., Zaman, S. H., Hartley, S. et al. (2021). Alzheimer's disease associated with Down syndrome: A genetic form of dementia. *The Lancet. Neurology*, 20(11), 930–942. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00245-3)
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R. et al. (2009). Research electronic data capture (REDCap) — A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, 42(2), 2. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- Hart, S. J., Zimmerman, K., Linardic, C. M. et al. (2020). Detection of iron deficiency in children with Down syndrome. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 22(2), 317–325. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0637-4>
- Helman, A. M., Siever, M., McCarty, K. L. et al. (2019). Microbleeds and cerebral amyloid angiopathy in the brains of people with Down syndrome with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(1), 103–112. <https://doi.org/10.3233/JAD-180589>
- Henson, R. L., Doran, E., Christian, B. T. et al. (2020). Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in a cohort of adults with Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 12(1), e12057. <https://doi.org/10.1002/dad2.12057>
- Klee, E. W., Cousin, M. A., Pinto e Vairo, F. et al. (2021). Impact of integrated translational research on clinical exome sequencing. *Genetics in Medicine*, 23(3), 498–507. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01005-9>
- Lavigne, J., Sharr, C., Ozonoff, A. et al. (2015). National Down syndrome patient database: Insights from the development of a multi-center registry study. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 167A(11), 11. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37267>
- Musarella, M. A., & Verma, R. S. (2001). An infant with Turner–Down aneuploidy and massive capillary heman-

- gioma of the orbit: A case report with review. *Annales De Genetique*, 44(2), 67–70. [https://doi.org/10.1016/s0003-3995\(01\)01074-7](https://doi.org/10.1016/s0003-3995(01)01074-7)
- Muthusamy, K., El-Jabali, A., Ongie, L. J. et al. (2022). Neurofibromatosis 1 in the setting of dual diagnosis: Diagnostic and management conundrums. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 188(3), 911–918. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62575>
- Pandolfi, V., Magyar, C. I., & Dill, C. A. (2018). Screening for autism spectrum disorder in children with Down syndrome: An evaluation of the pervasive developmental disorder in mental retardation scale. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 43(1), 61–72. <https://doi.org/10.3109/13668250.2016.1271111>
- Pietzak, M. M., Schofield, T. C., McGinniss, M. J., & Nakamura, R. M. (2009). Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(9), 966–971. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.028>
- Rachubinski, A. L., Hepburn, S., Elias, E. R. et al. (2017). The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: Is it because of additional genetic variations?: Genetic variation in co-occurring Down syndrome and ASD. *Prenatal Diagnosis*, 37(1), 31–36. <https://doi.org/10.1002/pd.4957>
- Ramachandran, D., Mulle, J. G., Locke, A. E. et al. (2015). Contribution of copy-number variation to Down syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Genetics in Medicine*, 17(7), 554–560. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.144>
- Ridker, P. M., Miletich, J. P., Hennekens, C. H., & Buring, J. E. (1997). Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *Jama*, 277(16), 1305–1307.
- Riley, K. N., Catalano, L. M., Bernat, J. A. et al. (2015). Recurrent deletions and duplications of chromosome 2q11.2 and 2q13 are associated with variable outcomes. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 167A(11), 2664–2673. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37269>
- Roberts, I., Alford, K., Hall, G et al ... Oxford-Imperial Down Syndrome Cohort Study Group. (2013). GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: Identification of a population at risk of leukemia. *Blood*, 122(24), 3908–3917. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515148>
- Santoro, J. D., Partridge, R., Tanna, R. et al. (2022). Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with Down syndrome regression disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09446-w>
- Santoro, J. D., Patel, L., Kammeyer, R. et al. (2022). Assessment and diagnosis of Down syndrome regression disorder: International expert consensus. *Frontiers in Neurology*, 13, 940175. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.940175>
- Santoro, S. L., Baumer, N. T., Cornacchia, M. et al. (2022). Unexplained regression in Down syndrome: Management of 51 patients in an international patient database. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 188(10), 3049–3062. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62922>
- Santoro, S. L., Brenner-Miller, D., Cottrell, C. et al. (2021). Using a communication passport within a multidisciplinary genetics clinic. *Pediatric Quality & Safety*, 6(5), e472. <https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000472>
- Santoro, S. L., Howe, Y., Krell, K et al. (2022). Health surveillance in a Down syndrome specialty clinic: Implementation of EHR-integrations during the COVID pandemic. *The Journal of Pediatrics*, S0022347622009829, 58–64. e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.10.021>
- Schaefer, G. B., Mendelsohn, N. J., & Professional Practice and Guidelines Committee. (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine*: 15(5), 399–407. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32>
- Sienski, G., Narayan, P., Bonner, J. M. et al. (2021). APOE4 disrupts intracellular lipid homeostasis in human iPSC-derived glia. *Science Translational Medicine*, 13(583), eaaz4564. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz4564>
- Smith, E. D., Blanco, K., Sajan, S. A. et al. (2019). A retrospective review of multiple findings in diagnostic exome sequencing: HalfA.re distinct and halfA.re overlapping diagnoses. *Genetics in Medicine*, 21(10), 2199–2207. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0477-2>
- Stoll, C., Alembik, Y., Dott, B., & Roth, M.-P. (2022). Associated anomalies in cases with achondroplasia. *European Journal of Medical Genetics*, 65(11), 104612. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104612>
- Tsou, A. Y., Bulova, P., Capone, G. et al. Global Down Syndrome Foundation Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome Workgroup. (2020). Medical care of adults with Down syndrome: A clinical guideline. *Jama*, 324(15), 1543–1556. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>
- Waggoner, D., Wain, K. E., Dubuc, A. M. et al. (2018). Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 20(10), 1105–1113. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0040-6>
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scorsah, J. et al. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>