

## COMENTARIO EDITORIAL

### LA DELINEACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES MALFORMATIVOS: EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y PERSPECTIVAS FUTURAS\*

Iniciar un diálogo actualizado sobre la delineación de los síndromes malformativos representa un discurso oportuno y relevante debido a tres hitos recientes. El primero de estos eventos y probablemente el más importante es el comentario de Raoul Hennekam<sup>1</sup> en 2007. En ese artículo Hennekam sostiene que una vez que la “era molecular comenzó”, la delineación de un síndrome se ha hecho más complicada. Hennekam subrayó que el que ahora se sepa que las mutaciones de un único gen dan lugar a “diversas combinaciones de manifestaciones que (antes) habíamos considerado como entidades distintas” ha creado nuevos desafíos. El problema es si esos diferentes síndromes “deben mantenerse por separado o fusionarse” en un único trastorno. Volveremos a este dilema más adelante.

El segundo evento fue la publicación de una serie de artículos titulados “Los elementos de la Morfología”, en 2009 en el *American Journal of Medical Genetics*<sup>2</sup>. Los seis artículos acompañados de una introducción fueron el producto final de una labor de cinco años de un Grupo de Trabajo Internacional (GTI) de 34 genetistas clínicos y dismorfólogos de Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia. Los autores de esos artículos propusieron definiciones y terminología estándar consensuada para más de 400 variaciones fenotípicas craneofaciales y de las extremidades. Con la creación de este GTI, se estableció una infraestructura que podría permitir un trabajo posterior sobre la nomenclatura y definición de los términos en sindromología. Trataremos este tema más adelante.

Por último, el año 2009 marcó el 40º aniversario de la publicación de la Primera Conferencia sobre la “Delineación clínica de los defectos congénitos”, una reunión organizada por Victor McKusick en la Universidad John Hopkins en Baltimore, en la primavera de 2008. Durante cuatro años, de 1968 a 1971, el apreciado profesor de Genética Humana y Genética Médica (y ciertamente el padre fundador del área) dirigió estas conferencias anuales a las que asistieron muchos de los hoy reconocidos como pioneros de la genética médica. Las reuniones incluyeron conferenciantes invitados, coloquios científicos y presentaciones de pacientes; los

\* Traducido por: Alexandra MacDonald, Isabel Aceña y Eva Bermejo

artículos solicitados y los informes de pacientes fueron publicados en una serie de "libros azules" de la National Foundation of March of Dimes, como la *Birth Defects Original Article Series* (estos libros azules de tapa dura son tesoros y todavía están en las estanterías de muchos de nosotros). Ahora, se considera que esos trabajos han impulsado el estudio de las malformaciones congénitas humanas; establecieron los principios de la genética humana en su aplicación al estudio de los defectos congénitos, y crearon un foro para documentar el **primer paso** en la delineación de los síndromes malformativos, la observación y documentación de un patrón único provisional de malformaciones. En la primera conferencia, se describieron por primera vez diversas entidades sindrómicas ahora bien establecidas, como el síndrome de Opitz BBB/G, el síndrome de Bixler, y el síndrome C. Otras, como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, la secuencia de Pierre Robin (entonces "síndrome"), y el síndrome de Meckel-Gruber, fueron entonces más claramente delineados.

En esa primera Conferencia sobre la Delineación de Defectos Congénitos, tuvieron lugar dos charlas grandiosas: 1) Una conferencia del Dr. McKusick titulada "*On Lumpers and Splitters or Nosology of Genetic Disease*" (un documento que deberían leer de forma periódica todos los estudiantes de medicina y las autoridades correspondientes<sup>3</sup>), y 2) una conferencia del Dr. John Opitz, titulada "*The Study of Malformation Syndromes in Man*"<sup>4</sup>. Ambas conferencias presentaron los principios básicos de delineación de síndromes, ahora familiares para todos nosotros en los campos de genética médica y clínica.

El objetivo de este Comentario Editorial es celebrar y llamar la atención sobre estos eventos (como se ha hecho en los párrafos anteriores), para proporcionar una base histórica de los conceptos de **síndrome** y **delineación de síndromes**, y sugerir la necesidad de replantear la definición de los términos clave y las agrupaciones nosológicas de los defectos congénitos.

**Nomenclatura y Definición del Término "Síndrome":** desde el año 1975 tres diferentes grupos de trabajo internacionales han propuesto definiciones recomendadas para los términos de uso común sobre defectos morfológicos (por ejemplo, malformación, deformación y síndrome):

1) En febrero de 1975, un grupo de apreciados genetistas clínicos incluyendo a David W. Smith, John M. Opitz, Robert J. Gorlin y M. Michael Cohen, Jr., se reunieron en los Institutos Nacionales de Salud para "discutir sugerencias de clasificación, nomenclatura y denominación de malformaciones". En aquella reunión se propuso el término "anomalada" para lo que ahora llamamos secuencia (el término fue abandonado y sustituido por "secuencia" en la siguiente reunión). En la conferencia de 1975, el término síndrome malformativo se definió como "un patrón reconocido de malformaciones, que presumiblemente tienen la misma etiología y comúnmente no es interpretado como consecuencia de un único y localizado error de la morfogénesis, como por ejemplo, el síndrome de Down"<sup>5</sup>.

2) La segunda reunión fue presidida por el Dr. Jurgen Spranger asistiendo también los doctores Opitz y Smith, y cuyos resultados fueron publicados como un artículo en

la revista *Journal of Pediatrics* en 1982<sup>6</sup>. Como se ha mencionado antes, el término "anomalada" fue reemplazado por "secuencia" (actualmente en uso); "síndrome" se definió como un "patrón de múltiples anomalías que se considera que están relacionadas **patogénicamente** (negrita añadida por mí) y que no representan una única secuencia o un defecto de zona politópico". El término "defecto de zona politópico" se definió también en el artículo.

3) El tercer Grupo de Trabajo Internacional se reunió en Berlín en 1987<sup>7</sup>. El consenso de los participantes en esa reunión indicó que el término "síndrome" debería referirse a su significado original, tal como escribió Gruneberg en su libro de 1974<sup>8</sup>. "Síndrome" denotaba una "entidad definida causalmente" y se definió específicamente en la reunión de Berlín como un "patrón reconocible de anomalías que se sabe o se cree que están **causalmente** relacionadas". Nótese que el término causalmente sustituyó al término "patogénicamente" que se había propuesto en la segunda reunión. Spranger, que había presidido el segundo grupo, fue autor de la sección específica "¿Qué es un síndrome?" (un título similar al que utilizó Hennekam en su Comentario editorial en el año 2007) y cerró su artículo indicando que el término "síndrome" no debería aplicarse a "los defectos de zona de desarrollo politópicos y a las secuencias", haciendo la distinción entre estas diferentes clases de patrones malformativos. Los autores señalaron que el término "síndrome" en su uso médico común no sólo tiene una connotación causal, sino también patogénica.

Es notable que ningún grupo se ha reunido en las dos últimas décadas, mientras en la literatura se ha escrito mucho sobre el uso de los términos "secuencia" y "asociación", ambos discutidos en la reunión de Berlín. La definición del término síndrome, acordada en la reunión de Berlín - ahora utilizada por genetistas de todo el mundo - es una designación más específica que la que se usa de forma inespecífica en la medicina convencional.

En publicaciones anteriores, John Opitz<sup>4,9</sup> ha esbozado las etapas de la delineación y definición de los síndromes (**delineación** se refiere al estudio del fenotipo y la historia natural, mientras que **definición** se refiere a la dilucidación de la causa):

1) La primera etapa es la observación inicial de las diferentes anomalías descritas en el primer (o primeros) paciente/s. Aquí la probabilidad de que lo observado se corresponda con un verdadero síndrome (a los que Opitz se referiría como "síndrome causal o verdadero") y un patrón discreto y discontinuo, aumenta cuantas más "anomalías tenga el paciente" y cuanto "más raras sean estas anomalías en la población normal".

2) La segunda etapa de delineación y definición de un síndrome se llama génesis formal (un término que no ha llegado a ser comúnmente usado en la comunidad de genetistas), e implica la identificación de un conjunto similar de anomalías en un número cada vez mayor de pacientes; aquí se exponen los límites y criterios clínicos del nuevo síndrome, **el segundo paso de la delineación del síndrome** (como he sugerido yo mismo en una editorial reciente<sup>10</sup>).

3) La tercera etapa - génesis causal - se alcanza cuando se determina la base

subyacente de la entidad particular de que se trate. Esto se realiza normalmente cuando se reconoce una anomalía cromosómica, ocurrencia familiar (lo que sugiere una base mendeliana determinada), una mutación genética que causa la enfermedad, o una etiología ambiental bien caracterizada.

Ahora volvamos al Comentario de Hennekam. Los recientes avances en biología molecular han proporcionado claridad y conocimiento sobre muchos aspectos de los síndromes malformativos, pero, como sugiere Hennekam, han creado nuevos desafíos (véase la Figura 1 en su Comentario). Por ejemplo, la misma mutación del gen *FGFR2* se ha observado que causa el síndrome de Crouzon en un paciente y el síndrome de Pfeiffer en otro. Otro ejemplo consiste en el reconocimiento de que ciertos síndromes bien establecidos se sabe que son causados por varios genes diferentes (por ejemplo, el síndrome de Bardet-Biedl, que ahora se sabe que es causado por al menos 13 genes diferentes). Un tercer ejemplo es también una historia común en años recientes: diferentes mutaciones en un gen particular pueden causar diferentes entidades fenotípicas bien establecidas previamente (por ejemplo, mutaciones en el *COL2A1* producen por lo menos siete entidades diferentes incluyendo el síndrome de Stickler, síndrome de Kniest, etc). Por lo tanto, ahora en el diagnóstico de estos síndromes, ¿llamamos a este último grupo de condiciones colagenopatías de tipo 2 y lo dejamos así? No, por supuesto que no. La historia natural y la evolución clínica de estos diferentes y bien caracterizados fenotipos son muy distintas. ¿Podemos simplificar el tema diciendo que hay un “espectro” o un continuum? De nuevo, no; tenemos que tener en cuenta tanto el fenotipo específico del paciente como el particular genotipo en nuestro asesoramiento y orientación para el paciente y su familia (véase la recomendación formulada por Robin y Biesecker, de utilizar un sistema de nomenclatura de múltiples ejes en estas condiciones<sup>11</sup>).

**Propuesta: Convocar nuevamente a un grupo internacional sobre términos:**

El dilema aquí descrito y detallado por Hennekam en su provocador trabajo me ha llevado a proponer que un Grupo de Trabajo Internacional debería reunirse y revisar las definiciones de los términos y la nomenclatura de los defectos morfológicos. En particular, deberían aclararse a la luz de los avances moleculares de las dos últimas décadas las definiciones de síndrome, secuencia, asociación, defectos politópicos de zona de desarrollo y espectro. El término “secuencia” a menudo se utiliza indistintamente con el de “defecto de zona de desarrollo”; es preciso aclarar su distinción en la literatura. Me gustaría afirmar que hemos llegado a una nueva era en la delineación clínica de los defectos congénitos.

**John C Carey, MD, MPH**

Professor of Pediatrics  
University of Utah Health Sci Ctr  
419 Wakara Way, Suite 213  
Salt Lake City, UT 84108

[John.Carey@hsc.utah.edu](mailto:John.Carey@hsc.utah.edu)

## Referencias

1. Hennekam RCM. Invited Comment: What to call a syndrome. *Am J Med Genet, Part A.* 2007;143A: 1021-1024.
2. Allanson G, Biesecker LG, Carey JC, Hennekam RCM. The Elements of Morphology: Introduction. *Am J Med Genet, Part A.* 2009; 149A:2-5.
3. McKusick VM. On lumpers and splitters, or the nosology of genetic disease. *Birth Defects: Original Article Series.* 1969; V (1):23-32.
4. Opitz JM, Herrmann J, Dieker H. The study of malformation syndromes in man. *Birth Defects: Original Article Series.* 1969;V(2): 1-10.
5. Smith DW. Classification and nomenclature and naming of morphological defects. *J Pediatr.* 1975;87(1): 162-164.
6. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, and Smith DW. Errors of morphogenesis: concepts and terms; Recommendations of an International Working Group. *J Pediatr.* 1982; 100 (1): 160-165.
7. Opitz JM, Czeizel A, Evans JA, Hall JG, Lubinsky MS, and Spranger JW. Nosologic Grouping in Birth Defects. *Human Genet.* 1987; 382-385.
8. Gruneberg H. *Animal Genetics and Medicine.* 1947. PB Hoeber, NY, page 296.
9. Opitz JM, Herman J, Pettersen JC, Bersu ET, Colacino SC. Terminological, diagnostic, nosological, and anatomical developmental aspects of developmental defects in man. *Adv Hum Genet.* 1979; 1:71-164.
10. Carey JC. Invited Comment: The second step in syndrome delineation: who belongs and who does not? Thoughts generated by the paper on Floating-Harbor syndrome by White and colleagues. *Am J Med Genet, Part A,* 2010; 152A:819-820.
11. Robin NH, Biesecker LG. Considerations for a multiaxis nomenclature system for medical genetics. *Genet Med.* 2001; 3:290-293.