



FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Medicina personalizada y enfermedades raras.

Síndrome de Wieacker-Wolff correlación genotipo fenotipo en tres hermanos. Importancia de los antecedentes familiares en la aproximación diagnóstica.

Personalized medicine and rare disease.

Wieacker-Wolff syndrome phenotype-genotype correlation in three siblings. Importance of family history in the diagnostic approach.

Autor: Verónica Rubio Gómez

Director: Dr. Domingo González-Lamuño

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

ÍNDICE

Resumen	2
Introducción.....	4
Objetivos.....	4
Pacientes y métodos.....	5
Motivo de consulta, antecedentes familiares, árbol familiar	5
Indicación estudio genético	10
Resultados estudio genético	13
Descripción síndrome de Wieacker-Wolff	14
Epidemiología	14
Base genética	14
Base molecular: gen ZC4H2	14
Artrogriposis múltiple congénita	15
Características fenotípicas WFRF	15
Importancia de los antecedentes familiares.....	16
Historia clínica genética	16
Relaciones familiares	18
Árbol genealógico o pedigrí	18
Estudios genéticos	20
Técnicas secuenciación masiva	20
Interpretación de los resultados	22
Discusión	23
Conclusiones	24
Bibliografía.....	25

Anexo: Artículo científico: Rubio V, Losada J, González-Lamuño D. *Discapacidad intelectual ligada a X y contracturas congénitas y progresivas en 3 hermanos con diagnóstico de parálisis cerebral. Descripción de una nueva mutación en el dominio en dedo de zinc de ZC4H2 (2020) ANPEDIA-20-348*. Indicadores calidad revista Anales Pediatría.

Agradecimientos

RESUMEN:

El actual desarrollo tecnológico permite la incorporación de herramientas e instrumentos de diagnóstico genético a la práctica clínica. Sin embargo, los antecedentes heredo-familiares obtenidos de forma cuidadosa e interpretados de modo adecuado continúan siendo un instrumento diagnóstico de fuerza extraordinaria. Su eficacia es equivalente a la de todos los métodos de genética, por lo cual deben formar parte importante de la historia clínica de todo paciente y deben ser actualizados de manera sistemática y periódica durante toda la vida.

Este trabajo se basa en la descripción de una familia con tres hermanos diagnosticados previamente de “parálisis cerebral”, en los que, a partir de los estudios genéticos derivados de una consulta genética con fines reproductivos en su hermana, se establece el diagnóstico del síndrome de Wieacker-Wolff (WRWF, OMIM 314580). Este trastorno genético ultra-raro es una forma de artrogriposis congénita con discapacidad intelectual ligado al cromosoma X, con una prevalencia <1/1.000.000.

Se realiza la descripción del fenotipo clínico de los tres hermanos varones y de la nueva mutación detectada en ZC4H2. Los afectados habían sido previamente diagnosticados de “parálisis cerebral”, a pesar de presentar rasgos clínicos peculiares como la artrogriposis congénita, debilidad muscular y dismorfias menores. A partir de una solicitud de consejo genético se realiza una reevaluación de los antecedentes y se propone y realiza un diagnóstico genético que permite detectar una nueva mutación en el gen ZC4H2 (c.598G>A). Esta mutación afecta a un residuo muy conservado del dominio en dedos de zinc, una proteína involucrada en el desarrollo embrionario del sistema nervioso central y periférico.

En el trabajo se discute el impacto de la mutación y el papel que puede jugar en el desarrollo del sistema nervioso. La descripción del caso clínico por su rareza y valor didáctico se redacta en formato de publicación científica y se somete a la revista Neurología, una revista indexada con factor de impacto.

Palabras clave: “artrogriposis múltiple congénita”, “discapacidad intelectual”, “ZC4H2”, “asesoramiento genético”, “síndrome de Wieacker-Wolff”.

ABSTRACT:

Current technological development allows the implementation of genetic diagnostic tools and instruments in clinical practice. However, the carefully inherited and properly understood family-history antecedents continue to be a diagnostic instrument of extraordinary strength. Their effectiveness is equivalent to that of all genetic methods, so they must be an important part of the clinical history of every patient and must be updated systematically and periodically throughout life.

This work is based on the description of a family with three siblings previously diagnosed with “cerebral palsy”, on which, based on genetic studies derived from a genetic consultation with reproductive goals on their sister, the diagnosis of Wieacker syndrome-Wolff (WRWF, OMIM 314580) is established. This ultra-rare genetic disorder is an X-linked form of arthrogryposis with intellectual disability linked to the X chromosome, with a prevalence of $<1 / 1,000,000$.

The clinical phenotype of the three male siblings and the new mutation detected in ZC4H2 are described. Those affected had previously been diagnosed with “cerebral palsy”, despite presenting peculiar clinical aspects such as congenital arthrogryposis, muscle weakness and minor dysmorphias. Based on a request for genetic advice, a re-evaluation of the background is carried out and a genetic diagnosis is proposed and performed to detect a new mutation in the ZC4H2 gene (c.598G>A). This mutation affects a highly conserved residue of the zinc finger domain, a protein involved in embryonic development of the central and peripheral nervous system.

The impact of the mutation and the role it can play on the development of the nervous system are discussed in this work. The description of the clinical case due to its rarity and didactic value is written in a scientific publication format and is submitted to the journal Neurology, an indexed journal with an impact factor.

Key words: *“arthrogryposis multiplex congenita”, “intellectual disability”, “genetic counseling”, “Wieacker-Wolff síndrome”.*

INTRODUCCIÓN

En la era de la medicina personalizada o de precisión, basada principalmente en los avances tecnológicos en genética, la obtención de los antecedentes familiares de forma cuidadosa e interpretados de modo adecuado continúa siendo un instrumento diagnóstico de fuerza extraordinaria. Su eficacia es equivalente a la de todos los métodos de genética, por lo cual deben formar parte importante de la historia clínica de todo paciente y deben ser actualizados de manera sistemática y periódica durante toda la vida.

Describimos una familia con tres hermanos varones, diagnosticados previamente de “parálisis cerebral”, en los que, a partir de los estudios genéticos derivados de una consulta con fines reproductivos en su hermana, se establece el diagnóstico de síndrome de Wieacker-Wolff (WRWF, OMIM 314580) (1). Este trastorno genético es un ejemplo raro de artrogriposis múltiple con discapacidad intelectual ligado al cromosoma X (2), con una prevalencia $<1/1.000.000$ (3).

Las descripciones en la literatura de casos de síndrome WRWF son muy escasas, con aproximadamente 30 casos descritos (3), a pesar de lo cual se presume una elevada variabilidad fenotípica (4). Este síndrome es un trastorno grave del neurodesarrollo debido a mutaciones en el gen *ZC4H2* (OMIM 300897) localizado en Xq11.2 (5). Se trata de un trastorno hereditario con carácter recesivo ligado al cromosoma X que afecta los sistemas nervioso central y periférico (4). Se caracteriza por la aparición de debilidad muscular que se inicia intraútero con acinesia fetal (6). Los niños afectados nacen con contracturas severas, artrogriposis, y tienen retraso en el desarrollo motor, debilidad facial y bulbar, rasgos faciales dismórficos y anomalías esqueléticas, como luxación de cadera, escoliosis y pie equinovaro (4). Los que sobreviven a la infancia muestran discapacidad intelectual en grado variable de moderado a grave. Las mujeres portadoras pueden tener características leves del trastorno (7).

Describimos el fenotipo clínico de nuestros tres pacientes hermanos, que muestran una la elevada correlación, la nueva mutación detectada en el gen *ZC4H2* que predice una afectación en el dominio zinc finger de la proteína. Se discuten la relevancia de la historia familiar, la aproximación clínica dirigida y la indicación de los diferentes estudios genéticos y/o genómicos.

OBJETIVOS:

- Mediante la descripción de un caso familiar mostrar la relevancia de la historia familiar combinada con los estudios genéticos para la detección de enfermedades heredables.
- A partir de los datos clínicos asociados al diagnóstico de “parálisis cerebral” de los casos descritos, destacar la importancia de evaluar adecuadamente el fenotipo clínico de pacientes con patología compleja.
- Describir los diferentes tipos de estudios genéticos aplicables en diferentes situaciones clínicas.

- Redactar un trabajo en formato de publicación científica y envío para su publicación en una revista con impacto.

PACIENTES Y MÉTODOS

Motivo de consulta, antecedentes familiares y árbol familiar

Mujer que consulta en busca de consejo genético por historia familiar de “parálisis cerebral” en 3 hermanos varones, diagnóstico que se planteó a la familia desde el periodo de lactante tanto en el primero como en el segundo y tercero (ambos son gemelos no idénticos) de sus hermanos. Al re-evaluar la historia clínica, se advierte que los antecedentes heredofamiliares no constituyen parte significativa en la historia clínica de la consultando. El análisis del árbol genealógico permite orientar la hipótesis tanto de un trastorno autosómico recesivo como de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Los datos de la historia clínica de los afectados, momento y forma de presentación de los síntomas hace que cuestione la precisión del diagnóstico “parálisis cerebral”. Existen elementos atípicos presentes en los tres casos como son: la disminución de movimientos fetales intraútero, la presencia de dismorfias menores, artrogriposis congénita en pies, debilidad muscular y espasticidad desde los 6 meses de vida con persistencia de reflejos primitivos, retraso psicomotor y discapacidad intelectual moderada. Los tres inician tardíamente un desplazamiento mediante rastreo.

Se realiza una valoración clínica exhaustiva de los tres casos y de su progenitora, objetivándose los siguientes signos clínicos:

Paciente 1: Varón de 29 años de edad, uno de los gemelos no idénticos.

Parto mediante cesárea (embarazo general con feto en posición transversa) en la semana 35+4, con peso de 2755 g (P 75-90), talla de 49 cm (P 75-90) y perímetro cefálico de 34 cm (P 75-90). El Apgar fue de 2-6-8 (1'-5'-10'), requirió reanimación tipo III, ventilación mecánica e ingreso en neonatología por insuficiencia respiratoria con buena evolución. En la exploración física al nacimiento se constató pies equinovaros, cierta hipotonía y leve ictericia. A los 4 meses, se observó retraso en desarrollo psicomotor.

Análisis aparatos:

– Aparato digestivo: estreñimiento crónico, requiriendo uso de enemas 2 veces/semana. Dificultad en la ingestión de alimentos sólidos (dieta túrmix).

–Aparato respiratorio: respiración costal superficial.

– Musculo-esquelético: artrogriposis múltiple con numerosas contracturas articulares, subluxación coxofemoral bilateral.

– Alteraciones neurológicas: discapacidad intelectual moderada con capacidad de comunicación mediante lenguaje no verbal (sistema pictográfico de comunicación), hipotonía troncular, con predominio del patrón de hipertonía y espasticidad distal de manos y pies.

–No presenta cardiopatías congénitas, convulsiones o alteraciones metabólicas. Tampoco presentan hipoglucémicas como las descritas en una familia de 3 pacientes con alteraciones tanto clínicas como subclínicas (9).

Exploración física:

– Disminución de la talla genética (altura aproximada de 170 cm para una talla diana de 181 cm)

– Facies con rasgos sindrómicos: pabellones auriculares de implantación baja, fisura palpebral descendente, ptosis, retrognatia, micrognatia y anomalías significativas en la mordida.

– Otros datos físicos destacables: implantación proximal del primer dedo del pie, hiperqueratosis palmo plantar, pies zambos y equinovaros (Figura 1. A y B)

Se realiza bajo sedación un estudio de resonancia magnética cerebral en la que se observa microcefalia sin otras malformaciones ni signos de desmielinización.

FIGURA 1. *Características físicas del paciente 1.*



(A) *Facies con ptosis, fisura palpebral antimongoloide, pabellones auriculares de implantación baja, filtrum plano y largo* (B) *Pie equinovaro, desviación cubital de los dedos.* (C) *Pulgar proximal, hiperqueratosis palmar.*

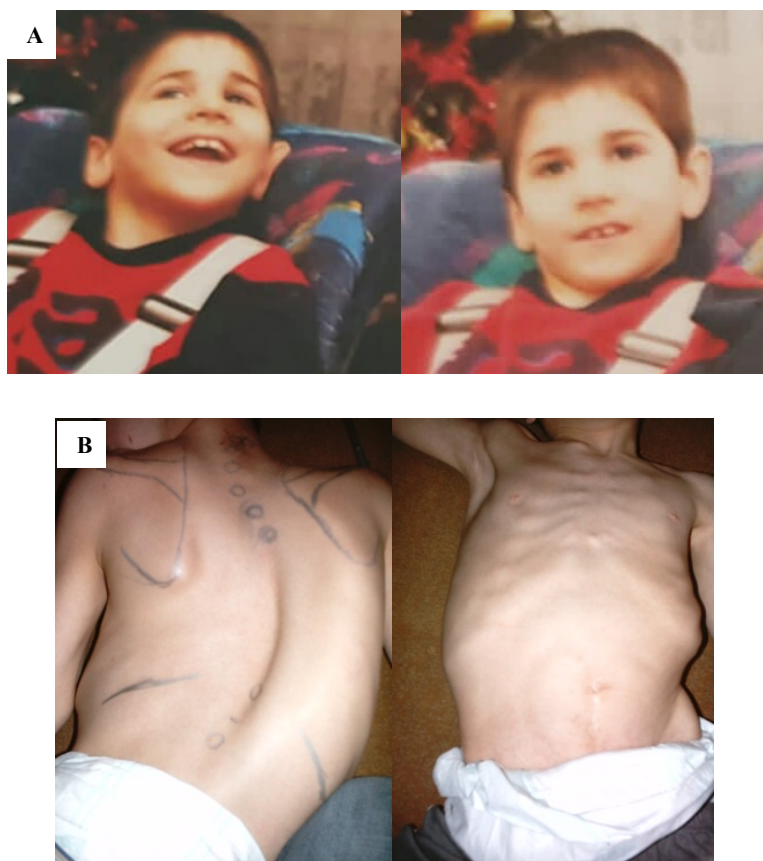
Paciente 2: Varón de 29 años de edad, gemelo no idéntico.

Parto mediante cesárea (embarazo gemelar con feto en posición cefálica), recién nacido pretérmino (35+4), con bajo peso (2300 g, P 25), talla de 47 cm (P 50) y perímetro cefálico de 33 cm (P 50). Apgar 7-5-7 (1'-5'-10'), requirió reanimación tipo II. Sin hallazgos significativos en la exploración física al nacimiento salvo pies equinovaros. Desarrollo psicomotor aparente normal hasta los 4 meses, cuando se evidencia un retraso madurativo con hipotonía muscular, persistencia de los reflejos primitivos y movimientos distónicos.

Al igual que el paciente 1 presenta estreñimiento crónico, dificultad en la alimentación, respiración costal superficial y artrogriposis congénita en pies.

Cómo rasgos distintivos, este paciente presenta hipotonía severa sin apenas espasticidad, escoliosis dorso-lumbar derecha de curva amplia (Figura 2.B) y luxación coxofemoral izquierda que requirió cirugía (resección de la cabeza femoral). En cuanto a la exploración física presenta los mismos rasgos sindrómicos.

FIGURA 2.- Paciente 2 a los 8 años de edad.



(A) Fenotipo facial a los 8 años de edad. Micrognatia, retrognatia, pabellón auricular de implantación baja, fisura palpebral descendente, filtro plano y largo. (B) Escoliosis dorso lumbar derecha T4-L1 con 93º, tórax estrecho.

Paciente 3: Varón de 37 años de edad.

Parto vía vaginal, recién nacido a término en semana 40+6, peso de 3780 g (P 100), talla de 51 cm (P 50-75) y perímetro cefálico de 35,5 cm (P50-75). No se dispone de test de APGAR. En la exploración física al nacimiento edema generalizado más evidente en manos y pies, dedos de ambas extremidades cortos y leve ictericia. Pies equinovaros congénitos. A los 6-8 meses de edad se detecta retraso en el desarrollo psicomotor, siendo diagnosticado de parálisis cerebral infantil.

Cómo antecedentes de interés, presenta estreñimiento crónico con un episodio de isquemia aguda de intestino delgado a los 35 años, que se resolvió mediante resección quirúrgica del segmento afecto. En cuanto a las alteraciones neurológicas al igual que en el paciente 1 predomina la hipertonía y la espasticidad distal.

Los demás alteraciones y rasgos físicos son homogéneos.

FIGURA 3. *Facies paciente 3.*



Se pueden observar que presenta los mismos rasgos fenotípicos descritos en los anteriores casos con retro-micrognatia y pabellones auriculares de implantación baja.

Paciente 4: Progenitora.

Sin antecedentes personales de interés. En la exploración física no presenta ningún rasgo fenotípico, ni dismorfia menor característica del WRWF.

Se recogen de forma resumida los rasgos de los tres varones afectados (tabla 1). Se observa la enorme homogeneidad fenotípica, la mayoría de los rasgos son comunes a los tres pacientes. Los rasgos con mayor variabilidad son la hipotonía, la espasticidad y la presencia de escoliosis.

Tabla 1.**Fenotipo clínico de los tres pacientes. Se señalan los rasgos discordantes**

Características y síntomas	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Total
Edad (años)	29	29	37	
Estatura (cm)	170	165	165	
Cabeza y cuello				
Microcefalia	+	+	+	3/3
Debilidad facial	+	+	+	3/3
Micrognatia	+	+	+	3/3
Retrognatia	+	+	+	3/3
Filtro plano	+	+	+	3/3
Pabellones auriculares implantación baja	+	+	+	3/3
Fisura palpebral	Descendente	Descendente	Descendente	3/3
Ptois	+	+	+	3/3
Apraxia oculomotora	+	+	+	3/3
Paladar arqueado	+	+	+	3/3
Babeo	+	+	+	3/3
Crestas alveolares anchas	+	+	+	3/3
Cuello corto	+	+	+	3/3
Respiratorio				
Distres neonatal	+	+	-	1/3
Empleo musculatura accesoria	+	+	+	3/3
Tórax				
Tórax y hombros estrechos	+	+	+	3/3
Gastrointestinal				
Problemas alimentarios	+	+	+	3/3
Problemas de motilidad gastrointestinal	+(estreñimiento)	+(estreñimiento)	+(estreñimiento)	3/3
Estructura esquelética				
Artrogriposis congénita	+	+	+	3/3
Contracturas articulares	+	+	+	3/3
Cifosis, escoliosis o lordosis	-	Escoliosis	-	1/3
Dislocación cadera	Subluxación bilateral	Luxación y subluxación	Subluxación bilateral	3/3
Desplazamiento mediante rastreo	+	+	+	3/3
Pulgar proximal	+	+	+	3/3
Desviación cubital dedos	+	+	+	3/3
Pies zambos	+	+	+	3/3
Pies equinovaros	+	+	+	3/3
Piel, pelo y uñas				
Hiperqueratosis palmar	+	+	+	3/3

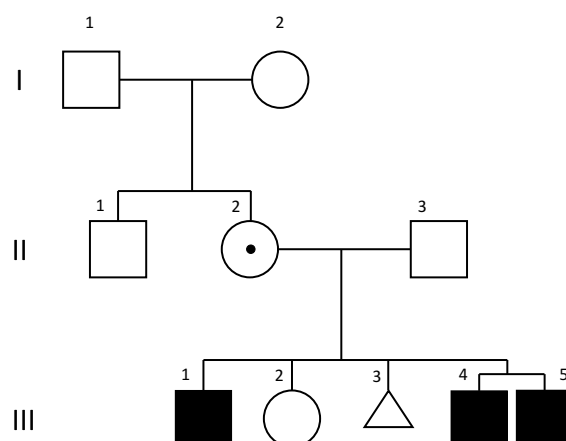
Línea implantación pelo alta	+	+	+	3/3
Musculo y tejidos blandos				
Debilidad muscular severa	+	+	+	3/3
Almohadilla grasa manos y pies	+	+	+	3/3
Neurológico				
Retraso desarrollo psicomotor	+	+	+	
Hipotonía	+(moderada)	+(severa)	+(moderada)	
Discapacidad intelectual	+	+	+	
Alteración en el habla	+	+	+	
Capacidad comunicación no verbal	+	+	+	
Distonía	+	+	+	
Espasticidad	+(severa)	+(leve)	+(severa)	
Convulsiones	-	-	-	
Arreflexia	+	+	+	
Otros características presentes en pacientes con WRWF (9)				
Hipoglucemia clínica/subclínica	-	-	-	
Diabetes mellitus	-	-	-	
Hipotiroidismo	-	-	-	
Hipertensión	-	-	-	
Arritmias	-	-	-	

Indicación de estudio genético

Como se ha comentado, el análisis del árbol genealógico permite orientar la hipótesis tanto de un trastorno autosómico recesivo como de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X (Figura 4, árbol familiar). Tanto los datos de la historia clínica de los afectados, como el momento y forma de presentación de los síntomas hacen que cuestione la precisión del diagnóstico “parálisis cerebral”.

Dado que se trata de un estudio dirigido a realizar un consejo reproductivo en la hermana de los afectados, se prioriza el estudio de todos los trastornos recesivos ligados al cromosoma X. En el caso de que el trastorno genético hereditario de los hermanos fuese ligado a X, aún en ausencia de manifestaciones clínicas en su hermana, la posibilidad de que esta fuese portadora es de un 50%, con un riesgo de afectación en sus descendientes varones de un 50%. En caso de que el trastorno genético presente en la familia fuese debido a un trastorno autosómico recesivo, el riesgo de recurrencia en los descendientes de la hermana, en ausencia de con-sanguinidad sería mínimo.

Figura 4.- Árbol familiar o pedigrí de tres generaciones de la familia descrita.



El individuo II-2 es la portadora de la mutación en *ZC4H2* y ha transmitido la enfermedad a su descendencia (III-1, III-4 y III-5). En la segunda generación, el individuo II-1 (varón) no es portador de la mutación. En ausencia de fenotipo sintromico, en varones se excluye la posibilidad de transmitir el gen mutado.

Ante el cuadro clínico de discapacidad intelectual y los antecedentes familiares de “parálisis cerebral” en dos familiares de primer grado, sin evidencias en las pruebas de imagen (RMN cerebral), de lesiones hipóxico isquémicas, desmielinizantes o de displasia cortical, se propone un estudio genético mediante un exoma dirigido que incluya al menos tanto los genes de discapacidad intelectual ligados a X como los genes de artrogriposis ligados a X.

El número de genes implicados en la discapacidad intelectual ligada a X es grande, por lo que esta aproximación no parece adecuada para la elección de un panel genético o exoma dirigido. La inclusión del criterio de artrogriposis limita el número de genes a estudiar. En la tabla 2 se recogen los genes OMIM asociados a artrogriposis múltiple congénita, entre los que destacamos que únicamente *ZC4H2* y *UBA1* se encuentran localizados en el cromosoma X. Por otro lado, considerando los criterios clínicos de artrogriposis y discapacidad intelectual, deberían descartarse los síndrome de Baraitser-Winter tipo1 (BRWS1, OMIM 243310, localizado citogenéticamente en 7p22.1, con herencia autosómica dominante y mutaciones en *ACTB*) y tipo 2 (BRWS2, OMIM 6145831 localizado citogenéticamente en 17q25.3, con herencia autosómica dominante y mutaciones en *ACTG1*) y de nuevo el síndrome de Wieacker-Wolff (WRWF, OMIM 314580, localizado citogenéticamente en Xq11.2, con herencia recesiva ligada a X y mutaciones en *ZC4H2*).

En este contexto clínico y de antecedentes, con el fin de garantizar un adecuado asesoramiento genético, desde el punto de vista operativo se opta por un estudio de exoma trío con DNA del paciente 1.

Tabla 2.- Genes artrogriposis múltiple congénita

Gen	Localización	Herencia	Fenotipo
ACTB	7p22.1	AD	Síndrome de Baraitser-Winter tipo 1
ACTG1	17q25.3	AD	Síndrome de Baraitser-Winter tipo 2
ADCY6	12q13.12	AR	Síndrome 8 letal con contracturas congénitas
ASSC1	10q22.1	AR	Atrofia muscular espinal con fracturas óseas congénitas tipo 2
CNTN1	12q12	AR	Miopatía congénita, Compton-North
CNTNAP1	17q21.2	AR	Síndrome 7 letal con contracturas congénitas
DOK7	4p16.3	AR	Síndrome miasténico congénito 10
ERGIC1	5q35.1	AR	Artrogriposis múltiple congénita, tipo neurogénico.
FKBP10	17q21.2	AR	Síndrome de Bruck 1
GLE1	9q34.11	AR	Artrogriposis congénita con alteración de las motoneuronas alfa Síndrome 1 letal con contracturas congénitas
KIF14	1q32.1	AR	Síndrome 12 de Meckel
LGI4	19q13.12	AR	Artrogriposis múltiple congénita, neurogénica con defecto en la mielina
MUSK	9q31.3	AR	Síndrome miasténico congénito 9, asociado a deficiencia del receptor de acetilcolina
MYBPC1	12q23.2	AD AR AD	-Artrogriposis distal tipo 1B -Síndrome 4 letal con contracturas congénitas -Miopatía congénita con tremor?
MYOD1	11p15.1	-	Variante de significado incierto
NUP88	17p13.2	AR	Deformación de acinesia fetal
PIZO2	18p11.22-p11.21	AD AD	Síndrome Margen-Walker Artrogriposis distal, tipo 3
RAPSN	11p11.2	AR	Síndrome miasténico congénito 11 asociado a deficiencia del receptor de acetilcolina
SCARF2	22q11.21	AR	Síndrome de Van den Ende-Gupta
SLC18A3	10q11..23	AR	Síndrome miasténico congénito 21
SYNE1	6q25.2	AR	Artrogriposis múltiple congénita, tipo miogénico
TRIP4	15q22.31	AR	Atrofia muscular espinal con fracturas óseas congénitas tipo 1
UBA1	Xp11.3	XLR	Atrofia muscular espinal infantil ligada a X
VPS33B	15q26.1	AR	Artrogriposis, disfunción renal y colestasis 1
VIPAS39	14q21.3	AR	Artrogriposis, disfunción renal y colestasis 2
ZC4H2	Xq11.2	XLR	Síndrome de Wieacker-Wolff

Tabla 3.- Trastornos con retraso mental, artrogriposis y parálisis

Gen	Localización	Herencia	Fenotipo
ZC4H2	Xq11.2	XLR	Síndrome de Wieacker-Wolff
-	Sin localización citogenética	AR	Artrogriposis distal con hipopituitarismo, retraso mental y anomalías faciales
KIAA0442	7q11.22	AD	Retraso mental autosómico dominante tipo 26
REV3L/ PLXND1	13q12.2-q13	AD	Síndrome de Moebius
DXS1205/ DXS8043	Xq27.2-q28	XLD	Polimicrogria bilateral perisilviana ligada a X
HRAS	11p15.5	AD	Síndrome de Costelo (CSTLO) y miopatía congénita con exceso de husos musculares
SOX10	22q113.1	AD	Síndrome de Waardenburg
DYNC11H1	14q32.31	AD	Atrofia muscular espinal autosómico dominante de predominio en extremidades inferiores tipo 1

Resultados del estudio genético

El informe de laboratorio del estudio genético (exoma trío) reporta un resultado negativo debido al escasez de información en la base de datos. Sin embargo, el análisis de las mutaciones potencialmente patogénicas revela la presencia de una mutación “*missense*” (p.Ala200Thr) en el exón 5 del gen *ZC4H2* localizado en el cromosoma X. Esta mutación predice un cambio de una Ala por una Thr en posición 200, en una zona altamente conservada de la proteína. Existen ciertas diferencias fisicoquímicas entre el aminoácido Ala, un aminoácido pequeño e hidrofóbico, por treonina (Thr), un aminoácido de tamaño medio y polar. El gen *ZC4H2* codifica para una proteína con dominio del dominio de dedo de zinc (*zinc finger*) asociada al síndrome de Wieacker-Wolff (XLR) (1).

El análisis de exoma trío al paciente 1 permitió identificar la mutación causante del fenotipo común, así como confirmar que la progenitora es portadora.

Una vez encontrada la relación genotipo-fenotipo en el Paciente 1, se analizó mediante un estudio genético dirigido la presencia de la mutación en los tres hermanos restantes. En los varones se evidencio la presencia de la misma mutación en *ZC4H2*, la hermana (solicitante del consejo reproductivo) resultó no portadora de la mutación.

DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE WIEACKER-WOLFF

El síndrome de Wieacker-Wolf (WRWF) [MIM: 314580], es un trastorno grave del neurodesarrollo recesivo ligado al cromosoma X que afecta los sistemas nervioso central y periférico. Se caracteriza por presentar artrogriposis múltiple congénita y discapacidad intelectual (1).

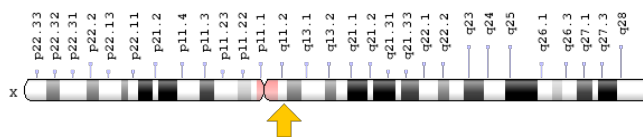
Epidemiología

Las tasas de prevalencia exactas son desconocidas, se estima una $p < 1/1\,000.000$. Las descripciones en literatura son muy escasas con unos 30 individuos descritos. Afecta generalmente hombres, pero algunas mujeres portadoras muestran manifestaciones leves del trastorno (3).

Base genética

El síndrome de Wieacker-Wolff presenta herencia recesiva ligada al cromosoma X. Genéticamente se basa en una mutación del gen ZC4H2, localizado en la parte proximal del brazo largo del cromosoma X, posición 11.2. (13)

Figura 5.- Localización citogenética del gen ZC4H2(13).



Base molecular: gen ZC4H2

El gen ZC4H2 codifica para miembro de la familia de proteínas que contiene un dominio de dedos de zinc (zinc finger) C4H2. La proteína tiene 224 aminoácidos, tiene una masa molecular de 26244 Da y no existen datos sobre su estructura cuaternaria. Posee un dominio de dedo de Zinc C-terminal que se caracteriza por cuatro residuos de cisteína, dos residuos de histidina y una región en espiral (13). Su transcripción se realiza en el cerebro fetal humano, localizándose en los compartimentos postsinápticos excitadores (7).

A partir de estudios en ratones se observó la importancia de ZC4H2 durante el desarrollo del cerebro. Su expresión es mayor durante el crecimiento fetal, desempeñando un papel en la diferenciación de interneuronas, en el desarrollo neuronal y en la formación de la unión neuromuscular (7). Las mutaciones de ZC4H2 afectan negativamente al destino de las neuronas y la conectividad del cerebro y la medula espinal, produciendo pérdida de neuronas gabaérgicas, generando hiperexcitabilidad en múltiples circuitos cerebrales y espinales (4).

Los hallazgos indicaron que las mutaciones en el gen ZC4H2 causan un trastorno del desarrollo neurológico de amplio espectro clínicamente variable de los sistemas nerviosos central y periférico. Estas variaciones clínicas son consecuencia tanto por las

diferentes isoformas generadas por la mutación como por la inactivación X, factores genéticos, ambientales y estocásticos (5).

Artrogriposis múltiple congénita

La artrogriposis congénita es un rasgo fenotípico constante de la enfermedad de WRFR, se caracteriza por contracturas articulares congénitas, no progresivas y simétricas, que involucran al menos dos áreas corporales diferentes (14). Sin embargo, no es específica de este síndrome, es una característica de un grupo heterogéneo de trastornos.

Se han identificado más de 400 afecciones que tienen contracturas congénitas como signo clínico (15). Estas varían ampliamente en términos de origen genético, fisiopatología y presentación clínica, haciendo evidente que el término AMC debe emplearse a modo descriptivo, no como un diagnóstico específico (16).

Las contracturas están relacionadas con la disminución del movimiento fetal (acinesia fetal), que puede deberse a una variedad de causas entre las que se incluyen trastornos neuropáticos, musculares, del tejido conectivo, alteraciones en la mielina, limitación del espacio en el útero, compromiso vascular, afecciones maternas (17). Cuando hay una disminución del movimiento fetal se coloca tejido conectivo adicional alrededor de las articulaciones (18), secundariamente se producen una gran variedad de deformaciones: cambios craneofaciales, hipoplasia pulmonar, polihidramnios, disminución de la movilidad intestinal y acortamiento del intestino, cordón umbilical corto, así como cambios en la piel y múltiples articulaciones con limitación del movimiento (17).

Características fenotípicas WRFR

Es un síndrome de aparición neonatal caracterizado por la asociación de artrogriposis múltiple congénita y discapacidad intelectual. Presentan ya en el útero debilidad muscular (acinesia fetal). Al nacer tienen contracturas severas en múltiples articulaciones, conocidas como artrogriposis, retraso en el desarrollo motor y debilidad muscular que ocasiona dificultad respiratoria. La totalidad muestra discapacidad intelectual y retraso del desarrollo motor. Se ha descrito debilidad facial (ptosis), y bulbar (dificultades en la alimentación), rasgos faciales dismórficos característicos, así como anomalías esqueléticas como luxación de cadera, escoliosis, cifosis, lordosis y pie zambo/equinovaro (4). Como hallazgos neurológicos además de los ya citados destacan la espasticidad y la alteración en el habla.

En cuanto a las mujeres portadoras heterocigotas presentan un fenotipo muy amplio desde asintomáticas con algún rasgo dismórfico (facies, pie equinovaro), hasta presentaciones graves de la enfermedad (7)(9).

La siguiente tabla muestra algunas de las manifestaciones fenotípicas asociadas al síndrome, la tabla de debajo muestra las manifestaciones fenotípicas del paciente del estudio.

Figura 6.- Fenotipo síndrome Wieacker-Wolff (1)

Altura	Estatura baja						
Cabeza y cuello	Cabeza Microcefalia	Cara -Debilidad facial -Micrognatia -Retrognatia -Filtro plano -Filtrum largo	Orejas -Baja implantación pabellón auricular	Ojos -Fisuras palpebrales ascendentes -Ptosis -Exotropía -Apraxia oculomotora	Nariz Respingada	Boca -En carpa -Paladar arqueado alto -Babeo -Crestas alveolares anchas	Cuello Corto
Respiratorio	-Insuficiencia respiratoria neonatal -Apnea						
Configuración externa tórax	-Hombros estrechos -Tórax estrecho						
Manifestaciones esqueléticas	-Artrogriposis congénita -Contracturas articulares	Columna -Cifosis -Escoliosis -Lordosis	Pelvis Dislocación de cadera	Manos -Pulgares implantación proximal -Camptodactilia -Desviación cubital de los dedos	Pies -Pulgares implantación proximal -Pies zambos -Equinovaros		
Piel, pelo, uñas	-Hiperqueratosis palmar -Arcos dactilares bajos		Pelo -Línea anterior alta				
Musculo y tejidos blandos	-Debilidad muscular severa -Almohadilla grasa en manos y pies						
Problemas neurológicos	Sistema Nervioso Central -Retraso desarrollo psicomotor -Hipotonía -Discapacidad intelectual -Alteración en el habla -Distonía -Espasticidad -Convulsiones -Retraso en mielinización -Atrofia cerebral			Sistema Nervioso Periférico Arreflexia			
Manifestaciones prenatales	Disminución de los movimientos fetales						

IMPORTANCIA DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES

Historia clínica genética

En la era de una nueva medicina personalizada o de precisión, basado principalmente en los avances tecnológicos en genética, la obtención de los antecedentes familiares continúa siendo uno de los pilares fundamentales. Aunque no todos orientarán su desarrollo en el campo de la genética, es necesario que todos los profesionales de la salud, actuales o futuros, cuenten con conocimientos prácticos en genética médica.

El actual desarrollo tecnológica permite la incorporación de herramientas e instrumentos diagnósticos genéticos con los que es posible obtener una solución tangible a graves problemas clínicos. Sin embargo, es importante destacar que los antecedentes heredo-familiares tienen igual eficacia que todos los métodos de genética y sus opciones combinadas, por ello deben formar parte de la historia clínica de todo paciente. Además, los antecedentes heredo-familiares obtenidos con cuidado e interpretados de modo adecuado constituyen un instrumento diagnóstico de fuerza extraordinaria. Por tanto, en la historia clínica de cada paciente se deben recoger los antecedentes heredo-familiares de forma completa, así como actualizar los datos de manera sistemática y periódica durante toda la vida, incorporándolos en un plan médico

global que pueda ser útil en el diagnóstico, tratamiento y prevención de innumerables enfermedades.

En la práctica médica se recomienda elaborar el árbol de tres generaciones y actualizarlo periódicamente con los datos de todas las familias. Habrá que incluir nuevas generaciones si el paciente percibe otros datos importantes de tipo médico y salud en parientes más distantes (24). Dentro de los antecedentes se debe incluir los siguientes datos (25):

- Sexo, fecha de nacimiento, origen étnico, consanguinidad y otra información sobre la familia que puede influir en el riesgo genético.
- El estado de salud, que incluye enfermedades y a la edad que diagnosticaron.
- Información en cuanto a consejo genético y pruebas previas
- Familiares fallecidos, incluyendo la edad y la causa de la muerte.
- El desenlace clínico de los embarazos (aborto espontáneo, muerte fetal intraútero, defectos congénitos, infertilidad)
- Familiares fallecidos, incluyendo la edad y la causa de la muerte.
- Es importante prestar atención a aquellas patologías que se presentan antes de lo usual, que se manifiesten en muchos miembros de la familia, o que tengan repercusiones clínicas importantes.

Un estudio realizado en 2009 por el “National Institutes of Health” reveló que existen numerosas barreras para la recopilación de la historia familiar (19): el tiempo que lleva recopilar el historial, el proceso e incluso algunos médicos tienen dudas sobre las preguntas que se realizan; esto genera que no se realicen de manera correcta (20). Sin embargo, los antecedentes familiares siguen siendo un punto de partida para determinar si un individuo se beneficiaría de una consulta genética, así como para identificar las condiciones que pueden ser familiares, por ello se debería invertir tiempo en un buen desarrollo de esta herramienta (21).

Para realizar una correcta historia familiar, es importante emplear algunas estrategias para la obtención de información veraz y completa (23):

- Exponer el objetivo por el que estas creando un historial médico. Informar a los familiares que estas creando un historial médico para ayudar a los miembros de la familia a determinar si tienen historia familiar que orienta a una posible enfermedad o condición de salud familiar.
- Ofrecer una copia de la historia médica. Se debe informar que la historia puede tener valor para otros miembros de la familia.
- Proporcionar distintas formas de responder a las preguntas. Algunas personas prefieren por vía telefónica, otras en persona, por correo...
- Realizar preguntas breves y directas, que todos puedan comprender y responder claramente.
- Escuchar a los familiares de manera atenta mientras te hablen de sus problemas de salud.
- Respetar la privacidad. Con la información que recibes debes de mantener el derecho a la confidencialidad.

Cuando se realiza la historia familiar es importante determinar si existen señales de alerta que sugieran que el paciente tiene un riesgo mayor de presentar un trastorno hereditario. Entre ellas la edad de inicio temprana de la enfermedad o dos parientes de relación estrecha que tienen la misma condición, son algunas de las señales para considerar una condición hereditaria. También se incluye muerte repentina en una persona aparentemente sana, problemas médicos en parientes con consanguinidad, una patología que afecte de manera bilateral a los órganos o una presentación inusual de una patología (24).

No solo es importante que el médico esté familiarizado con la importancia de realizar una historia completa, también es importante acercar y educar sobre los antecedentes heredo-familiares a la población. En 2004 desde el *U.S. Department of Health and Human Services* se planteó una campaña de salud pública nacional denominada *Surgeon General's Family History Initiative*, cuyo objetivo fue recoger más datos de los antecedentes familiares de todas las familias norteamericanas. Desde ese momento, cada año el día de acción de gracias, es el día de los antecedentes heredo-familiares a nivel nacional. Esta iniciativa pretende mejorar la conciencia tanto del público como de los profesionales sanitarios respecto a la importancia de los antecedentes heredo-familiares, así como incrementar la recolección y registro de los mismos. Con esto se pretende preparar a la población en general y a los profesionales de la salud para las épocas venideras en que la genómica constituirá parte integral de la atención clínica habitual (22).

Relaciones familiares

Un elemento importante para calcular los riesgos de transmisión de una enfermedad que aparece de un miembro de una familia a otro, es conocer el grado de relación del paciente en cuestión con el individuo afectado. En este contexto los parientes pueden ser de primer grado (padres, hermanos, hijos del probando), de segundo grado (abuelos, nietos, tíos, tías, sobrinas y sobrinos) o tercer grado (primos y otros parientes).

Los grados mencionados de relaciones se pueden definir sobre bases matemáticas. Se pueden usar cifras como las del coeficiente de relación para que describan esencialmente el número relativo de genes que se espera que dos personas compartan, con base en sus antepasados (26).

Pedigrís y árboles genealógicos

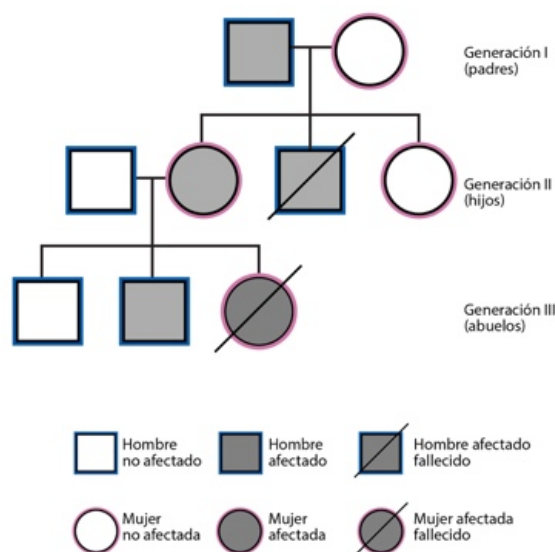
Para una correcta anamnesis genética clínica se debe realizar una genealogía completa incluyendo historia familiar, antecedentes, datos de relación o parentesco entre los componentes de la familia de al menos tres generaciones (24). El árbol genealógico es una simple representación gráfica de los miembros de un grupo familiar y las relaciones que guardan entre sí, siendo útiles para determinar cómo se segrega (se transmite) una enfermedad o rasgo en una familia (26). Todo el personal asistencial debe tener la capacidad y facilidad de elaborar e interpretar los árboles genealógicos médicos (25), ya que es la prueba genética más sencilla, económica y de gran utilidad por la información que aporta. Con una adecuada elaboración se pueden llegar a descartar posibles hipótesis en las relaciones familiares de la enfermedad (42).

El pedigrí debe de estar centrado en el paciente a estudio. Consiste en una representación gráfica de los antepasados y descendientes del individuo a estudio incluyendo al menos 3 generaciones. El principal inconveniente es que la información que proporciona es estática por lo que es necesario actualizarla periódicamente (42).

Los pedigrís de uso médico, y especialmente en genética clínica, utilizan un conjunto estandarizado de símbolos. Cada individuo está representado por una caja (hombres), un círculo (mujeres) y un rombo si se desconoce el sexo. Los miembros afectados por el fenotipo en estudio se representan con un símbolo que lo distingue (generalmente más oscuro), los heterocigotos, cuando son conocidos, se indican con una marca dentro de un símbolo o un símbolo a medio llenar. Los individuos fallecidos se representan con una línea diagonal atravesando el símbolo. En caso de aborto se representa mediante un pequeño triángulo. La edad actual (o la edad de muerte) y las condiciones médicas se enumeran debajo de cada símbolo.

Las relaciones se muestran como una serie de líneas, los padres conectados por una línea horizontal y los hijos una vertical. Los hermanos están conectados por una línea horizontal y aparecen según el orden de nacimiento de izquierda a derecha, en el caso de gemelos se conectan mediante un triángulo.

Figura 7. Estructura pedigrí (26)



Existen varias formas de realizar una genealogía. Las más empleadas son las genealógicas dibujadas, pero se pueden emplear otras como las genealógicas tabuladas (los individuos están en una tabla donde se establecen las relaciones entre estos) o genealógicas computarizadas (26).

ESTUDIOS GENÉTICOS

Técnicas de secuenciación masiva

La tecnología de secuenciación masiva (NSG, Next Generation Sequencing) ha transformado el estudio de la genética humana, considerándose potentes herramientas para el diagnóstico genético y estudio etiológico de múltiples patologías. También constituye parte importante de la investigación, permitiendo la identificación de nuevos genes asociados a enfermedades mediante el abordaje de tríos (afectados y sus progenitores) (27).

Además, ha mejorado la efectividad y eficiencia en el diagnóstico, identificando en poco tiempo un alto número de variantes de ADN que pueden actuar como mutaciones patogénicas responsables de la enfermedad o como modificadores de la expresividad fenotípica (28).

Actualmente, la capacidad de secuenciar es mayor que la de interpretar variantes que se detectan, por lo que se recomienda emplear más de un protocolo de análisis y reevaluar los casos no resueltos para reducir los falsos negativos. Además, es importante que estas técnicas no replacen al análisis clínico por parte de los expertos (27). La integración de los hallazgos genéticos en el manejo clínico de los pacientes permitirá en un futuro establecer tratamientos personalizados (29).

Existen diferentes técnicas de secuenciación masiva en función de la tecnología y protocolo utilizado (31):

1. Paneles de genes (TS).

Esta técnica permite tener un panel de genes diana que son secuenciados de manera simultánea. Se suele emplear como primer análisis genético por su rapidez, alta profundidad en la lectura del objetivo y el menor coste de la técnica (31). Además, la interpretación es sencilla y se minimizan los hallazgos accidentales (32).

Algunas de las desventajas son las limitaciones en la detección de determinadas variaciones, sobre todo en las variaciones del número de copias (CNVs). Otra recomendación del Colegio Americano de Genómica Médica (ACMG), de incluir en el panel de genes solo aquellos genes que hayan sido científicamente asociados con una enfermedad (33). En consecuencia, el resultado puede no ser concluyente y requerir otro panel de genes u otro método adicional.

Es necesario la actualización de estos paneles debido a la rapidez con lo que se identifican nuevos genes asociados a una enfermedad, para evitar tener que secuenciar todos los genes conocidos mediante otras técnicas como secuenciación del exoma o genoma completo (31).

2. Secuenciación del exoma completo (WES)

Secuenciación de la región codificante del genoma (exoma), aunque constituye el 2% de genoma, en él se encuentran el 85% de las variantes descritas causantes de enfermedad (34). Existen variantes comerciales denominadas “exoma clínico” que cubren el 20% del

exoma y al igual que en los paneles a veces no se encuentra la alteración causante la clínica, requiriendo análisis adicionales (35).

Se ha visto que los pacientes que se obtienen mejores resultados mediante la secuenciación del exoma son aquellos que pertenecen a familias consanguíneas, presentan trastornos del desarrollo intelectual, tienen algún progenitor con un fenotipo similar o tienen una herencia con patrón dominante o ligado al X (30).

Mediante WES además de los genes asociados al fenotipo en estudio se pueden identificar nuevos genes en enfermedades de base molecular conocida. Además, el análisis puede limitarse a los genes de interés y ampliarse si es necesario, reduciendo los hallazgos accidentales. Se está aumentando el uso de WES como primer análisis genético al ser capaz de realizar análisis de tríos (caso índice y sus progenitores) de una forma rentable, con gran rendimiento y de fácil interpretación (36).

La principal desventaja de secuenciar el exoma completo es que puede no cubrir partes del exoma que han sido pobremente enriquecidas, lo cual se puede solucionar mediante kits de enriquecimiento (37). Además, las herramientas para la detección de CNV siguen sin ser tan precisas como las utilizadas en la secuenciación del genoma completo (38).

3. Secuenciación del genoma completo (WGS).

Permite la identificación de variantes a lo largo de todo el genoma, permitiendo detectar variantes no exómicas y mejorar la detección de las CNVs (37).

La interpretación de los resultados puede dirigirse inicialmente a las regiones de interés, debido a que en la actualidad la interpretación de variantes en regiones intrónicas, intergénicas o reguladoras es difícil a nivel de ADN. Estas variantes tendrán gran importancia en un futuro cercano incrementado el valor de los datos obtenidos mediante WSG (39).

Al realizar comparativa de las distintas técnicas de secuenciación masiva, se observa que WSG presenta grandes ventajas como la capacidad de detección de variaciones en el número de copias, repeticiones de tripletes y pequeñas deleciones, que pueden ser importante en una determinada enfermedad (40). Sin embargo, presenta inconvenientes como los costes y el tiempo empleado limitan su empleo en la práctica clínica (a pesar de que los costes se han reducido enormemente en los últimos años) (40) (41).

En cuanto WES es considerablemente más barato que la secuenciación del genoma completo y a su vez una estrategia eficiente (41). Tanto en WSG como en WES, para reducir los hallazgos accidentales se pueden realizar análisis dirigidos a genes seleccionados y posteriormente ampliar la búsqueda si es necesario (40).

Por otro lado, los paneles genéticos son menos costosos, tienen un corto tiempo de respuesta y se reducen los hallazgos accidentales. Sin embargo, solo tendrá éxito si el gen que causa la enfermedad está incluido en el panel (37).

Por tanto, a la hora de elegir que método emplear se debe tener en cuenta los costes, la profundidad de lectura y la calidad de la secuencia, ajustado a cada grupo de pacientes.

Interpretación de los resultados

A la hora de interpretar los resultados se debe distinguir entre las alteraciones patogénicas y las benignas, la asociación entre una variante y la enfermedad se puede encontrar en la literatura y en las bases de datos como Human Gene Mutation Database (HGMD) y ClinVar (42)

En el caso de SNV se priorizan e función de la frecuencia en la población, la conservación filogenética y el potencial efecto en la función o estructura de la proteína. Para las variaciones en el número de copias (CNVs), existen menos herramientas, usándose el tamaño y la frecuencia en la población (42).

La interpretación más completa se lleva realizando junto con las bases de datos, análisis funcionales apropiados que permitan evaluar el efecto de las variantes. Los análisis de segregación o de tríos proporcionarán evidencia adicional de la asociación de las variantes con la enfermedad, y si son '*de novo*' o heredadas. Sin embargo, a pesar de la interpretación, las variantes de significado incierto (VUS) siguen siendo una de las entidades más frecuentes (43).

DISCUSIÓN

El diagnóstico de “parálisis cerebral” establecido previamente a los pacientes del caso, se ve cuestionado en cuanto se analiza tanto los antecedentes heredo-familiares como la homogeneidad de los rasgos físicos dismórficos de los 3 hermanos. El análisis del *pedigrí* (Figura 4) orienta hacia una enfermedad autosómica recesiva o a un trastorno recesivo ligado al X. Al tratarse de un estudio dirigido a realizar un consejo reproductivo en la hermana de los pacientes afectados se prioriza el análisis de los trastornos recesivos ligados al X.

Para establecer el diagnóstico se realizó un estudio genético mediante exoma trio que reveló una nueva mutación en *ZC4H2* que predice un cambio de la una Ala por Thr en la posición 200, residuo altamente conservado dentro del dominio *zinc-finger*, siendo la tercera mutación encontrada que afecta a este dominio. En estudios realizados anteriormente a otras familias se describen las mutaciones c.593G>A y c.601C>T, con cambios en los residuos 198 y 201 respectivamente (11). Las otras mutaciones descritas afectan a los dominios de la estructura espiral de la proteína.

La nueva mutación descrita en el gen *ZC4H2* asociada al síndrome de Wieacker-Wolff, muestra una enorme homogeneidad fenotípica entre los tres hermanos afectados. En otras familias con varones afectados no se describe una correlación genotipo-fenotipo tan marcada (12). Entre los rasgos comunes de los pacientes destacan la artrogriposis congénita, discapacidad intelectual y otras dismorfias menores como pies equinovaros, hiperqueratosis palmar, pabellones auriculares de implantación baja, ptosis y fisura palpebral descendente.

El diagnóstico de sospecha del síndrome WFWR debe establecerse a partir del diagnóstico diferencial tanto de las condiciones que asocian artrogriposis congénita (tabla 2), como de artrogriposis asociada a discapacidad intelectual (tabla 3).

En publicaciones anteriores se han descrito otras patologías asociadas al síndrome WFWR como son la presencia de convulsiones, hipertensión, problemas de motilidad gastrointestinal, arritmias o hipoglucemias (9). Los tres pacientes descritos, únicamente presentan estreñimiento crónico, llegando a desarrollar algunas complicaciones como bridas o isquemia aguda mesentérica.

Cabe destacar el papel del gen *ZC4H2* durante periodo embrionario en el desarrollo del sistema nervioso central y periférico (4), esto puede explicar que las primeras manifestaciones de la enfermedad se produzcan en el periodo fetal originando disminución de los movimientos fetales (6). En el caso de los pacientes del estudio la afectación prenatal pudo influir junto con otros factores (como la prematuridad), en la baja puntuación en el test de APGAR de los gemelos no idénticos al nacimiento.

En el síndrome de WFWR, las mujeres portadoras de la mutación presentan gran variabilidad fenotípica generalmente más leve que en los varones afectados (7, 10), pero pudiendo llegar a padecer graves trastornos del desarrollo neurológico similares a los observados en varones (12). En el caso descrito de madre portadora de la mutación, no presenta ningún rasgo característico del WFW, algo novedoso ya que generalmente presentan al menos contracturas articulares, pies equinovaros o alguna otra dismorfia

menor (7). Probablemente los diferentes grados de afectación en las mujeres se deban a la inactivación del cromosoma X sesgada, junto con otros factores genéticos o ambientales (7).

CONCLUSIONES

- El diagnóstico de “parálisis cerebral” establecido previamente a los pacientes del caso, se ve cuestionado en cuanto se analiza tanto los antecedentes heredo-familiares como la homogeneidad de los rasgos físicos dismórficos de los 3 hermanos varones. La elaboración y análisis del *pedigrí* orienta hacia una enfermedad hereditaria con un patrón de herencias autosómico recesivo o recesivo ligado al X. Al tratarse de un estudio dirigido al realizar un consejo reproductivo en la hermana de los pacientes afectados se prioriza el análisis de los trastornos recesivos ligados al X.

- Los tres hermanos varones manifiestan elementos comunes como es la presencia de pies equinovaros, artrogriposis congénita, dismorfias faciales, y retraso psicomotor-discapacidad intelectual, además de los signos de espasticidad-distonías. Estos datos clínicos obligan a realizar estudios complementarios que incluyen estudios de imagen (RMN) y genéticos.

- De acuerdo a las características clínicas del caso a estudiar, puede indicarse un estudio genético dirigido, un panel genético orientado según los datos clínicos, un estudio exoma clínico, exoma o exoma trío. En este caso, motivados por la relativa premura de disponer de resultados para poder realizar un adecuado asesoramiento genético, con el fin de evitar los ulteriores estudios de segregación familiar se opta por realizar un estudio exoma trío.

- Dado que hay escasas descripciones clínicas de este síndrome en la literatura y que la mutación detectada no estaba previamente descrita, se decide redactar el trabajo en formato de publicación científica y se envía para su publicación en una revista con impacto.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMIM Entry - # 314580 - WIEACKER-WOLFF SYNDROME; WRWF [Internet]. [citado 23 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/314580>
2. Wieacker P, Wolff G, Wienker TF, Sauer M. A new X-linked syndrome with muscle atrophy, congenital contractures, and oculomotor apraxia. *Am J Med Genet.* 1985 Apr;20(4):597-606. PubMed PMID: 4039531.
3. Orphanet: Wieacker Wolff syndrome [Internet]. [citado 23 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3036&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3454&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Wieacker-Wolff-syndrome&title=Wieacker-Wolff-syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3036&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3454&Disease(s)/group%20of%20diseases=Wieacker-Wolff-syndrome&title=Wieacker-Wolff-syndrome&search=Disease_Search_Simple)
4. Hirata H, Nanda I, van Riesen A, McMichael G, Hu H, Hambrock M, et al. ZC4H2 mutations are associated with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability through impairment of central and peripheral synaptic plasticity. *Am J Hum Genet.* 2 de mayo de 2013;92(5):681-95.
5. Kloos D-U, Jakubiczka S, Wienker T, Wolff G, Wieacker P. Localization of the gene for Wieacker-Wolff syndrome in the pericentromeric region of the X chromosome. *Human Genetics.* 4 de agosto de 1997;100(3-4):426-30.
6. Hall JG. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B.* julio de 1997;6(3):159-66.
7. May M, Hwang K-S, Miles J, Williams C, Niranjana T, Kahler SG, et al. ZC4H2, an XLID gene, is required for the generation of a specific subset of CNS interneurons. *Hum Mol Genet.* 1 de septiembre de 2015;24(17):4848-61.
8. Wieacker Syndrome [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wieacker-syndrome/>
9. Kondo D, Noguchi A, Takahashi I, Kubota H, Yano T, Sato Y, et al. A novel ZC4H2 gene mutation, K209N, in Japanese siblings with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability: characterization of the K209N mutation and clinical findings. *Brain Dev.* octubre de 2018;40(9):760-7.
10. Godfrey ND, Dowlatabadi S, Martin MM, Rothkopf DM. Wieacker-Wolff syndrome with associated cleft palate in a female case. *Am J Med Genet A.* 2018;176(1):167-70.

11. Wang D, Hu D, Guo Z, Hu R, Wang Q, Liu Y, et al. A novel de novo nonsense mutation in ZC4H2 causes Wieacker-Wolff Syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. febrero de 2020;8(2):e1100.
12. Zanzottera C, Milani D, Alfei E, Rizzo A, D'Arrigo S, Esposito S, et al. ZC4H2 deletions can cause severe phenotype in female carriers. *Am J Med Genet A*. mayo de 2017;173(5):1358-63.
13. Reference GH. ZC4H2 gene [Internet]. Genetics Home Reference. [citado 23 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ZC4H2>
14. Hall JG. Arthrogryposis. *Am Fam Physician*. enero de 1989;39(1):113-9.
15. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet*. agosto de 2014;57(8):464-72.
16. Cachecho S, Elfassy C, Hamdy R, Rosenbaum P, Dahan-Oliel N. Arthrogryposis multiplex congenita definition: Update using an international consensus-based approach. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(3):280-7.
17. Kiefer J, Hall JG. Gene ontology analysis of arthrogryposis (multiple congenital contractures). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(3):310-26.
18. Hall JG. Pena-Shokeir phenotype (fetal akinesia deformation sequence) revisited. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. agosto de 2009;85(8):677-94.
19. Berg AO, Baird MA, Botkin JR, Driscoll DA, Fishman PA, Guarino PD, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health. *Ann Intern Med*. 15 de diciembre de 2009;151(12):872-7.
20. Imes CC, Lewis FM. Family history of cardiovascular disease (CVD), perceived CVD risk, and health-related behavior: A review of the literature. *J Cardiovasc Nurs*. 2014;29(2):108-29.
21. Guttmacher AE, Porteous ME, McInerney JD. Educating health-care professionals about genetics and genomics. *Nat Rev Genet*. 2007;8(2):151-7.
22. Lushniak BD. Surgeon General's perspectives: family health history:using the past to improve future health. *Public Health Rep*. febrero de 2015;130(1):3-5.
23. ¿Qué puede decirte tu árbol genealógico médico? Mayo Clinic. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/adult-health/in-depth/medical-history/art-20044961>
24. Bennett RL. Family Health History: The First Genetic Test in Precision Medicine. *Med Clin North Am*. noviembre de 2019;103(6):957-66.
25. PacientesyGuiadeProfesionalesdelaalud_0.pdf. Disponible en: <http://www.geneticalliance.org/sites/default/files/publicationsarchive/Patient>

- esyGuiadeProfesionalesdelaalud_0.pdfEjarque Doménech I, Lapunzina Badía P, Orera Clemente M. Genética para el médico de familia. Madrid: Síntesis; 2017.
26. Ejarque Doménech I, Lapunzina Badía P, Orera Clemente MA. Genética para el médico de familia. Madrid: Síntesis; 2017.
 27. Miosge LA, Field MA, Sontani Y, Cho V, Johnson S, Palkova A, et al. Comparison of predicted and actual consequences of missense mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15 de septiembre de 2015;112(37):E5189-5198.
 28. Meder B, Haas J, Keller A, Heid C, Just S, Borries A, et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet*. abril de 2011;4(2):110-22.
 29. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med*. junio de 2015;17(6):444-51.
 30. León FJG. Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual. *Revisión de la literatura*. :126.
 31. Caspar SM, Dubacher N, Kopps AM, Meienberg J, Henggeler C, Matyas G. Clinical sequencing: From raw data to diagnosis with lifetime value. *Clin Genet*. 2018;93(3):508-19.
 32. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet*. diciembre de 2015;23(12):1601-6.
 33. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. septiembre de 2013;15(9):733-47.
 34. Clamp M, Fry B, Kamal M, Xie X, Cuff J, Lin MF, et al. Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 4 de diciembre de 2007;104(49):19428-33.
 35. Eldomery MK, Coban-Akdemir Z, Harel T, Rosenfeld JA, Gambin T, Stray-Pedersen A, et al. Lessons learned from additional research analyses of unsolved clinical exome cases. *Genome Med*. 21 de 2017;9(1):26.
 36. Alazami AM, Patel N, Shamseldin HE, Anazi S, Al-Dosari MS, Alzahrani F, et al. Accelerating novel candidate gene discovery in neurogenetic disorders via whole-exome sequencing of prescreened multiplex consanguineous families. *Cell Rep*. 13 de enero de 2015;10(2):148-61.
 37. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet*. marzo de 2016;135(3):359-62.

38. Tattini L, D'Aurizio R, Magi A. Detection of Genomic Structural Variants from Next-Generation Sequencing Data. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;3:92.
39. Kremer LS, Bader DM, Mertes C, Kopajtich R, Pichler G, Iuso A, et al. Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nature Communications*. 12 de junio de 2017;8(1):15824.
40. Van Nimwegen KJM, van Soest RA, Veltman JA, Nelen MR, van der Wilt GJ, Vissers LELM, et al. Is the \$1000 Genome as Near as We Think? A Cost Analysis of Next-Generation Sequencing. *Clin Chem*. noviembre de 2016;62(11):1458-64.
41. Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayer T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*. 10 de noviembre de 2012;380(9854):1674-82.
42. Bugarín-González R, Carracedo Á. Genética y medicina de familia. *Medicina de Familia SEMERGEN*. enero de 2018;44(1):54-60.
43. Houdayer C, Caux-Moncoutier V, Krieger S, Barrois M, Bonnet F, Bourdon V, et al. Guidelines for splicing analysis in molecular diagnosis derived from a set of 327 combined in silico/in vitro studies on BRCA1 and BRCA2 variants. *Hum Mutat*. agosto de 2012;33(8):1228-38.

Anales de Pediatría

Discapacidad intelectual ligada a X y contracturas congénitas en 3 hermanos con diagnóstico de parálisis cerebral. Descripción de una nueva mutación en el dominio en dedo de zinc de ZC4H2
--Borrador del manuscrito--

Número del manuscrito:	ANPEDIA-20-348
Tipo de artículo:	Cartas al editor
Autor correspondiente:	Domingo González Lamuño, Ph.D., M.D. University of Cantabria-Hospital M. Valdecilla Santander, Cantabria SPAIN
Primer autor:	Veronica Rubio, MD
Orden de autores:	Veronica Rubio, MD
	Juan Losada, MD
	Domingo González Lamuño, Ph.D., M.D.
Revisores sugeridos:	Antonio Gonzalez-Meneses, Doctor Medico Adjunto, Hospital Virgen del Rocío antonio.gonzalezmeneses.l.sspa@juntadeandalucia.es pediatra experto en genética y dismorfología.
Revisores a los que se opone:	

Sr. Editor de Anales de Pediatría

Santander 5 de mayo de 2020

Tengo el placer de enviar para su consideración el trabajo original titulado "Discapacidad intelectual ligada a X y contracturas congénitas en 3 hermanos con diagnóstico de parálisis cerebral. Descripción de una nueva mutación en el dominio en dedo de zinc de ZC4H2" para su publicación como "carta científica" en la Revista de Anales de Pediatría.

Se tratar de la descripción del fenotipo clínico de tres hermanos con un síndrome escasamente descrito en la literatura. La mutación detectada no ha sido descrita previamente y afecta a un residuo muy conservado en el dominio en dedo de zinc de una proteína implicada en neurogénesis y con manifestaciones pre y post-natales, tanto en sistema nervioso central como periférico.

La relevancia del caso clínico, además de por su originalidad derivada de su rareza, y de la supervivencia en edad adulta de los afectados, radica en que previamente los afectados habían sido diagnosticados de parálisis cerebral y no habían sido estudiados genéticamente. Los tres afectados además de la parálisis espástica y discapacidad intelectual moderada, presentaron retraso del desarrollo, pies equinovaros congénitos y una artrogriposis distal. En este trabajo se discute el diagnóstico genético que se realiza a partir de una consulta de asesoramiento genético de una hermana de los afectados.

Los autores, Veronica Rubio, Juan Losada y Domingo González-Lamuño han participado en el diseño, elaboración y discusión del trabajo. No declaran conflictos de interés. El trabajo deriva de la actividad clínica habitual, cuenta con permiso de los tutores legales de los pacientes, y los familiares han aportado fotografías y el consentimiento para su publicación.



Fdo. Domingo González-Lamuño
Profesor Titular de Pediatría
Universidad de Cantabria
Hospital Universitario M. Valdecilla

Discapacidad intelectual ligada a X y contracturas congénitas en 3 hermanos con diagnóstico de parálisis cerebral. Descripción de una nueva mutación en el dominio en dedo de zinc de ZC4H2

X-linked intellectual disability and congenital contractures in 3 siblings diagnosed with cerebral palsy. Description of a new mutation in the ZC4H2 zinc finger domain

Autores: Veronica Rubio, MD (1), Juan Losada, MD (2), Domingo González-Lamuño MD, PhD (1), (2)*

Filiación:

(1) Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria.

(2) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria.

* Autor de Correspondencia:

Domingo González-Lamuño. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Valdecilla s/n, Santander 39008. Cantabria, SPAIN

E-mail: gonzaleld@unican.es

Tel +34 942 202604

orcid.org/0000-0002-7578-241X

CONFLICTOS DE INTERÉS: Los autores declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés con el contenido del artículo. No existen fuentes de financiación externas

En la era de la medicina de precisión basada en los avances tecnológicos en genética, la obtención de los antecedentes familiares continúa siendo un instrumento diagnóstico de fuerza extraordinaria. Describimos una familia con tres hermanos varones diagnosticados previamente de “parálisis cerebral”, en los que, a partir de una consulta con fines reproductivos en su hermana, se establece el diagnóstico de síndrome de Wieacker-Wolff (WRWF, OMIM 314580). Este trastorno genético ultra-raro es un ejemplo de artrogriposis múltiple con discapacidad intelectual ligado al cromosoma X, con una prevalencia estimada $<1/1.000.000$ (1).

En ausencia de otros datos clínicos, la presencia de discapacidad intelectual en tres hermanos varones obligaría a realizar un estudio de discapacidad intelectual ligada a X. Considerando los criterios clínicos de artrogriposis y discapacidad intelectual, deberían al menos descartarse el referido síndrome WRWF por mutaciones en *ZC4H2*, localizado citogenéticamente en Xq11.2 y con un patrón de herencia recesivo ligada a X; y los síndromes de Baraitser-Winter tipo1 (BRWS1, OMIM 243310, por mutaciones en *ACTB*, localizado citogenéticamente en 7p22.1) y BRWS tipo 2 (BRWS2, OMIM 6145831 por mutaciones en *ACTG1* y localizado citogenéticamente en 17q25.3), ambos con herencia autosómica dominante (2). El análisis del árbol familiar permite orientar la hipótesis tanto de un trastorno autosómico recesivo como de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X (Figura 1).

En el estudio genético derivado de la consulta de asesoramiento reproductivo, se identifica, primero en uno de los afectados y posteriormente en los otros hermanos varones, una nueva mutación (c.598G>A) en *ZC4H2*. La mutación identificada en estos pacientes predice un cambio en un residuo altamente conservado (p.Ala200Thr) dentro del dominio en dedo de zinc de *ZC4H2*. Se establece el diagnóstico de síndrome WRWF en los tres adultos, que muestran alta concordancia fenotípica: discapacidad intelectual, artrogriposis distal con pies equinovaros congénitos, debilidad muscular y dismorfias faciales menores así como espasticidad (Figura 2). Los tres varones están vivos y sin compromiso vital aparente en su tercera década de la vida, y su madre portadora de la misma mutación es asintomática. Otros casos publicados reportan cambios en otros residuos del mismo dominio, y describen un fenotipo similar al de nuestros pacientes, pero con fallecimiento en la primera infancia y afectación en algunas mujeres portadoras (3).

Los reportes de afectados por el síndrome de WRWF son muy escasos, con aproximadamente 30 casos descritos, describiéndose una elevada variabilidad fenotípica (4). Este síndrome es un trastorno grave del neurodesarrollo debido a mutaciones en *ZC4H2* (OMIM 300897), afectando al desarrollo de los sistemas nerviosos central y periférico. Se caracteriza por la aparición de debilidad muscular de inicio intrauterino con acinesia fetal. Los niños afectados nacen con un grado variable de contracturas o artrogriposis, con pies equinos varos, pueden asociar luxación de cadera y escoliosis, y tienen retraso en el desarrollo motor, debilidad facial y bulbar y rasgos faciales discretamente dismórficos. Aquellos que sobreviven a la infancia muestran discapacidad intelectual de moderada a grave, artrogriposis progresiva y diferentes grados de hipotonía y espasticidad. Las mujeres portadoras pueden tener características leves del trastorno.

El cuadro clínico de “parálisis cerebral” y artrogriposis en tres miembros de una misma familia, asociado a discapacidad intelectual y sin evidencia de lesiones hipóxico isquémicas, orienta a una posible causa genética heredada. Destacamos la importancia de estudiar genéticamente aquellos pacientes con historia familiar de “parálisis cerebral”.

Consideramos relevante reportar esta familia por tratarse de una nueva mutación que afecta a un dominio en dedos de zinc de *ZC4H2*, extraordinariamente conservado en diferentes especies; por las escasas descripciones en la literatura del síndrome WRWF, la supervivencia en edades adultas de los afectados y ausencia absoluta de síntomas en la madre. Desde el punto de vista clínico, los tres hermanos habían sido diagnosticados de parálisis cerebral y no habían sido estudiados genéticamente; al nacimiento estaban hipotónicos y presentaban pies equinovaros congénitos, durante el desarrollo manifestaron además de una parálisis espástica y una artrogriposis distal, un retraso del desarrollo y una discapacidad intelectual moderada-grave. El diagnóstico se establece a partir de una consulta de asesoramiento genético de una hermana de los afectados.

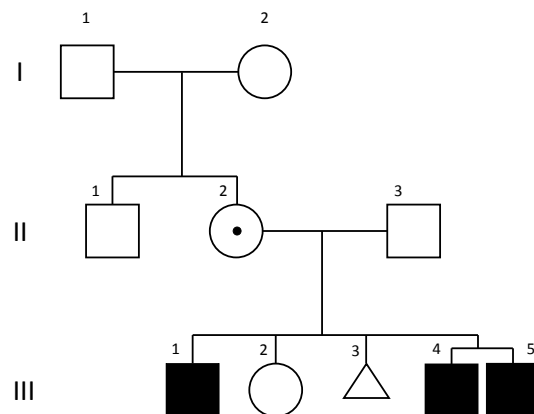
En individuos que presentan discapacidad intelectual asociada a cualquier forma de artrogriposis congénita o pies equinovaros congénitos, aún en presencia de signos de parálisis cerebral, deben descartarse mutaciones en *ZC4H2*.

1. Wieacker P, Wolff G, Wienker TF, Sauer M. A new X-linked syndrome with muscle

atrophy, congenital contractures, and oculomotor apraxia. *Am J Med Genet.* 1985 Apr;20(4):597-606. PubMed PMID: 4039531.

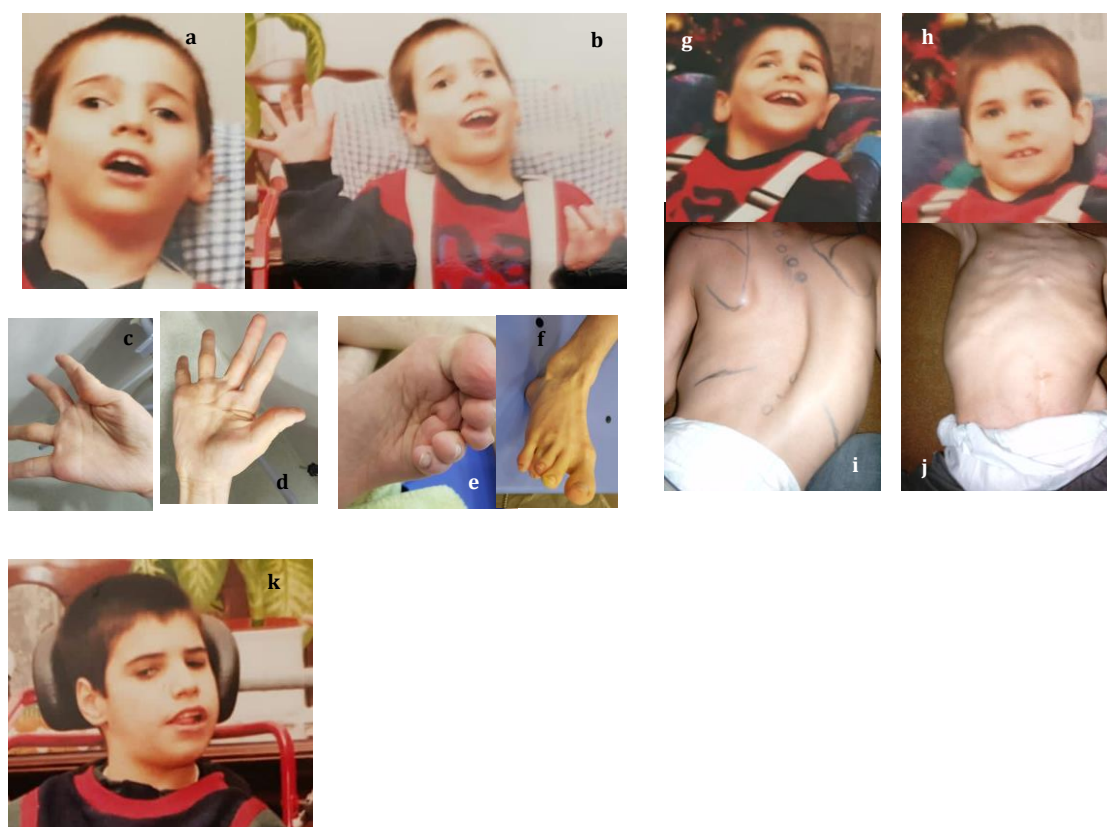
2. Hall JG. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B.* 1997 Jul;6(3):159-66.
3. Wang D, Hu D, Guo Z, Hu R, Wang Q, Liu Y, et al. A novel de novo nonsense mutation in *ZC4H2* causes Wieacker-Wolff Syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Feb;8(2):e1100.
4. Hirata H, Nanda I, van Riesen A, McMichael G, Hu H, Hambrock M, et al. *ZC4H2* mutations are associated with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability through impairment of central and peripheral synaptic plasticity. *Am J Hum Genet.* 2013 May 2;92(5):681-95.

Figura 1.- Árbol familiar o pedigree de tres generaciones de la familia descrita.



El individuo II-2 es la portadora de la mutación en ZC4H2 y ha transmitido la enfermedad a su descendencia (III-1, III-4 y III-5). En la segunda generación, el individuo II-1 (varón) no es portador de la mutación. En ausencia de fenotipo sindrómico, en varones se excluye la posibilidad de transmitir el gen mutado.

FIGURA 2. Características físicas de los pacientes. Rasgos distintivos a diferentes edades



Paciente 1. (a, b) Facies con ptosis, fisura palpebral antimongoloide, pabellones auriculares de implantación baja, filtrum plano y largo, retrognatia (a los 8 años de edad); (c,d) Pulgar proximal, hiperqueratosis palmar; (e, f) Pie equinovaro, desviación cubital de los dedos.

Paciente 2. (g, h) Fenotipo facial a los 8 años de edad con retrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, fisura palpebral descendente, filtro plano y largo. (i, j) Escoliosis dorso lumbar derecha T4-L1 con 93º, tórax estrecho

Paciente 3. (k) Rasgos faciales a los 8 años de edad con descritos en los anteriores casos con retrognatia y pabellones auriculares de implantación baja.

Domingo González-Lamuño Leguina, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Cantabria y Médico Adjunto en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, hago constar que:

Soy el autor principal del trabajo titulado: "Discapacidad intelectual ligada a X y contracturas congénitas en 3 hermanos con diagnóstico de parálisis cerebral. Descripción de una nueva mutación en el dominio en dedo de zinc de ZC4H2", que ha sido enviado para su evaluación y publicación en la revista de Anales Españoles de Pediatría. Este trabajo incluye descripciones clínicas y fotografías cedidas voluntariamente por los responsables legales de los pacientes a los que hace referencia el trabajo.

"Confirmando que he obtenido todos los consentimientos requeridos por la legislación vigente para la publicación de cualquier dato personal o imágenes de pacientes, sujetos de investigación u otras personas que aparecen en los materiales enviados a Elsevier. He conservado una copia escrita de todos los consentimientos y, en caso de que Elsevier lo solicite, acepto proporcionar las copias o pruebas de que dichos consentimientos han sido obtenidos."

Para que así conste, firmo la presente en Santander a fecha nueve de mayo de dos mil veinte.



Domingo González-Lamuño. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Valdecilla s/n, Santander 39008. Cantabria, SPAIN

E-mail: gonzaleld@unican.es

Tel +34 942 202604

orcid.org/0000-0002-7578-241X

Anales de Pediatría

30

H Index

Country [Spain](#) -  [SJR Ranking of Spain](#)Subject Area and Category [Medicine](#)
[Pediatrics, Perinatology and Child Health](#)Publisher [Ediciones Doyma S.A.](#)

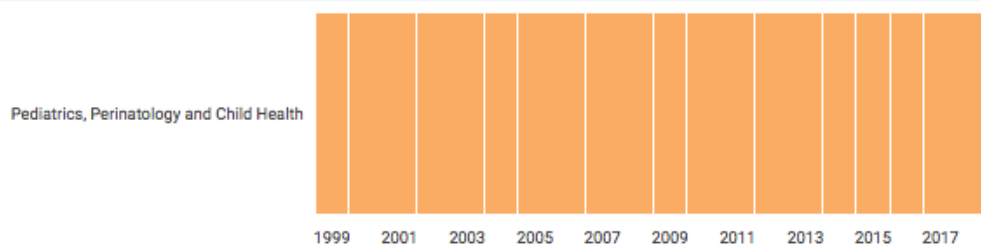
Publication type Journals

ISSN 16954033, 15772799

Coverage 2003-ongoing

Scope Es la Publicación Oficial de la Sociedad Española de Pediatría y constituye el vehículo a través del cual se comunican los asociados. Publica trabajos originales sobre investigación clínica en pediatría procedentes y de España y Latinoamérica, así como artículos de revisión elaborados por los mejores profesionales de la especialidad.

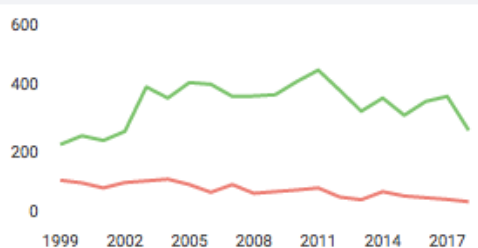
Quartiles



SJR



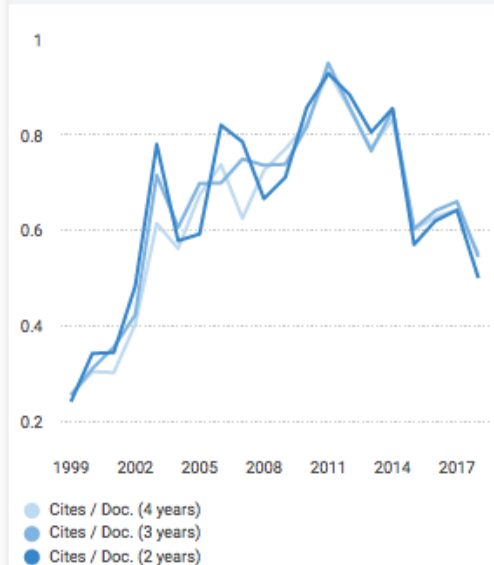
Total Cites Self-Cites



External Cites per Doc Cites per Doc



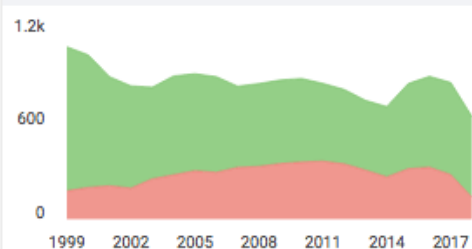
Citations per document



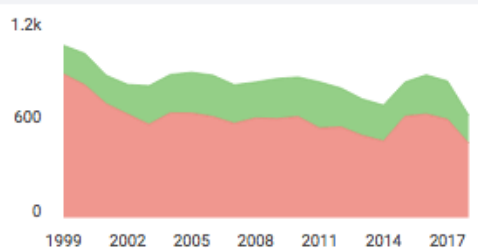
% International Collaboration



Citable documents Non-citable documents



Cited documents Uncited documents



Anales de Pediatría



← Show this widget in your own website

Just copy the code below and paste within your html code:

```
<a href="https://www.scimag
```

InCites Journal Citation Reports



Home > Journal Profile

ANALES DE PEDIATRIA

ISSN: 1695-4033
eISSN: 1696-4608
EDICIONES DOYMA S A
TRAV DE GRACIA 17-21, 08021 BARCELONA, SPAIN
SPAIN

[Go to Journal Table of Contents](#) [Go to Ulrich's](#) [Printable Version](#)

TITLES
ISO: An. Pediatr.
JCR Abbrev: AN PEDIATR

LANGUAGES
Multi-Language

CATEGORIES
PEDIATRICS -- SCIE

PUBLICATION FREQUENCY
12 issues/year

[Current Year](#) 2017 All Years

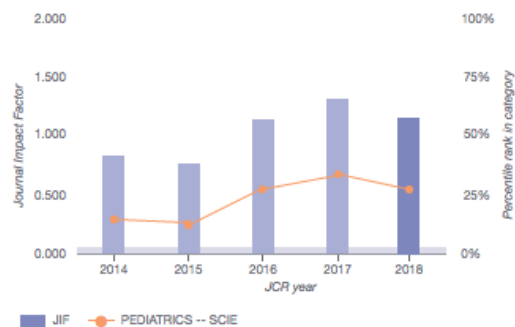
The data in the two graphs below and in the Journal Impact Factor calculation panels represent citation activity in 2018 to items published in the journal in the prior two years. They detail the components of the Journal Impact Factor. Use the "All Years" tab to access key metrics and additional data for the current year and all prior years for this journal.

Journal Impact Factor Trend 2018

[Printable Version](#)

1.166

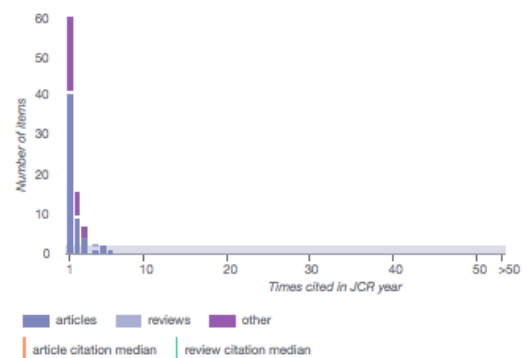
2018 Journal Impact Factor



Citation distribution 2018

[Printable Version](#)

0 Article citation median 0 Review citation median



Journal Impact Factor Calculation

$$\text{2018 Journal Impact Factor} = \frac{169}{145} = 1.166$$

Journal Impact Factor contributing items

[Show all](#)

[Citable items in 2017 and 2016 \(145\)](#) [Citations in 2018 \(169\)](#)

TITLE CITATIONS COUNTED TOWARDS JIF

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Domingo González-Lamuño, mi tutor de este Trabajo de Fin de Grado, por su dedicación y consejos a lo largo de todo el proceso. También por la motivación que nos transmite para investigar y publicar artículos.

Me gustaría agradecer la implicación recibida por parte de la familia sobre la que he escrito mi trabajo. En particular, a África, que, en la situación de estado de alarma, ha sido fundamental para poder realizar el trabajo.

También, a mi compañero Juan Losada Campa, coautor del artículo científico, por el apoyo y la ayuda que me ha dado en toda su realización.

Por último, a mi familia, a mi novio y a los amigos con los que he compartido estos años de carrera, por apoyarme y acompañarme en todo este periodo.