



Artículos de revisión

SpainUDP: un programa de casos de enfermedades raras sin diagnóstico

Estrella López¹, Manuel Posada²

¹Investigadora posdoctoral CIBERER. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid. ²Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid

Resumen

Las enfermedades raras tienen una baja prevalencia y un alto nivel de complejidad clínica, lo que dificulta en gran medida su diagnóstico. Por ello, no es de extrañar que un elevado porcentaje de este tipo de casos tengan que derivarse a centros clínicos especializados y, finalmente, a programas de casos sin diagnóstico. SpainUDP es uno de estos programas, creado por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (Instituto de Salud Carlos III) para intentar dar respuesta al gran número de consultas que se recibían en este centro sobre casos sin diagnóstico. SpainUDP ofrece un enfoque multidisciplinario a los pacientes que llevan buscando desde hace tiempo un diagnóstico para su enfermedad sin obtener una respuesta clara. El procedimiento utilizado en SpainUDP para intentar obtener un diagnóstico para estos pacientes se basa en el estudio exhaustivo e individualizado de cada caso, el uso de los últimos avances tecnológicos en el campo de la genómica y el establecimiento de sistemas de intercambio internacional de información.

Palabras clave: Casos sin diagnóstico, técnicas de secuenciación masiva, plataformas internacionales de intercambio de datos, interoperabilidad.

Las enfermedades raras (ER) constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas que se caracterizan por tener una baja prevalencia y un elevado nivel de complejidad. Estas características hacen que su gestión en el ámbito asistencial sea complicada, especialmente en los aspectos relacionados con el diagnóstico de estas enfermedades, que se ve afectado por varios condicionantes:

- A pesar de que en los últimos años se ha producido un progreso sustancial en la identificación de la base genética de las ER, todavía se desconoce la etiología de aproximadamente la mitad de ellas¹. Por tanto, siguen existiendo lagunas de conocimiento respecto a la correlación genotipo-fenotipo de muchas ER y hay poca información disponible en comparación con la existente para enfermedades frecuentes.
- La dispersión geográfica de los pacientes y las dificultades en el acceso a la información son otras limitaciones que cabe tener en cuenta, especialmente en casos de ER no descritas con anterioridad en la literatura científica. Debido a la baja prevalencia de estas enfermedades, encontrar casos similares en el ámbito local es improbable, por lo que hay que consultar fuentes de información con cobertura nacional o internacional. Sin embargo, la información clínica y genética de los pacientes es almacenada en lugares diversos y con distintos formatos (publicaciones, bases de datos, historias clínicas, registros, ensayos clínicos, etc.), lo que hace extremadamente difícil extraer y utilizar estos datos con fines diagnósticos.
- Por otra parte, la coexistencia de alteraciones patogénicas en dos o más genes de un mismo paciente puede dar lugar a un fenotipo mixto, formado por los síntomas y signos de varias entidades clínicas diferentes, que se pueden superponer en mayor o menor medida². En estos casos la dificultad del diagnóstico es máxima, puesto que este fenotipo mixto puede confundirse con una enfermedad nueva no descrita.

Ante este escenario tan complejo, no es de extrañar que sólo se consiga alcanzar un diagnóstico en menos de la mitad de los pacientes evaluados mediante procedimientos tradicionales de diagnóstico clínico y genético³. La complejidad de estas enfermedades hace que un elevado porcentaje de este tipo de casos tenga que ser derivado a centros clínicos con un alto nivel de especialización y, finalmente, a programas de casos sin diagnóstico, caracterizados por llevar a cabo un estudio individualizado de los pacientes mediante un procedimiento estandarizado y por fases, con la participación de múltiples especialistas. Uno de los programas pioneros para la gestión y resolución de casos sin diagnóstico fue el Undiagnosed Diseases Program (UDP), creado por el National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos en 2008⁴. Tras el éxito cosecha-

do por el UDP, unos años después nació el Undiagnosed Diseases Network (UDN), una red nacional que actualmente está formada por 7 centros clínicos, 2 centros de secuenciación, 1 centro dedicado a metabóloma, 1 centro en el que se hacen ensayos funcionales en modelos animales, 1 biobanco y 1 centro de coordinación⁵. Esta red ha ampliado su cobertura más allá de las fronteras de Estados Unidos, dando lugar al Undiagnosed Diseases Network International (UDNI), una red en la que participan 12 países de todo el mundo (Australia, Austria, Bulgaria, Canadá, Hungría, India, Italia, Japón, Corea del sur, España, Suecia y Estados Unidos⁶), cuyo principal objetivo es abordar las necesidades no satisfechas de todos los pacientes no diagnosticados en todo el mundo. La UDNI cuenta con centros de reconocido prestigio internacional, y sus recursos científicos tienen como objetivo rellenar las brechas de conocimiento que impiden el diagnóstico⁷.

El programa SpainUDP de casos de ER sin diagnóstico fue creado por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) para intentar dar respuesta al elevado número de consultas que este centro venía recibiendo desde hacía años sobre casos de ER sin diagnóstico. SpainUDP nació en 2013 como proyecto piloto, y fue presentado durante la primera conferencia del UDNI, celebrada en Roma en 2014. En 2015 concluyó la fase piloto y el IIER dio un importante impulso a este programa con la firma de un convenio de colaboración con el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid), donde se lleva a cabo un estudio clínico detallado de los pacientes admitidos en el programa que lo requieren. Además, este programa ha sido incluido dentro del «Plan de Mejora de la Atención Sanitaria a Personas con Enfermedades Poco Frecuentes de la Comunidad de Madrid (2016-2020)»⁸. Recientemente, dos hospitales más están colaborando estrechamente con SpainUDP: el Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid y el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

Para la inclusión de los pacientes en este programa, se deben cumplir los siguientes requisitos:

- Que el conjunto de manifestaciones clínicas que padecen no sean claramente identificables ni atribuibles a una ER conocida.
- Que el caso haya sido estudiado y analizado por otros profesionales médicos del Sistema Nacional de Salud y no se haya obtenido un diagnóstico definitivo.
- Que el paciente dé su consentimiento por escrito para la participación en este programa.
- Que no haya una oposición expresa por parte de los profesionales que llevan el caso en su centro sanitario de referencia (que se cumpla este requisito es altamente recomendable, aunque no obligatorio, ya que la autonomía del paciente en cuanto a toma de decisiones siempre prevalece).

Desde su creación, el programa SpainUDP ha admitido un total de 112 casos (a fecha de 14 de septiembre de 2017), de los cuales 17 ingresaron en el programa antes o durante 2015, 51 en 2016, y el resto (44 casos) han sido admitidos durante el año en curso de 2017. Estos casos sin diagnóstico llegaron a SpainUDP directamente a partir de los hospitales anteriormente citados, de pacientes individuales que contactaron con el IIER, o bien a través de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), mediante su Servicio de Información y Orientación sobre Enfermedades Raras (SIO), la Asociación Objetivo Diagnóstico y la Asociación D'Genes. En su mayoría, son pacientes pediátricos (84 casos corresponden a menores de 18 años, que constituyen un 75% del total), con una procedencia geográfica muy diversa; los casos proceden de 32 provincias españolas diferentes, entre las que Madrid (n= 37) y Sevilla (n= 11) aportan un mayor número de casos. La distribución por sexos es muy similar en un cómputo global (57 varones y 55 mujeres). Sin embargo, la distribución de los casos por edad y sexo muestra una tendencia diferente según la edad de los pacientes. Así, en el caso de los pacientes pediátricos admitidos en SpainUDP, hay un mayor número de niños (n= 51) que de niñas (n= 33), tendencia que se revierte en la edad adulta, ya que en este tramo de edad hay un mayor número de mujeres (n= 22) que de varones (n= 6).

SpainUDP ofrece un enfoque multidisciplinario a los pacientes que llevan mucho tiempo buscando sin éxito un diagnóstico para su enfermedad. El procedimiento utilizado para intentar obtener un diagnóstico para estos pacientes en SpainUDP se basa en el estudio exhaustivo e individualizado de cada caso, el uso de los últimos avances tecnológicos en el campo de la genómica y el establecimiento de sistemas de intercambio internacional de información.

Los pacientes sin diagnóstico pueden beneficiarse en gran medida de los avances en las técnicas de secuenciación masiva de última generación, puesto que una elevada proporción de estas patologías se atribuye a causas genéticas. Aunque la secuenciación de genes aislados, o de paneles de genes, tiene un alto valor diagnóstico para muchas enfermedades de origen genético, la secuenciación del exoma completo presenta un mayor porcentaje de éxito, y es necesaria en el caso de pacientes con una gran complejidad clínica que llevan mucho tiempo sin diagnóstico⁹, sobre todo si presentan síndromes no descritos en la literatura (o poco conocidos). Esta tecnología está cambiando el paradigma del diagnóstico clínico y ha acelerado el descubrimiento de nuevos genes asociados a la enfermedad, pero el porcentaje de casos resueltos todavía es bajo, en parte por la dificultad de acceso a estas técnicas, pero también por lo cambiante de las anotaciones de las varian-

tes genéticas en las bases de datos existentes. Con el fin de afirmar con seguridad que las variantes no polimórficas en un gen dado se asocian a una enfermedad mendeliana, la norma de la comunidad científica es exigir la identificación de, al menos, 2 casos no relacionados¹⁰. Todo ello conlleva a veces la necesidad de compartir datos fenotípicos y genotípicos de pacientes sin diagnóstico en redes o plataformas internacionales, con el fin de encontrar casos similares en otras zonas del mundo, ya que ello apoyaría la relación entre la variante genética estudiada y la patología en cuestión, es decir, conduciría al diagnóstico de los pacientes. Entre este tipo de plataformas/proyectos/estrategias destacan la plataforma creada por el proyecto europeo RD-Connect¹¹, la UDNI⁶, la plataforma federada MatchMaker Exchange¹² o la plataforma Patient Archive¹³. SpainUDP está participando activamente en las 3 primeras iniciativas internacionales citadas y compartiendo datos de pacientes sin diagnóstico a través de ellas.

Las fases del programa SpainUDP son las siguientes:

1. En una primera fase del protocolo, se solicita la información clínica disponible de cada caso. Todos los documentos son cuidadosamente revisados por los profesionales del programa y se establece una estrecha colaboración con los servicios médicos locales que atienden a los pacientes. Además, si es viable desde el punto de vista administrativo, el paciente es examinado en las consultas para casos sin diagnóstico del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. Los pacientes menores de edad son citados en el Servicio de Neuropediatría y los mayores de edad en el Servicio de Medicina Interna, servicios que actúan coordinando el resto de las especialidades relacionadas con el fenotipo de cada caso. Si los pacientes no residen en Madrid, es necesario que la comunidad autónoma correspondiente autorice su traslado a este hospital.
2. Si las acciones llevadas a cabo durante esta fase no son suficientes para lograr un diagnóstico, se pasa a la segunda fase, durante la cual se realizan análisis genómicos en los laboratorios de genética humana del IIER, concretamente la secuenciación del exoma en trío (probando, padre y madre), cuarteto o quinteto (probando, padre, madre y hermano/s). Los datos genómicos crudos procedentes de la secuenciación de las muestras de ADN de probando y familiares son procesados mediante 2 protocolos estandarizados diferentes, que se llevan a cabo en paralelo en 2 centros: por un lado, internamente en el IIER y, por otro lado, en el Centro Nacional de Análisis Genómicos (CNAG). Los datos genómicos procesados en el CNAG son almacenados en la base de datos centralizada del proyecto RD-Connect, y están disponibles (sólo para usuarios autorizados) para su análisis *online* en dicha plataforma. Por otro lado, a partir de los documentos clínicos de los pacientes, almacenados en el Registro Nacional de Enfermedades Raras, se extraen términos fenotípicos y se mapean a términos HPO (*human phenotype ontology*). Esta información fenotípica detallada y estandarizada se introduce en PhenoTips (una herramienta de software de acceso libre, cuya base semántica es la ontología HPO) y se liga a la información genética almacenada en la plataforma RD-Connect. Esta plataforma permite el análisis de los datos de los pacientes con diferentes modelos de herencia, así como la utilización de herramientas bioinformáticas, como sistemas de interpretación de variantes y predicción de patogenicidad o herramientas para buscar coincidencias entre la variante y el fenotipo, entre otras. Los resultados de ambos análisis (el llevado a cabo en el IIER y el realizado en el CNAG) son revisados manualmente por 2 investigadores independientes del IIER, tras lo cual se llega a un consenso para seleccionar las variantes candidatas. Éstas se confirman mediante la técnica de Sanger en todos los miembros de la familia. Finalmente, se elabora un informe con una revisión detallada de las evidencias científicas que asocian cada variante genética detectada con una determinada patología o síntoma, para lo cual se consultan diversas fuentes de información.
3. La tercera fase consiste en la compartición de datos de pacientes sin diagnóstico en plataformas/redes internacionales. Además de las ya citadas, otra utilidad de la plataforma RD-Connect es la posibilidad de enviar datos a Phenome Central (PC), un repositorio centralizado usado por los miembros del UDNI para el intercambio de información sobre genes y variantes candidatas y fenotipos relacionados. Puesto que SpainUDP es miembro de RD-Connect y UDNI, los datos de los casos del programa se envían desde PhenoTips (RD-Connect) a PC, donde se pueden comparar con los de otros investigadores miembros del UDNI. Además, PC tiene la ventaja de que conecta con la plataforma MatchMaker Exchange (MME), que representa el proyecto más relevante en la actualidad para compartir datos en este ámbito y permitir la comunicación de los detalles de casos específicos que pueden conducirnos al diagnóstico, todo ello en un entorno internacional.

SpainUDP pretende lograr un diagnóstico de los pacientes según dos grandes recomendaciones del International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC): la consecución del diagnóstico en un periodo lo más corto posible¹⁴ y la promoción de la compartición de datos en el ámbito internacional, especialmente los de tipo genómico¹⁵. Esto último tiene dos utilidades: en primer lugar, comprobar las variantes encontradas en los pacientes no descritas en la literatura que puedan ser causantes de su enfermedad, y en segundo lugar, y no menos importante, permitir que otros investigadores o clínicos puedan tener acceso a esta información y que otros pacientes en cualquier lugar del mundo puedan beneficiarse de ello, fomentando así una estrategia de colaboración de la que se espera obtener el beneficio del diagnóstico para las personas con ER. Sin

embargo, hay que tener en cuenta que el hecho de compartir datos en redes internacionales no siempre arroja un resultado positivo (al menos a corto plazo), ya que puede suceder que una variante genética no coincida con ninguna de las compartidas hasta el momento en las redes internacionales o que los fenotipos de los pacientes con la misma variante no coincidan. En estos casos, también se puede recurrir a la consulta de bases de datos en las que se recogen datos fenotípicos asociados a determinadas variantes genéticas testadas en animales o a la realización de estudios funcionales en diversos modelos experimentales (ratón, pez cebrado, ovocitos de *Xenopus*, etc.) cuando exista una sospecha de relación causal entre una variante candidata y el fenotipo del paciente.

Puntos clave

- **Existe un porcentaje elevado de pacientes con ER sin diagnosticar.**
- **La complejidad y la baja prevalencia de estos casos requiere la puesta en marcha de programas especializados para su diagnóstico, en los que se haga un seguimiento exhaustivo e individualizado de cada paciente.**
- **La utilización de técnicas de secuenciación masiva (secuenciación del exoma o del genoma) está obteniendo buenos resultados para la resolución de casos sin diagnóstico.**
- **La gestión de los casos de ER sin diagnóstico requiere la implementación de una estrategia de intercambio seguro de casos en todo el mundo, con un alto nivel de protección de datos.**
- **En muchas ocasiones, es necesario realizar estudios funcionales experimentales que demuestren la relación causal entre una variante genética y el cuadro clínico del paciente.**

Bibliografía

1. Boycott KM, Rath A, Chong JX, Hartley T, Alkuraya FS, Baynam G, et al. International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *Am J Hum Genet.* 2017; 100(5): 695-705.
2. Posey JE, Harel T, Liu P, Rosenfeld JA, James RA, Coban Akdemir ZH, et al. Resolution of disease phenotypes resulting from multilocus genomic variation. *N Engl J Med.* 2017; 376(1): 21-31.
3. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, Schoch K, Vellore K, McDonald M, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med.* 2014; 16(2): 176-182.
4. Gahl WA, Mulvihill JJ, Toro C, Markello TC, Wise AL, Ramoni RB, et al. The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: applications to modern medicine. *Mol Genet Metab.* 2016; 117(4): 393-400.
5. Ramoni RB, Mulvihill JJ, Adams DR, Allard P, Ashley EA, Bernstein JA, et al. The Undiagnosed Diseases Network: accelerating discovery about health and disease. *Am J Hum Genet.* 2017; 100(2): 185-192.
6. Página web del Diseases Network International [consultado el 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.udninternational.org>
7. Taruscio D, Groft SC, Cederroth H, Melegh B, Lasko P, Kosaki K, et al. Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): white paper for global actions to meet patient needs. *Mol Genet Metab.* 2015; 116(4): 223-225.
8. Plan de mejora de la atención sanitaria a personas con enfermedades poco frecuentes de la Comunidad de Madrid 2016-2020 [consultado el 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017933.pdf>
9. 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.* 2015; 17(6): 444-451.
10. Köhler S, Vasilevsky N, Engelstad M, Foster E, McMurry J, Aymé S, et al. The human phenotype ontology in 2017. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45: 865D-876D.
11. Página web de RD-Connect [consultado el 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://rd-connect.eu>
12. Página web de MatchMaker Exchange Initiative [consultado el 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.matchmakerexchange.org>
13. Página web de Patient Archive [consultado el 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.patientarchive.org>
14. Austin CP, Dawkins HJS. Medical research: next decade's goals for rare diseases. *Nature.* 2017; 548(7666): 158.
15. IRDiRC State of Play of Research in the Field of Rare Diseases: 2014-2015 [consultado el 14 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.irdirc.org/wp-content/uploads/2015/09/IRDiRC_State-of-Play-2015.pdf