

Diagnóstico de las enfermedades raras no diagnosticadas

Diagnosing Undiagnosed Rare Diseases

Francesc Palau

S^o de Medicina Genética y Molecular, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras, Hospital Sant Joan de Déu – Institut de Recerca Sant Joan de Déu y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona. Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona. Universitat de Barcelona.

Resumen

Las enfermedades raras y no-diagnosticadas constituyen una categoría clínica que merece un esfuerzo diagnóstico por parte del sistema de salud. El cambio de paciente sin diagnóstico a persona con una enfermedad diagnosticada es una necesidad vital para tal persona, una responsabilidad moral del médico y un imperativo ético del sistema de atención sanitaria. El sistema debe fomentar el diagnóstico en un tiempo razonable y que contemple: (i) asistencia multidisciplinar integral, con participación de atención primaria, especializada y centros de referencia; (ii) programas y equipos específicos; y (iii) utilización de un modelo de fenotipado a fondo – genómica clínica – genómica funcional.

Palabras clave: Bioética, Ética clínica, Enfermedades raras, Enfermedades raras no diagnosticadas, Diagnóstico genético.

Abstract

Rare and undiagnosed diseases constitute a clinical category that deserves a diagnostic effort on the part of the health system. The change from patient without diagnosis to person with a diagnosed illness is a vital necessity for such a person, a moral responsibility of the physician and an ethical imperative of the health care system. The system should promote a diagnosis in a reasonable time and that includes: (i) comprehensive multidisciplinary assistance, with participation of primary care, specialized care and reference centers; (ii) specific programs and teams; and (iii) application of a model of in-depth phenotyping – clinical genomics – functional genomics.

Keywords: Bioethics, Clinical Ethics, Rare diseases, Undiagnosed rare diseases, Genetic diagnosis.

Francesc Palau

S^o de Medicina Genética y Molecular, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras, Hospital Sant Joan de Déu
Institut de Recerca Sant Joan de Déu y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona.

Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona. Universitat de Barcelona.

e-mail: fpalau@sjdhospitalbarcelona.org

En la práctica de la medicina es fundamental la relación entre el médico y el paciente, dos personas que interactúan entre sí desde dos perspectivas diferentes: el médico como gestor de la salud y la enfermedad, y el paciente como ser humano que tiene o considera que padece una pérdida de salud, una enfermedad, y busca ayuda en el médico para afrontarla y compartir el proceso de diagnóstico, tratamiento y, eventualmente, curación o mejora de la calidad de vida. En este proceso, las diferentes perspectivas confluyen en el interés común y compartido de que la persona enferma sane. La persona que acude a la consulta, un adulto o un niño con sus padres, quiere saber o busca respuesta a varias cuestiones: qué es lo que me pasa (diagnóstico), por qué me está pasando (causa o etiología), cómo evolucionará en un futuro inmediato o a más largo plazo (historia natural y pronóstico), y si hay tratamiento y cuál es este. En el caso de que se trate de una posible enfermedad genética, también es necesario conocer si la misma enfermedad puede ocurrir a otros miembros de la familia. El primer punto a abordar, una vez se ha realizado la anamnesis, es decir, la recogida de los antecedentes personales y familiares, y la exploración física, es proponer un diagnóstico. Ante el diagnóstico formulado, el médico puede sugerir la realización de unas pruebas complementarias para confirmar o descartar el diagnóstico de sospecha. En muchas ocasiones este diagnóstico de sospecha puede estar claro y confirmarse, alcanzándose un diagnóstico de certeza. Sin embargo, en otras ocasiones el diagnóstico no es evidente a pesar de los esfuerzos realizados tras aplicar diversos tipos de estudios como son las pruebas de imagen, electrofisiológicas, o de laboratorio, tales como los análisis bioquímicos, hematológicos, microbiológicos, patológicos o pruebas genéticas específicas.

El modo de enfermar de cada persona es individual. Depende de la constitución del individuo y su relación con el entorno, de la variación genética de su genoma y de cómo este interactúa con el medio ambiente, es decir, de su experiencia vital. No obstante, sin perder esta individualidad, las personas padecen enfermedades que tienen características similares y las mismas causas, enfermedades que pueden ser comunes o ser enfermedades raras (ER). En la Unión Europea estas se definen como aquellos trastornos o condiciones que muestran una baja prevalencia, por debajo de 5 afectados por cada 10.000 habitantes (Decision of the European Parliament, 1999; Council Recommendation, 2009). También llamadas minoritarias o poco frecuentes, las ER tienen otras características que comparten la mayoría de ellas: son crónicas e invalidantes, el 50 por ciento tienen su inicio en la edad pediátrica –por lo que afectan toda o gran parte de la biografía de individuo–, son enfermedades para las cuales se dispone de un escaso arsenal terapéutico y alrededor del 80 por ciento son genéticas, lo que hace que sea fundamental para los pacientes y sus familias el diagnóstico y consejo genético (Palau, 2010). Además, hay que tener en cuenta la dispersión geográfica de los pacientes, tanto rural como urbana, que conduce a una sensación de soledad por desconocimiento de la existencia de otros afectados por el mismo proceso patológico. Un número muy elevado de las casi 6.000 entidades nosológicas reconocidas (5.856 entradas en Orphanet y 5.982 fenotipos cuya base molecular se conoce en OMIM, revisado el 5 de mayo 2017) tienen una prevalencia por debajo de 1 en 50.000 habitantes, es decir, son trastornos ultra-raros. Tanto los trastornos comunes como las ER pueden presentarse con manifestaciones no específicas o atípicas, con un cuadro

La enfermedad no-diagnosticada constituye una categoría clínica nosológica que se aplica a pacientes sin diagnóstico. Detrás subyace, en muchas ocasiones, una enfermedad rara o minoritaria.

clínico poco evolucionado en su historia natural, que no ayudan a orientar el diagnóstico. El médico tiene más hábito en el manejo de las enfermedades comunes y puede orientar hacia algunas de ellas su hipótesis diagnóstica. Sin embargo, la escasa experiencia en el manejo de ER, con conocimiento de un número limitado de las mismas, hace que una parte importante de los pacientes con una ER sea inicialmente mal diagnosticado o permanezca sin diagnóstico.

El proceso diagnóstico es una de las tareas más importantes del médico (Osiki, 1990;

Las enfermedades raras pueden tener un difícil diagnóstico, pero es posible mejorar la tasa de diagnóstico empleando pruebas genéticas y genómicas basadas en secuenciación masiva del genoma.

Rozman, 2016). El diagnóstico es imprescindible no sólo para afrontar el manejo clínico y biológico de la enfermedad y su proceso vital en el paciente, sino también para aquellos problemas éticos que pudieran surgir en el

transcurso de dicho proceso (Gracia Guillén, 2016). Frente a una situación de no-diagnóstico, es importante tener en cuenta la necesidad ética en la práctica médica de buscar y ofrecer al paciente un diagnóstico que permita avanzar en el correcto manejo clínico y terapéutico de la enfermedad, tanto en su aspecto orgánico como mental y social. El diagnóstico correcto, definitivo, afecta al modo de vivir de la persona y a su entorno familiar. Por el contrario, la ausencia de tal diagnóstico genera incertidumbre, lo cual tiene consecuencias que afectan al proyecto vital de la persona y suponen un coste psicológico, social y económico. Ante el enfermo estamos en una situación en la que hay que tomar decisiones. ¿Es posible, entonces, que un paciente no tenga un diagnóstico de su dolencia? ¿Hasta dónde llevar el 'esfuerzo diagnóstico' cuando se han realizado las evaluaciones pertinentes en base al conocimiento médico existente y a las disponibilidades tecnológicas? Desde un punto de vista práctico, aparentemente realista, es posible que 'no se pueda llegar a más'. No obstante, también es posible considerar la actitud científica y multidisciplinar para abordar el diagnóstico de un paciente concreto sin diagnóstico. Aunque sea empleando una fórmula negativa, aquí es donde se puede elevar la situación de no disponer de un diagnóstico a categoría de proceso clínico de la 'enfermedad no-diagnosticada' en el marco de la medicina moderna basada en dos puntos bien asentados: (i) la aproximación científica al conocimiento de la enfermedad y su fisiopatología en términos biológicos, y (ii) la disponibilidad de una estructura y unos recursos humanos y materiales en el sistema de salud. La conjunción de ambos aspectos, el científico-técnico y el estructural, ofrece la oportunidad de mejorar nuestra capacidad diagnóstica y enfocar en el plano asistencial, tanto clínico como ético, al paciente sin diagnóstico o, dicho de otra manera, y en términos nosológicos, las enfermedades no-diagnosticadas.

Clasificar o considerar una enfermedad como no-diagnosticada constituye un desafío. ¿Qué criterio o criterios podemos tener en la aplicación de tal consideración? El criterio temporal es imperfecto porque los síntomas pueden mantenerse en el tiempo sin grandes cambios que sean orientativos. La perpetuación de una semiología inespecífica puede llevar a un proceso de valoración demasiado prolongado con un alto coste para el manejo adecuado y el retraso en el tratamiento. A ello hay que añadir el coste emocional del paciente y de la familia. Es, pues, importante acelerar la evaluación diagnóstica y reducir los tiempos de actuación. La complejidad también es

un criterio imperfecto, porque muchas enfermedades no-diagnosticadas pueden restringirse a uno o pocos síntomas, o a la afectación de un órgano en un momento determinado del proceso evolutivo, mientras que otras muestran una afectación multisistémica y requieren de un abordaje desde diversas especialidades. Cada paciente tiene su propio desarrollo vital y el modo de padecer una enfermedad es un proceso individual: el diagnóstico de la enfermedad no-diagnosticada requiere la aplicación de más de un criterio y de la indicación racional de los procedimientos diagnósticos, desde valorar correctamente el paso del tiempo y la evolución natural de la enfermedad al uso progresivo de métodos complementarios, que van desde los más básicos a los más agresivos, incluidos los métodos invasivos cuando se considere pertinente. El esfuerzo diagnóstico debe extenderse más allá de lo inmediato, pero hay que hacerlo en términos clínicos y en plazos razonables. La cuestión de las enfermedades raras y no-diagnosticadas se viene abordando recientemente en los tratados de medicina y pediatría –en capítulos ubicados en las secciones relativas a la genética humana– (Palau Martínez, 2016; Gahl et al. 2016), en monografías dedicadas específicamente a ellas (Kielgman y Bordini, 2017a) y en editoriales y revisiones (Gahl et al. 2012). Por lo que en este texto nos concierne, dirigiremos nuestra atención hacia las enfermedades raras no-diagnosticadas (ERNoD) y no tanto en las enfermedades comunes con dificultades de diagnóstico.

La evaluación de las enfermedades raras no-diagnosticadas

Muchos pacientes siguen un largo proceso para alcanzar el diagnóstico de la enfermedad que padecen, esto es, una odisea diagnóstica. A lo largo del camino son asistidos por muchos médicos, especialistas e incluso subespecialistas en centros de referencia, a

El sistema de salud debe hacer un 'esfuerzo diagnóstico' en estos pacientes por capacidad asistencial, conocimiento científico y desarrollo tecnológico, e imperativo ético.

veces durante años. Para que la odisea acabe hay que entender el camino emprendido. Los factores que influyen en la evaluación y manejo de una ERNoD atañen a la propia idiosincrasia de la enfermedad en términos fisiopatológicos, de variabilidad en su expresión clínica e historia natural, de su cronobiología y, en última instancia, de la causa primaria; estos serían los factores objetivos. Pero cabe tener en cuenta los factores subjetivos, los que atañen a los individuos que participan en el proceso de conocimiento de qué le está pasando a la persona enferma; de nuevo volvemos al paciente y al médico y la interacción que establecen.

El retraso en el diagnóstico tiene una génesis multifactorial. Kliegman y colaboradores (Kliegman et al., 2017b) abordan este retraso en dos categorías amplias, una inherente al proceso de la enfermedad en sí, y otra relacionada con las dificultades del propio proceso de evaluación. Estas últimas dificultades pueden descomponerse en tres elementos básicos, los específicos del paciente, los específicos del médico y los relacionados con las diversas modalidades y pruebas diagnósticas. Conocer bien dónde radica el problema principal y los problemas secundarios es fundamental para determinar dónde hay que incidir en el marco de las estructuras asistenciales del sistema de salud y cómo hacerlo.

Factores dependientes del paciente

El periplo del paciente por diversos centros y múltiples médicos puede generar una visión sesgada sobre la actitud y actuación del propio paciente y también sobre su familia, algo que es especialmente relevante cuando el enfermo es un niño. La carga que supone la no solución en el tiempo, a lo largo de la odisea diagnóstica, conlleva por parte del paciente/familia el relato de los más mínimos detalles en aras de alcanzar el ansiado diagnóstico y el tratamiento subsecuente. En función de la excesiva información que el paciente refiere, en ocasiones de una manera desestructurada y sin que destaque ningún aspecto de la sintomatología, junto con el elevado número de pruebas practicadas, el médico puede tener problemas para enfocar el diagnóstico. Para poder replantear el diagnóstico, el médico ha de indagar entre la carga emocional y la desconfianza que el sistema haya podido generar en el enfermo y en la familia. Ante un paciente con una ERNoD, cabe proceder de idéntica manera como se hace en cualquier otra situación clínica: una revisión cuidadosa de la información disponible; consideración de los patrones semiológicos y evolutivos, datos de imagen y de laboratorio; conversar con el paciente, miembros de la familia y, si es posible, consultar con los profesionales que previamente han reconocido al paciente. Hay que reconstruir el marco global, antes de plantear una nueva hipótesis diagnóstica.

Factores dependientes del médico

En el proceso diagnóstico, tras la obtención de la información mediante la recogida de datos y la exploración, el médico ha de proceder a generar juicios clínicos. ¿Cuál ha de ser la actitud del médico en la medicina moderna? La complejidad de los pacientes que no tienen un diagnóstico definitivo, o al menos aparente, debe hacer prevalecer la prudencia como actitud prínceps: el médico ha de estar dispuesto a esperar lo inesperado. Es necesario reducir al máximo el 'error diagnóstico' por lo que ello supone de retraso en el mismo. Poner a una persona la etiqueta de un diagnóstico incorrecto, que puede durar años, puede hacer que resulte difícil cambiarlo, lo que conlleva tratamientos innecesarios e ineficaces. Puntos que conviene evitar para reducir estos errores son la apelación a la autoridad del médico, aunque este tenga una larga experiencia y reconocimiento, fomentando el diálogo entre distintos médicos y expertos, o la minimización de determinados signos o síntomas presentes o de hallazgos de laboratorio, que puede llevar a la pérdida de datos o pistas que orientan el diagnóstico. La expresión clínica es variable entre individuos, por las causas ambientales y genómicas de cada persona, en base a la variación genética y los cambios epigenéticos. El empleo de pruebas genómicas como el análisis del exoma enseña no sólo que hay una gran heterogeneidad genética con múltiples *loci* asociados a un mismo fenotipo clínico, como es el caso de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (Sivera et al., 2013) con distinto grado de gravedad en su expresión clínica, sino también que hay genes con una gran pleiotropía, mostrando fenotipos y enfermedades muy distintos entre sí, como los 14 fenotipos asociados con mutaciones en el gen de la *lamina A/C* (OMIM *150330; ej., progeria de Hutchinson-Gilford, distrofia muscular de Emery-Dreifuss 2 y 3, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1, entre otros). Hay ERNoD que son manifestaciones atípicas o infrecuentes de una enfermedad común, o son manifestaciones no reconocidas previamente de una enfermedad rara. También puede ocurrir que se esté ante un paciente que padece una enfermedad no descrita

El abordaje de las personas afectadas por una enfermedad rara o no-diagnosticada involucra al conjunto de la atención sanitaria, tanto primaria como especializada.

anteriormente, causada por un nuevo gen mutante. Hay que mantener siempre un amplio diagnóstico diferencial y no eliminar demasiado prematuramente determinados trastornos como candidatos. En muchos conjuntos de entidades nosológicas, como son las degeneraciones espinocerebelosas que incluyen las ataxias cerebelosas y las paraparesias espásticas, puede ser de gran ayuda la combinación de criterios clásicos –ej., edad de inicio (Palau y Arpa, 2016)– y aproximaciones modernas como son las pruebas genómicas (Pierson et al., 2011).

En medicina lo más frecuente es lo más probable: cuando oigas galopar piensa en caballos, no en cebras, al menos en nuestro medio. Pero, cuidado con las apariencias, a veces engañan. Hay que evitar los errores afectivos: el pensamiento benigno que, ante una persona ‘aparentemente’ sana, puede orientarnos falsamente a considerar que el problema se debe a la ansiedad del paciente o de la familia; por el contrario, el pensamiento maligno, que puede llevar a proponer un diagnóstico de una entidad morbosa más grave que la que padece la persona. En el proceso diagnóstico, el médico debe mantenerse con la mente abierta y un abanico diferencial con el que trabajar para que, de un modo racional y científico, pueda alcanzar el diagnóstico correcto.

La mejor manera de abordar estos problemas en los hospitales y centros de referencia es el trabajo de un equipo multidisciplinar con un enfoque integral e integrador centrado en el paciente.

En definitiva, el médico debe evitar perpetuar juicios clínicos o diagnósticos erróneos, dejando de lado apelaciones a la autoridad, sesgos intencionados, errores no cuestionados o errores afectivos. En estos casos conviene dar un paso atrás, ganar

perspectiva y reconocer que el paciente realmente no tiene diagnóstico: se está ante una enfermedad no-diagnosticada, muy probablemente, dentro de la categoría de ERNoD.

Las pruebas diagnósticas y sus limitaciones

La aproximación diagnóstica de las pruebas de imagen, fisiológicas o biológicas ante una hipótesis clínica no tiene una sensibilidad y especificidad del 100 por cien. El resultado que se obtenga no representa la dicotomía absoluta entre la confirmación o no de la sospecha diagnóstica, sino más bien un aumento o disminución de la probabilidad post-test de la condición de acuerdo a su valor predictivo, positivo o negativo. El dato negativo no permite descartar un diagnóstico con total certeza, y hay que contemplar posibles errores de laboratorio. Esto es evidente en el caso de que estemos ante un cuadro no descrito anteriormente, pero relacionado con una enfermedad ya conocida o, más aún, si estamos ante una entidad nosológica no descrita previamente. Ejemplos de esta índole se dan en entidades hereditarias que muestran una heterogeneidad genética. En 2002 mi grupo de investigación describió la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth causada por mutaciones en el gen *GDAP1* en familias y pacientes esporádicos con herencia autosómica recesiva y un fenotipo grave (Cuesta et al., 2002). Unos años más tarde observamos en una familia, donde se presentaba una neuropatía más moderada en tres generaciones, la presencia de una mutación que cosegregaba con la presencia de la enfermedad, siendo la expresividad variable. Esto nos enseñó que había formas moderadas que se heredaban con carácter dominante (Claramunt et al. 2005) y que el gen *GDAP1* había que tenerlo en

cuenta en pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tanto grave, como leve o moderada. De nuevo, la amplitud de miras del clínico es fundamental.

Cómo aproximarse al paciente con una enfermedad rara no-diagnosticada

Una vez el médico reconoce que está ante un paciente que le consulta tras una odisea diagnóstica que todavía no ha llevado a un diagnóstico, es fundamental abordar el problema con la mente abierta y seguir un procedimiento que asegure el mayor y mejor esfuerzo por alcanzar el diagnóstico correcto. La propuesta que sigue a continuación se basa en las ideas expuestas por Kliegman y colaboradores del *Children's Hospital* de Wisconsin (Kliegman et al., 2017b). Estos autores reconocen dos categorías relevantes en el diagnóstico diferencial de un paciente sin diagnóstico: (i) fenotipos imitadores de una enfermedad pero que son expresión de otra patología, tal como pueden ser las neuropatías periféricas, bien genéticas (ej., enfermedad de Charcot-Marie-Tooth), bien adquiridas, como son las neuropatías inflamatorias, y otras enfermedades del sistema nervioso, como es el caso de la ataxia de Friedreich en la que hay una neuropatía sensitiva; (ii) trastornos camaleónicos, que se presentan de diversas maneras, incluidas formas atípicas, incompletas, con manifestaciones poco reconocibles: la ataxia de Friedreich se suele manifestar con un cuadro de ataxia progresiva de la marcha y

En este sentido, el esfuerzo diagnóstico conlleva la puesta en marcha de un programa clínico-asistencial junto con un modelo biológico cuyo objetivo es la integración de la caracterización fenotípica, el estudio del genoma y la biología funcional.

extremidades, pero también puede debutar con manifestaciones cardíacas, palpitaciones o arritmias debidas a una miocardiopatía hipertrófica. El médico debe plantearse si está

ante una enfermedad rara, una forma atípica de enfermedad común o la expresión clínica de más de una enfermedad o una situación de co-morbilidad. Suenan los cascots y podemos tener delante un caballo o una cebra, pero aún hay una tercera posibilidad: un équido mítico tal cual el unicornio, es decir, un trastorno no reconocido previamente como entidad nosológica, como son los causados por nuevos genes mutantes (St Hilaire et al., 2011; ver también *Orphanews*, secciones '*new syndromes*' y '*new genes*').

El equipo del *Children's Hospital* de Wisconsin (Kliegman et al., 2017a) propone los siguientes puntos a tener en cuenta cuando estamos ante un paciente con una ERNoD: (i) la recolección de los datos, con una revisión completa de los informes médicos, procurando evitar asunciones sin información actualizada. (ii) el análisis de los datos, revisando la historia natural del proceso en el paciente y los estudios complementarios y de laboratorio realizados con anterioridad para estar en las mejores condiciones de proponer una hipótesis diagnóstica en base a un fenotipo clínico y biológico preciso. En la definición del fenotipo es importante diferenciar cuál es la patología primaria y cuál o cuáles son los trastornos secundarios; en este sentido, cabe tener muy presente, y así los vienen demostrando las investigaciones moleculares, que un fenotipo puede ser la expresión de varios genes diferentes como es el caso del síndrome de Noonan y su serie fenotípica con 9 genes y *locus* asociados (ver OMIM #163950 y la serie fenotípica asociada PS163950); por el contrario, también es importante tener en cuenta la pleiotropía del gen cuyas mutaciones expresan múltiples efectos fenotípicos clínicos, por ejemplo, el gen de la

subunidad alfa1A del canal de voltaje del calcio CACNA1A (OMIM *601011) cuyas mutaciones pueden dar lugar a ataxia episódica, migraña hemipléjica familiar, encefalopatía epiléptica de inicio precoz o ataxia cerebelosa tipo 6 (esta causada por una expansión exónica del trinucleótido CAG). (iii) Los datos han de llevar al médico a plantear una hipótesis diagnóstica a través de un análisis sistemático de los mismos mediante uno de tres métodos, abductivo, inductivo o deductivo. El método abductivo hace referencia a la aproximación confluyente, puesta en común, de los resultados clínicos y de pruebas de laboratorio de que dispone el médico en el proceso de diagnóstico diferencial. Sin embargo, en muchas ocasiones los síntomas y datos disponibles son vagos o incompletos, con poca información biológica, lo que lleva al médico diagnosticador a adoptar una aproximación inductiva desde las observaciones particulares en el paciente a los principios generales que subyacen a la fisiopatología del trastorno, que ofrece un camino para buscar el diagnóstico. Una tercera aproximación nos la permite el método deductivo: ante un paciente sin diagnóstico, los datos objetivos pueden no ser suficientes para llevar un proceso confluyente o abductivo, ni tampoco puede ser fácil conseguir que el proceso inductivo conduzca al médico por el camino seguro: la aproximación deductiva puede ayudar en el proceso diagnóstico partiendo de los principios generales de la enfermedad en un intento de alinear la presentación clínica del paciente con la de los principios establecidos. Estos principios suelen basarse en criterios diagnósticos desarrollados por expertos que los proponen por su experiencia o por consenso. De nuevo, el avance del conocimiento científico sobre la enfermedad humana que ha supuesto la genética molecular y la genómica ha puesto en cuestión, al menos en parte, los criterios diagnósticos. Volviendo a la ataxia de Friedreich como ejemplo, el descubrimiento del gen mutante (Campuzano et al., 1996) y su aplicación en el diagnóstico molecular en la práctica clínica supusieron el cuestionamiento de algún criterio bien establecido para el diagnóstico clínico definitivo de la enfermedad, como es el caso de la edad de inicio por debajo de los 25 años de edad (Dürr et al., 1996). (iv) La comprobación de la hipótesis requiere aplicar una estrategia de pruebas complementarias. En el ámbito de las enfermedades raras no-diagnosticadas es importante la aplicación del análisis genético, una aproximación que ha cambiado enormemente en los últimos años con el desarrollo tecnológico y la aplicación en medicina de la secuenciación masiva del genoma mediante técnicas de *next generation sequencing* (NGS) (Manolio et al., 2013). El análisis genético ha ido desplazándose desde el estudio de un gen o pocos genes concretos asociados a la enfermedad empleando técnicas moleculares variadas y la secuenciación Sanger, originariamente manual y después automatizada, al estudio del conjunto de secuencias codificantes de los genes o exoma, bien mediante paneles génicos asociados a grupo específico de enfermedades, bien un conjunto muy amplio de genes asociados a patología humana (exoma clínico) o bien el exoma completo. Y más allá, aunque no muy alejado en el tiempo, se aventura la opción del genoma humano completo. La aplicación de estas pruebas exómicas/genómicas ofrece la oportunidad de superar la disyuntiva entre el fenotipo y el genotipo, la heterogeneidad genética, la variación de la expresividad clínica y el fenómeno de la pleiotropía génica. No obstante, el análisis genómico tiene actualmente limitaciones importantes que se resumen en dos puntos: a) la aplicación del análisis genómico permite alcanzar el diagnóstico en una horquilla que oscila entre un 25 y 40% de los casos, dependiendo de la aproximación empleada, pero aún no permite la confirmación genética de todos los casos de enfermedades raras y no-diagnosticadas; b) la secuencia del exoma –y

aún más complejo en el caso del genoma— genera, en muchos casos, resultados claros, pero en otros plantea dificultades en la interpretación clínica, como es el caso de la presencia de variantes genéticas de significado incierto, variantes del número de copias o cobertura reducida de la secuenciación de determinadas regiones genómicas, entre otros (Kliegman et al., 2017a; Lupski, 2016; O'Donnell-Luria y Miller, 2016).

Enfermedad no-diagnosticada: entre el esfuerzo clínico y la ética asistencial

El diagnóstico en medicina es un proceso de toma de decisiones en el que se compagina la evidencia científica y la incertidumbre (Rozman, 2016). En el caso de las enfermedades muy frecuentes en la práctica diaria, la anamnesis y la exploración física pueden ser suficientes para plantear un diagnóstico que sea ya definitivo, aunque pueda ser confirmado con exploraciones complementarias indicadas para tal fin y para su seguimiento adecuado. Por el contrario, en el caso de enfermedades poco frecuentes y enfermedades no-diagnosticadas, las exploraciones complementarias, de imagen o de laboratorio, suelen ser necesarias para confirmar una hipótesis diagnóstica.

En el proceso del diagnóstico, el médico realiza un acto cognoscitivo (Laín Entralgo, 1986) en el que, como ser humano, puede acertar, equivocarse o no alcanzar una solución definitiva a pesar de los esfuerzos realizados. Esto último es lo que ocurre cuando nos encontramos ante un paciente con una enfermedad no-diagnosticada, habiendo sido atendido el enfermo de un modo correcto y habiendo practicado todo aquello que era necesario por parte de los médicos y del personal sanitario que lo han asistido anteriormente. ¿Hasta dónde hay que llegar, pues, en el esfuerzo diagnóstico? Se diría que es correcto dar continuidad al esfuerzo, en términos de beneficencia, no maleficencia y justicia, respetando siempre el principio de autonomía del paciente o sus tutores. Sin embargo, ante un paciente con un cuadro clínico del que no se dispone de conocimiento científico, ni siquiera por similitud con otras entidades conocidas, ¿qué puede hacer el médico y, sobre todo, qué puede hacerse desde el sistema sanitario? Al no haber evidencia, el sistema no puede ofrecer una respuesta estructurada y, en este caso, el médico no estaría obligado a persistir. En esta situación, la falta de diagnóstico no generaría un 'acto incorrecto'. No obstante, en mi opinión, hay una opción que requiere una respuesta organizada. La estructura del sistema de salud puede orientarse a ofrecer una solución que dé continuidad al esfuerzo diagnóstico teniendo en cuenta no solo criterios humanos, morales y sociales, sino también económicos: mejorar la estructura del proceso diagnóstico fundamentada en los nuevos conocimientos científicos y tecnológicos puede ahorrar costes innecesarios en el manejo clínico y terapéutico del paciente.

El sistema de salud público dispone de una estructura y un recorrido histórico suficiente como para que se pueda plantear y ofrecer una respuesta. A continuación se expone un modelo operativo, que intenta también ser realista. Este modelo se basa en tres pilares: la atención sanitaria integral e integradora (proactiva y participativa), la aproximación en equipo al diagnóstico y al manejo del paciente, y la incorporación de la aproximación científica experimental al quehacer médico en un contexto adecuado. En el manejo global del paciente con una enfermedad rara o no-diagnosticada han de

participar profesionales sanitarios del conjunto del circuito asistencial (Palau, 2009), con incorporación activa de los pediatras, los médicos de familia y el personal de enfermería de atención primaria (Palau, 2017), los especialistas en los servicios clínicos de hospitales de área o proximidad, y centros de referencia con expertos que actúen a nivel autonómico (ej., las XUEC o redes de unidades de experiencia clínica en Cataluña, en fase de implantación), nacional/estatal, como son los CSUR (centros, servicios o unidades de referencia) con la acreditación por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y las recientes 24 redes de referencia europeas (ERN, *European Reference Networks*) sobre grupos nosológicos de enfermedades raras. En estas estructuras de referencia y trabajo en red destaca la figura de la participación proactiva del paciente y de las organizaciones de pacientes y familiares. En la atención integral de estos pacientes cabe reseñar también el papel del psicólogo y del asistente social, tanto en atención primaria como especializada.

El abordaje de un problema clínico complejo, como puede ser una ERNoD, no es fácil para un médico de atención primaria (Palau, 2017) y, en ocasiones, debido a la expresión multisistémica, tampoco resulta fácil para el médico especialista. Ante esta situación, un centro de referencia tiene la oportunidad de crear un equipo ERNoD (Kliegman et al., 2017b), con participación de internistas y especialistas en la atención del adulto, pediatras hospitalistas y subespecialistas en medicina pediátrica, radiólogos, genetistas, bioquímicos, patólogos, bioinformáticos, documentalistas y

Esta aproximación de la enfermedad rara no-diagnosticada debe tener en cuenta también la atención psicológica y social de los pacientes y familiares.

gestores de casos. En el Hospital Sant Joan de Déu, el equipo de atención a niños y adolescentes se articula alrededor del Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), cuyo núcleo está formado por pediatras con subespecialización en neurología, dismorfología, neonatología, genética clínica y consejo genético (Anónimo, 2016) y un equipo clínico asesor más amplio. A través del 'Centre Daniel Bravo de Diagnòstic i Recerca en Malalties Minoritàries', el IPER incorpora los laboratorios diagnósticos de los Servicios de Medicina Genética, Bioquímica y Anatomía Patológica, y las plataformas de genómica clínica, genómica funcional y la unidad de bioinformática. El modelo está diseñado para integrar el conocimiento del fenotipo en el seno del conocimiento biológico que nos ofrece la secuenciación del genoma (por el momento en el nivel exómico), los biomarcadores metabólicos y la morfología tisular y celular.

En el ámbito de las enfermedades raras y no-diagnosticadas se da con cierta frecuencia, sin embargo, el hallazgo de variantes genéticas identificadas por secuenciación genómica que no pueden interpretarse fácilmente (ej., variantes de cambio de sentido que suponen la sustitución de un aminoácido por otro). Los esfuerzos adicionales para poder conectar una variante genética candidata con un fenotipo determinado requieren la práctica de otras aproximaciones *in silico* (ej., programas de predicción de patogenicidad, análisis de la preservación del cambio en la escala filogenética), aplicación de diversas ómicas (metabólica, proteómica, etc.) o experimentales generando modelos celulares o animales que recapitulen aspectos de la enfermedad (ratón, pez cebra, mosca *Drosophila*, el gusano *C.elegans*). En este modelo la participación del médico clínico es fundamental, aportando una definición

refinada del fenotipo mediante su caracterización ontológica, por ejemplo, aplicando los descriptores estandarizados de la *Human Phenotype Ontology* (HPO) (Kölher et al., 2017). El modelo de trabajo en el IPER sigue este perfil de 'genotipado a fondo (ontología) – genómica clínica (secuenciación del exoma/genoma) – genómica funcional (biología experimental/*in silico*)'. Aunque aún no estamos en condiciones de ofrecer un diagnóstico genético en todos los pacientes con una enfermedad rara o no-diagnosticada, el esfuerzo que supone este modelo va encaminado en este sentido, orientando las acciones médicas en las enfermedades poco frecuentes hacia una medicina personalizada (Gahl et al. 2016; Palau, 2012), al igual que ocurre o se propone en otros ámbitos de la medicina y de la salud pública.

La odisea diagnóstica sigue siendo algo frecuente en nuestro medio. Esto se da especialmente en el campo de las enfermedades raras, en gran medida por ser poco frecuentes y poco conocidas. Cabe, no obstante, pensar que las pruebas genómicas están abriendo una gran oportunidad. Por otro lado, no todo es fácil e inmediato. La secuenciación del exoma/genoma genera mucha información, no siempre comprensible y, junto al hallazgo de la causa genética, también se encuentran otras variantes genéticas como hallazgos incidentales o secundarios. Es un desafío real para el médico y el paciente junto con su familia. Para que el diagnóstico alcanzado al final de la odisea ayude a enfocar el problema planteado, es necesario un asesoramiento que facilite la toma de decisiones informada y establezca claramente expectativas realistas para las posibles consecuencias (Basel y McCarrier, 2017).

Hemos mencionado anteriormente que una de las razones por las que un paciente esté sin diagnóstico puede deberse a un error o falta de perseverancia en su búsqueda. El *Institute of Medicine* de Estados Unidos ha reconocido que hay una necesidad de reorientar el error diagnóstico como un "imperativo moral, profesional y de salud pública" (*Institute of Medicine*, 2015), que requiere un esfuerzo adicional para mejorar nuestras capacidades de diagnosticar y ofrecer mayor seguridad al paciente (Singh y Graber, 2015). No ha de confundirse, empero, un error diagnóstico con una enfermedad no-diagnosticada. Como hemos indicado anteriormente, esta categoría se considera cuando no se alcanza el diagnóstico tras un esfuerzo razonable y relativamente exhaustivo. En ambas situaciones, de modo similar, se requiere un cambio activo para lograr el diagnóstico del paciente. Transformar un error diagnóstico en un diagnóstico de certeza es un deber profesional y moral que corrige una situación anómala. El diagnóstico de un paciente sin diagnóstico, de una enfermedad no-diagnosticada, es un acto cognoscitivo asociado a un esfuerzo científico y tecnológico que requiere en muchas ocasiones el trabajo en equipo. En este caso, el deber profesional y moral no radica en la corrección de un error que pudo ser evitable, sino en considerar el esfuerzo diagnóstico adicional como un valor de la atención sanitaria.

Sea como fuere, la puesta en marcha de un programa sobre enfermedades no-diagnosticadas en un marco institucional, como es un hospital universitario de referencia, es un esfuerzo en todos los planos de la atención sanitaria (y social), pero también una necesidad y un deber moral. En la medicina moderna, el diagnóstico continúa siendo un acto fundamental en el devenir de la práctica clínica que afecta al médico y al conjunto del personal sanitario, pero también es un proceso en el que

participa el paciente, sus tutores y su familia, de un modo integrado y activo, o incluso proactivo y responsable. El esfuerzo diagnóstico deviene, entonces, en un acto correcto, al que cabe dar apoyo científico, tecnológico y social para que de ello se beneficie la persona enferma, teniendo en cuenta, además, que se trata de personas que padecen una enfermedad rara (o una forma atípica o rara de una enfermedad común) que no cabe dejar en la categoría de enfermedad no-diagnosticada.

Bibliografía

- Anónimo (2016). Respuesta asistencial integral frente a las enfermedades poco frecuentes. *Paidhos*, 11, 12-15. Disponible en: https://issuu.com/hospitalsantjoandedeu/docs/p2016_03_28_paidhos_11_cast
- Basel, D y McCarrier, J. (2017). Ending the diagnostic odyssey – Family education, counseling, and response to eventual diagnosis. *Pediatr Clin N Am*, 64, 265-272.
- Campuzano, V; Montermini, L; Moltó, M.D. et al. (1996). Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, 271, 1423-1427.
- Claramunt, R; Pedrosa, P; Sevilla, T; López de Munain, A; Berciano, J; Cuesta, A; Sánchez-Navarro, B; Millán, J.M; Saifi, G.M; Lupski, J.R; Vilchez, J.J; Espinós, C; Palau, F. (2005). Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Genet*, 42, 358-365.
- Council Recommendation No. 2009/C 151/02 of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases.
- <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
- Cuesta, A; Pedrosa, L; Sevilla, T; García-Planells, J; Chumillas, M.J; Mayordomo, F; LeGuern, E; Marín, I; Vilchez, J.J. y Palau F. (2002). The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nature Genet*, 30, 22-25.
- Decision No. 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003) (OJ L 155, 22.6.1999, p. 1). Decision repealed by Decision No 1786/2002/EC (OJ L 271, 9.10.2002, p. 1).
- Dürr, A; Cossee, M; Agid, Y; Campuzano, V; Mignard, C; Penet, C; Mandel, J.L; Brice, A. y Koenig, M. (1996). Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*, 335, 1169-1175.
- Palau, F. (Coord.) (2009). Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social 2009 (revisada en 2014). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
- Gahl, W.A; Adams, D.R; Markello, T.C; Boerkoel, N.F. y Tiffit C.J. (2016). Genetic approaches to rare and undiagnosed diseases. En Kliegman, RM; Stanton, BF; St.

- Geme, JW III. y Schor, NF. (Eds.). *Nelson's Textbook of Pediatrics* (20ª ed.), (pp. 629-633). Philadelphia: Elsevier.
- Gahl, W.A; Boerkoel, C.F. y Boehm M, (2012). The NIH Undiagnosed Diseases Program: bonding scientists and clinicians. *Dis Mod Mech*, 5, 3-5.
 - Gracia Guillén, D. (2016). Ética médica. En Rozman, C. y Cardellach, F. (Eds.), *Medicina Interna Farreras/Rozman*, vol. I, 18ª ed. (pp. 3-6). Elsevier: Barcelona.
 - Institute of Medicine. (2015). Improving diagnosis in health care. Disponible en: <http://iom.nationalacademies.org/Reports/2015/Improving-Diagnosis-in-Healthcare.aspx>
 - Kliegman, R.M. y Bordini, B.J. (Eds.) (2017a). *Undiagnosed and Rare Diseases in Children*. *Pediatr Clin N Am*, 64. Elsevier: Philadelphia.
 - Kliegman, R.M; Bordini, B.J; Basel, D. y Norton J.J. (2017b). How doctors think. Common diagnostic errors in clinical judgment – Lessons from an undiagnosed and rare disease program. *Pediatr Clin N Am*, 64, 1-15.
 - Kliegman, R.M; Ruggeri, B.E. y Marquardt Smith M. (2017c). The team-based approach to undiagnosed and rare diseases. *Pediatr Clin N Am*, 64, 17-26.
 - Köhler, S; Vasilevsky, N; Engelstad, M. et al. (2017). The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucl Acids Res*, 45 (D1), D865-D876.
 - Manolio, T.A; Chisholm R.L; Oxenberger B. et al. (2013). Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med* 15, 258-267.
 - Laín Entralgo, P. (1986). *Ciencia, técnica y medicina*. Madrid: Alianza Editorial, 228-233.
 - Lupski, J.R. (2016). Clinical genomics: from a truly personal genome viewpoint. *Hum Genet*, 135, 591-601.
 - O'Donnell-Luria, A.H. y Miller, D.T. (2016). A clinician's perspective on clinical exome sequencing. *Hum Genet*, 135, 643-654.
 - Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponible en: <http://www.omim.org> (revisado 5 de mayo de 2017).
 - Orphanet, portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://www.orpha.net> (revisado 5 de mayo de 2017).
 - Orphanews. Disponible en: <http://international.orphanews.org/home.html?Ltr=EuropaNews>
 - Oski, F.A. (1990). The diagnostic process. En Oski, F.A; DeAngelis, C.D; Feigin, R.D. y Warshaw, J.B. (Eds.), *Principles and Practice of Pediatrics* (pp. 50-52). J.B. Lippincott Company: Philadelphia.
 - Palau, F. (2010). Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Med Clin [Barc]*, 134, 161-168.
 - Palau, F. (2012). Personalized medicine in rare diseases. *Pers Med*, 9, 137–141.
 - Palau, F. (2016). La relevancia de las enfermedades raras. *Investigación y Ciencia*, 481 (octubre), 62.
 - Palau, F. (2017). Papel del pediatra de atención primaria en el cuidado del niño con una enfermedad rara. Disponible en: <http://aelmhu.es/index.php/el-experto-opina/articulos-revision>
 - Palau, Martínez F. (2016). Enfermedades monogénicas raras. En Rozman, C. y Cardellach, F. (eds.), *Medicina Interna Farreras/Rozman* (18ª ed.) (pp. 1170-1182). Elsevier: Barcelona

- Palau, F. y Arpa J. (2016). Differential diagnosis of ataxias on the basis of the age at presentation. En *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders - A Primer for Graduate Students*. Gruol, D; Koibuchi N; Manto, M; Molinari, M; Schmahmann, J. y Shen Y. (Eds). Switzerland: Springer, 523-529.
- Anónimo (2016). Respuesta asistencial integral frente a las enfermedades poco frecuentes. *Paidhos*, 11, 12-15. Disponible en: https://issuu.com/hospitalsantjoandedeu/docs/p2016_03_28_paidhos_11_cast
- Pierson, TM; Adams, D; Bonn, F. et al. (2011) Whole-exome sequencing identifies homozygous AFG3L2 mutations in a spastic ataxia-neuropathy syndrome linked to mitochondrial m-AAA proteases. *PLoS Genet*, 7, e1002325
- Rozman, C. (2016). Fundamentos de la práctica médica. En Rozman, C. y Cardellach, F. (eds.), *Medicina Interna Ferreras/Rozman*, vol. I, 18ª Ed. Elsevier: Barcelona, 3-6.
- Singh, H. y Graber, M.L. (2015). Improving diagnosis in health care – The next imperative for patient safety. *N Engl J Med*, 373, 2493-2495.
- Sivera, R; Sevilla, T; Vílchez, JJ; Martínez-Rubio, D; Chumillas, MJ; Vázquez, JF; Muelas, N; Bataller, L; Millan, JM; Palau, F. y Espinós, C. (2013). Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology*, 81, 1617-1625
- St Hilaire, C; Siegler, SG; Markello, TC. et al. (2011). NT5E mutations and arterial calcifications. *N Engl J Med*, 364, 432-442.