

Madrid a 6 de mayo de 2024.

Queridas familias:

En relación al artículo publicado el pasado 2 de mayo en *El País*, “Hallada la causa genética de la malformación cerebral más frecuente”, haciéndose eco del publicado a su vez en la revista *Science*, “*Risk of meningomyelocele mediated by the common 22q11.2 deletion*”, consideramos necesario hacer las siguientes puntualizaciones con el fin de tranquilizaros.

Los defectos de cierre del tubo neural (DCTN), lo que se conoce como “espinas bífidas” en su presentación más habitual, tienen una causa multifactorial; los factores que contribuyen a su origen no son bien conocidos, con la excepción de la deficiencia del ácido fólico, motivo por el que este es recomendado durante el embarazo, y de algunos teratógenos como el ácido valproico.

El consorcio científico que se puso en marcha en 2015 para identificar alteraciones genéticas relacionadas con DCTN secuenció recientemente el exoma y el genoma (es decir, la totalidad del material genético) de 715 tríos (padres e hijos/as afectados/as) y detectó 6 casos con delección 22q11.2. Sus responsables contactaron entonces con el consorcio internacional 22q11.2, que aportó 8 casos más entre los 1522 que tiene registrados, uno de ellos atendido en el Hospital Universitario La Paz; por este motivo nos incluyeron como coautores en el artículo. Entre el medio centenar de genes incluidos en la región 22q11.2 seleccionaron varios genes candidatos y comprobaron que la inactivación de AMBAS copias del gen *CRKL* en ratones producía DCTN, además de otras anomalías. Concluyeron que la frecuencia de DCTN en personas con delección 22q11.2 era 12-15 veces superior a la de la población general y demostraron la participación de *CRKL* en el origen de esta malformación.

Como sabéis, desde hace años se está investigando la contribución de los diferentes genes que se localizan en la región 22q11.2 en las distintas manifestaciones clínicas que presentan las personas con la delección, con resultados, hasta la fecha, bastante modestos. Genes como *TBX1*, que regula la activación de otros genes, o *CRKL*, que regula la señalización intracelular, están implicados en el desarrollo de diferentes estructuras (sistema nervioso, corazón, estructuras craneofaciales, sistema inmunitario, etc.) durante el periodo embrionario. En este sentido, no resulta tan sorprendente que *CRKL* pueda asociarse con DCTN. También llama la atención que sea este el único hallazgo de un estudio tan complejo y ambicioso. Por todo ello, y poniendo las cosas en su justo contexto, creo que se debe considerar este hallazgo como un paso más en la búsqueda de factores causantes de DCTN, pero no desde luego, como se señala en el titular de *El País*, “la causa genética de la malformación cerebral más frecuente”.

Supongo que lo primero que se habrá preguntado cualquier padre o madre que haya leído esta noticia es si su hijo/a con delección 22q11.2 pudiera desarrollar un DCTN y si debería consultar a su médico: este es el motivo por el que nos hemos decidido a escribir esta nota. La respuesta es que los DCTN en sus formas graves se detectan en nuestro medio a través de la ecografía prenatal y/o al nacimiento. Las formas más leves, lo que se conoce como espina bífida cerrada u oculta, puede detectarse en la exploración pediátrica general (ante la presencia de un hoyuelo o aumento del vello en región lumbar) o especializada (ante signos neurológicos, si se asocia con una médula anclada). En algunos casos, que habitualmente no causan ningún problema, pueden pasar desapercibidos.

Por consiguiente, y basándonos en la amplia experiencia internacional en el estudio y seguimiento de personas con delección 22q11.2, no existe por el momento una indicación específica de estudio sistemático de DCTN en la reciente actualización de las recomendaciones de seguimiento médico ([https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(22\)01018-8/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(22)01018-8/fulltext)), más allá de posibles signos de sospecha que se pudieran detectar en la exploración médica habitual. Si se produjera alguna modificación en un futuro próximo, os lo comunicaremos.

Espero que esto aclare un poco la situación y os tranquilice.

Un abrazo,

Dr. Sixto García-Miñaur y Dra. Emi Rikeros Orozco

Comité Médico Asesor.