

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

## Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

VOL. 20, Nº 3 - Septiembre/Diciembre 2024

Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases



25



**A.A.O.M.M.**

(Asociación Argentina de Osteología  
y Metabolismo Mineral)

ISSN 1669-8983 (Online)  
Revista Cuatrimestral  
Rosario, Santa Fe, Argentina  
<https://ojs.osteologia.org.ar/>

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

---



*Representación de logo de enfermedades poco frecuentes.  
Obra realizada con acuarelas, 2025  
Autora: Jazmín Brun Brance*

**VOL. 20, Nº 3**

**Septiembre / Diciembre 2024**

**ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)**

**<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>**

**Rosario, Santa Fe, Argentina**

**Indizada en SCImago, EBSCO, Latindex, LILACS, SciELO, Scopus & Embase y SIIC Data Bases**



# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

VOL. 20, Nº 3

Septiembre / Diciembre 2024

ISSN 1669-8975 (Print); ISSN 1669-8983 (Online)

<https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/index>

Rosario, Santa Fe, Argentina

Aparición: cuatrimestral

## Editores responsables:

**Virginia Massheimer:** Cátedra Bioquímica Clínica II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, Bahía Blanca (B8000ICN), Argentina. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

## Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

PROPIETARIO: Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral

DOMICILIO LEGAL: 9 de julio 1324, (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina

[www.aaomm.org.ar](http://www.aaomm.org.ar) / [info@aaomm.org.ar](mailto:info@aaomm.org.ar)

## Perfil de la revista

Actualizaciones en Osteología es el órgano científico de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Actualizaciones en Osteología acepta para su publicación trabajos redactados en español o en inglés, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la osteología y el metabolismo mineral que puedan considerarse de utilidad e interés para nuestra comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos de uniformidad para el envío de manuscritos y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Actualizaciones, Artículos Originales, Comunicaciones Breves, Casuísticas, Editoriales, Cartas al Editor). Los artículos son revisados por pares, expertos nacionales e internacionales.

Los artículos publicados en Actualizaciones en Osteología son indexados en EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), base de datos corporativa del Sistema BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) y SIIC Data Bases (Sociedad Iberoamericana de Información Científica).

Actualizaciones en Osteología es una revista de Acceso Abierto (Open Access). Todo el contenido es de acceso libre y gratuito. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, siempre que no se pretenda su utilización para uso comercial. Para el correcto ejercicio de este derecho por parte de los usuarios, es condición necesaria que los derechos de propiedad intelectual sean reconocidos. Para ello, cualquier reproducción de los contenidos de cualquier artículo de la revista debe ser debidamente referenciada, indicando la autoría y la fuente bibliográfica. Por otra parte, para la reproducción escrita del material de la revista se deberá solicitar la autorización pertinente. El contenido y las opiniones expresadas en los trabajos publicados en la revista son de entera responsabilidad del(los) autor(es).

## Scope

*Actualizaciones en Osteología is the official scientific journal of the Argentinean Association of Osteology and Mineral Metabolism (AAOMM). Actualizaciones en Osteología publishes manuscripts written in Spanish or English describing clinical and experimental aspects within osteology and mineral metabolism. The articles should be original, meet the uniform requirements for manuscript submission and be comprised in one of the sections of the journal (Original Articles, Review Articles, Short Communications, Case Reports, Editorials, Letters to the Editor). Articles are peer-reviewed by national and international experts in the field.*

*The articles published in Actualizaciones en Osteología are indexed in EBSCO (EBSCO Host Research Databases), Latindex (Regional Information System for Scientific Journals Online of Latin America, the Caribbean, Spain and Portugal), LILACS (Latin American Literature in Health Sciences), BIREME (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus & Embase (Elsevier Bibliographic Databases) and SIIC data Bases (Iberoamerican Society Scientific Information).*

*Actualizaciones en Osteología is an Open Access journal. All its content is available free of charge. Users can read, download, copy, distribute, print, search or link the complete article texts from this journal without requiring permission from the editor or author, as long as it is not for commercial use. Users should recognize the intellectual property rights. For this, any reproduction of the contents of any article published in the journal should be properly referenced, indicating the authors and bibliographic source.*

*On the other hand, authorization should be requested for written reproduction of the journal material. The content and opinions expressed in the manuscripts published by the journal are the sole responsibility of the author(s).*

# ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

## EDITORES RESPONSABLES

### Virginia Massheimer

Instituto de Ciencias Biológicas y Biomédicas del Sur (INBIOSUR, CONICET-UNS). Universidad Nacional del Sur. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Bahía Blanca. Argentina.

## EDITORAS ASOCIADAS

### Silvina Mastaglia

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEN). CONICET-UBA, Buenos Aires. Argentina.

### Gabriela Picotto

Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba. Argentina.

### Lilian I. Plotkin

Department of Anatomy & Cell Biology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

### María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires. Argentina.

## EDITOR ASOCIADO SENIOR

### Julio Ariel Sánchez

Director Centro de Endocrinología. Rosario, Argentina. Ex-director Actualizaciones en Osteología 2005-2012.

## SECRETARIA DE REDACCIÓN

### Patricia Mandalunis

Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Odontología, UBA. Buenos Aires. Argentina.

## COORDINACIÓN EDITORIAL

### Mariana Rapoport

asistente-editorial@osteologia.org.ar

## CORRECCIÓN DE TEXTOS

### Prof. María Isabel Siracusa

---

## CUERPO EDITORIAL

### Alicia Bagur

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires. Argentina.

### Ricardo A. Battaglini

Department of Orthopedics. Miller School of Medicine, University of Miami.

### Teresita Bellido

Dept. of Anatomy & Cell Biology. Division of Endocrinology, Dept. of Internal Medicine Indiana University School of Medicine. Indianapolis. USA.

### Lucas R. M. Brun

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Rosario. Argentina.

### David Burr

Professor of Anatomy and Cell Biology. Indiana University School of Medicine. USA.

### Marilia Buzalaf

Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru-SP. Brazil.

### Jorge B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. España.

### Haraldo Claus Hermberg

Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

### Gustavo Duque

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine & Director, Musculoskeletal Ageing Research Program. Sydney Medical School Nepean, University of Sydney. Australia.

### Adriana Dusso

Laboratorio de Nefrología Experimental. IRB Lleida (Instituto de Investigaciones Biomédicas de Lleida). Facultad de Medicina. Universidad de Lleida. Lleida. España.

### Pedro Esbrit

Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo. Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) - Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

### Sara Feldman

Directora Lab Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes. Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (CONICET-CIUNR), Rosario, Argentina.



**Ana María Galich**

Sección Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Diana González**

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

**María Luisa Gonzalez Casaus**

Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral. Hospital Central de Defensa de Madrid. España.

**Arancha R. Gortázar**

Instituto de Medicina Molecular Aplicada. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

**Nuria Guañabens**

Servicio de Reumatología del Hospital Clinic de Barcelona. España.

**Suzanne Jan de Beur**

Johns Hopkins University School of Medicine. Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. Johns Hopkins Bayview Medical Center. USA.

**Patricia Jaurez Camacho**

Unidad Biomédica. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California. México.

**Carlos Mautalen**

MAUTALEN, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

**Michael McClung**

Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA.

**José Luis Millán**

Sanford-Burnham Medical Research Institute. La Jolla, CA, USA.

**Armando Negri**

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Buenos Aires, Argentina.

**Beatriz Oliveri**

MAUTALEN, Salud e Investigación. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, INIGEM. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

**Luisa Carmen Plantalech**

Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Hans L Porias Cuéllar**

Nuevo Sanatorio Durango. México.

**Alfredo Rigalli**

Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Rosario, Argentina.

**Emilio Roldán**

Departamento de Investigaciones Musculo esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU). Dirección Científica, Gador SA. Buenos Aires, Argentina.

**Ana Russo de Boland**

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

**Helena Salerni**

División Endocrinología del Hospital Durand. Buenos Aires, Argentina.

**Nori Tolosa de Talamoni**

Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

**José R. Zanchetta**

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina.

**Susana Zeni**

Investigadora principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.

**ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA**

Vol 20, Nº 3, Septiembre / Diciembre 2024

**ÍNDICE****EDITORIAL / Editorial**

---

**Día de las enfermedades raras: un llamado a la conciencia y la acción global***Rare Disease Day: A Call for Awareness and Global Action***María L. Brance****124****COMUNICACIONES BREVES / Brief communications**

---

**Medicamentos huérfanos, el desafío para enfermedades poco frecuentes***Orphan Drugs: The Challenge for Rare Diseases***María L. Brance, César Agustín Crespi****126****ACTUALIZACIONES / Reviews**

---

**Enfermedades poco frecuentes: Desafíos en su diagnóstico y tratamiento***Rare Diseases: Challenges in Diagnosis and Treatment***María L. Brance, César A. Crespi****132****Recorrido y evolución de las tecnologías citogenómicas en las enfermedades poco frecuentes: De dónde venimos, dónde estamos y hacia dónde vamos***Journey and Evolution of Cytogenomics Technologies in Rare Diseases: Where We Come From, Where We Are, and Where We Are Going***Lucía I. Vago****142****ARTÍCULO ORIGINAL / Original**

---

**Registro de enfermedades óseas poco frecuentes. Experiencia en un centro de la ciudad de Rosario***Registry of rare bone diseases. Experience in a center of the city of Rosario***María L. Brance, Luis A. Ramírez Stieben, Alejandro Castiglioni, Luis C. Cinara, Florencia Agostinis, Mariel Spense, Bárbara Scheitlin, Nicolás Cóccharo, Mariano Palatnik, Emilce S. Fonseca, Ana C. Polonsky, Pablo Roitman, Lucas R. Brun****154****REPORTE DE CASOS / Case report**

---

**Calcinosis tumoral en paciente con enfermedad renal crónica***Tumoral Calcinosis in a Patient With Chronic Kidney Disease***Mariel Spense, Ana C. Polonsky, Alejandro Castiglioni, Sebastián Ghirardi, Nicolás M. Cóccharo, Rosalía Rodríguez, Agustina Verolo Echarri, Florencia Agostinis, María L. Brance****170**



**EDITORIAL / Editorial**

## **DÍA DE LAS ENFERMEDADES RARAS: UN LLAMADO A LA CONCIENCIA Y LA ACCIÓN GLOBAL**

**María Lorena Brance** 

CONICET. Argentina

Cada año, el 28 de febrero marca una fecha crucial en el calendario de la salud pública: el Día de las Enfermedades Poco Frecuentes (EPF), también conocidas como enfermedades raras. Esta jornada representa una oportunidad invaluable para visibilizar la realidad de los 300 millones de personas en todo el mundo que viven con alguna de estas condiciones. Durante este día, pacientes, familias, investigadores, profesionales de la salud y organizaciones se unen en un esfuerzo conjunto para compartir sus historias, generar conciencia y amplificar su voz en la sociedad.

Como se ha mencionado previamente, las EPF afectan a menos de 1 de cada 2000 personas en la mayoría de los países pero, en conjunto, representan un desafío global de salud pública. Más del 70% de estas enfermedades son de origen genético, y muchas de ellas carecen de tratamientos efectivos. A pesar de su baja prevalencia individual, su impacto es significativo debido a la complejidad del diagnóstico, la escasez de opciones terapéuticas y la carga emocional y económica que imponen sobre las familias y los sistemas de salud.

La importancia del día de las EPF radica en sus objetivos principales, los cuales son:

- Aumentar la conciencia pública sobre estas condiciones.
- Fomentar la investigación científica para nuevos tratamientos.
- Impulsar políticas de salud pública que garanticen equidad en el acceso a diagnósticos y tratamientos.
- Fortalecer la comunidad global de pacientes y familias, brindando apoyo mutuo y promoviendo la inclusión.

Múltiples eventos y actividades en todo el mundo se desarrollan los días 28 de febrero, fecha en la cual numerosas comunidades de todo el mundo organizarán eventos locales y globales para generar conciencia y promover el apoyo a quienes viven con enfermedades raras. Estas actividades incluyen:

- Campañas de sensibilización en redes sociales y medios de comunicación.
- Jornadas de educación médica y simposios científicos.
- Iluminación de monumentos y edificios en colores representativos del movimiento.
- Encuentros de pacientes y familias para compartir experiencias.
- Actividades deportivas benéficas.

Estas EPF son reconocidas por un logo característico: un diseño colorido y simbólico que representa la diversidad y la unión de la comunidad global de enfermedades raras. Tiene forma de mano abierta, con varios dedos estilizados que se expanden hacia afuera, simbolizando la inclusión, la diversidad y el apoyo entre personas afectadas por enfermedades raras. A su vez, los múltiples colores vibrantes, generalmente en tonos rosa, azul, verde y morado, representan la diversidad de enfermedades raras y la cooperación global para aumentar la conciencia. Por otro lado, en la parte central del diseño se forma un ojo, simbolizando la necesidad de mayor visibilidad para estas condiciones, así como el enfoque en la investigación y la atención médica.

Este logo es ampliamente reconocido en el ámbito internacional y se utiliza en campañas de sensibilización, eventos y materiales relacionados con las enfermedades raras.

El Día de las Enfermedades Raras es una oportunidad clave para generar conciencia global sobre las dificultades que enfrentan los

pacientes, promover la investigación científica y reforzar el compromiso de la sociedad y los gobiernos en la mejora de la calidad de vida de quienes padecen estas condiciones. Con un movimiento en crecimiento, cada vez más países, instituciones y ciudadanos se suman a esta causa, con el objetivo de garantizar un futuro más equitativo e inclusivo para las personas con enfermedades raras.

En un mundo donde la equidad en salud aún enfrenta desafíos, es fundamental que el Día de las EPF continúe fortaleciendo su impacto. La concienciación y la acción colectiva son esenciales para mejorar la vida de millones de personas que conviven con estas enfermedades. Con el compromiso de la comunidad médica, la investigación y el apoyo social podemos avanzar hacia un futuro donde todas las personas, sin importar la rareza de su condición, tengan acceso a diagnósticos oportunos, tratamientos efectivos y una mejor calidad de vida.

Recibido: 20/02/25

Aceptado: 10/03/25





## COMUNICACIONES BREVES / *Brief Communications*

# MEDICAMENTOS HUÉRFANOS, EL DESAFÍO PARA ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

María L. Brance<sup>1\*</sup>, César A. Crespi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Reumatología y Enfermedades Óseas. Argentina

<sup>2</sup> Centro de Referencia en Enfermedades Raras y de Dificultoso Diagnóstico (CERyD), Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios. Argentina

### Resumen

A pesar de los avances significativos en la comprensión de la etiología de muchas enfermedades raras, estos progresos científicos no siempre se han traducido en beneficios directos para los pacientes. Las enfermedades poco frecuentes (EPF) (también conocidas como enfermedades raras o huérfanas) se definen oficialmente en Estados Unidos como aquellas que afectan a menos de 200.000 personas en el país. Se estima que existen aproximadamente 7000 enfermedades raras; sin embargo, solo entre 250 y 300 cuentan con tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).

Uno de los mayores desafíos en el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras es la dificultad para llevar a cabo ensayos clínicos en poblaciones pequeñas. La ciencia traslacional, que proporciona la base para el desarrollo racional de tratamientos, ha progresado a un ritmo más lento en comparación

con la innovación científica básica. Esto ha generado una brecha entre los descubrimientos en laboratorio y su aplicación en la práctica clínica, lo que limita la disponibilidad de terapias efectivas.

Para lograr un impacto real en la vida de los pacientes, es crucial reforzar la investigación en enfermedades raras mediante la ciencia traslacional, la cual permite transformar el conocimiento básico en aplicaciones prácticas y multidisciplinarias. En este contexto, se vuelve fundamental diseñar estrategias innovadoras en ensayos clínicos, optimizar la identificación de biomarcadores y fomentar la colaboración entre distintos sectores científicos y médicos. Solo así será posible superar las barreras existentes y acelerar el desarrollo de tratamientos eficaces para estas condiciones poco frecuentes.

**Palabras clave:** enfermedades poco frecuentes, enfermedades raras, medicamentos huérfanos, tratamientos.

\*E-mail: [lorenabrance@gmail.com](mailto:lorenabrance@gmail.com)

## ORPHAN DRUGS, THE CHALLENGE FOR RARE DISEASES

### Abstract

Despite significant advances in understanding the etiology of many rare diseases (RDs), these scientific breakthroughs have not always translated into direct benefits for patients. Rare diseases (also known as orphan diseases) are officially defined in the U.S. as those affecting fewer than 200,000 people in the country. It is estimated that there are approximately 7,000 rare diseases; however, only between 250 and 300 have FDA-approved treatments.

One of the greatest challenges in the development of drugs for rare diseases is the difficulty of conducting clinical trials in small populations. Translational science, which serves as the foundation for the rational development of treatments, has progressed at a slower pace compared to basic scientific

innovation. This has created a gap between laboratory discoveries and their application in clinical practice, limiting the availability of effective therapies.

To achieve a real impact on patients' lives, it is crucial to strengthen research on rare diseases through translational science, which transforms basic knowledge into practical, multidisciplinary applications. In this context, designing innovative clinical trial strategies, optimizing biomarker identification, and fostering collaboration among various scientific and medical sectors becomes essential. Only through these efforts it will be possible to overcome existing barriers and accelerate the development of effective treatments for these rare conditions.

**Keywords:** rare diseases, orphan diseases, orphan drugs, treatments.

Algunos de los medicamentos más caros en el mercado están dirigidos a tratar enfermedades raras.<sup>1</sup>

La Ley de Medicamentos Huérfanos (Orphan Drug Act, ODA) fue promulgada en los Estados Unidos el 4 de enero de 1983.<sup>2</sup> El desarrollo de fármacos para enfermedades raras representa un riesgo comercial significativo, y, antes de esta legislación, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobaba aproximadamente solo dos medicamentos por año para tratarlas.<sup>3</sup>

Ahora, cuatro décadas después, se han aprobado cientos de medicamentos huérfanos para su uso en las 7000 a 10.000 enfermedades y condiciones que se consideran raras.

La Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 redujo las barreras y proporcionó incentivos

para desarrollar y comercializar nuevos medicamentos para tratar enfermedades raras.

La aprobación de la Ley de Medicamentos Huérfanos en los Estados Unidos fue un punto de inflexión, al reducir barreras y proporcionar incentivos, como exclusividad de mercado, créditos fiscales y subsidios para investigación, con el fin de fomentar el desarrollo de terapias destinadas a enfermedades raras. Antes de la Ley (1967-1983) se habían desarrollado y comercializado solo 34 medicamentos para enfermedades raras, de los cuales 24 fueron financiados por agencias federales y solo 10 por la industria farmacéutica. Luego de 1983, la FDA ha otorgado 4780 designaciones de medicamentos huérfanos y ha aprobado 744 de ellos (FDA, 2018). Esta Ley de Medicamentos Huérfanos de los Estados Unidos ha sido motivo de inspiración de legislaciones similares en otros países.<sup>4,5</sup>



Además de establecer el Programa de Subvenciones para Productos Huérfanos, la Ley de Medicamentos Huérfanos creó el Programa de Designación de Medicamentos Huérfanos, diseñado para proporcionar incentivos financieros a las empresas que desarrollan fármacos y productos biológicos para enfermedades y condiciones raras.<sup>5</sup>

Actualmente, estos incentivos incluyen: crédito fiscal del 25% sobre los costos aplicables de investigación y desarrollo; exención de las tarifas de usuario de la FDA, que son los pagos que las empresas realizan a la FDA para compensar los costos de revisión de solicitudes; exclusividad de mercado por siete años para la indicación aprobada con designación de medicamento huérfano.<sup>6</sup>

Para obtener la designación de medicamento huérfano, los patrocinadores deben presentar una solicitud en la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD) de la FDA y cumplir con dos criterios principales de designación. Primero, deben demostrar que el fármaco o producto biológico será utilizado para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o condición rara, definida legalmente como aquella que afecta a menos de 200.000 pacientes en los Estados Unidos. Segundo, deben proporcionar datos preclínicos o clínicos que respalden una justificación científica de que el medicamento podría ser eficaz en la enfermedad o condición rara propuesta. Las solicitudes de designación de medicamento huérfano pueden presentarse en cualquier momento, desde las primeras etapas del desarrollo del fármaco hasta las fases avanzadas de los ensayos clínicos, siempre antes de la presentación de una solicitud de comercialización.<sup>7</sup>

Dado el éxito de esta Ley, otros países también aprobaron legislaciones similares, y una revisión de la literatura de 1998 a 2014 encontró que la mayoría de los países revisados (27 de 35) tenían una legislación de medicamentos huérfanos, pero los dos países más grandes por población (China e India) aún no

habían promulgado legislación nacional al respecto.<sup>8</sup> En el pasado, aproximadamente un tercio de todos los medicamentos aprobados por la FDA eran huérfanos.<sup>9</sup>

Cabe aclarar que, aunque muchos de los ejemplos provienen del contexto de los Estados Unidos, el análisis realizado busca ofrecer conceptos y estrategias aplicables a otros entornos, reconociendo la necesidad de adaptaciones locales.

**Gastos y crecimiento del mercado de medicamentos huérfanos.** El mercado de medicamentos huérfanos ha crecido significativamente en las últimas décadas, reflejando tanto los avances en investigación como la necesidad de tratamientos innovadores para estas enfermedades.

Un análisis del gasto anual en tales medicamentos (ajustado para incluir solo indicaciones de enfermedades raras) reveló que los gastos totales fueron de 15 mil millones de dólares en 2007 y de 30 mil millones de dólares en 2013 solo en los Estados Unidos.<sup>10</sup>

En 2017, las ventas globales de medicamentos huérfanos se estimaron en 125 mil millones de dólares, lo que representa el 15,9% de todas las ventas de medicamentos recetados no genéricos, con un crecimiento anual promedio del 11,3%. El costo medio por paciente para medicamentos huérfanos es aproximadamente 4,8 veces mayor que el de medicamentos no huérfanos.<sup>11</sup>

En Europa se observó que el costo anual por paciente de los medicamentos huérfanos existentes variaba entre 1251 y 407.631 euros, con un costo medio de 32.242 euros por año.<sup>12</sup>

**Rol de la ciencia traslacional.** El diagnóstico ha sido un área tristemente descuidada en la investigación de enfermedades raras. Los pacientes con estas condiciones suelen describir un largo y difícil camino para obtener un diagnóstico, marcado por frustración y desesperación. Además, resaltan la necesidad de una mejor formación médica en enfermedades raras para agilizar el proceso diagnóstico.<sup>13</sup>

Las enfermedades mendelianas se consideran raras, pero se estima que los trastornos genéticos ocurren a una tasa de 40 a 82 por cada 1000 nacimientos vivos.<sup>14</sup> Los estudios epidemiológicos indican que, si se incluyen todas las anomalías congénitas dentro de la carga genética, aproximadamente el 8% de las personas serán diagnosticadas con un trastorno genético antes de alcanzar la edad adulta. En conjunto, los trastornos genéticos raros afectan a un número significativo de personas.<sup>15</sup>

Afortunadamente, ciertas tecnologías avanzadas como los *arrays* de polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism (SNP) arrays*), la secuenciación del exoma y la secuenciación del genoma están facilitando la identificación de enfermedades raras y nuevas.<sup>16</sup>

Asimismo, muchos científicos, médicos y la sociedad en general reconocen la importancia crítica del diagnóstico como un paso esencial para ofrecer terapias efectivas. Esto brinda esperanza para el desarrollo de campañas sostenidas que permitan identificar a los pacientes con enfermedades raras mediante el Proyecto Genoma Humano, el cual sigue siendo clave en la identificación de subpoblaciones para tratamientos dirigidos en cáncer y enfermedades metabólicas.<sup>17</sup>

Para transformar la investigación en enfermedades raras y avanzar de manera eficiente en el desarrollo de fármacos, será necesario emplear un enfoque científico traslacional que combine múltiples estrategias. Estas incluyen: métodos mejorados de diagnóstico y selección de pacientes, lo que permitirá identificar con mayor precisión a los individuos adecuados para los estudios clínicos; diseños innovadores y flexibles de ensayos clínicos, junto con enfoques estadísticos avanzados, que optimicen la recolección y el análisis de datos en poblaciones reducidas; nuevas técnicas para describir, monitorear e interpretar los resultados de la enfermedad y los efectos de las intervenciones, especialmente en poblaciones

pequeñas o enriquecidas. Por ejemplo, esto puede incluir la selección de pacientes para ensayos clínicos o tratamientos en función de biomarcadores específicos o mutaciones genéticas concretas.<sup>17</sup>

**Aporte de los autores.** Coincidimos plenamente en que establecer la seguridad y la eficacia de las intervenciones en estudios con poblaciones muy reducidas representa un desafío considerable, especialmente en ausencia de información detallada sobre la historia natural de la enfermedad. La escasa disponibilidad de pacientes no solo limita la posibilidad de alcanzar la potencia estadística necesaria para detectar efectos clínicamente relevantes, sino también dificulta la identificación de eventos adversos infrecuentes, pero potencialmente significativos desde el punto de vista clínico.

Del mismo modo, reconocemos que la definición de *end-points* clínicos sólidos se ve obstaculizada cuando la evolución natural de la enfermedad no ha sido suficientemente caracterizada. En este contexto, la identificación y validación de biomarcadores adquiere un papel clave como herramienta para establecer parámetros sustitutos objetivos de respuesta clínica. Sin embargo, este proceso requiere una comprensión profunda de la fisiopatología de base, que permita establecer una conexión clara y verificable entre el defecto genético, los mecanismos moleculares involucrados y las manifestaciones clínicas observadas. Para ello, resultan esenciales algunas estrategias como la correlación con signos clínicos preliminares, la comparación con cohortes control (ya sean sanas o con patologías afines) y la planificación de estudios longitudinales que respalden una validación prospectiva robusta.

Consideramos que el desarrollo de un “mapa de ruta” que vincule de forma secuencial el defecto molecular con la expresión fenotípica constituye un paso crucial para avanzar en la comprensión de estas enfermedades. Si bien el presente trabajo constituye una



comunicación breve, reconocemos la relevancia de integrar datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos, y de esbozar modelos mecanísticos preliminares que contribuyan a explicar la patogénesis y a identificar potenciales dianas terapéuticas.

Somos plenamente conscientes de que la investigación en enfermedades poco frecuentes exige enfoques metodológicos rigurosos, multidisciplinarios e innovadores. Los desafíos planteados por el revisor son, sin duda, centrales en este campo. Desde nuestro modesto aporte, nos comprometemos a seguir promoviendo estrategias de difusión que contribuyan a visibilizar estas problemáticas, así como a continuar con el estudio clínico y molecular de los pacientes, con el objetivo de avanzar progresivamente en la caracterización integral de las EPF.

### Conclusiones

La Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983 marcó un punto de inflexión en el desarrollo de tratamientos para enfermedades raras, impulsando incentivos económicos y regulatorios que han favorecido la aprobación de cientos de fármacos. A pesar de dichos avances, los costos elevados de estos tratamientos siguen siendo un desafío, reflejado

en el crecimiento exponencial del mercado de medicamentos huérfanos.

El diagnóstico de enfermedades raras continúa siendo una barrera clave, pero el avance en tecnologías genómicas ofrece nuevas oportunidades para la detección temprana y la personalización de tratamientos. La ciencia traslacional desempeña un papel fundamental en la optimización del desarrollo de terapias, mediante estrategias innovadoras en ensayos clínicos y el uso de biomarcadores.

El éxito de esta legislación ha inspirado iniciativas similares en el ámbito internacional, destacando la necesidad de seguir promoviendo políticas que faciliten el acceso equitativo a diagnósticos y tratamientos efectivos para pacientes con enfermedades raras.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Financiamiento:** los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: 20/02/2025

Aceptado: 16/05/2025

### Referencias

1. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al; Second Workshop on Orphan Drugs participants. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 2018;392(10149):791-4.
2. Orphan Drug Act. P.L. 97-414 (Jan 4, 1983).
3. Asbury CH. The Orphan Drug Act. The first 7 years. *JAMA* 1991;265(7):893-7.
4. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. *JAMA* 2020;323(2):164-76. doi: 10.1001/jama.2019.20288. Erratum in: *JAMA* 2020;323(6):573.
5. Crespi CA, Szarazgat D. Con los Oídos de la Prudencia. Enfermedades Poco frecuentes: Estrategias de articulación del Sistema de Salud e Impacto sociosanitario en el hallazgo del diagnóstico. Buenos Aires: Acercándonos Ediciones; 2022. ISBN: 978-987.8925-27-1.
6. Patel S, Miller Needleman KI. FDA's Office of Orphan Products Development: providing

- incentives to promote the development of products for rare diseases. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2019;46(5):387-93.
7. Orphan Drug Act. 21 USC § 360aa. 1983.
  8. Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS One* 2015;10(10):e0140002.
  9. Fermaglich LJ, Miller KL. A comprehensive study of the rare diseases and conditions targeted by orphan drug designations and approvals over the forty years of the Orphan Drug Act. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):163.
  10. Divino V, DeKoven M, Kleinrock M, Wade RL, Kaura S. Orphan Drug Expenditures In The United States: A Historical And Prospective Analysis, 2007-18. *Health Aff (Millwood)* 2016;35(9):1588-94.
  11. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A* 2019;179(6):885-92.
  12. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:62.
  13. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: The need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Dis* 2013;1:1-15.
  14. Global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.
  15. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988;42(5):677-93.
  16. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 2013;369(16):1502-11.
  17. Pariser AR, Gahl WA. Important role of translational science in rare disease innovation, discovery, and drug development. *J Gen Intern Med* 2014;29 (Suppl 3):S804-7.



## ACTUALIZACIONES / Review

# ENFERMEDADES POCO FRECUENTES: DESAFÍOS EN SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

María L. Brance<sup>1</sup>, César A. Crespi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CONICET. Argentina.

<sup>2</sup> Centro de Referencia en Enfermedades Raras y de Dificultoso Diagnóstico (CERyD). Argentina

### Resumen

Las enfermedades raras o EPF (enfermedades poco frecuentes) son condiciones que afectan a un pequeño porcentaje de la población mundial (aproximadamente el 6-8%), pero representan un desafío significativo para la salud pública. Se estima que existen entre 6000 y 8000 enfermedades raras, aunque el número varía debido a definiciones inconsistentes y diferencias en las tecnologías diagnósticas entre países. En algunos lugares, como Estados Unidos, se considera rara una enfermedad que afecta a menos de 200.000 personas, mientras que en Europa y Japón las definiciones varían. En la Argentina, las enfermedades poco frecuentes afectan a 1 en 2000 personas o menos, y la Ley Nacional 26689 de 2011 asegura derechos para el diagnóstico, tratamiento y atención integral de los pacientes. Esta falta de consenso dificulta tanto el diagnóstico como el tratamiento.

A pesar de los avances en la investigación y la creación de medicamentos huérfanos, muchos trastornos aún carecen de tratamientos aprobados. Se estima que alrededor del 80% de las enfermedades raras tienen una causa genética, aunque este dato no ha sido confirmado mediante un análisis exhaustivo. Además, ciertas enfermedades son más prevalentes en regiones específicas debido a mutaciones genéticas particulares. El número de enfermedades raras sigue siendo incierto, y aunque se citan entre 6000 y 8000, existen bases de datos que incluyen más de 21.000 enfermedades, lo que sugiere que la cifra podría ser considerablemente mayor. Esto resalta la necesidad de una mayor armonización en la definición y la investigación sobre estas condiciones.

**Palabras clave:** enfermedades poco frecuentes, definición, genética, leyes, diagnóstico.

\*E-mail: [lorenabrance@gmail.com](mailto:lorenabrance@gmail.com)

## **RARE DISEASES: CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT**

### **Abstract**

Rare diseases or EPF (Rare Conditions) are conditions that affect a small percentage of the population but represent a significant public health challenge, impacting approximately 6-8% of the global population. It is estimated that there are between 6,000 and 8,000 rare diseases, though the number varies due to inconsistent definitions and differences in diagnostic technologies across countries. In some places, such as the United States, a disease is considered rare if it affects fewer than 200,000 people, while in Europe and Japan, the definitions differ. In Argentina, rare diseases affect 1 or less in 2,000 people, and the National Law 26.689 of 2011 ensures rights for diagnosis, treatment, and comprehensive

care for patients. This lack of consensus complicates both diagnosis and treatment. Despite advances in research and the creation of orphan drugs, many disorders still lack approved treatments. It is estimated that around 80% of rare diseases have a genetic cause, although this data has not been confirmed through thorough analysis. Additionally, certain diseases are more prevalent in specific regions due to particular genetic mutations. The exact number of rare diseases remains uncertain, and although the range is cited as 6,000 to 8,000, databases list more than 21,000 diseases, suggesting the number could be significantly higher. This highlights the need for greater harmonization in the definition and research of these conditions.

**Keywords:** rare diseases, definition, genetics, laws, diagnosis.

### **Introducción**

Las enfermedades poco frecuentes (EPF), también denominadas enfermedades raras, son aquellas que afectan a un pequeño porcentaje de la población. Según la Unión Europea, se consideran raras aquellas que tienen una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes, mientras que en Estados Unidos el umbral es de menos de 200.000 personas afectadas en el país.<sup>1,2</sup> Estas condiciones son generalmente crónicas, y progresivas en muchos casos. Aproximadamente el 80% de las EPF tienen un origen genético, mientras que el resto incluye enfermedades autoinmunes, infecciosas y formas raras de cáncer.<sup>3</sup>

Actualmente, existen aproximadamente 7000 enfermedades raras identificadas, que en conjunto afectan al 10% de la población. Sin embargo, menos del 6% de todas las enfermedades raras cuentan con una opción de tratamiento aprobada, lo que pone de

manifiesto sus enormes necesidades no satisfechas en el desarrollo de medicamentos.<sup>4</sup> El proceso de reutilización de fármacos para nuevas indicaciones, en comparación con el desarrollo de medicamentos huérfanos novedosos, es un método eficaz en tiempo y costos que deriva en tasas de éxito más altas, lo que puede reducir drásticamente el riesgo asociado al desarrollo de medicamentos para enfermedades raras.<sup>5</sup> Aunque la reutilización de medicamentos no es un concepto nuevo, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias para llevarla a cabo de manera sistemática y racional.

El objetivo de la presente revisión narrativa es describir los desafíos y avances en las EPF.

### **Epidemiología**

Aunque cada EPF afecta a un número limitado de personas, colectivamente representan un problema de salud pública significativo. Se estima que existen entre 6000 y 8000



enfermedades raras diferentes, que afectan aproximadamente al 6-8% de la población mundial. En países con datos consolidados, como Estados Unidos y la Unión Europea, se estima que entre 25 y 30 millones de personas conviven con una EPF. Estas condiciones generan una carga sanitaria considerable debido a diagnósticos tardíos, tratamientos insuficientes o inexistentes y altos costos médicos.<sup>6</sup>

Entidades reguladoras, científicos, clínicos y grupos de defensa/ayuda de pacientes con enfermedades poco frecuentes suelen citar aproximadamente 7000 como el número de enfermedades poco frecuentes. ¿Por qué las estimaciones de su número varían tanto? Una razón es la falta mencionada anteriormente de consistencia en la definición de estas entidades y su incidencia en diferentes países o grupos demográficos. Otra razón son las diferencias tecnológicas en los diferentes países que permiten llegar a su diagnóstico e imperfecciones en las terminologías actuales.<sup>7</sup> Algunas terminologías no incluyen trastornos cromosómicos, u otras variaciones estructurales, mientras que otras no incluyen enfermedades raras con causas ambientales, como la exposición a toxinas.<sup>8</sup>

Recientemente, un gran número de recursos terminológicos se han unido para armonizar las definiciones de enfermedades en la Ontología de Enfermedades Monarch. Aunque este proceso de consenso aún está en curso, actualmente Haendel y cols. estiman que el número de enfermedades poco frecuentes es superior a 10.000.<sup>9</sup> En ausencia de una definición globalmente aceptada para las enfermedades poco frecuentes, un enfoque pragmático inicial es contar los términos más específicos (es decir, “términos hoja”) en las jerarquías de enfermedades, excluyendo los términos de nivel superior. Cuando tal información de las principales fuentes de conocimiento sobre enfermedades poco frecuentes –incluyendo Orphanet, OMIM, GARD, DOID y el Tesoro NCI– se combina de manera algorítmica, se puede identificar un total de 10.393 “términos

hoja” de enfermedades poco frecuentes. La mayoría, 6370 enfermedades poco frecuentes, están presentes en tres o más recursos, mientras que 4023 son únicas de una fuente.<sup>10</sup> Este análisis preliminar sugiere que podría haber un número sustancialmente mayor de lo que típicamente se asume en la actualidad, con obvias implicaciones para los diagnósticos, el descubrimiento de medicamentos y el tratamiento.<sup>11</sup> Sin embargo, debe enfatizarse que se necesita un análisis mucho más riguroso para establecer si esta es realmente una estimación más precisa.

La mayoría de las enfermedades raras aún carecen de tratamientos aprobados a pesar de los grandes avances en la investigación que proporcionan las herramientas para comprender su base molecular, así como de la legislación que proporciona incentivos regulatorios y económicos para catalizar el desarrollo de terapias específicas. Abordar esta brecha traslacional es un desafío multifacético, para el cual un aspecto clave es la selección de la modalidad terapéutica óptima para traducir los avances en el conocimiento de las enfermedades raras en medicamentos potenciales, conocidos como medicamentos huérfanos.<sup>7</sup>

Las enfermedades raras se definen de manera diferente según la jurisdicción específica responsable de su definición. En los Estados Unidos, fueron definidas legalmente por las “Enmiendas de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades de 1984” (una enmienda a la Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983) como cualquier condición que afecte a menos de 200.000 personas en ese país.<sup>12</sup>

En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos especifica una prevalencia de menos de 5 en 10.000 personas (equivalente a menos de 1 en 2000), mientras que, en Japón, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar define las enfermedades raras como cualquier condición que afecte a menos de 50.000 individuos en el país (equivalente a menos de 1 en 2500 personas).<sup>10</sup> Así, una enfermedad

que afecta a 1 de cada 1800 personas podría considerarse rara en los Estados Unidos, pero no en la Unión Europea ni en Japón.

Ciertas enfermedades son más prevalentes en regiones específicas debido a mutaciones fundadoras y, por lo tanto, podrían ser consideradas raras formalmente en la mayoría de los países, pero no en otros. No existe un consenso sobre una definición internacional de enfermedad rara; de hecho, una revisión sistemática identificó 296 definiciones de 1109 organizaciones en 32 jurisdicciones internacionales.<sup>10</sup> Esta revisión encontró un promedio global de 40 casos/100.000 personas, lo que equivale a una prevalencia promedio de 1 en 2500 personas.

El número exacto de enfermedades raras también carece de una estandarización consensuada, con cifras frecuentemente citadas que varían de 5000 a 8000 enfermedades raras. El sitio web Global Genes mantiene una lista de enfermedades raras (<https://globalgenes.org>). Un catálogo de trastornos hereditarios, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), incluye una lista de 6510 fenotipos cuyo origen molecular es conocido, además de 1386 fenotipos, cuyo origen molecular es desconocido o sospechado, y 1629 fenotipos con base mendeliana sospechada, lo que da un total de 9525 fenotipos (<https://www.omim.org/statistics/entry>, consultado el 31 de enero de 2025). Sin embargo, todos los fenotipos incluidos en OMIM tienen una base hereditaria confirmada o sospechada, lo cual no es cierto para todos los trastornos raros, y, por otro lado, no todos los fenotipos incluidos allí representan enfermedades raras. De hecho, aproximadamente dos tercios de las entradas fenotípicas no resueltas en OMIM representan enfermedades raras, mientras que solo el 8% son condiciones bien establecidas.<sup>12</sup>

El sitio web Orphadata, que extrae conjuntos de datos de Orphanet, incluye una lista de 21.884 enfermedades raras ([http://www.orphadata.org/data/xml/en\\_product1.xml](http://www.orphadata.org/data/xml/en_product1.xml), consultado el 31 de enero de 2025) y representa

quizá la lista curada más completa de enfermedades raras.

Es ampliamente citado que el 80% de todas las enfermedades raras tiene una etiología genética. Sin embargo, nunca se cita un análisis formal que respalde esta estimación. En Orphadata, al revisarse las asociaciones gen-enfermedad, cada gen en dicha lista se asocia con un promedio de 1,9 enfermedades, pero este no es un número estático, ya que se describen regularmente nuevas asociaciones gen-enfermedad. De hecho, hay aproximadamente 300 nuevos fenotipos mendelianos añadidos a OMIM cada año, la gran mayoría de los cuales representa nuevas asociaciones gen-enfermedad.<sup>12,13</sup>

### **Comparación de las definiciones y características de las EPF en USA, Europa, Japón y América Latina**

*Definición de Enfermedades Poco Frecuentes.* Como ya fue descrito, la definición de enfermedades poco frecuentes varía según la región, influenciada por factores epidemiológicos, económicos y sociales. A continuación, se presenta una comparación de las definiciones y otros puntos de Estados Unidos, Europa, Japón y América Latina:

Estados Unidos: según la Ley de Medicamentos Huérfanos de 1983, se considera una enfermedad rara aquella que afecta a menos de 200.000 personas en el país, lo que equivale a aproximadamente 1 de cada 1630 personas.<sup>14</sup>

Esta definición abarca una amplia gama de enfermedades, desde aquellas con una prevalencia muy baja hasta algunas más comunes en grupos específicos.

Europa: la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) establece que una enfermedad rara es aquella que afecta a menos de 5 personas por cada 10.000 (equivalente a menos de 1 en 2000 personas) en la población general. Esta definición se aplica en toda la Unión Europea, lo que facilita la regulación y comercialización de tratamientos para estas condiciones.<sup>15</sup>



Japón: en Japón, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar define una enfermedad rara como aquella que afecta a menos de 50.000 personas en el país (aproximadamente 1 en 2500 personas). Esta definición permite un enfoque más específico, adaptado a la población japonesa, que tiene características genéticas particulares y prevalencia diferenciada de ciertas enfermedades raras.<sup>16</sup>

América Latina: en la Argentina, las EPF se definen como aquellas que afectan a menos de 1 en 2000 personas. Este criterio está respaldado por la Ley Nacional 26689, ya mencionada, que establece la obligación de garantizar el acceso a la atención integral y el tratamiento adecuado para los pacientes con EPF (Ley Nacional 26689, 2011).

En otros países de América Latina, como Brasil, México y Colombia, las definiciones tienden a ser similares, pero la disponibilidad de tratamientos y la infraestructura para su diagnóstico varían considerablemente entre países.

*Mortalidad en Enfermedades Poco Frecuentes.* Esta varía considerablemente y es mayor en países con menor infraestructura de salud, como en algunas regiones de América Latina, en comparación con países con un acceso más amplio a tratamientos y diagnósticos.

En Estados Unidos y Europa: la mortalidad por enfermedades raras en estos países ha disminuido con la implementación de políticas públicas que promueven la investigación y el acceso a tratamientos innovadores. Sin embargo, muchas enfermedades raras continúan siendo letales debido a la falta de diagnóstico temprano y la ausencia de terapias específicas.

La mortalidad en Japón está influenciada por el acceso a tratamientos innovadores y la alta calidad de los cuidados médicos. En general, la mortalidad ha disminuido en enfermedades raras debido a la precisión diagnóstica y la disponibilidad de terapias especializadas, aunque en algunas condiciones genéticas,

no ha habido avances en tratamientos y, por ende, no hay diferencias en mortalidad.

Por otro lado, en países de América Latina, la mortalidad por enfermedades raras sigue siendo un desafío importante debido a la falta de infraestructura para el diagnóstico temprano y la limitada disponibilidad de tratamientos. La mortalidad es más alta en enfermedades raras genéticas y metabólicas que no se detectan a tiempo.

*Estudios genéticos y diagnóstico.* El acceso a los estudios genéticos y otros métodos diagnósticos se ve influenciado directamente de acuerdo con el desarrollo tecnológico de los diferentes países y el acceso de la población a ellos. En países con una mayor inversión en investigación y tecnología, como Estados Unidos y los de Europa, los estudios genéticos avanzan rápidamente, mientras en América Latina, aunque existen avances, la disponibilidad de tecnología y expertos es más limitada.

Estados Unidos y Europa: los avances en estudios genéticos han permitido un mayor número de diagnósticos para enfermedades raras. Secuenciación del exoma completo y tecnologías de lectura larga han facilitado el diagnóstico temprano y la identificación de variantes genéticas. La medicina de precisión desempeña un papel central en el tratamiento de las EPF en estos países.

Japón: Japón es un líder en la investigación genética relacionada con las enfermedades raras, y la integración de la medicina personalizada está avanzando rápidamente. Los estudios genéticos están muy enfocados en mutaciones genéticas específicas comunes en la población japonesa, lo que mejora el diagnóstico en este contexto.

América Latina: los estudios genéticos en América Latina están en proceso de expansión, pero aún existen limitaciones en infraestructura y acceso a tecnología avanzada. Sin embargo, la implementación de programas nacionales de diagnóstico genético, como en la Argentina con el Registro Nacional de

Enfermedades Poco Frecuentes (RENEPOF), ha sido un paso importante en la mejora del diagnóstico (Ministerio de Salud de la Nación, 2021).

*Edades en Enfermedades Poco Frecuentes.* Las enfermedades raras pueden afectar a personas de todas las edades, pero un gran número de ellas se manifiesta desde la infancia, como las enfermedades metabólicas hereditarias o las distrofias musculares. En algunos casos, como en ciertos tipos de cáncer raro, la incidencia puede aumentar en la edad adulta.

*Calidad de vida.* La calidad de vida de los pacientes con enfermedades poco frecuentes depende en gran medida del acceso al diagnóstico temprano, la disponibilidad de tratamientos innovadores y el apoyo social y psicológico. Las políticas públicas en lugares como Estados Unidos y Europa contribuyen a un mejor acceso y seguimiento, mientras que, en América Latina, aunque los esfuerzos están en marcha, todavía existen barreras significativas.

En Estados Unidos y Europa, la medicina personalizada y los avances en las terapias génicas han mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes.

En Japón, la calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras se ha visto favorecida por el sistema de salud avanzado y las políticas públicas de salud que garantizan acceso a medicamentos huérfanos y tratamientos específicos.

En América Latina, la calidad de vida se ve afectada por la falta de acceso a tratamientos y servicios médicos especializados. Sin embargo, diversas organizaciones de pacientes y el sistema de salud pública están trabajando para mejorar la atención integral, lo que ha contribuido a mejorar la calidad de vida en algunos países como la Argentina.

*Mortalidad:* la mortalidad es mayor en países con menor infraestructura de salud, como en algunas regiones de América Latina, en comparación con países con un acceso más amplio a tratamientos y diagnósticos.

La tabla 1 ofrece una visión general de cómo las enfermedades raras se manejan y perciben en distintas partes del mundo, con una clara diferencia en los recursos y las políticas de salud disponibles en cada región. Los aspectos analizados en ella son de carácter general e informativo, ya que –como se podrá observar– no abarcan a toda la población mundial. Otros países, con el correr de los años, han realizado sus propios registros, como es el ejemplo de China, India, Australia, entre otros.<sup>17,18</sup>

### **Leyes y políticas de los gobiernos**

El manejo de las EPF depende en gran medida de la implementación de políticas gubernamentales y marcos regulatorios específicos. Algunas legislaciones clave incluyen:

*Ley de Medicamentos Huérfanos (Orphan Drug Act, 1983, EE. UU.):* proporciona incentivos fiscales, exclusividad de mercado y apoyo en investigación para fomentar el desarrollo de tratamientos para EPF.<sup>19,20</sup>

*Regulación Europea de Medicamentos Huérfanos (1999):* similar a la ley estadounidense, ofrece beneficios para el desarrollo de terapias en la Unión Europea.<sup>2</sup>

*Estrategias nacionales:* muchos países han implementado planes específicos, como el “Plan Nacional de Enfermedades Raras” en España y programas similares en Francia y Brasil, que buscan mejorar el diagnóstico, acceso a tratamientos y apoyo a la investigación.

### **Enfermedades poco frecuentes en la Argentina**

En la Argentina, las enfermedades poco frecuentes (EPF) son aquellas que afectan a un número reducido de personas en la población, estableciéndose su prevalencia en 1 en 2000 personas o menos. Este criterio está determinado por la Ley Nacional 26689, sancionada el 29 de junio del año 2011, que tiene como objetivo proporcionar un marco normativo para la atención integral y la



**Tabla 1.** Comparación de las EPF en Estados Unidos, Europa, Japón y América Latina

Aspecto	Estados Unidos	Europa	Japón	América Latina
<b>Definición de EPF</b>	Menos de 200.000 personas (1 de cada 1630) según la Ley de Medicamentos Huérfanos (1983)	Menos de 5 por cada 10.000 (1 en 2000)	Menos de 50.000 personas (1 en 2500)	Menos de 1 en 2000 personas (Ley 26689, Argentina)
<b>Mortalidad</b>	Alta en algunas enfermedades raras sin tratamiento, pero ha disminuido con avances en diagnóstico y terapias innovadoras	Alta en enfermedades raras como neurodegenerativas, pero el tratamiento mejora la esperanza de vida	Mortalidad reducida por avances en diagnóstico y tratamiento, especialmente en enfermedades genéticas	Alta en algunas enfermedades raras debido a limitaciones en diagnóstico y tratamiento; mortalidad más alta en áreas rurales
<b>Estudios genéticos</b>	Avances en secuenciación del exoma completo y medicina personalizada	Tecnologías avanzadas como lectura larga de ADN y medicina de precisión	Foco en mutaciones genéticas específicas de la población japonesa, avances en medicina personalizada	En expansión, pero con limitaciones en infraestructura y acceso a tecnología avanzada en muchos países
<b>Edad</b>	Afecta a todas las edades, con un alto porcentaje diagnosticado en la infancia	Afecta principalmente a niños y jóvenes adultos, especialmente en enfermedades metabólicas y musculares	Predominantemente en niños y adultos jóvenes, especialmente enfermedades genéticas	Afecta principalmente a niños y jóvenes adultos, con diagnóstico tardío en muchos casos
<b>Calidad de Vida</b>	Mejora con diagnóstico temprano, medicina personalizada, y acceso a tratamientos innovadores	Acceso a tratamientos especializados mejora la calidad de vida, aunque la falta de diagnóstico temprano afecta	Sistema de salud avanzado, mejora la calidad de vida con acceso a medicamentos huérfanos y diagnóstico temprano	Calidad de vida variable según el acceso a servicios de salud; la falta de recursos y especialistas limita el tratamiento adecuado

promoción de la salud de los pacientes afectados por estas patologías. La ley no solo reconoce la especificidad de las EPF, sino también establece una serie de derechos para los pacientes, como el acceso a la atención médica adecuada, el diagnóstico temprano y el tratamiento específico, con el fin de mejorar su calidad de vida y reducir las barreras de acceso a los servicios de salud (Ley Nacional 26689, 2011. <https://servicios.infoleg.gob.ar/>).

*Cobertura integral y Servicios de Salud.* De acuerdo con la Ley 26689, las obras sociales y las empresas de medicina prepaga están obligadas a brindar cobertura asistencial integral a las personas con enfermedades poco frecuentes. Esta cobertura incluye la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y la recuperación, asegurando que los pacientes reciban la atención necesaria independientemente de su condición. Esto constituye un avance significativo en el acceso a servicios médicos

especializados ya que, en muchos casos, las enfermedades poco frecuentes requieren tratamientos altamente especializados y costosos (<https://www.argentina.gob.ar/>).

Además, la legislación incluye la obligación de promover investigación científica para el tratamiento de estas patologías, un paso importante en la lucha contra las EPF.

*Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes.* En el marco de la Ley 26689 se creó el Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes bajo la órbita del Ministerio de Salud de Argentina (<https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/definicion>).

Este programa tiene como principal objetivo la difusión de conocimientos sobre prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de las EPF, así como la capacitación de recursos humanos dentro del sistema público de salud. La capacitación y sensibilización de los profesionales de la salud es fundamental, dado que muchas veces los médicos no están suficientemente formados en el diagnóstico temprano de enfermedades raras, lo que puede retrasar el acceso al tratamiento adecuado y empeorar el pronóstico de los pacientes (Ministerio de Salud de la Nación, 2016) (<https://www.argentina.gob.ar/>).

*Registro Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (RENEPOF).* Para organizar la información y mejorar la atención se implementó el Registro Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (RENEPOF), que forma parte del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA). Este registro permite a los profesionales de salud en todos los niveles de atención registrar a pacientes con enfermedades poco frecuentes, garantizando la confidencialidad de los datos personales. Además, este sistema permite monitorear la prevalencia de estas enfermedades en el país, lo que facilita la planificación de políticas sanitarias y la asignación de recursos para su tratamiento (Ministerio de Salud de la Nación,

2021). La creación del RENEPOF también facilita la investigación epidemiológica sobre estas patologías, dado que el registro proporciona datos sobre la distribución de enfermedades raras en diferentes regiones del país. Este registro se encuentra en la fase inicial (<https://sis.ms.gov.ar/sisa/#sis>).

*Programas provinciales y Atención localizada.* nivelen el ámbito provincial, algunas jurisdicciones han desarrollado programas específicos para abordar las EPF y mejorar su detección y tratamiento. Por ejemplo, la provincia de Santa Fe implementó el Programa Provincial de Atención a Personas con Enfermedades Poco Frecuentes, que tiene como objetivo mejorar el acceso a servicios médicos especializados y garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes con enfermedades raras en el territorio (<https://www.santafe.gov.ar/>). Esta iniciativa local se complementa con otras estrategias provinciales, como la integración de la atención sanitaria con redes de apoyo a las personas afectadas por EPF.<sup>21</sup>

*Organizaciones civiles.* Las organizaciones de la sociedad civil, como la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF), desempeñan un papel crucial en la defensa de los derechos de los pacientes con enfermedades raras. FADEPOF trabaja activamente para promover políticas públicas que beneficien a las personas que padecen estas patologías, y proporciona información sobre los derechos de los pacientes, así como los mecanismos legales para exigir su cumplimiento. La Federación también organiza actividades de sensibilización, apoyo psicológico y asesoramiento legal, ofreciendo un punto de encuentro entre los afectados, sus familias y los profesionales de la salud. Según FADEPOF, en la Argentina, alrededor de 3,6 millones de personas viven con alguna enfermedad poco frecuente, lo que representa una parte significativa de la población, aunque individualmente cada patología afecta a un



número reducido de personas. La organización recalca que la conciencia social sobre estas enfermedades es aún limitada, por lo que la educación sobre las EPF es fundamental para mejorar la inclusión social y la calidad de vida de los pacientes (<https://fadepof.org.ar/>).

Los aportes de las organizaciones científicas y de las asociaciones de pacientes y familiares afectados por enfermedades poco frecuentes (EPF) son fundamentales para el abordaje integral e interdisciplinario de la problemática, ya que contribuyen significativamente a la mejora de la educación médica continua.<sup>22</sup>

### Conclusión

Las enfermedades poco frecuentes presentan desafíos mundiales en términos de diagnóstico, tratamiento y calidad de vida. Aunque la definición de estas enfermedades varía, los esfuerzos internacionales para mejorar la atención y la investigación en este campo han permitido avances significativos, especialmente en países como Estados Unidos, Europa y Japón. En América Latina, a pesar de las dificultades, se están implementando políticas públicas y programas para mejorar el acceso a los servicios de salud y la calidad de vida de los pacientes afectados.

En resumen, la Argentina ha desarrollado

un marco legal y programas específicos para abordar las enfermedades poco frecuentes. La Ley Nacional 26689 proporciona una base legal para garantizar el acceso a la atención integral de los pacientes con enfermedades raras, mientras que el Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes y el Registro Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes (RENEPOF) permiten un seguimiento y manejo adecuado de estas patologías. Además, las iniciativas provinciales y las organizaciones de la sociedad civil desempeñan un papel esencial en mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Sin embargo, a pesar de los avances, aún existen desafíos relacionados con el diagnóstico temprano, la disponibilidad de tratamientos y la sensibilización de la sociedad.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Financiamiento:** los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo

Recibido: 20/02/2025

Aceptado: 25/06/2025

### Referencias

1. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017;1031:561-87.
2. <https://www.eurordis.org>
3. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases (Orphanet Report Series No. Number 2). [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf)
4. Kernohan KD, Boycott KM. The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nat Rev Genet* 2024;25(6):401-15.
5. Roessler HI, Knoers NVAM, van Haelst MM, van Haaften G. Drug Repurposing for Rare Diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2021;42(4):255-67.
6. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry

- S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):63.
7. Oprea TI, Bologa CG, Brunak S, et al. Unexplored therapeutic opportunities in the human genome. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(5):317-32. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(5):377.
  8. Haendel MA, Chute CG & Robinson PN. Classification, ontology, and precision medicine. *N. Engl. J. Med* 379:1452-1462 (2018).
  9. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(2):77-8.
  10. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 2020;28(2):165-73.
  11. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(2):93-111. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(4):291.
  12. Hartley T, Balci TB, Rojas SK, et al. The unsolved rare genetic disease atlas? An analysis of the unexplained phenotypic descriptions in OMIM®. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018;178(4):458-63.
  13. Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. *Am J Hum Genet* 2015;97(2):199-215.
  14. Herder M. What Is the Purpose of the Orphan Drug Act? *PLoS Med* 2017;14(1):e1002191.
  15. Moliner AM. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:457-73.
  16. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health* 2015;18(6):906-14.
  17. He J, Kang Q, Hu J, Song P, Jin C. China has officially released its first national list of rare diseases. *Intractable Rare Dis Res* 2018;7(2):145-7.
  18. Ruseckaite R, Mudunna C, Caruso M, et al. Current state of rare disease registries and databases in Australia: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):216.
  19. Tumiene B, Peters H, Melegh B, et al. Rare disease education in Europe and beyond: time to act. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):441.
  20. <https://www.fda.gov>
  21. Orphan Drug Act. P.L. 97-414 (Jan 4, 1983).
  22. Crespi CA, Szarazgat D. Con los Oídos de la Prudencia. Enfermedades Poco frecuentes: Estrategias de articulación del Sistema de Salud e Impacto socio sanitario en el hallazgo del diagnóstico. Acercándonos Ediciones. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ISBN: 978-987.8925-27-1. 2022.



ACTUALIZACIONES / *Review*

## RECORRIDO Y EVOLUCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS CITOGÉNOMICAS EN LAS ENFERMEDADES POCO FRECUENTES De dónde venimos, dónde estamos y hacia dónde vamos

Lucía I. Vago\* 

Hospital de Niños Zona Norte Roberto Carra. Argentina

### Resumen

Las enfermedades poco frecuentes (EPF) son colectivamente comunes en la práctica diaria; la mayoría de ellas son de etiología genética e implican una alta carga de morbilidad tanto individual como poblacional.

El desarrollo tecnológico de la citogenómica, en el último siglo, pero especialmente en las últimas tres décadas revolucionó el abordaje, diagnóstico y manejo de esas patologías. Este artículo revisa los principales hitos al respecto, desde la teoría cromosómica de la herencia hasta el fascinante mapa del genoma humano telómero a telómero.

**Palabras clave:** enfermedades poco frecuentes, citogenética, biología molecular genómica.

### JOURNEY AND EVOLUTION OF CYTOGENOMICS TECHNOLOGIES IN RARE DISEASES

*Where we come from, where we are and where we are going*

### Abstract

*Rare diseases (RD) are collectively common in daily practice, with most of them having a genetic etiology and posing a high burden of morbidity both at the individual and population levels.*

*The technological development of cytogenomics over the past century, and especially in the last three decades, has revolutionized the approach, diagnosis, and management of these conditions. This article reviews the key milestones in this field, from the chromosomal theory of inheritance to the fascinating telomere-to-telomere map of the human genome.*

**Keywords:** rare diseases, cytogenetics, molecular biology, genomic.

---

\*E-mail: [luciavago@gmail.com](mailto:luciavago@gmail.com)

## Introducción

Alrededor de 300 millones de personas en el mundo, 1 de cada 4 familias, viven con una enfermedad poco frecuente (EPF). El 80% de estas enfermedades responde a causas genéticas. Son enfermedades crónicas, complejas, progresivas, discapacitantes, y la mayoría de ellas son potencialmente mortales.<sup>1</sup>

Se estima que una de cada quince personas en todo el mundo se ve afectada por una EPF.<sup>2</sup> Las EPF son comunes en la práctica clínica; sin embargo, el diagnóstico y tratamiento oportunos de estas enfermedades sigue siendo un desafío.

Aunque las EPF han afectado la salud humana a lo largo de la historia, el reconocimiento de este grupo de enfermedades, incluida la terminología, no surgió hasta este milenio.<sup>3</sup>

Entender y saber cómo estudiar el genoma humano es crucial a la hora de poder dar respuesta a este grupo mayoritario de EPF cuya etiología es genética. Cuando se observa retrospectivamente cuán reciente es la inacabada comprensión de la arquitectura genómica del ser humano por la comunidad científica, se puede dimensionar que este colectivo de pacientes ha sido involuntariamente discriminado y excluido de su reconocimiento y también del acceso a los cuidados médicos adecuados.

Tanto los equipos médicos como la comunidad científica en general por mucho tiempo careció de las herramientas para entender la etiología, las comorbilidades y guías de cuidados. Lógicamente, el desconocer dónde se origina el problema inhabilitó e inhabilita el desarrollo de terapias dirigidas.

Este artículo es una invitación a comprender la magnífica expedición que realizaron los investigadores en los albores del siglo XX y XXI y principalmente la revolución de la genómica en los últimos 20 años con sus implicaciones en la salud humana.

## De dónde venimos: el surgimiento de la citogenética

Los primeros diagnósticos de las

enfermedades raras comenzaron a principios del siglo XX y se basaron en parámetros bioquímicos.<sup>4</sup>

Si bien en 1882 Walther Flemming descubre material contenido en el núcleo capaz de teñirse fuertemente e ilustra los cromosomas humanos usando tintes de anilina, es recién en 1915 cuando Walter Sutton y Theodor Boveri publican de forma independiente *la Teoría cromosómica de la herencia*: los factores responsables de la herencia (genes) se encuentran en los cromosomas dentro del núcleo de cada célula y el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis puede explicar las leyes de la herencia descritas por Mendel.<sup>5,6</sup>

El término genoma fue creado en 1920 por Hans Winkler, un profesor de botánica de la Universidad de Hamburgo. Hoy sabemos que un genoma es una colección completa de ácido desoxirribonucleico (ADN) de un organismo, o sea un compuesto químico que contiene las instrucciones genéticas necesarias para desarrollar y dirigir las actividades de todo organismo.<sup>7</sup> Sabemos además que cada fibra de ADN se enrolla en metafase formando cromosomas (23 pares) y que estas instrucciones están en código: una secuencia de letras (los nucleótidos o bases nitrogenadas: adenina [A], timina [T], guanina [G] y citosina [C]).

Este conocimiento actual es el resultado de enormes investigaciones y aportes progresivos de la comunidad científica. En 1956, Joe Hin Tjio y Albert Levan establecen el número de 46 cromosomas del cariotipo humano,<sup>8</sup> y, finalmente, los métodos citogenéticos se desarrollaron en la década de 1960.

El primer descubrimiento de una aberración cromosómica humana fue realizado por Marthe Gautier y cols. de París, en mayo de 1958. Encontraron un cromosoma extra pequeño en cultivos de fibroblastos de varios niños con síndrome de Down. Esto fue anunciado en 1958 y reportado en enero de 1959.<sup>9</sup>

La mayoría de las enfermedades cromosómicas, incluido el síndrome de Down o trisomía



21 (que no es una EPF), se descubren a partir de entonces.

La introducción de las bandas cromosómicas en 1969-70 ha sido una de las innovaciones más importantes en citogenética. El descubrimiento fue realizado por primera vez por el grupo de Caspersson y Zech con quinacrina, que se intercalaba en el ADN produciendo bandas Q oscuras y claras visibles mediante microscopía de fluorescencia a lo largo de cada cromosoma.<sup>10</sup> Lore Zech descubrió al año siguiente que todos los cromosomas humanos podían identificarse entre sí mediante bandas Q.<sup>11,12</sup>

Los métodos de bandas han contribuido a la precisión del mapeo cromosómico en la patología cromosómica estructural y en la citogenética del cáncer; un ejemplo de ello es el descubrimiento de Zech y Rowley del cromosoma Filadelfia: una translocación desequilibrada 9;22.<sup>13</sup> Actualmente se sabe que muchos cánceres surgen en células madre que han sufrido reordenamientos cromosómicos masivos debido a un único evento de cromotripsis, y las bandas son esenciales para su análisis.<sup>14</sup>

Las técnicas de citogenética convencional han sido, durante más de 40 años, el método de elección de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales de más de 5 Mb-10 Mb en pacientes con leucemias, retraso del desarrollo, o mental, discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples.<sup>15</sup> Desgraciadamente, estas técnicas son manuales, absolutamente dependientes de la experiencia y habilidad de personal altamente calificado, y su resolución es muy variable.

Los estudios moleculares y la citogenética molecular surgieron recién en las últimas décadas del siglo XX. Pardue y Gall fueron los primeros en utilizar en 1972 la hibridación *in situ* para mapear secuencias de ADN en cromosomas. En 1981, los genes de las globinas humanas, la insulina y las cadenas ligeras de inmunoglobulina kappa se asignaron a los brazos cortos de los cromosomas 16, 11 y 2, respectivamente.<sup>16,17</sup>

Debido a que el marcaje con radioisótopos requería mucho tiempo y era poco práctico, pronto fue reemplazado por el marcaje de fluorescencia y la microscopía UV. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) se convirtió en ese momento en el método estándar tanto para mostrar microdeleciones como para el mapeo de genes y, en este sentido, reemplazó a los clásicos métodos de ligamiento genético.<sup>18</sup> Gran número de síndromes de microdelección, como el síndrome de DiGeorge (22q-) o el síndrome de Williams (7q-), se describieron y diagnosticaron durante mucho tiempo con la tecnología de FISH.

### La explosión de la biología molecular

Desde el desarrollo de la secuenciación de Sanger en 1980 y la introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por Kary Mullis en 1986 (ambos premios Nobel de Bioquímica por estos desarrollos tecnológicos), el diagnóstico de la causa molecular de patologías genéticas siguió una curva ascendente en forma ininterrumpida.

La secuenciación de Sanger, desarrollada por el bioquímico inglés Frederick Sanger y su equipo, es el método más utilizado de secuenciación de ADN y se utilizó para secuenciar el primer genoma (un bacteriófago) en 1977 y por el Proyecto Genoma Humano.<sup>19,20</sup> La técnica se basa en agregar bases químicamente alteradas llamadas nucleótidos didesoxi junto con nucleótidos normales, generando la terminación aleatoria del ADN cuando se incorpora una base didesoxi. Esto da como resultado la producción de todos los fragmentos posibles de la secuencia objetivo. Los fragmentos se clasifican por su peso molecular. Cada base didesoxi está marcada con un tinte fluorescente que permite determinar la última base mediante un láser, produciendo una lectura ordenada de los nucleótidos presentes en la secuencia de ADN original.

En 1985, Kary Mullis desarrolló la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa, (PCR en sus siglas en inglés), una de las técnicas

centrales en biología molecular que permite la amplificación de una región específica de ADN usando nucleósidos trifosfatados y una polimerasa de ADN. La idea de multiplicar una hebra de ADN millones de veces la presentó en 1983, pero no convenció a sus colegas de la compañía CETUS. Mullis debió, entonces, demostrar por sí mismo la aplicabilidad de la técnica. La versión inicial, aunque eficaz, era poco eficiente, hasta el momento en que concibió la brillante ocurrencia de emplear polimerasas del ADN termoestables extraídas de microorganismos termofílicos (inicialmente la polimerasa llamada Taq, procedente de *Thermus aquaticus*).<sup>21</sup>

Esta literal “fotocopiadora del ADN” revolucionó la historia de la genómica y actualmente permite, a partir de muestras muy pequeñas de ADN, amplificar solo las regiones de interés y obtener resultados fiables. Un ejemplo de una de sus tantas aplicaciones es el área de la genética forense en la que los peritos logran suficiente cantidad de ADN a partir de ínfimas muestras recogidas en la escena del crimen con lo que se resuelven crímenes históricos, incluidos aquellos cometidos en el pasado distante.

En 2002, en la revista *Nucleic Acid Research*, Jan Schouten publica por primera vez la técnica de MLPA (*Multiplex Ligation dependent Probe Amplification*).<sup>22</sup> La amplificación de sondas tras ligación múltiple es un método de PCR múltiple utilizado para detectar números de copias anómalos en regiones conocidas del genoma que están asociadas con un trastorno genético específico. Es el método más fiable y económico para la detección de deleciones, duplicaciones y variaciones específicas en el número de copias (CNVs) conocidas. Es actualmente la técnica de elección en patologías con estos mecanismos involucrados como DMD (distrofia muscular de Duchenne) o DiGeorge, entre otros.

El MS-MLPA es una adaptación tecnológica del MLPA para la detección de cambios de metilación en el ADN asociados con trastornos

genéticos (la metilación es un fenómeno epigenético involucrado tanto en el silenciamiento de genes, hipermetilación, como en la activación de genes, hipometilación). Por ejemplo, el pseudohipoparatiroidismo IB se produce por una pérdida aislada de metilación en el exón A/B asociada con una deleción recurrente de 3 kb en el gen STX16 (20q13.32); ante la sospecha clínica de esta patología es de elección el MS-MLPA con el kit SALSA ME031® (MRC-Holland) que detecta tanto defectos de metilación como deleciones en STX16, así como deleciones que abarcan GNAS (causante de otros tipos de pseudohipoparatiroidismo).<sup>23</sup>

En el año 2004, la introducción de la tecnología de *arrays* cromosómicos (aCGH) permitió la expansión de un capítulo extensísimo de la genética médica como lo son tanto los síndromes de microdeleciones y microduplicaciones como los tumores originados por este tipo de rearrreglos. La tecnología de aCGH permite detectar cambios en el número de copias a través de todo el genoma con alta resolución y rapidez, y puede, además, ser implementada de forma automatizada en plataformas de alto rendimiento.<sup>24</sup>

El estudio cooperativo europeo sobre estandarización y aplicación de *microarrays* al diagnóstico de leucemias mieloides agudas que recoge el análisis de 3334 casos de leucemias y mielodisplasias en 11 laboratorios de 3 continentes confirma que un 91% de los diagnósticos de subtipos de leucemia (leucemias causadas por genes de fusión) son detectados mediante *microarrays* de expresión.<sup>25</sup>

El costo de un análisis de cariotipo convencional es muy inferior al de un *microarray*. Pasar de diagnosticar un 7% (cariotipo) a un 22% (aCGH) de los pacientes triplica el costo de la prueba. Sin embargo, el costo por resultado patológico o diagnóstico es prácticamente igual en el cariotipo convencional (931 euros) que en los aCGH (1979 euros). En pocas palabras, triplicar el número de diagnósticos (pasar de 7 a 22%) significa un incremento del 1% en el costo por diagnóstico.<sup>26</sup>



### La revolución de la genómica

El 26 de junio de 2000, el Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano anunció la producción de un borrador de la secuencia del genoma humano. Este anuncio se hizo oficial desde la casa Blanca de Estados Unidos con declaraciones del entonces presidente Bill Clinton y los investigadores Tony Blair, Francis Collins y Craig Venter. En abril de 2003, este consorcio anunció una versión esencial terminada de la secuencia del genoma humano con 400 vacíos y el 92 por ciento del genoma identificado con un índice de exactitud de menos de un error por cada 10.000 pares de bases. Sin embargo, mucho se ha recorrido desde ese anuncio que a menudo recordamos. Ese primer “mapa” borrador de nuestro genoma humano fue, sin embargo, prácticamente lo más parecido a un mapa en blanco, con muy pocas coordenadas; es decir, se daba a conocer al público la secuencia de nucleótidos pero aún era muy poco lo que se conocía acerca del significado de esa secuencia. Fueron años de investigación y esfuerzos colectivos permanentes los que hacen que este apasionante mapa cada vez logre una mayor definición y una mejor interpretación de su complejo funcionamiento.

La primera secuenciación masiva en paralelo (secuenciar muchos genes al mismo tiempo) que se realizó en el ámbito de la investigación en septiembre de 2001 costó 100 millones de euros; era una tecnología factible pero económicamente inaccesible desde el punto de vista sanitario. Desde septiembre de 2001 hasta principios de 2020 los costos de la secuenciación masiva paralela descendieron un 100.000%; no existe otra tecnología que haya sufrido esta disminución de costos. La realidad es que hoy los hospitales pueden ofrecer estas tecnologías no solo porque están disponibles sino simplemente porque es factible pagarlas. El surgimiento de métodos basados en la secuenciación del genoma ha revolucionado la medicina moderna otorgándole una herramienta notable

para abordar el diagnóstico de enfermedades poco frecuentes.<sup>27</sup>

En el año 2011 se introdujo en la clínica la secuenciación masiva en paralelo. La secuenciación masiva (NGS: *Next generation sequencing*) puede analizar simultáneamente desde unos pocos hasta cientos de genes, el exoma completo e incluso el genoma completo, lo que muestra ser un avance significativo hacia el desciframiento de la heterogeneidad genética de las enfermedades raras y permite las investigaciones de genes, que se extiende más allá de la hipótesis clínica.<sup>28</sup>

La tecnología de NGS ha contribuido significativamente a la identificación de genes. Hasta 1986 se había identificado solo un número aproximado de 40 genes responsables de enfermedades genéticas. La clonación posicional, que incluía mapear el gen en el genoma, clonando la región de interés y secuenciando los genes candidatos, llevaron a la identificación de más de 1000 genes, incluidos los de la fibrosis quística y enfermedad de Huntington.<sup>29,30</sup> Sin embargo, después de la primera aplicación exitosa de NGS para la identificación de genes en 2010,<sup>31</sup> el número de genes asociados con trastornos mendelianos humanos aumentó exponencialmente, y, para el año 2017, el 87% de los genes descubiertos resultaron del uso de este método específico.<sup>32</sup>

En los últimos 20 años, los sistemas de salud fueron testigos de esta explosión en las habilidades diagnósticas, y paralelamente –a medida que se fueron conociendo las causas de las enfermedades poco frecuentes– la investigación abrió nuevos horizontes en sus tratamientos. Los servicios de salud debieron “aggiornarse” para ser capaces de dar una adecuada respuesta a la población de pacientes con enfermedades genéticas.

El rendimiento diagnóstico de WES (*Whole exome sequencing*) para diversas enfermedades heterogéneas alcanza hasta el 40% en estudios poblacionales a gran escala, mientras que en poblaciones consanguíneas el rendimiento diagnóstico llega hasta un 80%.<sup>33</sup>

Algunos estudios limitados a ciertas categorías de enfermedades genéticas reportan réditos diagnósticos entre 40 y 70% según la patología genética.

Entre grupos de pacientes con una discapacidad intelectual inexplicable o retraso en el desarrollo, el rendimiento utilizando una prueba tradicional como el cariotipo clásico no excedió el 10% y, en una mejora adicional del 20% en el diagnóstico, el rendimiento fue proporcionado por la hibridación genómica comparativa (aCGH), que detecta variantes del número de copias genómicas,<sup>34</sup> mientras que NGS-SR (*Next Generation Sequencing-Shorts Reads*) mejoró la eficacia diagnóstica hasta en un 62%.<sup>35</sup>

Todas estas técnicas permitieron que, en solo 20 años, nuestra habilidad diagnóstica de principios de 2000 crezca desde un 20% de patologías con diagnóstico conocido hasta un 60% de patologías genéticas con diagnóstico molecular conocido a finales del año 2020.

### **Hacia dónde vamos: nuevas tecnologías en la frontera**

Las tecnologías de hibridación genómica comparativa aCGH y NGS se han convertido en una herramienta de diagnóstico de rutina para la genética médica moderna y han revolucionado el descubrimiento de nuevos genes en enfermedades mendelianas.<sup>27</sup>

A pesar de esto, dichas tecnologías tienen sus limitaciones, entre otros aCGH detecta variantes estructurales (*SV Structural variants*) de hasta 45 Kpb y el *array* de SNP (*Single Nucleotide Polimorfism*) puede detectar disomía uniparental pero no detecta rearrreglos balanceados.

En el año 2021, la revista *American Journal of Medical Genomics* publicó dos artículos que presentaron por primera vez la tecnología de mapeo óptico genómico (OGM del inglés: *Optical Genome Mapping*). OGM es comparable a aCGH en términos de resolución para detectar SV. La ventaja de OGM sobre aCGH

es la capacidad de detectar SV equilibrados, localizar material adicional y potencialmente localizar puntos de interrupción en alta resolución.<sup>36</sup> Este es un beneficio significativo en el diagnóstico clínico, ya que se ha demostrado que los rearrreglos estructurales equilibrados contribuyen significativamente a las anomalías congénitas al alterar genes e interacciones regulatorias de largo alcance.<sup>37</sup>

Por otro lado, a pesar de los numerosos avances que ha conferido NGS de primera y segunda generación, muchos estudios todavía se ven obstaculizados por las longitudes de lectura cortas (~150-300 pb) que las tecnologías NGS actuales utilizan para preservar una alta calidad de lectura.<sup>38</sup> Los problemas que surgen del uso de lecturas breves pueden atribuirse principalmente a la naturaleza altamente repetitiva y compleja del genoma humano.<sup>39</sup>

Se ha demostrado que, a pesar del uso de algoritmos bioinformáticos sofisticados, a menudo es imposible mapear con precisión, o incluso ensamblar, lecturas cortas que se originan en regiones que albergan variación estructural (SV), secuencias repetitivas, contenido repetitivo de guanina-citosina (GC) o secuencias con múltiples elementos homólogos dentro del genoma.<sup>40</sup> Esto introduce errores al denominar variantes genéticas y la incapacidad de capturar ciertas regiones genómicas. Además, con NGS de lectura corta (SR-NGS), la información sobre las fases de las variantes a menudo se pierde,<sup>41</sup> y el análisis de los datos depende en gran medida de los genomas de referencia, que se sabe que son imperfectos. La dependencia del genoma de referencia es especialmente problemática para la detección de SNP en regiones genómicas complejas que pueden ser altamente específicas de un individuo o de una población.<sup>42</sup>

Para la detección de deleciones extensas, duplicaciones y reordenamientos genómicos más grandes, los enfoques SR-NGS (SR-*Short reads-Next generation sequencing*) a menudo carecen de sensibilidad, muestran un exceso



de falsos positivos y no logran definir los SV complejos. Sin embargo, los SV de > 50 pb de tamaño son una fuente importante de variación genética y representan la mayor cantidad de bases divergentes en los genomas humanos. Además, actualmente se ha demostrado que hasta el 89% de la variación identificada, consiste principalmente en SV; esto se había omitido en el proyecto de los 1000 genomas.<sup>43,44</sup>

Varios estudios recientes muestran un aumento siete veces mayor en la detección de SV mediante un enfoque multiplataforma, incluido LRS (*Long-read sequencing*, o secuenciación de tercera generación), en comparación con los métodos SR-NGS estándar.<sup>45</sup> Es probable que esta ganancia en la sensibilidad de detección de SV se deba a la propia tecnología de secuenciación diferente, ya que se beneficia de fragmentos más largos, sin PCR y con menos sesgo de secuencia.

La detección de SV mediante SR-NGS es indirecta y se basa en coberturas de profundidad de lectura y el uso de lecturas de extremos emparejados, para las cuales se conoce la longitud aproximada entre pares de lectura. Para las variantes del número de copias (CNV), el exceso de lecturas puede indicar una amplificación, mientras que la pérdida de lecturas sugiere una eliminación. Los reordenamientos se pueden descubrir utilizando lecturas de extremos emparejados investigando las desviaciones en las distancias y orientaciones esperadas entre pares de lecturas.<sup>46</sup> A diferencia de SR-NGS, es más probable que las lecturas largas obtenidas con los secuenciadores PacBio u ONT abarquen los puntos de interrupción del SV o, a menudo, todo el evento SV, con alineaciones de alta confianza. Además, las lecturas más largas pueden alinearse con mayor confianza con secuencias repetitivas que a menudo median en la formación de SV. Las lecturas largas también permiten una mejor distinción de los haplotipos, lo que contribuye aún más a la precisión del análisis de los SV.<sup>47</sup> Tradicionalmente se han utilizado otros métodos, como el número

de copias de *microarrays* y el cariotipo, para detectar enfermedades que causan SV. Sin embargo, con estos enfoques no es posible mapear SV pequeñas o no desbalanceadas, y no proporcionan precisión en la resolución de pares de bases, ni la posibilidad de resolver SV complejas. Por lo tanto, LRS puede aumentar sustancialmente la resolución y fiabilidad de la detección y el mapeo de SV.<sup>48</sup>

Otra ventaja de LRS es la posibilidad de detectar mutaciones dinámicas con expansión o contracción del número de copias. Una repetición corta en tándem es una región de ADN genómico con múltiples copias adyacentes de unidades de secuencia cortas (1 a 6 pb). Estas regiones repetidas son altamente mutables debido a errores de replicación que ocurren durante las divisiones celulares, y, hasta la fecha, se sabe que más de 30 enfermedades humanas son causadas por expansiones repetidas en tándem o contracciones repetidas.<sup>49</sup> Desde su descubrimiento, la investigación de expansiones repetidas en tándem se diagnostica mediante técnicas moleculares estándar como la clonación, la PCR, *southern blot*.<sup>50</sup>

La mayoría de las expansiones que causan enfermedades son más largas que las lecturas NGS utilizadas actualmente, lo que hace prácticamente imposible ensamblarlas con precisión. Múltiples estudios han demostrado que las tecnologías LRS son adecuadas para trascender a través de estas expansiones repetidas largas, a menudo ricas en GC. Esto no solo permite la detección directa de las longitudes de expansión, sino también la variación de la secuencia intramolécule, lo que podría proporcionar información adicional clínicamente relevante.<sup>51</sup>

### ***Dónde estamos: escenario mundial y diagnóstico genético por procesos***

En 2003, el Proyecto Genoma Humano finalizó con la generación de una secuencia prácticamente completa del genoma humano (una secuencia de nucleótidos de una calidad notablemente alta que estaba casi completa,

representando aproximadamente el 92% del genoma humano). El ~8% restante resultó ser particularmente difícil de secuenciar, porque estas regiones contenían ADN altamente repetitivo y las tecnologías en ese momento no estaban a la altura para poder resolver esos espacios vacíos.

El 1 de abril de 2022, el consorcio Telomere-to-Telomere (T2T) publicó una colección de artículos con la primera secuencia verdaderamente completa del genoma humano. La secuencia (más de 3 mil millones de pares de bases de largo en 23 cromosomas) no tiene ningún espacio. El consorcio T2T utilizó además esta secuencia genómica recién completada como referencia para descubrir más de dos millones de variantes genómicas adicionales. Esta información es valiosa para obtener una visión integral de cómo varían los genomas humanos, y para investigar cómo estas variantes recién descubiertas influyen en la salud y la enfermedad.<sup>52</sup>

En este escenario mundial, un servicio de Genética que en la actualidad se precie de funcionar bien debiera poder dar respuesta a estudios cromosómicos y de citogenética molecular (cariotipo, FISH, SKY), estudios de ADN (aCGH, array de SNP, microsatélites, PCR, OMG, secuenciación de Sanger, paneles [NGS], exomas [SR-NGS], genomas [LRS]), estudios de ARN (*northern blot*, PCR cuantitativa, transcriptoma) y estudios epigenéticos (estudios de metilación, metil-seq[NGS], metil-arrays).<sup>53</sup>

El contexto en la Argentina en el año 2025 es algo más precario de este ideal: en la práctica habitual quienes abordan el manejo diario de pacientes con enfermedades de etiología genética, pocas excepcionales veces cuentan con la posibilidad de realizar un diagnóstico por secuenciación de tercera generación (LRS) o mapeo óptico genómico (OMG), y esto implica enviar ADN al exterior. El diagnóstico correcto de estos pacientes exige una alta sospecha clínica, un conocimiento profundo de la patología y de los mecanismos mutacionales involucrados a fin de prescindir de

tecnologías de alto costo y rendimiento y lograr diagnóstico con tecnologías más asequibles y disponibles en nuestro país.

Parte de la complejidad de estas patologías proviene de su heterogeneidad genética y clínica. El fenotipo exacto o similar puede ser asociado con diferentes mecanismos genéticos, mientras que la heterogeneidad clínica se refleja en el hecho de que la misma mutación o las mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a diferentes fenotipos de enfermedades.<sup>54</sup>

Genetistas y especialistas que conocen los mecanismos involucrados en cada patología y las pruebas genéticas disponibles en el medio local realizan el llamado “diagnóstico genético por procesos”: para ello es crucial tener la hipótesis diagnóstica correcta para fin de realizar, sobre esa base, un algoritmo diagnóstico eficiente y costo-efectivo para el paciente. No siempre NGS es la primera opción. Se elegirá un cariotipo convencional cuando se buscan anomalías cromosómicas numéricas o estructurales de más de 5-10 MB, se optará por FISH (límite de resolución 1-5 MB) o QPCR (Quick PCR) cuando hay poco tiempo para tomar decisiones y se buscan secuencias conocidas *locus* específicas. Se optará por PCR o *southern blot* a la hora de buscar mutaciones dinámicas por expansión o contracción de tripletes. Un MS-MLPA será la opción más acertada cuando el equipo médico piensa en un pseudohipoparatiroidismo IB u otra patología que involucre genes sometidos a metilación epigenética.

Si la etiología más frecuente de una patología son los rearrreglos estructurales extensos, es incorrecto iniciar el estudio con EXOMA o paneles que difícilmente detecten el SV.

El tratamiento de las EPF exige un diálogo permanente del caso entre especialistas clínicos, genetistas clínicos, biólogos moleculares y bioinformáticos obligando a los equipos a ser estrategias permanentes en la trinchera del diagnóstico, aun en países en los que el acceso a tecnologías de última generación es asequible.



## Conclusión

La ciencia ha desplegado frente a nuestros ojos el código del mapa más fascinante que podemos imaginar: las instrucciones del funcionamiento de la vida humana. Es apasionante ver cómo la comunidad científica en el último siglo ha corrido y corre esta carrera de postas para su conocimiento, desciframiento, comprensión y finalmente para poder, algún día, diagnosticar y, por qué no, curar todas las enfermedades genéticas.

A pesar del salto significativo en el diagnóstico de enfermedades genéticas poco frecuentes en los últimos años, todavía hoy cerca de la mitad de los pacientes con sospecha de una enfermedad genética rara permanece sin un diagnóstico definitivo.<sup>55</sup>

Se estima que 200 millones de personas en todo el mundo viven con una enfermedad genética no resuelta, pero probablemente el número sea aún más significativo debido al no reconocimiento de esas enfermedades.

Los pacientes no diagnosticados con enfermedades genéticas son un grupo particularmente vulnerable con necesidades específicas insatisfechas.

Pacientes con enfermedades genéticas no diagnosticadas o con diagnósticos tardíos pueden tener un retraso para el inicio de un tratamiento específico, que, a su vez, podría tener consecuencias irreversibles en su salud; la falta de diagnóstico impide la toma de elecciones reproductivas y causa un gran estrés a los pacientes y sus familias.

Los enfoques emergentes provenientes de entornos de investigación, como la secuenciación de genoma de lecturas largas y el mapeo genómico óptico, muestran un gran potencial para mejorar la identificación de variantes genéticas causales de enfermedades. Además, nuevas tecnologías ómicas que miden el transcriptoma, el epigenoma, el proteoma o el metaboloma están demostrando un gran potencial para la interpretación de variantes.<sup>56,57</sup>

Para finalizar, las enfermedades genéticas ocurren en todos los campos de la medicina; por lo tanto, la educación, la formación continua y el abordaje multidisciplinario de esta área del conocimiento, en vertiginoso crecimiento, es esencial para la correcta interpretación de los hallazgos que puedan surgir.

Un elemento importante en el futuro es que los genetistas clínicos desempeñan un papel clave en la educación de profesiones no genéticas; de hecho, en el mundo de la ciencia, “el arte de enseñar es ayudar a los demás a comprender”.<sup>58</sup>

**Conflicto de intereses:** la autora declara no tener conflicto de intereses.

**Financiamiento:** la autora declara que no ha recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación de este artículo.

Recibido: febrero 2025

Aceptado: mayo 2025

## Referencias

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:165-73. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
2. Vinkškel M, Writzl K, Maver A, Peterlin B. Improving diagnostics of rare genetic diseases with NGS approaches. *J Community Genet.* 2021;12(2):247-56. doi:10.1007/s12687-020-00500-5.

3. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*. 2015;18(6):906-14. doi:10.1016/j.jval.2015.05.008.
4. Garrod AE. The Incidence of alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. 1902 *The Lancet*. 1996; 160(Issue 4137): 1616-20. ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)41972-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)41972-6).
5. Boveri T. Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Jena: G. Fischer: 1904. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.28064>.
6. Sutton WS. The chromosomes in heredity. *Biol Bull- US*. 1903; 4:231-51.
7. <https://www.genome.gov/>
8. Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas*. 1956; 42:1-6.
9. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Les chromosomes somatique des enfants mongoliens. *Comptes Rend Acad Sci Paris*. 1959;248:1721.
10. Caspersson T, Zech L, Modest EJ, et al. Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents in *Vicia faba* metaphase chromosomes. *Exp Cell Res*. 1969;58:141-52.
11. Caspersson T, Zech L, Johansson C. Differential banding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Exp Cell Res*. 1970;60:315-9.
12. Ferguson-Smith M.A. History and evolution of cytogenetics. *Mol Cytogenet*. 2015;8:19. <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0125-8>
13. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243:290-3.
14. Zhang C-Z, Leibowitz ML, Pellman D. Chromothripsis and beyond: rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements. *Genes Dev*. 2013;27:2513-30.
15. Schreppers-Tijdink GA, et al. A systematic cytogenetic study of a population of 1.170 mentally retarded and/or behaviorly disturbed patients including fragile X – screening. *J Genet Hum* 1988; 36:425-46.
16. Harper ME, Ullrich A, Saunders GF. Localisation of the human insulin gene to the distal end of the short arm of chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1981;78:4458-60.
17. Malcolm S, Barton P, Murphy CST, Ferguson-Smith MA. Chromosomal localisation of a single copy gene by in situ hybridisation: human beta-globin genes on the short arm of chromosome 11. *Ann Hum Genet*. 1981;45:135-41.
18. Pinkel D, Straume T, Gray JW. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity fluorescence hybridisation. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1986;83:2934-8.
19. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA Sequencing with Chain-Terminating Inhibitors. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1977;74(12):5463-7. doi:10.1073/pnas.74.12.5463.
20. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome [published correction appears in *Nature* 2001;412(6846):565] [published correction appears in *Nature* 2001;411(6838):720. Szustakowki, J [corrected to Szustakowski, J]]. *Nature*. 2001;409(6822):860-921. doi:10.1038/35057062.
21. Saiki R, Gelfand D, Stoffel S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239 (4839):487-91. PMID 2448875. doi:10.1126/science.2448875.
22. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(12):e57. doi: 10.1093/nar/gnf056. PMID: 12060695; PMCID: PMC117299.
23. Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Garin I, et al. New mechanisms involved in paternal 20q disomy associated with pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;163: 953-62.
24. Cigudosa J, Lapunzina P (coord.). Consenso



- para la implementación de los Arrays (CGH Y SNParrays) en la Genética Clínica. 2012.
25. Kohlmann A, Kipps TJ, Rassenti LZ, et al. An international standardization programme towards the application of gene expression profiling in routine leukaemia diagnostics: the Microarray Innovations in Leukemia study prephase. *Br J Haematol.* 2008;142(5):802-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07261.x. PMID: 18573112; PMCID: PMC2654477.
  26. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-64. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
  27. Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, et al. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *Biomed Res Int.* 2015;2015:461524.
  28. Martínez F, Caro-Llopis A, Roselló M, et al. High diagnostic yield of syndromic intellectual disability by targeted next-generation sequencing. *J Med Genet.* 2017;54(2):87-92. doi:10.1136/jmedgenet-2016-103964.
  29. Collins FS. Identifying human disease genes by positional cloning. *Harvey Lect.* 1990;86:149-64.
  30. Lipner EM, Greenberg DA. The Rise and Fall and Rise of Linkage Analysis as a Technique for Finding and Characterizing Inherited Influences on Disease Expression. *Methods Mol Biol.* 2018;1706:381-97. doi:10.1007/978-1-4939-7471-9\_21.
  31. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 2010;42(1):30-5. doi:10.1038/ng.499.
  32. Bamshad MJ, Nickerson DA, Chong JX. Mendelian gene discovery: fast and furious with no end in sight. *Am J Hum Genet.* 2019;105:448-55.
  33. Retterer K, Juusola J, Cho MT, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med.* 2016;18(7):696-704. doi:10.1038/gim.2015.148.
  34. Jang W, Kim Y, Han E, et al. Chromosomal Microarray Analysis as a First-Tier Clinical Diagnostic Test in Patients With Developmental Delay/Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders, and Multiple Congenital Anomalies: A Prospective Multicenter Study in Korea. *Ann Lab Med.* 2019;39(3):299-310. doi:10.3343/alm.2019.39.3.299.
  35. Al-Dewik N, Mohd H, Al-Mureikhi M, et al. Clinical exome sequencing in 509 Middle Eastern families with suspected Mendelian diseases: The Qatari experience. *Am J Med Genet A.* 2019;179(6):927-35. doi:10.1002/ajmg.a.61126.
  36. Dremsek P, Schwarz T, Weil B, et al. Optical Genome Mapping in Routine Human Genetic Diagnostics-Its Advantages and Limitations. *Genes (Basel).* 2021;12(12):1958. doi: 10.3390/genes12121958. PMID: 34946907; PMCID: PMC8701374.
  37. Redin C, Brand H, Collins RL, et al. The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. *Nat Genet.* 2017;49(1):36-45. doi:10.1038/ng.3720
  38. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet.* 2016;17(6):333-51. doi:10.1038/nrg.2016.49.
  39. de Koning AP, Gu W, Castoe TA, et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet.* 2011;7(12):e1002384. doi:10.1371/journal.pgen.1002384.
  40. Salzberg SL, Yorke JA. Beware of mis-assembled genomes. *Bioinformatics.* 2005;21(24):4320-1. doi:10.1093/bioinformatics/bti769.
  41. Delaneau O, Howie B, Cox AJ, et al. Haplotype estimation using sequencing reads. *Am J Hum Genet.* 2013;93(4):687-96. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.002. PMID:

- 24094745; PMID: PMC3791270.
42. Chaisson MJ, Wilson RK, Eichler EE. Genetic variation and the de novo assembly of human genomes. *Nat Rev Genet.* 2015;16(11):627-40. doi:10.1038/nrg3933.
  43. Huddleston J, Chaisson MJP, Steinberg KM, et al. Discovery and genotyping of structural variation from long-read haploid genome sequence data [published correction appears in *Genome Res.* 2018;28(1):144. doi: 10.1101/gr.233007.117.]. *Genome Res.* 2017;27(5):677-85. doi:10.1101/gr.214007.116
  44. Sedlazeck FJ, Rescheneder P, Smolka M, et al. Accurate detection of complex structural variations using single-molecule sequencing. *Nat Methods.* 2018;15(6):461-8. doi:10.1038/s41592-018-0001-7.
  45. Chaisson MJP, Sanders AD, Zhao X, et al. Multi-platform discovery of haplotype-resolved structural variation in human genomes. *Nat Commun.* 2019;10(1):1784. Published 2019 Apr 16. doi:10.1038/s41467-018-08148-z.
  46. Tattini L, D'Aurizio R, Magi A. Detection of Genomic Structural Variants from Next-Generation Sequencing Data. *Front Bioeng Biotechnol.* 2015;3:92. doi: 10.3389/fbioe.2015.00092. PMID: 26161383; PMID: PMC4479793.
  47. Cretu Stancu M, van Roosmalen MJ, Renkens I, et al. Mapping and phasing of structural variation in patient genomes using nanopore sequencing. *Nat Commun.* 2017;8(1):1326. Published 2017 Nov 6. doi:10.1038/s41467-017-01343-4.
  48. Mantere T, Kersten S, Hoischen A. Long-Read Sequencing Emerging in Medical Genetics. *Front Genet.* 2019;10:426. Published 2019 May 7. doi:10.3389/fgene.2019.00426.
  49. Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Balog J, et al. Deep characterization of a common D4Z4 variant identifies biallelic DUX4 expression as a modifier for disease penetrance in FSHD2. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(1):94-106. doi:10.1038/s41431-017-0015-0.
  50. Loomis EW, Eid JS, Peluso P, et al. Sequencing the unsequenceable: expanded CGG-repeat alleles of the fragile X gene. *Genome Res.* 2013;23(1):121-8. doi:10.1101/gr.141705.112.
  51. Ardui S, Race V, de Ravel T, et al. Detecting AGG Interruptions in Females with a FMR1 Premutation by Long-Read Single-Molecule Sequencing: A 1 Year Clinical Experience. *Front Genet.* 2018;9:150. Published 2018 May 16. doi:10.3389/fgene.2018.00150.
  52. <https://www.genome.gov/about-genomics/telomere-to-telomere>
  53. Lapunzina, P. Conferencia Neurogenética Fundación querén. Madrid; noviembre de 2020.
  54. Rahit KMTH, Tarailo-Graovac M. Genetic Modifiers and Rare Mendelian Disease. *Genes (Basel).* 2020;11(3):239. Published 2020 Feb 25. doi:10.3390/genes11030239.
  55. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018;3:16. Published 2018 Jul 9. doi:10.1038/s41525-018-0053-8.
  56. Kernohan KD, Boycott KM. The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nat Rev Genet.* 2024;25(6):401-15. doi: 10.1038/s41576-023-00683-w. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38238519.
  57. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A.* 2019;179(6):885-92. doi: 10.1002/ajmg.a.61124. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883013.
  58. McClaren BJ, Crellin E, Janinski M, et al. Preparing Medical Specialists for Genomic Medicine: Continuing Education Should Include Opportunities for Experiential Learning. *Front Genet.* 2020;11:151. Published 2020 Mar 3. doi:10.3389/



ARTÍCULO ORIGINAL / *Original*

## REGISTRO DE ENFERMEDADES ÓSEAS POCO FRECUENTES. EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE LA CIUDAD DE ROSARIO

María L. Brance<sup>1</sup>, Luis A. Ramírez Stieben<sup>2</sup>, Alejandro Castiglioni<sup>3</sup>, Luis C. Cinara<sup>4</sup>, Florencia Agostinis<sup>3</sup>,  
Mariel Spense<sup>3</sup>, Bárbara Scheitlin<sup>3</sup>, Nicolás Cóccharo<sup>5</sup>, Mariano Palatnik<sup>2</sup>, Emilce S. Fonseca<sup>2</sup>,  
Ana C. Polonsky<sup>2</sup>, Pablo Roitman<sup>6</sup>, Lucas R. Brun<sup>2</sup>

1. CONICET, Argentina

2. Reumatología y Enfermedades Óseas, Argentina

3. Unidad de Oncología Musculo-esquelética. Sanatorio Británico de Rosario. Argentina

4. Hospital Privado de Rosario. Argentina

5. Diagnóstico por Imágenes, Sanatorio Británico. Argentina

6. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano. Argentina

### Resumen

**Introducción:** se define como una enfermedad poco frecuente (EPF) a aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a 1 en 2000 personas. Su denominación se relaciona no solo con los pocos casos reportados, sino también con el desconocimiento de su fisiopatología o la falta de terapéutica para tratarlas. También se conocen con el nombre de “enfermedades orfanatas” o “enfermedades raras”. Se calcula que existen, en la actualidad, más de 8000 EPF diferentes.

**Metodología:** se realizó un estudio retrospectivo desde enero de 2013 a diciembre de 2024. Se analizaron los registros de historias clínicas de pacientes con diagnóstico realizado, y seguimiento de enfermedades óseas poco frecuentes cuyo motivo de consulta inicial fue compromiso óseo, definiendo como tal dolor óseo persistente o fracturas no traumáticas. Se incluyeron pacientes de ambos sexos sin límite de edad. Se excluyeron

aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes sin compromiso óseo, como también se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes de causas reumatológicas, endocrinológicas, infecciosas, neoplásicas, que presentaron osteoporosis o fracturas osteoporóticas.

**Resultados:** se presenta un registro de 133 casos de EPF óseas de un centro de la ciudad de Rosario de los últimos 12 años. Los casos diagnosticados fueron los siguientes: Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC), hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, enfermedad de Gorham, pseudohipoparatiroidismo, hemangioendotelioma pseudomiogénico, enfermedad de Ollier, calcinosis (CREST), tumores pardos del hiperparatiroidismo primario, osteomalacia inducida por tumores, *high bone mass disease* por mutación de

\*E-mail: [lorenabrance@gmail.com](mailto:lorenabrance@gmail.com)

LRP6, NEM1, osificación heterotópica extensa secundaria a COVID, síndrome de Mazabraud, enfermedad de Gaucher, sarcoidosis, calcinosis (tumoral urémica), mastocitosis sistémica, enfermedad de Rosai-Dorfman, miopatía congénita central del core, hipoparatiroidismo.

**Discusión:** el 80% de las enfermedades poco frecuentes posee un origen genético identificado, con afectación de uno o varios genes. La mayoría de estas entidades comienza en la infancia, pero en muchas de ellas y

cuando las formas no comprometen la vida el diagnóstico se realiza durante la adultez. La mayoría de ellas no tiene tratamiento específico. El manejo interdisciplinario es importante para el tratamiento de estos casos, como lo es también el estudio genético para que el campo de la investigación pueda avanzar en el estudio y tratamiento de estas entidades.

**Palabras clave:** enfermedades orfanatas, enfermedades huérfanas, enfermedades raras, enfermedades poco frecuentes, registro, Argentina.

## **REGISTRY OF RARE BONE DISEASES. EXPERIENCE IN A CENTER OF THE CITY OF ROSARIO**

### **Abstract**

**Introduction:** A rare disease (RD) is defined as one whose prevalence in the population is equal to or less than 1 in 2,000 individuals. This term not only relates to the few reported cases but also to the lack of understanding of their pathophysiology or the absence of therapeutic options to treat them. They are also referred to as "orphan diseases" or "rare diseases." It is estimated that currently, there are more than 8,000 different rare diseases.

**Methodology:** A retrospective study was conducted from January 2013 to December 2024. Medical records of patients diagnosed and followed for rare bone diseases, where the initial consultation was due to bone involvement (defined as persistent bone pain or non-traumatic fractures), were analyzed. Both male and female patients of all ages were included. Patients with rare diseases not involving bone, as well as those diagnosed with rare diseases of rheumatologic, endocrinologic, infectious, neoplastic causes, or those presenting with osteoporosis or osteoporotic fractures, were excluded.

**Results:** A registry of 133 cases of rare bone

diseases from a center in the city of Rosario over the past 12 years is presented. The diagnosed cases included the following: Complex Regional Pain Syndrome (CRPS), X-linked Hypophosphatemia (XLH), Paget's disease, fibrous dysplasia, osteogenesis imperfecta, osteopetrosis, Gorham's disease, pseudohypoparathyroidism, pseudomiogenetic hemangioendothelioma, Ollier's disease, calcinosis (CREST), brown tumors due primary hyperparathyroidism, tumor-induced osteomalacia, high bone mass disease due LRP6 mutation, MEN1, extensive heterotopic ossification secondary to COVID, Mazabraud's syndrome, Gaucher disease, sarcoidosis, uremic tumoral calcinosis, systemic mastocytosis, Rosai-Dorfman disease, congenital central core myopathy, hypoparathyroidism.

**Discussion:** 80% of rare diseases have an identified genetic origin, affecting one or more genes. Most of these conditions begin in childhood, but many are diagnosed in adulthood, especially when the forms are non-life-threatening. Most do not have specific treatments. Interdisciplinary management is crucial in handling these cases, as is genetic study to advance research and treatment of these conditions.

**Keywords:** orphan diseases, rare diseases, uncommon diseases, registry, Argentina.



## Introducción

Las enfermedades poco frecuentes en osteología comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que afectan la estructura, metabolismo y función del tejido óseo. A pesar de su baja prevalencia individual (menos de 1 caso por cada 2000 habitantes), colectivamente representan un desafío significativo debido a su impacto en la calidad de vida, el diagnóstico tardío y las opciones terapéuticas limitadas.<sup>1</sup>

Las enfermedades raras/poco frecuentes óseas, incluyen más de 400 anomalías del desarrollo del sistema esquelético. Al ser raras y complejas, estas enfermedades genéticas plantean un gran desafío en términos de diagnóstico, en particular cuando el paciente presenta una forma leve del trastorno. Con los avances en genética molecular, se ha demostrado que un mismo gen puede estar implicado en diferentes formas clínicas de una enfermedad, dependiendo del tipo de mutación que presente y de la localización específica de la mutación.<sup>2</sup>

En la última década se han logrado avances muy importantes en la comprensión de la base molecular de las enfermedades y síndromes congénitos (<https://www.eurordis.org/>; [www.orpha.net/](http://www.orpha.net/)).<sup>2,3</sup> Estos conocimientos, en combinación con el desarrollo de tratamientos eficaces, en algunos casos diseñados para tratar causas específicas, han dado como resultado un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes afectados. Como resultado de esta mayor esperanza de vida es que muchos pacientes llegan a la adultez, lo que permite observar nuevas manifestaciones clínicas, las necesidades de seguimiento a largo plazo, y a su vez la ciencia se permite continuar investigando nuevos métodos diagnósticos y nuevos tratamientos.

El grupo de trabajo de la IOF en EPF esqueléticas (Skeletal Rare Diseases Working Group of the International Osteoporosis Foundation) las agrupó en cuatro grupos principales, a saber: trastornos debidos a actividad

alterada de osteoclastos, osteoblastos u osteocitos; trastornos debidos a proteínas de la matriz ósea alteradas; trastornos debidos a reguladores microambientales óseos alterados; y trastornos debidos a actividad hormonal calciotrópica alterada.<sup>4</sup>

La reciente clasificación de los trastornos óseos metabólicos congénitos permitió la identificación de 116 fenotipos de Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®) con 86 genes afectados, cuyos defectos se basan en reguladores celulares y bioquímicos reconocidos del recambio óseo, como se mencionó previamente.<sup>4</sup>

Nuestro objetivo es visibilizar la diversidad de enfermedades óseas poco frecuentes observadas en la práctica clínica, muchas de las cuales no se encuentran sistemáticamente reportadas en registros existentes y cuya expresión esquelética puede ser primaria o secundaria, pero clínicamente relevante.

## Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo desde enero de 2013 hasta diciembre de 2024, en un centro privado de referencia en enfermedades óseas de la ciudad de Rosario. Se analizaron los registros de historias clínicas de pacientes con diagnóstico realizado, y seguimiento de enfermedades óseas poco frecuentes, primarias o secundarias, cuyo motivo de consulta inicial fue compromiso óseo, definiendo como tal el dolor óseo persistente o fracturas no traumáticas o anormalidades del metabolismo fosfocálcico. Se incluyeron pacientes de ambos sexos sin límite de edad. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes sin compromiso óseo, como también se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes reumatológicas: conectivopatías, espondiloartritis axial, esclerodermia; u otras entidades endocrinológicas poco frecuentes que se presentaron con osteoporosis o fracturas osteoporóticas. También se excluyeron los tumores óseos primarios.

Análisis estadístico: se realizó analítica descriptiva, con presentación de frecuencias en porcentajes, y edad, en rango.

## Resultados

Durante el periodo de 12 años se realizó diagnóstico de 133 casos de EPF con compromiso óseo al momento del diagnóstico, en este registro de la ciudad de Rosario, de manejo interdisciplinario. La tabla 1 enumera los diferentes diagnósticos de EPF realizados.

En 28 casos se requirió el estudio genético para confirmar el diagnóstico, mientras que en los casos restantes con la metodología habitual diagnóstica conocida para cada caso se llegó al diagnóstico de estos.

A continuación, se detalla de forma resumida la incidencia/prevalencia conocida en la literatura para los casos diagnosticados presentados en este registro junto con las características más relevantes de estos:

Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC). También conocido como algodistrofia o distrofia simpática refleja, o síndrome de Sudeck. De acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el Consenso de Budapest, el diagnóstico de SDRC se basa en la presencia de dolor continuo, que no se limita a la distribución de un nervio específico y que es desproporcionado en relación con cualquier evento incitante. Además, el paciente debe reportar al menos un síntoma en tres de las siguientes cuatro categorías: sensorial (hiperestesia, alodinia), vasomotora (asimetría de temperatura o coloración), sudomotora/edema (edema o sudoración anormal o asimétrica) y motora/trófica (limitación del movimiento, debilidad, temblor, o cambios en piel, uñas o cabello). En el examen físico deben observarse al menos un signo en dos o más de estas mismas categorías. Finalmente, es indispensable que no exista una explicación diagnóstica alternativa que justifique mejor los signos y síntomas del paciente. Puede aparecer tras un traumatismo o fractura sin lesión nerviosa o asociar una

lesión nerviosa definida. A nivel óseo, la presencia de osteoporosis focalizada en la región es característica, entre otros hallazgos. La prevalencia descrita es del 0,07% en uno de los últimos estudios epidemiológicos, con predominio de sexo femenino y un pico entre los 45 y 55 años de edad, aunque los datos epidemiológicos varían según las diferentes publicaciones.<sup>5,6</sup>

En nuestro registro, la mayor parte de los casos reportados corresponde a SDRC, representado casi un 41,3% del total de casos registrados aquí.

El diagnóstico de esta entidad en todos los casos fue clínico, radiológico. En todos ellos se realizó DMO de cuerpo entero con medición de diferencias de lateralidad, hallando disminución de la DMO en el área afectada mayor del 5% respecto de la misma región contralateral. El promedio de disminución de la DMO fue de 17,6% y de la DMO de 11,8% en la región afectada. Fueron incluidos 39 mujeres y 16 hombres. Los sitios más afectados fueron: muñecas (55%), tobillos (25%) y pies (20%).

**Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH).** Es la causa más común de pérdida hereditaria de fosfato, con una prevalencia de aproximadamente 1/20.000 en todo el mundo. La enfermedad afecta a ambos sexos por igual, y se asocia con complicaciones graves como raquitismo, deformidades en las extremidades inferiores, dolor, mala mineralización dental y estatura baja desproporcionada en niños, así como osteomalacia, entesopatías, osteoartritis y pseudofracturas en adultos. Las características y la gravedad de la XLH pueden variar entre los pacientes.<sup>7</sup>

De los 12 pacientes, 10 fueron diagnosticados durante la niñez, siendo 50% de cada sexo.

**Enfermedad de Paget.** La epidemiología de la enfermedad ósea de Paget se ha caracterizado por una marcada heterogeneidad entre las distintas áreas del planeta, con un



claro aumento de la prevalencia en las zonas de origen anglosajón (llegando al 8,3%) y una escasa representación en Asia o África.<sup>8</sup> Asimismo consideramos importante destacar que su epidemiología presenta variaciones geográficas y étnicas significativas. En América Latina, y en particular en la Argentina, la prevalencia de la enfermedad ósea de Paget es notablemente menor, siendo considerada por múltiples expertos locales como una patología de baja frecuencia. Aunque en los últimos años es conocida la disminución importante en el número de casos diagnosticados, cabe recordar que la aparición reciente o el dolor intenso en la localización de un hueso pagético deben hacer sospechar un osteosarcoma. En nuestra serie, solo 1 paciente presentó compromiso de miembro superior. El resto presentó compromiso óseo en miembros inferiores, ilíacos, sacro y columna vertebral. Las manifestaciones clínicas fueron elevación de los niveles de fosfatasa alcalina sérica en 2 de los pacientes, dolor óseo en 4 pacientes, mientras que en los restantes fueron hallazgos radiográficos.

**Displasia fibrosa (DF).** La DF se define como la transformación del hueso y la médula ósea normales hacia un reemplazo progresivo del tejido óseo y la médula ósea por tejido conectivo fibroso en uno (DF monostótica), o en múltiples (DF poliestótica) huesos, o pueden tener el síndrome de McCune-Albright, que clásicamente se ha definido por la tríada de DFP: máculas cutáneas tipo *café-au-lait* y endocrinopatías, que incluyen, entre otras, pubertad temprana.<sup>9</sup> Las manifestaciones clínicas dependen de la localización anatómica del reemplazo, pudiendo incluir dolor óseo, deformidades, fracturas patológicas y déficits de los pares craneales. Las lesiones son generalmente poliestóticas (77%) con pelvis y fémur como primeras localizaciones. La evolución maligna es extremadamente rara, pero puede justificar el seguimiento a largo plazo en la forma agresiva de displasia fibrosa.<sup>10</sup>

Si bien está descripto que la displasia fibrosa monostótica (MFD) es la manifestación más común de la enfermedad, en algunas referencias se estima que ocurre cuatro veces más frecuentemente que la displasia fibrosa poliestótica (PFD).<sup>11</sup> Sin embargo, en otras series se reporta que la PFD es más común que la MFD.<sup>12,13</sup> Aunque probablemente la prevalencia de la MFD sea mayor que la de la PFD, en ninguno de los estudios se define la prevalencia.

Se describen diez casos, 3 en hombres y 7 en mujeres, entre 12 y 49 años. Tres casos se presentaron con compromiso craneofacial grave. Uno de ellos además presentó fractura vertebral cervical 7 con compromiso de muro posterior.

**Síndrome de Mazabraud.** Es una entidad clínica poco frecuente que se caracteriza por la asociación de displasia fibrosa ósea, en forma monostótica o, más comúnmente, poliestótica, con uno o más mixomas intramusculares, que suelen localizarse en las extremidades inferiores. Se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 por 1.000.000 de personas. Afecta con mayor frecuencia a mujeres, con una proporción cercana a 2:1. Suele manifestarse clínicamente en la adultez media, con una edad promedio de diagnóstico de 40 años para la displasia fibrosa y de 47 años para la aparición del mixoma intramuscular. En la mayoría de los casos, los mixomas se desarrollan en músculos adyacentes al hueso afectado por la displasia fibrosa, lo cual sugiere una posible relación local entre ambas lesiones. Desde el punto de vista genético se han identificado mutaciones activadoras en el gen *GNAS* en ambos componentes del síndrome, lo que respalda una etiología común.<sup>14</sup> Este caso se refiere a una paciente mujer con diagnóstico imagenológico e histopatológico de displasia fibrosa en fémur y mixomas musculares múltiples en cuádriceps, diagnosticado a los 50 años, luego de la palpación de una

tumoración en muslo. La paciente no presentaba ninguna alteración endocrinológica.

**Osteogénesis imperfecta (OI).** Es una displasia ósea primaria, de base genética y poco frecuente, caracterizada por un incremento de la fragilidad ósea, baja masa ósea y susceptibilidad a las fracturas óseas. La gravedad clínica es heterogénea y puede presentarse desde intraútero hasta la adultez. En aproximadamente el 90% de los casos, la OI está causada por variantes monoalélicas de los genes *COL1A1* y *COL1A2* (17q21.33 y 7q21.3) que codifican las cadenas alfa1 y alfa2 del colágeno tipo 1. Estas variantes pueden causar los tipos I-IV de OI; sin embargo hasta XXII tipos de OI están descritos al momento.<sup>15</sup> Otras alteraciones genéticas del colágeno están presentes en los otros tipos, reportándose nuevas mutaciones en los últimos tiempos. Algunos estudios realizados en Europa y Estados Unidos han encontrado una prevalencia al nacimiento de osteogénesis imperfecta de 0,3 a 0,7 por cada 10.000 nacimientos.<sup>16</sup>

Entre los casos pediátricos, solo una niña de 2,5 años, con OI tipo IV acorde con la clasificación de Sillence de la OI, se presenta en este registro. El resto de los pacientes fueron adultos, y el diagnóstico se realizó luego de observarse fracturas reiteradas por fragilidad, a edades adultas tempranas, y coloración característica de las escleras, pero ninguno presentó afectación de la dentinogénesis. Todos se correspondían con OI tipo IV acorde con la clasificación de Sillence. Esto se debe a que los autores de esta revisión evalúan adultos, aunque reciben algunas interconsultas de pediatría.

**Osteopetrosis.** La osteopetrosis, anteriormente denominada enfermedad de huesos de mármol, es un término descriptivo que se refiere a un grupo de trastornos raros y hereditarios del esqueleto caracterizados por un incremento en la densidad ósea en las radiografías y aumento de fracturas. En su

herencia puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva, o recesiva ligada al cromosoma X. Puede además presentar otras complicaciones, de acuerdo con la edad en la cual se manifiesta, como el compromiso de médula ósea. Su prevalencia es desconocida,<sup>17</sup> aunque la incidencia de la osteopetrosis autosómica dominante (Albers-Schönberg) puede estimarse en 1-9/100.000 nacimientos. En tanto, la forma autosómica recesiva maligna, que presenta un curso más grave y letal en la infancia, ocurre con una incidencia aproximada de 1 por cada 250.000 nacimientos.<sup>18</sup>

Dos mujeres y 3 hombres, entre 18 y 41 años, con fenotipo de osteopetrosis autosómica dominante tipo 2 (OPADO2) se describen aquí. Todos los casos presentaron múltiples fracturas y dolor óseo.

**High bone mass disease (HBMD) por mutación de LRP6.** Se desconoce la casuística, ya que esta entidad fue identificada por primera vez en 2019, y solo se han reportado dos familias pequeñas<sup>19</sup> y un caso esporádico.<sup>20</sup> La sospecha clínica, junto con los datos bioquímicos y hallazgos radiológicos, permitieron la sospecha clínica para realizar el estudio genético de estos pacientes.

Describimos el caso de un paciente con LRP6 HBMD en un hombre. El síntoma cardinal fue dolor óseo importante. Las radiografías simples mostraban esclerosis ósea en las diferentes regiones estudiadas. Las densitometrías óseas mostraban alta densidad ósea (*Z-score* mayor de 7). A pesar de la alta densidad ósea radiológica y densitométrica, no presentaba signos radiológicos típicos de osteopetrosis (como vértebras en sándwich, ni fémur en frasco de Erlenmeyer), pero sí presentaba marcadores de resorción ósea con actividad moderada y eliminación de calcio urinario límite superior de lo normal. Estas características clínicas/bioquímicas/radiológicas hicieron sospechar otras entidades de alta



densidad ósea, lo cual motivó a la realización del estudio genético mediante el cual se arribó al diagnóstico.

**Enfermedad de Gorham-Stout.** Es una enfermedad infrecuente, de prevalencia desconocida, que se caracteriza por una osteólisis importante asociada a proliferación y dilatación de los vasos linfáticos, que puede afectar a cualquier hueso del cuerpo, siendo monostótica o poliestótica en su manifestación. Los síntomas en la presentación dependen de la localización de la enfermedad: el más común es el dolor localizado. La enfermedad puede ser diagnosticada a consecuencia de una fractura patológica.<sup>21</sup>

Cuatro casos, 2 en mujeres y 2 en hombres, con edad entre 27 y 70 años, se describen aquí. Los cuatro casos presentaron evolución favorable luego del tratamiento con ácido zoledrónico.

**Pseudohipoparatiroidismo (PHP).** Es un grupo heterogéneo de trastornos endocrinos caracterizados por función renal normal y resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH), que se manifiesta con hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH e incluye los subtipos PHP tipo 1a (PHP-1a), PHP tipo 1b (PHP-1b), PHP tipo 1c (PHP-1c), PHP tipo 2 (PHP-2) y pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP). Se desconoce la prevalencia, pero se estima entre 1/250.000.<sup>22</sup> En la serie analizada, un paciente con diagnóstico genético confirmado de PHP tipo 1b presentó hipocalcemia grave asociada a rhabdomiólisis. Las demás pacientes mostraron alteraciones bioquímicas compatibles con PHP, sin evidencia de osteodistrofia. Ninguno de los pacientes presentaba baja masa ósea.

**Hemagioendotelioma pseudomiogénico.** Es un tumor vascular raro que se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes y tiene un predominio masculino. Generalmente se localiza en los tejidos blandos superficiales

o profundos de las extremidades, aunque también puede haber afectación ósea concurrente. En aproximadamente dos tercios de los pacientes, esta enfermedad es multifocal e involucra con frecuencia varios planos tisulares.<sup>23,24</sup> Dos de los casos descritos fueron tratados con bifosfonatos intravenosos (IV) (uno con pamidronato, otro con zoledronato) con buena respuesta clínica, negativización de los PET-CT y estabilidad clínica-radiológica. La otra paciente fue intervenida quirúrgicamente. El caso con mayor afectación presentaba decenas de tumores musculares y óseos, estos últimos de tipo lítico pero con bordes bien definidos, en múltiples regiones, todos hipercaptantes en la PET-CT, y negativizaron luego del tratamiento establecido.

**Encondromatosis o enfermedad de Ollier** (terminología de la Organización Mundial de la Salud). Se define por la presencia de múltiples encondromas y se caracteriza por una distribución asimétrica de las lesiones cartilaginosas, que puede ser extremadamente variable. Se estima una prevalencia de 1-9/100.000.<sup>25</sup> El diagnóstico de la enfermedad de Ollier generalmente se realiza a partir de los hallazgos clínicos y radiográficos; las pruebas genéticas pueden contribuir al diagnóstico. El tratamiento suele centrarse en manejar los síntomas y prevenir el desarrollo de condrosarcoma. De los casos representados en este registro, solo uno presentó evolución a condrosarcoma.

Tres casos, 1 hombre y 2 mujeres, entre 5 y 16 años, fueron diagnosticados. Solo uno de ellos presentó evolución a condrosarcoma.

**Calcinosis** (CREST: *Calcinosis-Raynaud-dísfunción y Esofágico-Esclerodactilia-Telangiectasias*). El síndrome CREST se caracteriza por la coexistencia de calcinosis, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia. Presentamos los casos de 3 mujeres, entre 55 y 60 años, con esclerodermia e importantes y extensos focos

de calcinosis subcutánea. Uno de los casos presentó manifestación grave y extensa en ambos miembros inferiores.

**Tumores pardos-HPTP** (hiperparatiroidismo primario). Los tumores óseos pardos son un tipo de lesión benigna infrecuente del hueso, reactiva, como resultado de un remodelado óseo alterado debido a un aumento prolongado en los niveles de hormona paratiroidea (PTH). Presenta una incidencia de menos del 5% en el hiperparatiroidismo primario, pero es más común en el hiperparatiroidismo secundario, cuando se presenta hasta en un 13% de los casos.<sup>26</sup> Ambos casos que se ilustran corresponden a la forma de presentación de HPTP.

En dos casos, de 39 y 54 años, ambos en mujeres, fue la forma de presentación del HPTP.

#### **Osteomalacia inducida por tumores.**

Es un síndrome paraneoplásico debido a la sobreproducción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23). Los síntomas reportados por los pacientes suelen ser inespecíficos, o bien manifestarse como dolor óseo o fracturas por fragilidad. Las características bioquímicas se representan por hipofosfate-mia, niveles aumentados o inapropiadamente normales de FGF23 y niveles bajos a normales de circulación de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Los tumores que la causan son pequeños y crecen lentamente. Pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, con una prevalencia similar en los tejidos blandos y en los huesos.<sup>27</sup> En ambos casos, la extirpación quirúrgica logró la normalización bioquímica y los síntomas de los pacientes involucrados.

**Neoplasia endocrina múltiple tipo 1** (NEM1). Enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada de 2-10 casos por cada 100.000 habitantes, y herencia autosómica dominante. El gen implicado en la NEM1 es el gen MEN1, que codifica una proteína llamada

menina, un gen supresor tumoral. Se caracteriza por la predisposición al desarrollo de múltiples tumores, predominantemente endocrinos. La principal manifestación clínica del compromiso paratiroideo es el hiperparatiroidismo primario (HPTP). La recurrencia posquirúrgica del HPTP en estos pacientes es más frecuente que en los casos esporádicos no relacionados con NEM1.<sup>28</sup> El caso reportado presentaba baja masa ósea y HPTP persistente tras paratiroidectomía subtotal. Asimismo, había sido sometida a la resección de un glucagonoma e insulinoma.

**Osificación heterotópica extensa secundaria a COVID.** La osificación heterotópica (OH) se define como la formación de hueso extraesquelético en los músculos y tejidos blandos. Algunas lesiones de OH pueden ser pequeñas y clínicamente irrelevantes, otras están asociadas con alta morbilidad.<sup>29</sup> Puede tener una etiología genética o no genética, y su incidencia puede ir desde un 11 a 73,3% en pacientes con lesión cerebral hasta pocos casos descritos posvirales. En nuestro caso reportado fue secundario a COVID con escasos reportes en la literatura en dicho momento.<sup>30</sup>

Un único hombre de 55 años, después de internación en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) por SARS-CoV-2 grave, desarrolló una osificación heterotópica extensa y progresiva alrededor de los hombros, los codos, la cadera, las rodillas y los tobillos. A causa de la presentación clínica y los casos que desarrollaron FOP tras la infección de SARS-CoV-2 se realizó estudio genético. No se ha identificado ninguna variante de importancia clínica en las regiones codificantes y sitios de empalme del gen ACVR1 ni deleciones y/o duplicaciones en regiones exónicas.

**Enfermedad de Gaucher (EG).** Es una enfermedad de depósito lisosomal, con una prevalencia estimada de 1/100.000. La incidencia de la EG en la población general es de alrededor de 1/60.000, pero puede llegar a



ser de 1/1000 entre los judíos askenazíes.<sup>31</sup> El caso presentado corresponde a un niño con dolor óseo en ambos fémures y presencia de edema óseo femoral bilateral, interpretado erróneamente como osteomielitis crónica.

**Sarcoidosis.** Es un trastorno autoinflamatorio multisistémico poco frecuente, de causa desconocida, caracterizado por la formación de granulomas inmunitarios no caseificantes en uno o varios órganos, lo que provoca síntomas clínicos de gravedad variable. La presentación clínica suele incluir tos seca persistente, manifestaciones oculares o cutáneas, afectación de los ganglios linfáticos periféricos, fatiga, pérdida de peso, fiebre o sudores nocturnos, así como el síndrome de Löfgren.<sup>32</sup> En nuestro paciente el dolor óseo a la altura de la clavícula derecha y los dolores articulares motivaron la consulta y estudio.

Un único caso de una mujer de 42 años, con dolor articular y en clavícula derecha, intenso, motivó el estudio. Además presentaba fiebre, astenia, pérdida de peso y signo de Löfgren. Respondió adecuadamente al tratamiento con metotrexato.

**Calcinosis (tumoral urémica).** La calcinosis tumoral urémica es secundaria a la enfermedad renal crónica, que se ha descrito en pacientes en hemodiálisis y puede ser causada por la incapacidad de excretar normalmente el exceso de fósforo del cuerpo a través de los riñones como resultado del hiperparatiroidismo secundario. Aunque la etiopatogenia de la calcificación tumoral urémica sigue siendo poco conocida, se asocia con hiperparatiroidismo grave, elevación del producto calcio-fósforo sérico o hiperfosfatemia. Esta se caracteriza por masas de depósitos de fosfato de calcio de crecimiento lento e indoloras dentro de las áreas periarticulares.<sup>33</sup>

Aquí se reportó el caso de una mujer de 27 años derivada por tumoración de gran tamaño (10 cm) en hombro derecho, caracterizada por dolor de 4 meses de evolución. A los 8

meses de edad se le diagnosticó síndrome urémico hemolítico, por lo que requirió hemodiálisis. A los 16 años se le realizó trasplante renal hasta los 21 años, y luego por fracaso continuó con hemodiálisis.

Tanto la tomografía axial computarizada (TAC) como la resonancia magnética nuclear (RMN) mostraron una importante masa de calcinosis.

**Mastocitosis.** La presentación clínica de la mastocitosis (MS) es heterogénea y va desde una enfermedad limitada a la piel (mastocitosis cutánea) hasta una variante más agresiva con afectación extracutánea (mastocitosis sistémica), que puede estar asociada con disfunción/fallo multiorgánico, que generalmente se observa en pacientes adultos. La MS indolente representa el 90% de todos los casos de MS, con una prevalencia estimada en Europa de 1/7700 a 1/10.400.<sup>34</sup> El motivo de consulta de este caso fue dolor óseo crónico difuso. Los diferentes estudios por imágenes mostraban compromiso óseo desde la cabeza hasta los pies.

**Enfermedad de Rosai-Dorfman (RDD).** Es uno de los tres tipos principales de histiocitosis, junto con la enfermedad de Erdheim-Chester y la histiocitosis de células de Langerhans. La RDD es una histiocitosis rara, con una prevalencia estimada difícil de determinar debido a su baja frecuencia y al probable subdiagnóstico. Sin embargo, se reporta que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, con una incidencia estimada aproximada de 1 en 200.000 personas, aunque estos datos varían según las series y regiones geográficas.<sup>35</sup> La enfermedad de Rosai-Dorfman se incorporó como neoplasia histiocítica en la 5.ª edición de la clasificación de tumores hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud y la Clasificación de Consenso Internacional. Es una histiocitosis poco frecuente de células no Langerhans caracterizada por la infiltración de los ganglios linfáticos

o tejidos extraganglionares por histiocitos no malignos que muestran emperipolesis, una forma de fagocitosis no destructiva de linfocitos o eritrocitos. La presentación más típica es como una linfadenopatía cervical masiva en adolescentes y adultos jóvenes. Los sitios extraganglionares de afectación son piel, partes blandas, hueso, senos paranasales, órbita, glándulas salivales y sistema nervioso central. Los síntomas están relacionados con el efecto masa en los órganos afectados.<sup>36</sup>

Se realizó diagnóstico de un caso, que se presentó en un hombre de 35 años, con lesiones líticas en vértebras L3 y L4.

**Miopatía congénita central del core.** Se presenta para estudio una paciente de sexo femenino, que presentó displasia de caderas a los 7 meses, escoliosis grave y debilidad muscular predominantemente proximal, hipotonía y retraso en el desarrollo motor, baja talla y afectación del crecimiento. La biopsia muscular permitió llegar al diagnóstico. Respecto del compromiso óseo, presenta baja masa ósea, escoliosis grave, displasia de caderas, litiasis renal, además de la miopatía conocida.

Esta entidad muestra una prevalencia de 1-9/1.000.000. Es de herencia autosómica dominante, y habitualmente con edad de inicio o aparición durante la infancia. La enfermedad central *core* o de cuerpos centrales es un trastorno neuromuscular hereditario caracterizado por la presencia de cuerpos centrales en biopsias musculares y los signos clínicos propios de una miopatía congénita.<sup>37</sup>

**Hipoparatiroidismo.** El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por la ausencia o concentraciones inadecuadamente bajas de hormona paratiroidea (PTH), lo que provoca hipocalcemia, hiperfosfatemia y una excreción fraccional elevada de calcio en la orina. Las calcificaciones en el sistema nervioso central son un hallazgo frecuente en estos pacientes. Su prevalencia varía entre

37/100.000 en Estados Unidos y 22/100.000 en Dinamarca.<sup>38</sup> Se reporta aquí un caso en el que los síntomas derivados de la hipocalcemia permitieron sospechar el diagnóstico.<sup>39</sup> El paciente presentaba hiperfosfatemia y niveles bajos de PTH. La tomografía computarizada de cráneo reveló áreas bilaterales y simétricas de calcificación en los hemisferios cerebelosos, ganglios basales y corona radiata. Su hipoparatiroidismo fue de causa quirúrgica posterior a tiroidectomía.

#### **Nivel de clasificación según Orphanet.**

En la base de datos Orphanet, los trastornos poco frecuentes se estructuran jerárquicamente mediante un sistema de clasificación que distingue distintos niveles:

*Grupo de enfermedades:* conjunto amplio de enfermedades que comparten características comunes, como origen genético, fisiopatología o manifestaciones clínicas similares.

*Trastorno o enfermedad:* entidad clínica individual reconocida por criterios diagnósticos específicos y codificada con un identificador único en Orphanet (*ORPHA code*). Este es el nivel principal de análisis epidemiológico y clínico.

*Subtipo de trastorno:* variante clínica o genética de una enfermedad, con características diferenciales bien definidas.

*Método diagnóstico:* habitual (hace referencia a metodología habitual: clínica-radio-lógica-bioquímica), AP (hace referencia a la necesidad de anatomía patológica).

#### **Discusión**

La implementación de registros nacionales sobre enfermedades es un pilar fundamental para mejorar la salud pública y la gestión sanitaria, ya que permiten la recopilación sistemática de datos sobre la prevalencia, incidencia, distribución geográfica y características demográficas de las enfermedades.

Los registros de vida real tienen un impacto positivo muy marcado en la ciencia hoy en día.



**Tabla 1.** Detalle de enfermedades óseas poco frecuentes diagnosticadas

Enfermedad/Síndrome	Nivel de clasificación *	ORPHA **	N	Edad al diagnóstico (Rango) años	Sexo F-M (n en cada uno)	Método diagnóstico
Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC)	Subtipo de trastorno	99.995	55	(31-62)	44-11	Habitual
Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH)	Trastorno	89.936	12	(2-65)	6-6	Genético
Enfermedad de Paget	Enfermedad	-	13	(43-79)	4-9	Habitual
Displasia fibrosa	Trastorno	249	10	(12-49)	7-3	Habitual
Osteogénesis imperfecta	Trastorno	666	7	(2,5-65)	6-1	Clínico-Genético
Osteopetrosis	Trastorno	2781	5	(18-41)	1-4	Genético
Enfermedad de Gorham	Trastorno	73	4	(27-70)	2-2	AP
Pseudohipoparatiroidismo	Grupo de trastorno	97.593	4	(16-50)	3-1	Clínico-Bioquímico-Genético
Hemagioendotelioma pseudomiogénico	Enfermedad	673.556	3	(19-40)	3-0	AP
Enfermedad de Ollier	Trastorno	296	3	(5-16)	2-1	AP
Calcinosis (CREST)	Suptipo de trastorno	90.290	3	55-60	3-0	Habitual
Tumores pardos - HPTP	-	-	2	(39-54)	2-0	AP
Osteomalacia inducida por tumores	Trastorno	352.540	2	(50-56)	1-1	Habitual
<i>High Bone Mass disease</i> (LRP6)	-	-	1	17	1-0	Genético
NEM1	Trastorno	652	1	24	1-0	Habitual y Genético
Osificación heterotópica extensa secundaria a COVID	-	-	1	55	0-1	Genético
Síndrome de Mazabraud	Trastorno	57.782	1	50	1-0	Habitual y AP
Gaucher	Trastorno	355	1	10	0-1	Habitual
Sarcoidosis	Trastorno	797	1	42	1-0	Habitual
Calcinosis (tumoral urémica)	-	-	1	27	1-0	Habitual
Mastocitosis sistémica	Grupo de trastornos	98.292	1	71	1-0	Inmunohistoquímica Genética
Enfermedad de Rosai-Dorfman	Trastorno	158.014	1	35	0-1	Habitual
Miopatía congénita central del <i>core</i>	Trastorno	597	1	10	1-0	Biopsia
Hipoparatiroidismo	Trastorno	2238	1	56	1-0	Habitual

\***Nivel de clasificación de EPC** de acuerdo con la base de datos Orphanet <https://www.orpha.net/es/disease/classification>

\*\***ORPHA:** código utilizado por Orphanet, que permite clasificar y acceder a datos específicos relacionados con la enfermedad.

En el caso de un registro de enfermedades poco frecuentes es una base de datos sistemática, organizada y continua que recopila información clínica, epidemiológica, genética y de tratamiento sobre pacientes afectados por enfermedades raras o poco frecuentes. Estos registros tienen como objetivo mejorar el conocimiento sobre la historia natural de estas patologías y así, mediante el conocimiento de las patologías y su evolución, facilitar el desarrollo de guías diagnósticas y terapéuticas, fomentar la investigación clínica y traslacional, y contribuir al diseño de políticas sanitarias más equitativas. Además, los registros nacionales son fundamentales para promover la colaboración entre profesionales de la salud, investigadores y pacientes, lo que favorece el desarrollo de protocolos diagnósticos y terapéuticos estandarizados. Dado que muchas de estas enfermedades requieren tratamientos especializados y costosos,

los registros permiten optimizar la estrategia de intervención mediante la asignación más eficiente de recursos y la planificación adecuada de la formación y educación médica.<sup>40</sup>

El seguimiento a largo plazo de los pacientes mediante registros también contribuye al estudio de la progresión de la enfermedad, la respuesta a los tratamientos y la identificación de nuevas vías terapéuticas. Asimismo, proporcionan un marco para la evaluación de la eficacia de nuevas intervenciones y permiten un mejor entendimiento de la carga social y económica de estas enfermedades en las poblaciones afectadas.

Destacamos la experiencia del *European Reference Network for Rare Bone Diseases (ERN BOND)* y del *European Registries for Rare Bone and Mineral Conditions (EuRR-Bone)*,<sup>41</sup> que desempeñan un papel clave en la gobernanza, recolección estandarizada de datos y organización asistencial de pacientes

**Tabla 2.** Principales diferencias entre los registros: ERN BOND & EuRR-Bone, Rare Bone Disease Tele ECHO, y el registro presentado

Característica	ERN BOND & EuRR-Bone	Rare Bone Disease Tele ECHO	Registro EPF nuestro
Ámbito geográfico	Europa (UE y países asociados)	EE.UU. y red internacional virtual	Único centro privado Rosario
Enfoque principal	Registro clínico, coordinación del cuidado, políticas sanitarias	Educación médica continua, telementoría y difusión	Registro epidemiológico y clínico con fines descriptivos y de fortalecimiento regional
Metodología	Recolección estandarizada de datos con soporte institucional (UE)	Reuniones virtuales, casos clínicos y educación interactiva	Relevamiento retrospectivo y observacional desde centro de referencia
Objetivos	Gobernanza clínica, interoperabilidad y definición de estándares	Mejorar el acceso y el conocimiento clínico en regiones con menos recursos	Generar evidencia real local, visibilizar patologías poco reportadas y fomentar redes clínicas
Fortalezas	Alta estandarización, soporte político y económico europeo	Alcance global, flexibilidad, formación de equipos	Datos de vida real, con identificación de particularidades
Limitaciones	Posible falta de adaptabilidad a otras realidades (p. ej., LATAM)	No genera un registro formal de casos, depende del interés académico	Limitaciones de recursos, heterogeneidad en registros clínicos



con enfermedades óseas raras en Europa. Asimismo, iniciativas como el *Rare Bone Disease Tele ECHO Program* han demostrado el valor del trabajo colaborativo y la telemedicina para mejorar el acceso y la calidad del cuidado en estas patologías a nivel global.<sup>42</sup> Sin embargo, nuestro registro presenta grandes diferencias con los mencionados ya que los objetivos que los definen son diferentes. En nuestro caso, de forma humilde y con la experiencia de un centro local de referencia, aporta las particularidades epidemiológicas y evolutivas de cada entidad, en condiciones de vida real.

Las principales diferencias se resumen en la tabla 2.

Estas enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por su baja prevalencia, presentan desafíos únicos en términos de diagnóstico, tratamiento y manejo clínico.

A través de registros nacionales, también es posible identificar grupos de población en riesgo, detectar brotes de enfermedades emergentes y evaluar la carga global de enfermedades crónicas o raras. Estos datos pueden, a su vez, contribuir al desarrollo de estrategias de prevención más eficaces y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. En resumen, los registros nacionales son una herramienta fundamental para la vigilancia sanitaria, el desarrollo de políticas públicas basadas en evidencia y la promoción de la salud en el ámbito nacional e internacional.

Por otro lado, el manejo interdisciplinario de las enfermedades poco frecuentes es fundamental para proporcionar una atención integral y personalizada a los pacientes, dada la complejidad y diversidad de las patologías. A su vez, estas enfermedades, requieren un enfoque colaborativo entre diversos especialistas, incluyendo médicos, enfermeros, genetistas, psicólogos, trabajadores sociales y otros profesionales de la salud. Este enfoque permite una atención global que aborda no solo los aspectos clínicos y médicos de la enfermedad, sino también los componentes

psicosociales y emocionales que afectan a los pacientes y sus familias.

La coordinación entre disciplinas facilita el diagnóstico temprano, dado que las enfermedades poco frecuentes son a menudo difíciles de identificar debido a la falta de familiaridad de los profesionales de la salud con estas condiciones. La integración de expertos de diferentes áreas permite una evaluación exhaustiva del paciente, lo que aumenta las probabilidades de un diagnóstico preciso y oportuno. Además, el manejo interdisciplinario garantiza una toma de decisiones más informada y coherente, permitiendo una mejor planificación de tratamientos, seguimiento y control de complicaciones.

Otro aspecto clave del enfoque interdisciplinario es la personalización del tratamiento. Las enfermedades poco frecuentes a menudo muestran una respuesta variable a los tratamientos disponibles, lo que hace imprescindible la colaboración entre médicos de distintas especialidades para ajustar las terapias a las necesidades individuales del paciente.<sup>43</sup> Además, este enfoque permite que los profesionales de la salud trabajen de manera conjunta para abordar los aspectos psicológicos y sociales del paciente, como el impacto emocional de vivir con una enfermedad rara o las dificultades en el acceso a recursos de salud.

El apoyo psicosocial es otro componente clave del manejo interdisciplinario. Las personas que padecen EPF, así como sus familias, a menudo enfrentan una carga emocional considerable debido a la incertidumbre diagnóstica, la rareza de la enfermedad y el impacto de los síntomas. La intervención de psicólogos y trabajadores sociales dentro del equipo de atención es fundamental para proporcionar apoyo emocional y gestionar los desafíos que conlleva vivir con una enfermedad rara. Además, el acceso a grupos de apoyo y redes de pacientes, facilitados por el equipo interdisciplinario, puede mejorar la calidad de vida de los afectados, ayudándolos a lidiar con el aislamiento social y emocional.<sup>44,45</sup>

Por otro lado, el manejo interdisciplinario también promueve la investigación clínica y básica en enfermedades poco frecuentes. La colaboración entre distintas especialidades fomenta la creación de redes de investigación que permiten compartir datos, desarrollar nuevos enfoques terapéuticos y contribuir al avance del conocimiento en estas áreas. A través del enfoque colaborativo, los avances científicos y médicos pueden ser aplicados de manera más eficiente a la atención clínica, mejorando así los resultados de salud para los pacientes.

Reconocemos como una limitación del presente trabajo que se trata de una experiencia piloto desarrollada en un único centro de atención, de carácter privado, lo cual puede condicionar la representatividad de los casos identificados y limitar la extrapolación de los resultados al conjunto del sistema de salud nacional. No obstante, este tipo de estudios exploratorios constituye un paso inicial necesario para establecer las bases de futuros registros multicéntricos que permitan una caracterización más amplia y diversa de las enfermedades óseas poco frecuentes en nuestra región.

### Conclusión

Las EPF presentan desafíos en términos de diagnóstico, tratamiento y calidad de vida en el ámbito mundial. Entre los obstáculos más relevantes se encuentran la falta de conocimiento médico, los diagnósticos tardíos,

el acceso limitado a tratamientos efectivos y la falta de registros epidemiológicos. Sin embargo, los avances en genética, biología molecular y terapias dirigidas ofrecen nuevas esperanzas. La colaboración internacional, la creación de registros nacionales y globales, y las políticas gubernamentales sólidas son esenciales para abordar esta problemática.

También es importante realzar la importancia en el manejo interdisciplinario de las enfermedades poco frecuentes, ya que no solo mejora la calidad de la atención médica, sino también promueve un abordaje más humano, personalizado y eficiente para enfrentar los desafíos únicos que presentan estas patologías. La colaboración entre profesionales de diferentes campos es esencial para optimizar los recursos disponibles, mejorar el diagnóstico temprano y garantizar un tratamiento adecuado, promoviendo una mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Financiamiento:** los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación del artículo.

Recibido: 13/03/2025

Aceptado: 1/07/2025

### Referencias

1. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017;1031:561-87.
2. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases (Orphanet Report Series No. Number 2). [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf)
3. <https://www.eurordis.org> (05-01-2025)
4. Masi L, Agnusdei D, Bilezikian J, et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone



- disorders. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2529-58. Erratum in: *Osteoporos Int* 2015;26(11):2717-8.
5. Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, Kandil ES. Complex regional pain syndrome type 1 predictors - Epidemiological perspective from a national database analysis. *J Clin Anesth* 2017;39:34-7.
  6. Taylor SS, Noor N, Urits I, et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther* 2021;10(2):875-92. Erratum in: *Pain Ther* 2021;10(2):893-94.
  7. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-55.
  8. Corral Gudino L. Paget's disease of bone: 1877-2023. Etiology, and management of a disease on epidemiologic transition. *Med Clin (Barc)* 2023;161(5):207-16.
  9. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, et al. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Pathol* 1997;151(6):1587-600.
  10. Lee J, FitzGibbon E, Chen Y, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(Suppl 1):S2. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-S1-S2>
  11. Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, Lackman RD. Fibrous dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12(5):305-13.
  12. Harris WH, Dudley HR Jr, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. An orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. *J Bone Joint Surg Am* 1962;44-A:207-33.
  13. Edgerton MT, Persing JA, Jane JA. The surgical treatment of fibrous dysplasia. With emphasis on recent contributions from cranio-maxillo-facial surgery. *Ann Surg* 1985, 202 (4):459-79.
  14. Vescini F, Falchetti A, Tonelli V, et al. Mazabraud's Syndrome: A Case Report and Up-To-Date Literature Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(6):885-93.
  15. Jovanovic M, Marini JC. Update on the Genetics of Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2024;115(6):891-914.
  16. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17052.
  17. Whyte MP. Osteopetrosis: Discovery and early history of "marble bone disease". *Bone* 2023;171:116737.
  18. <https://www.orpha.net/es/disease/classification> (26-06-2025).
  19. Whyte MP, McAlister WH, Zhang F, et al. New explanation for autosomal dominant high bone mass: Mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Bone* 2019;127:228-43.
  20. Brance ML, Brun LR, Cóccaro NM, et al. High bone mass from mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6). *Bone* 2020;141:115550.
  21. Brance ML, Castiglioni A, Cóccaro N, Palatnik M. Two cases of Gorham-Stout disease with good response to zoledronic acid treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017;14(2):250-3.
  22. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(6):443-51.
  23. Caballero GA, Roitman PD. Pseudomyogenic Hemangioendothelioma (Epithelioid Sarcoma-Like Hemangioendothelioma). *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(4):529-33.
  24. Brance ML, Cóccaro NM, Roitman P, et al. Pseudomyogenic hemangioendothelioma with bone and soft tissue involvement with favorable response to pamidronate: a case report and systematic review of the literature. *Arch Osteoporos* 2022;17(1):28.
  25. <https://www.orpha.net/es/disease/detail/296?name=encondromatosis&mode=name> (26-06-2025).
  26. Haddad FH, Malkawi OM, Sharbaji AA, et al. Primary hyperparathyroidism. A rare cause

- of spinal cord compression. *Saudi Med J* 2007;28(5):783-6.
27. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev* 2023;44(2):323-53.
  28. Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97(4):409-23.
  29. Meyers C, Lisiecki J, Miller S, et al. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *JBMR Plus* 2019;3(4):e10172.
  30. Brance ML, Cóccaro NM, Casalongue AN, et al. Extensive progressive heterotopic ossification post-Covid-19 in a man. *Bone* 2022;155:116287.
  31. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):441.
  32. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med* 2021;385(11):1018-32.
  33. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: A rare clinico-pathological entity. *World J Clin Cases* 2014;2(9):409-14.
  34. Wang SA, Orazi A, Gotlib J, et al. The international consensus classification of eosinophilic disorders and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2023;98(8):1286-306.
  35. Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubal T. Rosai-Dorfman disease: tumor biology, clinical features, pathology, and treatment. *Cancer Control* 2014;21(4):322-7.
  36. Ravindran A, Rech KL. How I Diagnose Rosai-Dorfman Disease. *Am J Clin Pathol* 2023;160(1):1-10.
  37. Jungbluth, H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:25.
  38. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res* 2022;37(12):2568-85.
  39. Ramírez Stieben LA, Pellizon NA. Hipoparatiroidismo y calcificaciones cerebrales: reporte de caso. *Actual Osteol* 2020;16(1):77-82.
  40. Giugliani R. Importancia de los registros nacionales e internacionales de errores innatos del metabolismo. *Acta Pediatr Mex* 2012;33(6):329-30.
  41. Priego Zurita AL, Boarini M, Casareto L, et al. The Role of the European Reference Network for Rare Bone Diseases (ERN BOND) and European Registries for Rare Bone and Mineral Conditions (EuRR-Bone) in the Governance of the Management of Rare Bone and Mineral Diseases. *Calcif Tissue Int* 2024;115(5):498-506.
  42. Tosi LL, Rajah EN, Stewart MH, et al. The Rare Bone Disease TeleECHO Program: Leveraging Telehealth to Improve Rare Bone Disease Care. *Curr Osteoporos Rep* 2020;18(4):344-9.
  43. Graessner H, Reinhard C, Bäumer T, et al. Recommendations for optimal interdisciplinary management and healthcare settings for patients with rare neurological diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):62.
  44. <https://www.enfermedades-raras.org/> Guía de apoyo psicológico para ER. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) 2009. (27-01-2025).
  45. <https://www.enfermedades-raras.org/> Guía técnica para grupos de afectados y asociaciones: ámbito social y psicológico. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) 2010. (27-01-2025).



## REPORTE DE CASOS / Case report

# CALCINOSIS TUMORAL EN PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Mariel Spense<sup>1</sup>, Ana C. Polonsky<sup>2</sup>, Alejandro Castiglioni<sup>1</sup>, Sebastián Ghirardi<sup>3</sup>, Nicolás M. Cóccharo<sup>3</sup>, Rosalía Rodríguez<sup>4</sup>, Agustina Verolo Echarri<sup>4</sup>, Florencia Agostinis<sup>1</sup>, María L. Brance<sup>5\*</sup>

1. Ortopedia Oncológica. Hospital Escuela Eva Perón. Argentina
2. Reumatología y Enfermedades Óseas. Argentina
3. Diagnóstico por Imágenes. Sanatorio Británico. Argentina.
4. Anatomía Patológica. Hospital Escuela Eva Perón. Argentina
5. CONICET, Argentina

### Resumen

**Introducción:** la enfermedad renal crónica (ERC) puede causar trastornos en el metabolismo mineral y óseo que se manifiestan como anomalías en los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) o vitamina D, y pueden llevar a calcificación vascular y de tejidos blandos. La calcifilaxis, una complicación severa asociada a la ERC, se debe al depósito de calcio en la microvasculatura dérmica y adiposa. La calcinosis tumoral urémica (CTU) es otra complicación común en pacientes en hemodiálisis.

**Caso clínico:** mujer de 27 años derivada por una gran tumoración en el hombro derecho, caracterizada por dolor de 4 meses de evolución. Entre sus antecedentes refiere síndrome urémico hemolítico a los 8 meses de edad, razón por la cual requirió hemodiálisis. A los 16 años se sometió a un trasplante renal con éxito hasta los 21 años, y luego, debido a

rechazo de trasplante, continuó con hemodiálisis. Se realizó TAC, RMN de hombro derecho que evidenciaron lesión compatible con CTU. La evaluación bioquímica mostró niveles elevados de fosfato, con aumento del producto fosfocálcico. Debido a la impotencia funcional que ocasionaba se decidió la resección quirúrgica marginal. La pieza fue enviada a estudio anatomopatológico diferido que confirmó el diagnóstico.

**Conclusión:** el manejo de la CTU se enfoca en mejorar los niveles de fósforo, calcio y la actividad paratiroidea, utilizando diferentes estrategias para lograr estos objetivos. La evaluación vascular es esencial debido al alto riesgo cardiovascular en estos pacientes, que es una de las principales causas de mortalidad en la ERC.

**Palabras clave:** calcinosis, enfermedad renal crónica, hiperfosfatemia.

\*E-mail: [lorenabrance@gmail.com](mailto:lorenabrance@gmail.com)

## TUMORAL CALCINOSIS IN A PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

### Abstract

**Introduction:** chronic kidney disease (CKD) can cause disturbances in mineral and bone metabolism, manifesting as abnormalities in serum levels of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D, and may lead to vascular and soft tissue calcification. Calciphylaxis, a life-threatening complication associated with CKD, results from calcium deposition in the dermal and adipose microvasculature. Uremic tumoral calcinosis (UTC) is another common complication in patients undergoing hemodialysis.

**Clinical Case:** a 27-year-old female patient was referred for a large mass in her right shoulder, characterized by 4 months of pain. Her medical history includes hemolytic uremic syndrome at 8 months of age, requiring

hemodialysis. At 16 years old, she underwent a kidney transplant until the age of 21, after which she continued with hemodialysis due to transplant rejection. A CT scan and MRI of the right shoulder revealed a lesion compatible with UTC. Biochemical evaluation showed elevated phosphate levels with an increased calcium-phosphate product. Due to the functional impairment it caused, marginal surgical resection was decided. The specimen was sent for delayed pathological examination, confirming the diagnosis.

**Conclusion:** the management of UTC focuses on improving phosphorus, calcium, and parathyroid hormone levels through various strategies. Vascular evaluation is crucial due to the high cardiovascular risk in these patients, which is one of the leading causes of mortality in CKD.

**Keywords:** calcinosis, chronic renal disease, hyperphosphatemia.

### Introducción

Los trastornos sistémicos del metabolismo mineral y óseo debido a la enfermedad renal crónica (ERC) pueden manifestarse por uno o una combinación de los siguientes trastornos: 1) anomalías del metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D; 2) anomalías en la histología ósea, o 3) calcificación vascular o de otros tejidos blandos. Este se define como “Trastorno Óseo Mineral de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-MBD)”.<sup>1,2</sup>

La calcifilaxis es una complicación severa, frecuentemente asociada con la ERC, que se produce como resultado del depósito de calcio en la microvasculatura dérmica y adiposa. Las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con la calcifilaxis resaltan la importancia de diagnosticar y tratar correctamente esta afección.

La CTU se presenta como una enfermedad con grandes masas calcificadas lobulares

yuxtaarticulares, en el contexto de un paciente con ERC en diálisis.<sup>3</sup> La acumulación de productos nitrogenados en sangre altera el equilibrio del metabolismo mineral, llevando a la deposición de calcio en tejidos blandos, la denominada CTU. Factores como hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia y niveles altos de calcio sérico contribuyen a su desarrollo.

La CTU es una entidad patológica caracterizada por la presencia de grandes masas calcificadas en los tejidos blandos periarticulares. Generalmente se localiza en las grandes articulaciones. Las ubicaciones más comunes de la CTU, en orden descendente, son la cadera, el codo, el hombro, el pie y la muñeca, con menos frecuencia en la columna vertebral.<sup>4</sup> Los síntomas comunes son dolor local, rango de movimiento articular limitado, cefalea, entumecimiento y debilidad en las extremidades.



Se presenta el caso de una paciente con ERC, en hemodiálisis, que consultó por una importante masa en hombro derecho, por la cual se llegó al diagnóstico de CTU.

### Caso clínico

Una paciente de 27 años fue derivada debido a una masa de gran tamaño en el hombro derecho, acompañada de dolor persistente durante los últimos 4 meses. En sus antecedentes médicos, la paciente refiere haber padecido síndrome urémico hemolítico a los 8 meses de edad, por lo cual requirió tratamiento con diálisis peritoneal inicialmente y luego hemodiálisis. A los 16 años, fue sometida a un trasplante renal, el cual fue exitoso hasta los 21 años. Posteriormente, debido al rechazo del injerto renal, la paciente inició nuevamente hemodiálisis.

El examen clínico ortopédico mostraba una tumoración de partes blandas muy voluminosa en hombro derecho. A la inspección presentaba pérdida de la elasticidad de piel y leves cambios de coloración; a la palpación se podía apreciar que la lesión se encontraba tanto en el compartimento anterior como posterior del hombro, y que comprometía el tejido celular subcutáneo, con gran adherencia. Los estudios por imágenes de esta lesión revelaron que tiene forma de herradura y, por otro lado, dificulta la movilidad. Presentaba impotencia funcional, y pérdida de la abducción del hombro.

Al examen físico se observaba un tumor calcificado de gran tamaño. La articulación glenohumeral presentaba rigidez con impotencia funcional y dolor moderado.

Las imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) mostraron una masa significativa, con imágenes que correspondían a calcinosis (Figura 1A y 1B).

La evaluación bioquímica mostró niveles elevados de fosfato llegando hasta los 16,5 mg/dL con aumento del producto fosfocálcico. El control de la hiperfosfatemia es esencial en estos pacientes, así como la evaluación

vascular arterial debido a las frecuentes calcificaciones vasculares como otra complicación. Los niveles de calcemia oscilaron entre 7 y 10,6 mg/dL, mientras que los de parathormona (PTH) entre los 188 y 412 pg/mL y los de fosfatasa alcalina (FAL) entre 68 y 90 UI/L. En la Figura 2 pueden observarse las curvas de las variables bioquímicas mencionadas.

Con los resultados de las imágenes, del laboratorio bioquímico y el contexto clínico de la paciente, de su ERC, en hemodiálisis, se interpretó dicha masa como una CTU.

Debido a las molestias y dolor continuo, en la región de la tumoración, se decide la resección quirúrgica marginal. Esta se realiza por un abordaje longitudinal, transdeltoideo y la lesión se reseca de manera marginal en bloque (una sola pieza). La paciente no presentó complicaciones agudas posquirúrgicas. En la Figura 3 puede observarse el aspecto macroscópico de la tumoración extraída.

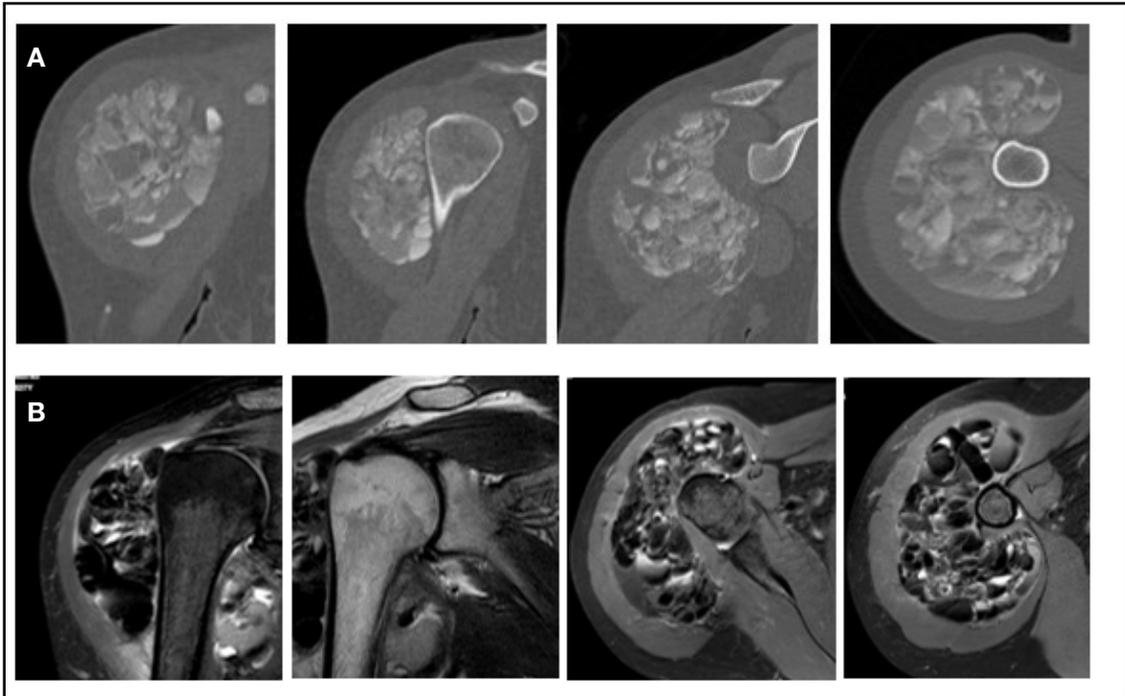
La pieza fue enviada a estudio anatómopatológico diferido y confirmó el diagnóstico presuntivo. En dicho estudio se informaba una masa tumoral benigna constituida por haces de tejido conectivo fibroso que delimitaban cavidades quísticas, revestidas por numerosos histiocitos espumosos y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, vinculado a abundantes depósitos de material calcificado amorfo basófilo (Figura 4).

La paciente fue contactada con su equipo de hemodiálisis, sugiriendo un control más adecuado de los niveles de fosfato con sevelamer, el cual es un quelante de fosfato.

En los controles posoperatorios, la paciente evolucionó de forma favorable, con buena cicatrización de la herida, disminución notable del dolor y recuperación de la movilidad casi total. Ahora se encuentra realizando rehabilitación con fisioterapia.

### Discusión

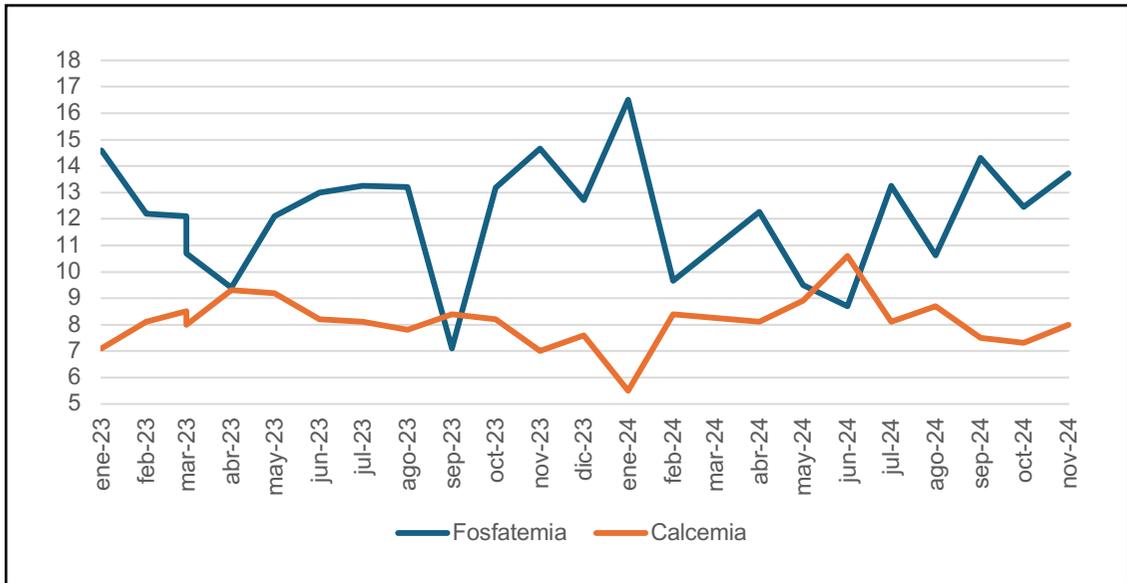
La calcinosis tumoral urémica es secundaria y debida a la insuficiencia renal crónica, la cual se ha descrito en pacientes en



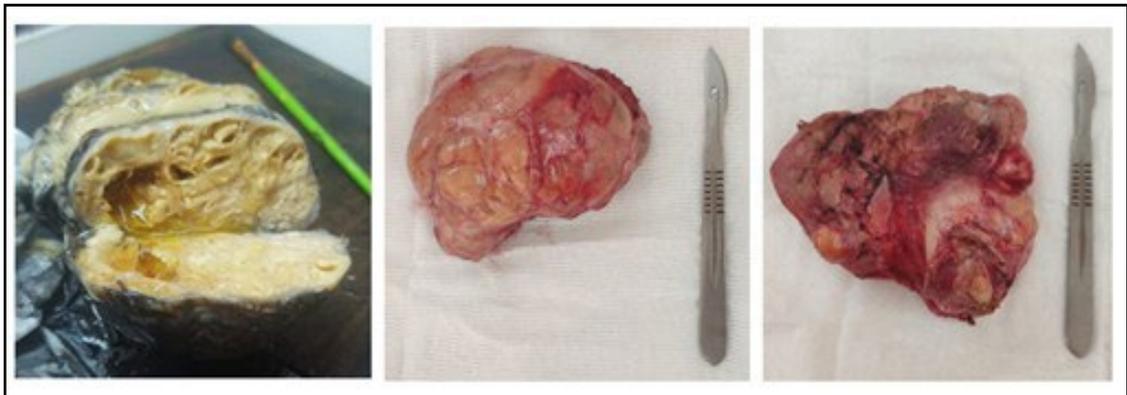
**Figura 1.** Tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) de hombro derecho. **A.** TAC. Cortes coronales y axiales. Se observa una imagen con múltiples lobulaciones que presentan en su interior niveles con sedimento hiperdenso de tipo “leche cálcica”. Se observa también en su interior un componente francamente calcificado de aproximadamente 18 x 8 mm. **B.** De izquierda a derecha, imágenes en T2 con supresión grasa, T1 coronal, y densidad protónica (DP). Evidencia voluminosa tumoración profunda con epicentro en bursa subacromio subdeltoidea a la cual distiende, así como también el receso axilar de la articulación glenohumeral. Está compuesta por múltiples lobulaciones heterogéneas, predominantemente hipointensas en todas las secuencias (tal vez correspondientes a osificaciones), que presentan algunos niveles líquidos adyacentes, distendiendo la bursa desde el sector anterior hasta el posterior pasando por el lateral y comprimiendo el vientre muscular del deltoides.

hemodiálisis y puede ser causada por la incapacidad de excretar normalmente el exceso de fósforo del cuerpo a través de los riñones, como resultado de un hiperparatiroidismo secundario.<sup>5</sup> Aunque la etiopatogenia de esta entidad sigue siendo poco comprendida, se asocia con hiperparatiroidismo severo, elevación del producto sérico calcio-fósforo o hiperfosfatemia.<sup>3</sup> La calcinosis tumoral urémica se caracteriza por masas de crecimiento lento e indoloras de depósitos de fosfato de calcio en las áreas periarticulares.<sup>6</sup>

Uno de los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta es la calcinosis tumoral con hiperfosfatemia, la cual es una enfermedad rara caracterizada por depósitos de calcio y fosfato en los tejidos blandos, usualmente en forma de masas alrededor de las articulaciones grandes (como caderas, hombros y codos). Esta condición se asocia con hiperfosfatemia persistente (niveles elevados de fósforo en sangre) y se clasifica dentro de un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias. Esta es generalmente de origen genético, causada por mutaciones



**Figura 2.** Evolución de los niveles de calcemia y fosfatemia. Oscilación de los niveles de calcemia y fosfatemia de los últimos 23 meses del caso reportado. Obsérvese que los niveles de calcemia oscilan entre 7 y 10,6 mg/dL, mientras que los de fosfatemia entre 7,1 y 16,51 mg/dL.

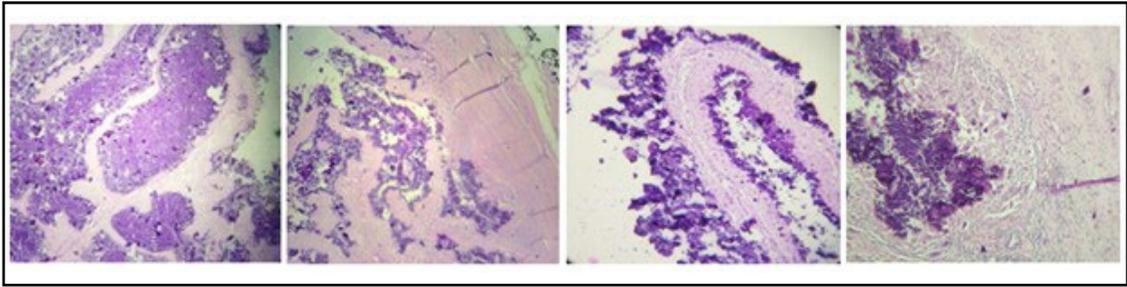


**Figura 3.** Vista macroscópica de la lesión tumoral. Resección de lesión tumoral que mide 11 × 9,5 × 5,5 cm y pesa 340 g después de la fijación en formol. Presenta superficie tapizada por cápsula lisa, translúcida, con refuerzo de la trama vascular, que rodea una lesión tumoral lisa de tonalidad rosado-amarillenta. Al corte seriado, la lesión es sólido-quística, e incluye coágulos hemáticos con otros de contenido untuoso amarillento. Esta es uniforme en toda su extensión. Ofrece consistencia blando-elástica.

en genes que regulan el metabolismo del fosfato, como FGF23, GALNT3 o KL (Klotho).<sup>7,8</sup>

En el caso presentado, los antecedentes clínicos previos y actuales, más las características

imagenológicas de la lesión, permitieron arribar al diagnóstico, el cual fue confirmado luego de la extirpación quirúrgica y su evaluación por anatomía patológica.



**Figura 4.** Imágenes histológicas de la muestra quirúrgica. De izquierda a derecha, las primeras dos imágenes corresponden a aumento de 4x, las últimas dos a 40x. Se observan haces de tejido conectivo fibroso que delimitan cavidades quísticas de diferentes diámetros, revestidas por numerosos histiocitos espumosos y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, vinculado a abundantes depósitos de material calcificado amorfo basófilo. No se observan áreas de atipia, mitosis o necrosis, tampoco componente osteocartilaginoso. La masa se halla delimitada por tejido conectivo fibroso y adiposo maduro vascularizado.

En estos pacientes es indispensable poder lograr un correcto manejo de los niveles de fosfato y calcemia, ya que se vinculan las concentraciones más altas de fosfato con la mortalidad entre pacientes con ERC estadios G3a a G5 o después del trasplante.<sup>1</sup>

Para esto, dentro del tratamiento médico, se utilizan quelantes de fosfato agresivos, calcimiméticos, soluciones de dializado bajas en calcio y un aumento de la duración y frecuencia de los tratamientos de hemodiálisis.<sup>2</sup>

El manejo de la CTU se centra en controlar los niveles de fósforo y calcio, y en reducir la actividad de la paratiroides. Las estrategias incluyen control de fósforo con uso de quelantes de fósforo y restricción dietética, manejo del calcio con ajuste de la ingesta dietética y, en algunos casos, administración de calcio intravenoso, y modulación de la paratiroides con uso de calcimiméticos o, en casos refractarios, paratiroidectomía. En situaciones donde los tratamientos médicos no son eficaces, la hemodiálisis diaria puede ser una opción para considerar.<sup>9</sup>

La paciente del caso presentado había reingresado en diálisis debido a rechazo de

trasplante renal previo. Se agregó sevelamer para mejor manejo de los niveles de fósforo, además de indicar hábitos dietéticos adecuados para reducir la ingesta de fosfato.

Los tratamientos mencionados deben considerarse de forma preventiva con el objetivo de reducir el riesgo de desarrollar calcifilaxis, aunque aún no se comprende completamente por qué algunos pacientes la desarrollan y otros no. Esta incertidumbre refuerza la importancia de un enfoque anticipado y cuidadoso en el manejo de los factores de riesgo.

En un metanálisis realizado sobre adultos con ERC estadio 5 dependiente de diálisis (CKD G5D), se ha encontrado que el sevelamer puede reducir la mortalidad (por todas las causas) en comparación con los quelantes a base de calcio y causar menos hipercalcemia relacionada con el tratamiento, mientras que no se encontraron beneficios clínicamente importantes de ningún quelante de fósforo sobre la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, fractura o calcificación de las arterias coronarias.<sup>10</sup>

Otra opción de tratamiento es el tiosulfato de sodio, el cual ha sido utilizado como parte



del tratamiento de la calcifilaxis y de las calcificaciones vasculares en pacientes en hemodiálisis. Aunque la evidencia aún es limitada y en gran parte proviene de estudios observacionales y series de casos, algunos reportes sugieren que su uso puede ser eficaz para reducir el dolor, mejorar lesiones cutáneas y disminuir la progresión de las calcificaciones. Su efecto se atribuye a sus propiedades antioxidantes, quelantes del calcio y vasodilatadoras. Se administra por vía intravenosa, generalmente después de las sesiones de hemodiálisis, aunque su uso debe ser individualizado y monitoreado debido a posibles efectos adversos como acidosis metabólica y náuseas.<sup>11,12</sup>

Por otra parte, también es conocido el aumento de riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC, que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en esta población y que las calcificaciones vasculares comienzan temprano en el curso de la ERC.<sup>13,14</sup> Con lo cual otro punto importante en estos pacientes es realizar la evaluación vascular.<sup>14</sup>

## Conclusión

En conclusión, el manejo de la CTU se enfoca en mejorar los niveles de fósforo, calcio y la actividad paratiroidea, utilizando estrategias como quelantes de fósforo, ajustes dietéticos y calcimiméticos. En casos graves, la paratiroidectomía y la hemodiálisis diaria son alternativas para considerar. Además, la evaluación vascular arterial es esencial debido al alto riesgo cardiovascular en estos pacientes, que es una de las principales causas de mortalidad en la ERC.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Financiamiento:** los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación del artículo.

Recibido: marzo 2025

Aceptado: julio 2025

## Referencias

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53.
2. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006. Erratum in: *Kidney Int* 2017;92(6):1558.
3. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: A rare clinico-pathological entity. *World J Clin Cases* 2014;2(9):409-14.
4. Sunder S, Verma H, Venkataramanan K. Cervical tumoral calcinosis with secondary hyperparathyroidism in a chronic hemodialysis patient. *Hemodial Int* 2013;17(3):458-62.
5. Kendal JK, Evaniew N, Swamy G. Uremic tumoral calcinosis of the cervical spine. *CMAJ* 2020;192(39):E1133.
6. He L, Li M, Lin C, Yan K, Yang C, Tang J. Multiple uremic tumoral calcinosis in periarticular soft tissues with chronic renal failure: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1249680.
7. Boyce AM, Lee AE, Roszko KL, Gafni RI.

- Hyperphosphatemic Tumoral Calcinosis: Pathogenesis, Clinical Presentation, and Challenges in Management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:293.
8. Kaszycki M, Villalpando B, Hickson L, et al. Hyperphosphatemic Familial Tumoral Calcinosis. *South Med J* 2024;117(12):705-708.
  9. Wesseling-Perry K, Bacchetta J. CKD-MBD after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2011;26(12):2143-51.
  10. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD006023.
  11. Cardona-Roca L, Borràs Trias L, Bueno Uceda R, et al. Multicenter retrospective analysis of sodium thiosulfate as treatment for non-uremic calciphylaxis. *Farm Hosp* 2025:S1130-6343(25)00040-6.
  12. Fernandes C, Maynard B, Hanna D. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate in a nonuremic patient: case report and review of therapy side effects. *J Cutan Med Surg* 2014;18(5):356-60.
  13. Sullivan MK, Rankin AJ, Jani BD, Mair FS, Mark PB. Associations between multimorbidity and adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10(6):e038401.
  14. Khouzam NM, Wesseling-Perry K, Salusky IB. The role of bone in CKD-mediated mineral and vascular disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30(9):1379-88. doi: 10.1007/s00467-014-2919-z.