



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**Estudio del sistema nervioso somático y autónomo en un
paciente con Síndrome PACS1 o Schuurs-Hoeijmakers**

**Study of the somatic and autonomic nervous system in a patient
with PACS1 or Schuurs-Hoeijmakers Syndrome**

Autor/es

Ana Nogués Peña

Director/es

Beatriz Puisac Uriol

Facultad de Medicina

Departamento de Fisiología

Curso 2023/2024

ÍNDICE

1. Introducción	5
1.1. Bases moleculares	5
1.2. Manifestaciones clínicas	7
1.3. Diagnóstico	10
1.4. Tratamiento	12
2. Objetivos	13
3. Material y métodos	14
3.1. Historia clínica	14
3.2. Diagnóstico genético	14
3.3. Pruebas Neurofisiológicas	15
3.3.1. Sistema Nervioso Somático	15
3.3.2. Sistema Nervioso Autónomo	17
3.3.3. Potenciales evocados láser.....	19
4. Resultados	20
4.1. Datos recogidos en la anamnesis	20
4.2. Datos recogidos en la exploración física.	21
4.3. Diagnóstico genético	23
4.4. Estudio neurofisiológico	24
4.4.1. Sistema Nervioso Somático	25
4.4.1.1. Electroneurografía sensitiva	25
4.4.1.2. Electroneurografía motora	26
4.4.2. Sistema Nervioso Autónomo	27
4.4.2.1. Exploración del sistema cardiovascular	27
4.4.2.2. Exploración de la función sudomotora	27
4.4.2.2.1 Respuesta simpática cutánea	27
4.4.2.2.2 Prueba Cuantitativa del reflejo axonal sudomotor	28
4.4.2.3. Prueba Potencial evocado láser	29
5. Discusión	30
6. Conclusiones	32
7. Bibliografía	34

Resumen

El Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers, también conocido como Síndrome de PACS1, es un trastorno del desarrollo raro de herencia autosómica dominante, asociado con características craneofaciales anormales, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual. La mayoría de pacientes han sido diagnosticados genéticamente con la misma variante patogénica en el gen PACS1 (c.607C>T, Arg203Trp). Este trabajo tiene por objetivo la caracterización clínica y el estudio neurofisiológico del sistema nervioso somático y autónomo en un paciente con el Síndrome de PACS1.

Las características clínicas del paciente son consistentes con el Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers, incluyendo rasgos faciales dismórficos, discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo y del lenguaje, convulsiones y con una característica menos frecuente en el síndrome, hipoplasia de hemisferios cerebelosos. Además, se ha confirmado el diagnóstico clínico al encontrar la mutación c.608G>A (Arg203Trp) en el gen PACS1, que es la más frecuente en el síndrome.

El estudio neurofisiológico de las fibras nerviosas gruesas mielínicas, tanto en su componente motor como sensitivo ha sido normal, sin evidencia de neuropatía de fibra gruesa en las áreas. Sin embargo, los estudios de neuropatía de fibra fina revelan resultados patológicos en la respuesta simpática refleja cutánea y en el test sudomotor indicando una posible neuropatía autonómica. Además, los resultados patológicos en los Potenciales Evocados Láser sugieren la presencia de neuropatía de fibra fina en las fibras nociceptivas A δ .

La escasez de estudios previos sobre el sistema nervioso periférico en el Síndrome PACS1 subraya una limitación en la comprensión de esta condición y los hallazgos en este paciente resaltan la necesidad de estudiar en una muestra más grande de pacientes con síndrome de PACS1 el sistema nervioso autónomo y la nocicepción para entender mejor las posibles disfunciones en el sistema nervioso periférico.

Palabras clave: Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers, potenciales evocados por láser, evaluación neurofisiológica, Neuropatía autónoma; Neuropatía periférica; Neuropatía de fibra pequeña.

Abstract

Schuurs-Hoeijmakers syndrome, also known as PACS1 syndrome, is a rare autosomal dominantly inherited developmental disorder associated with abnormal craniofacial features, developmental delay and intellectual disability. Most patients have been genetically diagnosed with the same pathogenic variant in the PACS1 gene (c.607C>T, Arg203Trp). This work aims at the clinical characterization and neurophysiological study of the somatic and autonomic nervous system in a patient with PACS1 syndrome.

The clinical features of the patient are consistent with Schuurs-Hoeijmakers syndrome, including dysmorphic facial features, intellectual disability, developmental and language delay, seizures and a less frequent feature of the syndrome, cerebellar hemisphere hypoplasia. In addition, the clinical diagnosis has

been confirmed by finding the c.608G>A (Arg203Trp) mutation in the PACS1 gene, which is the most frequent in the syndrome.

The neurophysiological study of myelinated gross nerve fibers, both in their motor and sensory components, was normal, with no evidence of gross fiber neuropathy in the areas. However, studies of fine fiber neuropathy reveal pathological findings in the cutaneous reflex sympathetic response and in the sudomotor test indicating a possible autonomic neuropathy. In addition, pathological findings on Laser Evoked Potentials suggest the presence of fine fiber neuropathy in nociceptive A δ fibers.

The paucity of previous studies on the peripheral nervous system in PACS1 syndrome underscores a limitation in the understanding of this condition and the findings in this patient highlight the need to study in a larger sample of patients with PACS1 syndrome the autonomic nervous system and nociception to better understand possible dysfunctions in the peripheral nervous system.

Keywords: Schuurs-Hoeijmakers syndrome, laser-evoked potentials, neurophysiological evaluation, autonomic neuropathy; peripheral neuropathy; small fiber neuropathy.

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers (SHMS), también conocido como trastorno del desarrollo neurológico PACS1 (PACS1-NDD) (MIM# 615009), es una enfermedad autosómica dominante rara recientemente descubierta, asociada con características craneofaciales anormales, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual. Está causado por una mutación genética recurrente (c.607C>T, p.Arg203Trp), en el gen PACS1 (NM_018026.3) que codifica la proteína PACS-1 (Proteína de Clasificación 1 del Grupo de Ácido Fosforínico). (1)

El síndrome fue descubierto en 2012 por Schuurs-Hoeijmakers y su equipo, quienes documentaron un síndrome en dos niños no emparentados con retraso intelectual, características faciales distintivas como hipertelorismo, implantación baja de las orejas, fisuras palpebrales descendentes, cejas gruesas y arqueadas entre otros signos, malformaciones físicas y anomalías cerebrales. Se identificaron mutaciones heterocigotas de novo idénticas en el gen PACS1 (p.Arg203Trp), asociadas con los hallazgos observados, indicando un papel crucial de la proteína alterada en la migración de las células de la cresta neural craneal. (1)

Posteriormente en 2016, Schuurs-Hoeijmakers et al. detallaron las características clínicas de 19 pacientes con síndrome de SHMS confirmado genéticamente. Todos ellos incluyeron retraso del desarrollo psicomotor, un retraso del nivel intelectual de leve a moderado y dificultades significativas en el habla, siendo deficiente o incluso ausente. (2) Hasta la fecha, menos de cien pacientes con PACS1-NDD han sido diagnosticados genéticamente y, sorprendentemente, sólo se han informado tres variantes patogénicas. (3)

1.1. Bases moleculares

El síndrome es causado en la mayoría de los casos por una mutación de herencia autosómica dominante en el gen PACS1 (NM_018026.3; c.607C>T, p.(Arg203Trp)). El gen PACS1 se localiza en el cromosoma 11q13.1-q13.2 y tiene una estructura genómica formada por 24 exones

Este gen codifica la proteína PACS-1 (Proteína de Clasificación 1 del Grupo de Ácido Fosforínico) que participa en el tráfico y localización de proteínas de membrana de la red trans-Golgi. (1)

La mayoría de pacientes con deficiencia de PACS1 han sido diagnosticados genéticamente, y tienen la misma variante patogénica: la variante missense c.607C>T (p.R203W). En la mayoría de los casos se trataba de una mutación de novo dado que ninguno de los padres examinados era portador. (4,5)

Esta variante missense (c.607C>T); cambia la Arginina 203 por Triptófano. El aminoácido mutado se localiza en el dominio de unión a la carga de furina, a tan solo tres residuos de aminoácidos después del motivo de unión de CK2. Este lugar de unión de CK-2 es una región diana a la fosforilación por la quinasa CK-2 y a la desfosforilación por la fosfatasa PP2A. Esta interacción regula la unión de carga y la activación de PACS1. De esta manera, la proximidad de la variante missense p.Arg203Trp y la región reguladora, advierte que se podría

alterar la regulación normal y potencialmente provocar una localización incorrecta de las proteínas, que podría tener un impacto significativo en la función y la actividad celular normales, lo que posiblemente contribuya a las características fenotípicas observadas en los pacientes con la variante. (5)

Otra variante patogénica, c.608G>A, ha sido reportada en un solo paciente, causando un cambio diferente en la misma posición, p.R203Q. A pesar de ello, estos pacientes muestran la mayoría de las características típicas del trastorno asociado a PACS1-NDD. Recientemente, se han informado dos nuevas variantes sin sentido, una registrada en la base de datos ClinVar, c.1574G>A (p.R525K), cuya relación con PACS1-NDD necesita ser estudiada, y otra descrita en un estudio extenso sobre el trastorno del espectro autista, p.R245W, sin un fenotipo específico de la enfermedad. (4) Además, se ha reportado una delección multiexón de PACS1, donde se observó un fenotipo más leve con un ligero retraso cognitivo y del habla en dos miembros de la última generación de un pedigrí de tres generaciones. También se han documentado reorganizaciones cromosómicas en las que el gen PACS1 está involucrado en bases de datos como ClinVar y DECIPHER, pero la complejidad de los genes afectados dificulta una relación directa con el fenotipo de los pacientes. (4,5)

PACS1 es un gen que se expresa ampliamente en tejidos humanos. En seres humanos, podemos ver la expresión del ARNm del gen PACS1 aumenta a lo largo del desarrollo tanto cerebral como cerebeloso fetal; para disminuir posteriormente al nacimiento y elevarse levemente en la pubertad. (3) La expresión del gen se expresa en mayor proporción en el cerebro, cerebelo, corazón y testículos, lo que dio pie a su posible relación con la clínica. (6)

Como podemos ver en la Figura 1, la proteína PACS1 consta de una secuencia de 963 aminoácidos con varias regiones entre las que destacan un dominio ARR (región relacionada con la Atrofina-1), otro FBR (unión de Furina), otro MR (medio) y el CTR (Carbono terminal). Su función principal es facilitar el tráfico de carga de proteínas entre compartimentos unidos a membranas mediante la unión de motivos de grupos ácidos fosforilados para trasladarlas a su ubicación final, de modo que desempeña un papel significativo en la homeostasis celular (7). Originalmente, se reconoció por su función en el transporte de diversas proteínas entre los endosomas tempranos (SorLA) y los endosomas tardíos de la red trans-Golgi (TGN). (8)

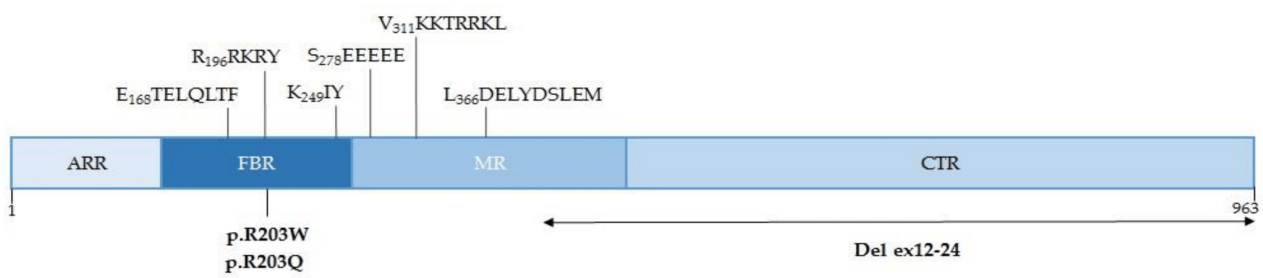


Figura 1. Secuencias clave y variantes patológicas de la proteína PACS-1. (3)

No obstante, estudios recientes han propuesto otras funciones, como la regulación del flujo de calcio (Ca^{2+}) o bien, de su probable participación en la estabilidad genómica. (3) La liberación de Ca^{2+} y su flujo entre el citosol y el RE está favorecido por el complejo PACS1-Wdr37, mediado por el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3R). En un estudio reciente, sugiere que la mutación de PACS1 desencadena un mecanismo robusto de regulación negativa de IP3R. Esto se debe a que se vio que la supresión de PACS1 provocó un descenso de la proteína Wdr37 y por consecuencia del complejo alterado, disminuyó el nivel de expresión de IP3R, por consiguiente, una reducción de la liberación de Ca^{2+} . (8) Puesto que el aumento de expresión de receptores IP3R en tejidos como el cerebro y cerebelo, conduce a la maduración de diferentes grupos neuronales, se podría dar pie a futuros estudios entre los pacientes con deficiencia de PACS1 y Wdr37, dadas las características fenotípicas superpuestas observadas. (3,9)

La familia de las proteínas PACS las podemos encontrar involucradas en el tráfico de proteínas en relación con la activación de la vía de apoptosis. En esta vía, transfieren las Bid a las mitocondrias, donde se fragmenta en tBid y posibilita la apoptosis. (3) PACS1 desempeña un papel crucial como mediador en la oligomerización de BAX/BAK y en la vía intrínseca (mitocondrial) hacia la apoptosis (10) Los casos de expresión reducida de PACS1 aumenta la supervivencia celular por lo que en algunas patologías malignas podría ser indicador de peor pronóstico. (3)

1.2. Manifestaciones clínicas

Entre las características más frecuentes del síndrome están los rasgos faciales anormales durante el desarrollo temprano (ver Figura 2). La apariencia facial de los pacientes es notablemente similar entre ellos. Se caracteriza por cejas gruesas y arqueadas (HPO: 0002553), hipertelorismo (HPO: 0000316) con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (HPO: 0000494), presentes en la mayoría de los casos, y pestañas largas (HPO: 0000527). Además, muchos pacientes presentan ptosis (HPO: 0000508). Las orejas se destacan por ser prominentes (HPO: 0000400; 0000411), de forma simple y de implantación baja (HPO: 0000369), mientras que la nariz exhibe una punta bulbosa (HPO: 0000414). La boca es ancha (HPO: 0000154), con las comisuras hacia abajo (HPO: 0002714), un labio superior delgado con un perfil inusualmente "ondulado" (HPO: 0000219) y un filtrum plano (HPO: 0000319). Se observa diastema entre los dientes (HPO: 0000699). (2,11)



Figura 2. Fenotipo facial de cuatro pacientes descritos por Tenorio-Castaño, Jair et al. en 2021. (12)

El síndrome se caracteriza fundamentalmente por un retraso en el desarrollo neurológico, discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo motor. El 25-30% pueden estar afectados por el trastorno del espectro autista. También es común verse altamente afectada el habla y el lenguaje; pudiendo observar una amplia gama de afecciones, que van desde formas leves de dificultades hasta la completa ausencia de comunicación verbal. Muchos individuos pueden experimentar dificultades significativas para expresarse verbalmente, ya sea mediante la producción de sonidos y palabras o la capacidad de formar oraciones completas. (13)

Los hallazgos principales incluyen la presencia común de epilepsia en un 50-60% de las personas reportadas, siendo mayoritariamente convulsiones parciales y tónicas. (13) Se manifiesta por convulsiones febriles o ataques de diversa gravedad, con la mayoría respondiendo adecuadamente a fármacos antiepilépticos. Las imágenes cerebrales revelaron anomalías en la mayoría de los casos examinados, destacando anomalías del vermis cerebeloso y anomalías ventriculares. Además, se han observado otras anomalías cerebrales, como atrofia cerebelosa leve, junto con retraso en la mielinización, displasia cortical frontal y craneosinostosis. Estos hallazgos subrayan la complejidad y la diversidad de las características neurológicas asociadas con la condición estudiada. (2)

Es muy frecuente, junto con problemas de desarrollo motor y marcha inestable en algunos casos, la presencia de hipotonía en algunos pacientes. Se ha notado una pérdida gradual de la capacidad para caminar con tendencia a las caídas en ciertos individuos, asociada con atrofia cerebelosa progresiva. El desarrollo motor muestra retraso, aunque la mayoría de los pacientes logran caminar entre los 2 y 3 años, cierta torpeza o una marcha inestable persistente en algunos casos, incluso pueden requerir la necesidad de silla de ruedas en individuos específicos. (13)

Pese a que se han observado comportamientos desafiantes, incluyendo agresión y comportamientos dentro del espectro del autismo en algunos individuos, se destaca una disposición generalmente alegre y amigable en estos pacientes. La sensibilidad auditiva y la preferencia por estímulos sensoriales específicos también se destacan como características comunes en esta población. (13)

Aproximadamente el 45% de las personas afectadas por PACS1-NDD presentan anomalías cardíacas congénitas. Alrededor del 40% de los individuos muestran una comunicación interauricular y/o una comunicación interventricular. Otros defectos cardíacos reportados incluyen válvula aórtica bicúspide, así como anomalías en las válvulas aórtica y pulmonar, junto con dilatación de la arteria pulmonar. Además, se observaron conducto arterioso permeable y agujero oval permeable como hallazgos adicionales en el sistema cardiovascular de los afectados. (13)

También es habitual la presentación de alteraciones oculares como coloboma del iris, la retina y/o el nervio óptico, siendo el coloboma bilateral común en tres de cada cinco individuos. Otras anomalías oculares reportadas incluyen miopía, estrabismo y nistagmo. (2)

En los pacientes descritos, se han observado otros síntomas no tan prevalentes que abarcan diversas áreas. Las dificultades alimentarias son prominentes en individuos con PACS1-NDD, manifestadas por retraso en el crecimiento durante la primera infancia y sensibilidad oromotora, prefiriendo alimentos blandos y teniendo dificultades con alimentos sólidos. Algunos pacientes requieren la inserción de sonda G debido a problemas de alimentación. Se observa una aversión oral, junto con un aumento deficiente de peso y problemas de succión.(2,5,13) Aún con menos frecuencia, están descritos problemas genitourinarios como criptorquidia y riñón dúplex, características musculoesqueléticas como clinodactilia y escoliosis, así como anomalías inmunológicas como infecciones frecuentes y leucopenia. Además, se ha registrado pérdida de audición en algunos casos. (2,13)

1.3. Diagnóstico (trastornos genéticamente relacionados, diagnóstico diferencial)

Inicialmente, el síndrome asociado a la mutación del gen PACS1 (PACS1-NDD) debe ser considerado en pacientes que se vea la asociación de retraso del desarrollo o discapacidad intelectual con otras alteraciones como hipotonía, dificultades alimentarias, epilepsia bien controlada, rasgos faciales característicos y anomalías cardíacas congénitas como comunicación interauricular o conducto arterioso persistente. En estos casos lo que sugiere la necesidad de evaluación genética para un diagnóstico adecuado y manejo clínico.

En un estudio de 2022 notificaron que, hasta la fecha, tan solo se habían notificado 87 pacientes, de los cuales la mayoría de ellos portaban la misma variante (c.607C>T; p.R203W). La patogenicidad de esta variante ha sido claramente demostrada debido a que ninguno de los padres examinados era portador, lo que sugiere una mutación de novo. (3)

El diagnóstico de PACS1-NDD se establece mediante pruebas genéticas moleculares, que detectan una variante patógena heterocigótica (o probablemente patógena) en el gen PACS1. Es importante destacar que la identificación de una variante heterocigótica de significado incierto en PACS1 no confirma ni descarta el diagnóstico de PACS1-NDD. (13,14)

El proceso diagnóstico inicia con microarrays cromosómicos (CMA), seguido de paneles multigénicos o secuenciación del exoma si la CMA no da un diagnóstico. El análisis individual del gen PACS1 rara vez es útil. El síndrome PACS1-NDD probablemente se origina por ganancia de función o dominancia negativa. Para casos no diagnosticados, un panel multigénico de discapacidad intelectual que incluya PACS1 y otros genes relevantes es más efectivo. La secuenciación del exoma y la matriz de exoma son opciones adicionales si otros métodos no logran un diagnóstico. (13)

Otra posibilidad es que el individuo afectado haya heredado una variante patogénica de un padre con mosaicismo de línea germinal. Aunque teóricamente es factible, hasta la fecha no se han documentado casos de mosaicismo parental. (13)

Los síndromes PACS1-NDD, PACS2 (MIM: #618067) y el síndrome Wdr37 (MIM #618652), recientemente identificado, muestran una sorprendente similitud en los rasgos faciales característicos (ver Tabla 1), así como en la discapacidad intelectual, el retraso en el desarrollo neurológico y las convulsiones. Esto sugiere una posible inclusión en un mismo espectro de enfermedades. (3)

Estudio del sistema nervioso somático y autónomo en un paciente con Síndrome PACS1 o Schuurs-Hoeijmakers

Característica Clínica	ID de HPO *	PACS1 -NDD	Síndrome PACS2	Síndrome Wdr37
Características del neurodesarrollo				
Discapacidad intelectual	0001249	Siempre	Muy frecuente	Siempre
Espectro autista	0000729	Ocasional	Ocasional	Ocasional
Retraso en el desarrollo	0012758	Siempre	Muy frecuente	Siempre
Retraso del habla	0000750	Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Hipotonía	0001252	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Convulsiones	0001250	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Malformaciones congénitas				
Cejas llenas y arqueadas	0002553	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipertelorismo	0000316	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo	0000494	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Punta nasal bulbosa	0000414	Frecuente	Muy frecuente	Siempre
Boca bajada	0002714	Frecuente	Frecuente	Frecuente
labio superior delgado	0000219	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipoplasia o agenesia parcial de la dermis cerebelosa.	0006817	Frecuente	Frecuente	Siempre
Coloboma	0000589	Ocasional	Ocasional	Muy frecuente
Defectos del tabique auricular o ventricular	0001671	Frecuente	Ocasional	Frecuente
Otros				
Problemas de alimentación/gastrointestinales	0011968	Ocasional	Ocasional	Muy frecuente
Anomalías esqueléticas	0000924	Ocasional	Frecuente	Frecuente
Criptorquidia	0000028	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente

Tabla 1. Comparativa de las características clínicas. Siempre 100%; Muy frecuente 80–99%; Frecuente 30–79%; Ocasional 5–29%; Muy raro 1–4%; (3)*HPO ID, Identificador de Ontología del Fenotipo Humano.

Hasta la fecha se han descrito cuatro variantes de novo sin sentido en el gen WDR37, dando la posibilidad de un síndrome previamente no reconocido. Además de rasgos faciales dismórficos similares con el síndrome PACS1, el síndrome WDR37 se asemeja por retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual moderada-severa, con frecuentes trastornos convulsivos e hipotonía central. En su gran mayoría los estudios de imágenes cerebrales realizados revelan anomalías como hipoplasia del vermis cerebeloso y del cuerpo calloso. Otras alteraciones encontradas son: anomalías oculares como opacidad corneal/anomalía de Peters, coloboma y microcórnea; dificultades en la alimentación; variados defectos esqueléticos, cardíacos y genitourinarios; y, lamentablemente, la muerte en la infancia en un individuo. (15–17)

La encefalopatía epiléptica y del desarrollo-66 (DEE66) o síndrome de PACS2 es causada por una mutación heterocigótica nonsense de novo en el gen PACS2, concretamente la variante c.625G>A (p.Glu209Lys). Se trata de un trastorno neurológico, que a diferencia de PACS1, se caracteriza por epilepsia de inicio neonatal a infantil temprano, con predominio de convulsiones focales motoras, en la que la generalización secundaria es común. El control de las convulsiones es difícil al principio, pero puede volverse más fácil con el tiempo. Al igual que en el síndrome PACS1, los individuos afectados muestran un retraso global

en el desarrollo con hipotonía, anomalías del comportamiento y características dismórficas o defectos oftalmológicos. Las imágenes cerebrales a menudo muestran disgenesia cerebelosa. Un subconjunto de pacientes tiene manifestaciones extraneurológicas, incluidas anomalías hematológicas y de las extremidades distales. (18)

1.4 Tratamiento

El manejo del síndrome PACS1-NDD se centra en un enfoque integral, principalmente de manera sintomática, dirigido por un equipo multidisciplinario. Se recomienda una intervención temprana que abarque terapias ocupacionales, físicas y del habla para abordar las alteraciones del neurodesarrollo. Los aspectos emocionales y conductuales se tratan con psicofármacos adecuados, mientras que las convulsiones suelen responder bien a tratamientos antiepilépticos convencionales. Además, la fisioterapia precoz puede ser fundamental para mejorar la movilidad y prevenir complicaciones ortopédicas. En casos de dificultades alimentarias graves, se considera la terapia nutricional, e incluso la colocación de una sonda de gastrostomía puede ser necesaria para garantizar una nutrición adecuada. (3,13)

En la actualidad, no existe ningún tratamiento curativo disponible y se está apostando por la búsqueda terapias moleculares. Los oligonucleótidos antisentido (ASO) se muestran prometedores para abordar la variante mutada de PACS1, pero su aplicación se limita a la administración intratecal debido a la barrera hematoencefálica. Otros enfoques se centran en la inhibición de HDAC6, que puede corregir el fenotipo celular anormal asociado con la mutación de PACS1. Además, se están desarrollando quimeras dirigidas a la proteólisis (PROTAC) y moléculas que se unen específicamente a la proteína mutante PACS1 para inducir su degradación proteica. Estos enfoques requieren un mayor conocimiento de la estructura 3D de PACS1 para su desarrollo adecuado. (3,19)

2. OBJETIVOS

El objetivo general del estudio es realizar una evaluación del estado funcional del sistema nervioso periférico somático y autónomo en un paciente diagnosticado con el Síndrome de PACS1. Dado que este síndrome se caracteriza por una serie de anomalías neurológicas y de desarrollo, comprender su impacto en el sistema nervioso periférico es crucial para comprender mejor la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente.

Para lograr este objetivo general, se plantean varios objetivos específicos:

1. Revisar las características clínicas del paciente estudiado y su relación con el fenotipo descrito del síndrome PACS1 .
2. Detectar alteraciones en el sistema nervioso somático, lo que implica examinar detalladamente la función de las fibras nerviosas gruesas mielínicas, tanto en su componente motor como sensitivo.
3. Detectar anomalías en el sistema nervioso autónomo, que demuestren la disfunción de la fibra fina amielínica autonómica.
4. Detectar alteraciones en las fibras nerviosas de pequeño calibre A delta, que son las que dan información sobre el dolor.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Historia clínica

Los informes clínicos del paciente estudiado se obtuvieron de la base de datos de la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza. Parte de la información de este trabajo fue recogida también durante la realización del I y III Congreso Científico-Familiar del síndrome PACS, que tuvo lugar en Zaragoza entre noviembre del año 2021 y mayo del 2023, con la coordinación del Dr. Juan Pie y el Dr. Feliciano Ramos.

Durante estos Congresos se realizaron diferentes estudios del sistema nervioso periférico en un grupo de personas con deficiencia de PACS1. Los pacientes y sus familiares accedieron a la participación voluntaria y no remunerada y además otorgaron su consentimiento para la realización de las pruebas necesarias del estudio que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Gobierno de Aragón (España) (CEICA; PI16/225). Los datos clínicos se recopilaban mediante un cuestionario estándar y el médico de los pacientes incluyó los fenotipos detallados de los individuos utilizando la nomenclatura de ontología de fenotipo humano (HPO).

3.2 Diagnóstico genético

Para el estudio genético del paciente se utilizó sangre obtenida en tubos de EDTA, y fibroblastos obtenidos de biopsia cutánea en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Las muestras fueron procesadas en la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza.

La variante genética en el gen PACS1 (NM_018026.3; c.607C>T, p.(Arg203Trp)) fue confirmada en el paciente mediante secuenciación de Sanger.

En primer lugar, se extrajo el ADN genómico de leucocitos sanguíneos utilizando el método convencional de fenol-cloroformo-álcohol isoamílico de acuerdo con los protocolos del fabricante. Para obtener el ADN genómico de fibroblastos se utilizó el kit PureLink™ Genomic DNA (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. La calidad y la concentración del ADN se determinaron utilizando la cuantificación fluorométrica Qubit (Thermo Fisher Scientific) y Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific).

Las amplificaciones por PCR se realizaron utilizando los cebadores F: 5'CTCCAGAACCCCTCAAGGAC3' y R: 5'CTGTGACTCAAAGGCCAACA3'. Los productos de PCR se secuenciaron en el sistema de secuenciación de electroforesis capilar ABI3730xl (Applied Biosystems), de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las secuencias se analizaron y compararon con las secuencias de referencia utilizando el software Analysis Module Variant Analysis (VA) versión 2.1.3 (Applied Biosystem,) y las bases de datos Ensembl y NCBI.

3.3 Pruebas Neurofisiológicas

La evaluación se llevó a cabo en los servicios de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y del Hospital General de San Jorge de Huesca, gracias a la colaboración de ambos hospitales, que proporcionaron las instalaciones y el apoyo logístico necesario. El equipo encargado de realizar las pruebas neurofisiológicas estuvo compuesto por tres médicos especialistas en Neurofisiología: la Dra. Pilar Pamplona, la Dra. M^ª Jesús Pablo, así como personal de enfermería y estudiantes de medicina que brindaron acompañamiento a los niños y sus familias durante su estancia en el servicio.

Después de llevar a cabo una investigación bibliográfica y crear un protocolo de actuación elaborado por el servicio de Neurofisiología Clínica, se estableció el siguiente objetivo: Determinar la presencia de disfunción del sistema nervioso periférico somático y/o autónomo. En caso de existir dicha disfunción, se buscó identificar el tipo de fibra nerviosa afectada: fibra gruesa mielínica motora y/o sensitiva y fibra fina amielínica autonómica; localizar la distribución de la lesión nerviosa; definir la severidad de la afectación nerviosa.

Se llevaron a cabo dos tipos de valoración neurofisiológica para cumplir con los objetivos establecidos. Por un lado, el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) se enfocó en el estudio del sistema nervioso somático, evaluando las fibras gruesas mielinizadas motoras y sensitivas mediante la electroneurografía motora y sensitiva. Por otro lado, el Hospital General de San Jorge (HGSJ) se centró en el estudio de las fibras finas amielínicas autonómicas, utilizando estudios especializados como la exploración del sistema cardiovascular y la evaluación de la función sudomotora para analizar el sistema nervioso autónomo.

En relación con la realización de las pruebas, el servicio de Neurofisiología Clínica de ambos hospitales adaptó sus instalaciones para proporcionar un ambiente tranquilo y disponer del material necesario para llevar a cabo el estudio. No se identificaron contraindicaciones en el paciente que pudieran impedir la realización de las pruebas, y se le informó sobre la ausencia de efectos secundarios posteriores a las mismas.

En cuanto a las instrucciones dadas al paciente, no requirió ninguna preparación previa, y no fue necesario el uso de anestesia ni sedación. El paciente fue colocado en una camilla en posición decúbito supino o prono, dependiendo del área a explorar. Se limpió la piel en contacto con los electrodos para eliminar cualquier residuo de sudor o crema hidratante, y se le solicitó que permaneciera en estado de relajación durante las pruebas.

3.3.1. Sistema Nervioso Somático

La valoración del sistema nervioso somático se enfoca en el estudio de las fibras gruesas mielinizadas mediante el uso de la Electroneurografía (ENG). Esta técnica consiste en estimular eléctricamente uno o varios puntos de un nervio para registrar la respuesta muscular, lo que permite:

- a) Registrar la respuesta muscular y analizar las velocidades de conducción motoras, determinando así la conducción de las fibras motoras.
- b) Registrar la respuesta nerviosa en los estudios de las velocidades de conducción sensitivas, lo que establece la conducción de las fibras sensitivas. (20–22)

Para llevar a cabo la ENG, se requiere el siguiente material:

- 1) Dos electrodos de superficie: Son discos metálicos adhesivos y desechables de aproximadamente 1 cm de diámetro. Estos electrodos registran las velocidades de conducción motoras y se colocan en el músculo más distal inervado por el nervio que se desea explorar, con el electrodo activo o cátodo en el vientre muscular y el electrodo de referencia o ánodo sobre el tendón muscular. Asimismo, los electrodos de anillo se utilizan para registrar las velocidades de conducción sensitivas.
- 2) Estimulador: Se trata de una placa metálica montada en un soporte rígido de plástico que se encarga de aplicar el estímulo eléctrico al nervio. Debe colocarse de manera paralela al nervio.
- 3) Electrodo de tierra: Este electrodo minimiza el artefacto eléctrico y protege al paciente del riesgo de electrocución. Su utilización se refleja en las figuras 3 y 4. (20–22)

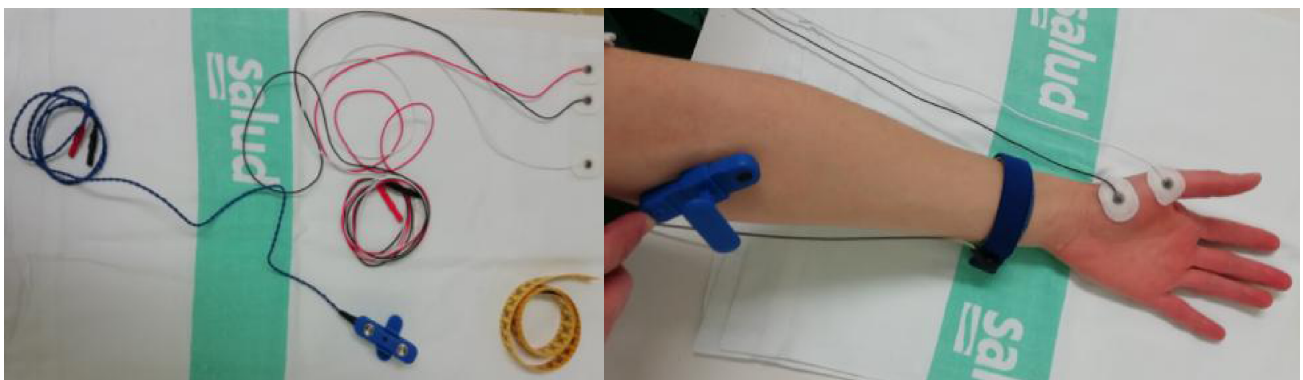


Figura 3 y Figura 4. Material para realización de electroneurografía. Electroodos de superficie, estimulador y cinta métrica (de izquierda a derecha) y su colocación en el miembro superior.

El estudio electroneurográfico se llevó a cabo evaluando las cuatro extremidades del paciente, analizando dos nervios motores en las extremidades superiores e inferiores, así como tres nervios sensitivos en las extremidades superiores y dos en las extremidades inferiores. Para el miembro superior, se realizó la valoración motora y sensitiva bilateral del nervio mediano y del nervio cubital, además de la evaluación sensitiva unilateral del nervio radial superficial y el estudio de la onda F del nervio mediano. En cuanto al miembro inferior, se llevó a cabo la valoración motora bilateral del nervio peroneo común y del nervio tibial posterior, junto con la evaluación sensitiva bilateral del nervio sural y del nervio peroneo superficial. También se realizó el estudio tanto de la onda F como del reflejo H del nervio tibial posterior. (20,23,24)

Electroneurografía motora

La electroneurografía motora se centra en estudiar la conducción de las fibras motoras de un nervio motor, mediante la estimulación del nervio en dos o más puntos y registrando las respuestas eléctricas evocadas en un músculo de su inervación, conocidas como Potencial de Acción Muscular Compuesto (PAMC) o Respuesta M. Esta técnica analiza la segunda motoneurona y evalúa de manera indirecta el funcionamiento del nervio motor. Para llevarla a cabo, la estimulación se realiza sobre la piel con electrodos de superficie, siguiendo el trayecto nervioso más accesible y superficial. Entre los parámetros más relevantes en el análisis de la electroneurografía motora, se destacan la Amplitud, la Latencia y la Velocidad de conducción nerviosa, los cuales ayudan a identificar posibles anomalías en el sistema nervioso periférico. (20–22,24)

Electroneurografía sensitiva

La electroneurografía sensitiva se encarga de evaluar la conducción de las fibras sensitivas de un nervio sensitivo, mediante la estimulación del nervio en un punto específico y registrando la suma de los potenciales de acción de las fibras sensitivas, conocidos como Potenciales de Acción Nervioso Sensitivos (PANS), expresados en microvoltios. Esta prueba se centra en estudiar el componente sensitivo desde el soma neuronal del ganglio raquídeo posterior hasta las terminaciones sensitivas periféricas, lo que permite una evaluación directa del nervio sensitivo en cuestión.(20–22,24)

3.3.2. Sistema Nervioso Autónomo

El estudio del sistema nervioso autónomo implica la evaluación tanto del sistema nervioso simpático como del parasimpático, con el análisis de las fibras finas amielínicas. El objetivo es determinar el estado funcional para confirmar o descartar la presencia de disfunción autonómica. Las técnicas neurofisiológicas más comunes se dividen en dos grupos principales:

- a) Exploración del sistema cardiovascular: En el caso del paciente con PACS1, la prueba seleccionada fue la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en reposo.
- b) Exploración de la función sudomotora: Se llevaron a cabo dos procedimientos. La Respuesta simpático-cutánea y el Estudio de la densidad de las glándulas sudoríparas con la Prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor. (20,25,26)

3.3.2.1. Exploración del sistema cardiovascular

La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Reposo es una prueba que se basa en la variación en el tiempo entre los intervalos R-R del electrocardiograma (ECG), evaluando las fluctuaciones de la frecuencia

cardíaca en segmentos cortos de tiempo de 5 minutos de duración. La frecuencia cardíaca en reposo está principalmente regulada por el nervio vago y bajo el control del sistema nervioso parasimpático.

Durante la prueba, el paciente se encuentra acostado en una camilla en posición decúbito supino, en un estado de relajación. Se colocan electrodos de ECG a nivel precordial para registrar continuamente el ECG durante 5 minutos. (20,27)

3.3.2.2. Exploración de la función sudomotora

La función sudomotora, influenciada principalmente por el sistema nervioso simpático, puede manifestar alteraciones mediante un aumento o disminución en la producción de sudor. En el paciente, se llevaron a cabo dos técnicas para evaluar esta función:

- a) Respuesta Simpática Cutánea: Esta técnica implica la medición de la actividad electrodérmica generada por las glándulas sudoríparas y la epidermis. Proporciona información sobre la función sudomotora colinérgica simpática.
- b) Prueba Cuantitativa del Reflejo Axonal Sudomotor: Esta prueba evalúa la función sudomotora colinérgica simpática posganglionar. Consiste en medir el sudor generado por el reflejo axónico al estimular las glándulas sudoríparas con un agente colinérgico aplicado mediante iontoforesis. (28)

Respuesta simpática cutánea

Para llevar a cabo la valoración de la respuesta simpática cutánea, se coloca al paciente en posición decúbito supino sobre una camilla. Se comienza evaluando las extremidades superiores, colocando los electrodos de superficie en las palmas de las manos, y luego se procede a evaluar las extremidades inferiores, con los electrodos de superficie en la planta de los pies. Posteriormente, se aplica el estímulo eléctrico. (20,25)

En el caso de pacientes con el Síndrome de PACS1, es necesario aumentar la intensidad del estímulo eléctrico con respecto a lo habitual para poder observar una respuesta adecuada

Prueba Cuantitativa del reflejo axonal sudomotor

Para llevar a cabo la Prueba Cuantitativa del Reflejo Axonal Sudomotor, se prepara un dispositivo que permite la liberación controlada de fármacos, conformado por dos polos. En el polo positivo, se coloca una porción de 1 cm² de Nitrato de Pilocarpina al 1%, que actúa como agente colinérgico. En el polo negativo, se rellena con una esponja de 1 cm² impregnada en solución acuosa de Sulfato Potásico al 1%. Una vez preparado el dispositivo, se coloca la cápsula a nivel del dorso del pie del paciente, después de limpiar la piel con alcohol, y se posiciona al paciente en decúbito supino sobre una camilla. (20,29)

Se inicia entonces la iontoforesis de la pilocarpina con una corriente de 2 mA durante 5 minutos. Esta corriente permite que el agente colinérgico se una a los receptores muscarínicos en las glándulas sudoríparas ecquinas, induciendo una respuesta directa en las glándulas sudoríparas. Además, se produce una respuesta indirecta mediada por un reflejo axónico, ya que la pilocarpina se une a los receptores nicotínicos de los axones sudomotores posganglionares de las glándulas sudoríparas. (20,29)

Al finalizar la estimulación, se retira el dispositivo de liberación del fármaco, se seca la piel y se espera un período de 20 minutos, que es el tiempo máximo necesario para que la pilocarpina sea absorbida por las glándulas sudoríparas. Después de este tiempo, se aplica una fina capa de silicona en la zona estimulada, la cual se polimeriza en 5 minutos. Finalmente, se analiza la impresión de silicona al microscopio óptico, donde se evalúa el número, la distribución y el tamaño de las gotas de sudor, lo que proporciona información detallada sobre la función sudomotora colinérgica simpática posganglionar. Ver figura 5 con el proceso representado. (20,29)

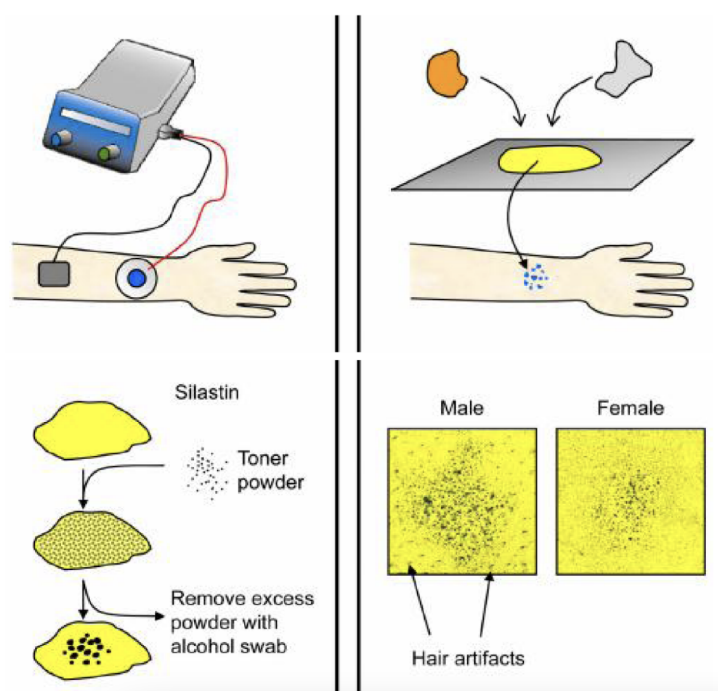


Figura 5. Procedimiento de la Prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor. (29)

3.3.3. Prueba Potencial evocado láser

Los potenciales evocados son técnicas diagnósticas que evalúan la integridad de las vías sensitivas mediante la estimulación con diferentes modalidades sensoriales, como estímulos visuales, auditivos o táctiles eléctricos, y registrando las respuestas cerebrales correspondientes. Durante el procedimiento, el paciente recibe distintos estímulos dependiendo del tipo de potencial evocado que se esté evaluando. Por ejemplo,

para los potenciales evocados visuales, se presenta un estímulo visual, comúnmente un patrón de damero alternante; para los auditivos, se utilizan tonos auditivos que se transmiten a través de un auricular; y para los potenciales evocados somatosensoriales, se aplican estímulos eléctricos en manos y pies. Las respuestas generadas se registran mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo con pasta conductora, así como en diferentes áreas del cuerpo para evaluar la totalidad de la vía nerviosa (como las áreas cervical y lumbar, el punto de Erb, el hueso poplíteo, entre otros). (30)

La interpretación de las respuestas se basa en las latencias (el tiempo que tarda en aparecer la respuesta) y las amplitudes, lo que proporciona información sobre la integridad o disfunción de las vías nerviosas analizadas.

En el caso específico de los potenciales evocados láser, el estímulo se aplica mediante la aplicación de calor en la piel de las manos, piernas y en el área facial (específicamente en el área trigeminal, V1), y se registra la actividad en el área somatosensorial. Este método permite evaluar la función del sistema nociceptivo central y es útil en el diagnóstico del dolor nociceptivo, particularmente mediante el estudio de las fibras finas Aδ. Además, no requiere una preparación específica, solamente la limpieza de la piel y el cuero cabelludo con alcohol antes de realizar el procedimiento. (31,32)

4. RESULTADOS

4.1 Datos anamnesis

El paciente estudiado es un hombre de 35 años, de origen latinoamericano, específicamente de Brasil, hijo mayor de una pareja no consanguínea (ver árbol genealógico realizado en consulta, Figura 6). Fue diagnosticado con el Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers (SHMS) a la edad de 28 años.

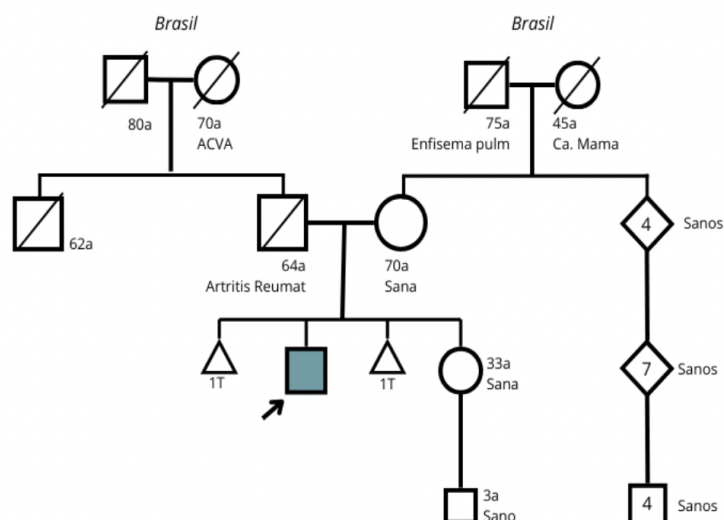


Figura 6. Árbol genealógico realizado en consulta

Historia obstétrica: Durante el embarazo, se llevó a cabo un control prenatal regular en su hospital de país de origen con ecografías que mostraron resultados normales, lo que indica un seguimiento adecuado de la salud materna y fetal. El parto fue vaginal y eutócico. Al nacer, con una edad gestacional de 36 semanas, registró un peso de 2900 g y una longitud de 47 cm, a pesar de que el perímetro cefálico no fue proporcionado, se trata de un crecimiento adecuado para su edad gestacional.

Desarrollo psicomotor. La información antropométrica del paciente abarca diversas etapas de su vida. En la evaluación actual, a los 35 años, su peso es de 70 kg, con una estatura de 170 cm y un perímetro cefálico de 56 cm. Su estatura actual se encuentra dentro de la normalidad y más si lo comparamos con la de los progenitores, siendo la materna de 165 cm y la estatura paterna de 192 cm. Durante la pubertad, experimentó el inicio del vello pubiano, aumento de volumen testicular y cambio de voz a los 12 años.

La edad de sedestación fue al 1 año y la deambulación independiente a los 2 años. Se presenta un retraso motor, manifestado por dificultades para caminar, lo que resultó en una deambulación con apoyo hasta los 10 años y actualmente requiere el uso de una silla de ruedas. La marcha del paciente es inestable, lo que ocasiona caídas frecuentes. Como es característico de este síndrome, el paciente presenta discapacidad intelectual, con un coeficiente intelectual (CI) calculado de 40. Destaca un retraso global del desarrollo, con desarrollo psicomotor y cognitivo por debajo de lo esperado para su edad cronológica. Además, se observa un retraso en el lenguaje y la comunicación, con uso de frases muy simples y una edad de aparición de la primera palabra a los 4 años.

Tratamiento actual: Actualmente, está bajo tratamiento con Rivotril (clonazepam), Topiramato, Keppra (levetiracetam) y Depakine (valproato de sodio). Además, recibe seguimiento por especialistas en el Hospital de Bellvitge, en Hospitalet de Llobregat, con especial atención en las áreas de neurología y endocrinología.

4.2. Datos recogidos en la exploración física

El paciente muestra alteraciones fenotípicas en varios sistemas. A nivel craneal, tiene un remolino frontal del pelo y una facies triangular. En los ojos, presenta cejas y pestañas largas, hipertelorismo ocular, y estrabismo. La nariz es bulbosa y ancha, con una punta prominente, y la boca tiene un bermellón del labio superior fino y dientes separados en la mandíbula inferior. Además, presenta pies planos, hiperlaxitud en los dedos de las manos, dedos finos y un pulgar digitalizado. A nivel esquelético, muestra pectus excavatum, escoliosis y un cuello corto.

Se realizó una resonancia magnética de cabeza al paciente, en la cual se encontró un aumento de los espacios del líquido cefalorraquídeo en la fosa posterior, indicando una posible reducción del volumen del cerebelo (hipoplasia de los hemisferios cerebelosos). También se observó una hiperseñal discreta en T2/FLAIR

en la sustancia blanca profunda, especialmente en los trígonos posteriores, de naturaleza inespecífica. No se detectaron anomalías después de administrar contraste paramagnético. Se realizó un análisis comparativo con un examen anterior, sin cambios significativos. El paciente sufre convulsiones tónico-clónicas desde los 14 hasta los 25 años, y se ha observado cierto grado de hipotonía.

Como parte del estudio del Síndrome PACS1, el paciente fue remitido para una evaluación cardiológica. Durante la exploración física, se registró una presión arterial de 106/68 mmHg, frecuencia cardíaca de 76 lpm, sin soplos detectados y con tonos y pulsos normales. Se realizó una ecocardiografía que mostró una estructura cardíaca normal, con una leve insuficiencia mitral y una ligera alteración en la relajación del septo sigmoideo. Además, se observó una relación E/A de 0,98, indicando una mínima compromiso en la función diastólica del corazón, ya que esta relación se utiliza para evaluar el llenado ventricular durante la diástole.

Además de las anomalías previamente mencionadas, el paciente muestra risa inmotivada y trastornos del sueño, incluyendo insomnio de conciliación. También se presentan alteraciones en el sistema gastrointestinal, como estreñimiento, y en el genitourinario, como incontinencia urinaria y criptorquidia bilateral (operada a los 2 años).

Tras describir el fenotipo y la clínica del paciente estudiado, procedemos a comparar los hallazgos en la Tabla 2 según la frecuencia de los encontrados en la revisión de 61 pacientes realizada por Tenorio et. al. en 2021. (12). Las características clínicas se organizan por sistemas, junto a la nomenclatura HPO y se categorizan en hallazgos muy frecuentes ($\geq 75\%$ de los pacientes), frecuentes (50–74%), poco frecuentes (26–49%) y raros (menos de $\leq 25\%$).

	ID de HPO*	HALLAZGOS CLÍNICOS EN NUESTRO PACIENTE	Síndrome PACS1
INTELLECTUAL / COGNITIVO	0001249	DISCAPACIDAD INTELECTUAL (CI 40)	Muy frecuente
	0000748	RISA INMOTIVADA	Raro
	0002360	TRASTORNOS DEL SUEÑO (Insomnio conciliación)	Raro
DESARROLLO PSICOMOTOR	0012758	RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO	Muy frecuente
	0000750	RETRASO DEL LENGUAJE Y LA COMUNICACIÓN. Frases muy simples	Muy frecuente
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	0007360	HIPOPLASIA DE HEMISFERIOS CEREBELOSOS	Poco frecuente
	0001259	CONVULSIONES. Tonicoclónicas. 14-25 años (11 años)	Frecuente
	0001252	HIPOTONÍA	Poco frecuente
CRÁNEO	0001999	RASGOS FACIALES DISMÓRFICAS	Muy frecuente
	0002236	REMOLINO FRONTAL DEL PELO	Raro
	0000325	FACIES TRIANGULAR	Raro
OCULARES	0004523	CEJAS LARGAS	Raro
	0000316	HIPERTELORISMO OCULAR (DICE: 9 cm / DICI: 3 cm)	Raro
	0000527	PESTAÑAS LARGAS	Raro
	0000486	ESTRABISMO	Raro
NARIZ	0000414	NARIZ BULBOSA (ancha)	Raro
	0005274	PUNTA NASAL PROMINENTE	Raro
	0000319	PHILTRUM LISO	Raro
	0000343	PHILTRUM LARGO (2 cm)	Raro
BOCA	0000219	BERMELLÓN DEL LABIO SUPERIOR FINO	Raro
	0000154	BOCA GRANDE/ANCHA	Raro
	0006999/0000687	DIASTEMA DENTARIO/ DIENTES SEPARADOS (inferior)	Raro
CUELLO	0000470	CUELLO CORTO	Raro
GASTROINTESTINAL	0002019	ESTREÑIMIENTO	Poco frecuente
GENITOURINARIO	0000020	INCONTINENCIA URINARIA	Raro
	0000028	CRIPTORQUIDIA (bilateral)	Poco frecuente
EXTREMIDADES	0001763	PIES PLANOS	Raro
	0006094	HIPERLAXITUD ARTICULAR DE DEDO DE LA MANO	Raro
	0001238	DEDOS DE LA MANO FINOS (afinados y largos)	Raro
		OTROS: Pulgar digitalizado	Raro
MALFORMACIONES ESQUELÉTICAS	0000767	PECTUS EXCAVATUM	Raro
	0002650	ESCOLIOSIS	Raro

Tabla 2. Tabla comparativa de nuestro paciente y su frecuencia respectiva a la bibliografía. (3,12)

*HPO ID, Identificador de Ontología del Fenotipo Humano

4.3. Diagnóstico genético.

El resultado de la secuenciación del DNA genómico obtenido tanto de sangre como de fibroblastos, mostró un cambio en la posición 607 (NM_01026.4). Podemos ver, en ambos cromatogramas en sangre y en fibroblastos (figuras 7 y 8, respectivamente), un "doble pico" que en heterocigosis, con la presencia del nucleótido C Y T. Esta variante cambia en la proteína PACS1 el aminoácido 203 Arginina por Triptófano.

El estudio de segregación familiar determinó que era de aparición de novo pues no se encontraba en los padres.

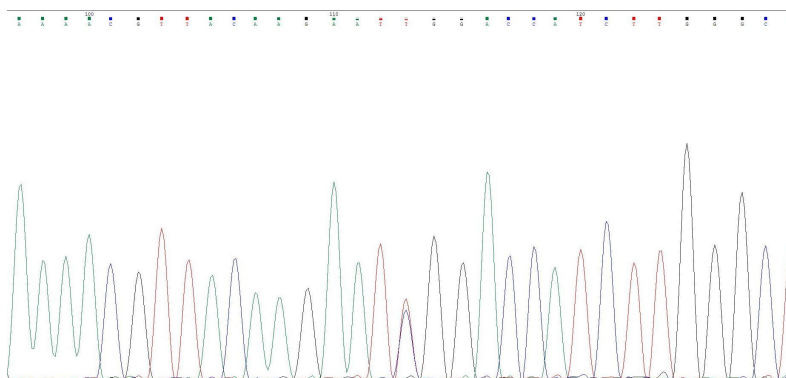


Figura 7. Gráfica del cromatograma en sangre.

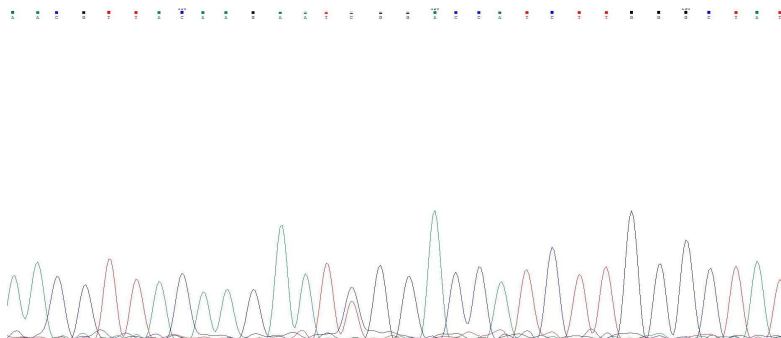


Figura 8. Gráfica del cromatograma en fibroblastos.

4.4. Estudio neurofisiológico

Se le realizó al paciente el cuestionario Peripheral Nervous System Questionnaire (versión Dr. Kline de COMPASS-31) para evaluar si presentaba síntomas de alteración del sistema nervioso periférico. Como podemos ver en la figura 9, los resultados indicaron un puntaje patológico por encima de 5, lo que sugiere la presencia de tales síntomas. (33)

Cuestionario del Sistema Nervioso Periférico (versión Dr. Kline de COMPASS-31)

1. Como bebé, tu hijo tuvo problemas para succionar:	-
2. Como bebé, tu hijo tuvo problemas para tragar:	-
3. ¿Tu hijo nació prematuro?:	-
4. ¿Tu hijo tiene el paladar hendido?:	-
5. Tu hijo tiende a tener lágrimas disminuidas:	+
6. Tu hijo tiende a tener lágrimas ausentes:	+
7. Sudoración inusual o ausente:	-
8. Enrojecimiento de la piel:	-
9. Dificultad para caminar o caminar torpemente:	+
10. Manos o pies que tienden a estar azules:	-
11. Manos o pies que tienden a estar fríos:	+
12. Manos o pies que tienden a estar rojos:	-
13. Tu hijo tiende a tener umbral de dolor alto o tolerancia al dolor alta:	-
14. Tu hijo tiende a tener reacción retardada al dolor o insensibilidad al dolor:	+
15. Tu hijo parece reaccionar de manera diferente al calor, muy sensible / insensible:	+
16. Tu hijo parece reaccionar de manera diferente al frío, muy sensible / insensible:	+
17. Tu hijo parece reaccionar de manera diferente al tacto, muy sensible / insensible:	-
18. Tu hijo parece reaccionar de manera diferente al gusto, muy sensible / insensible:	+

Puntuación total: 8

Figura 9. Cuestionario sobre el Sistema Nervioso Periférico (versión Dr. Kline de COMPASS-31). (33)

El paciente mostró síntomas de sensibilidad alterada en diversos aspectos sensoriales y motores, como falta de lágrimas, insensibilidad al dolor y sensibilidad diferencial al calor, frío, tacto y gusto. Estos síntomas apuntan a una posible disfunción en el sistema nervioso periférico, por lo que se procedió a una evaluación más detallada de estas alteraciones sensoriales y motoras.

4.4.1. Estudio del Sistema Nervioso Somático

Se realizó un estudio ENG motor y sensitivo de extremidades superiores e inferiores incluido estudio de onda F.

- Los resultados de los estudios de conducción nerviosa revelan que la conducción sensitiva (amplitud y velocidad) de los nervios Mediano, Sural y Peroneal superficial, tanto en el lado derecho como en el izquierdo, es normal. Podemos los resultados del nervio mediano representados en las figuras 10 y 11.
- La conducción motora de los nervios Mediano y Peroneal superficial en el lado izquierdo, así como la conducción motora del nervio Tibial posterior en el lado derecho, también se encuentran dentro de los parámetros normales. En las figuras 12 y 13, podemos ver la gráfica representativa del estudio motor del nervio mediano.
- Se observa que la onda F de los nervios Mediano y Tibial posterior en el lado derecho y izquierdo muestra latencia y persistencia normales, tal y como podemos ver en la figura 14 y 15.

4.4.1.1. Electroneurografía sensitiva

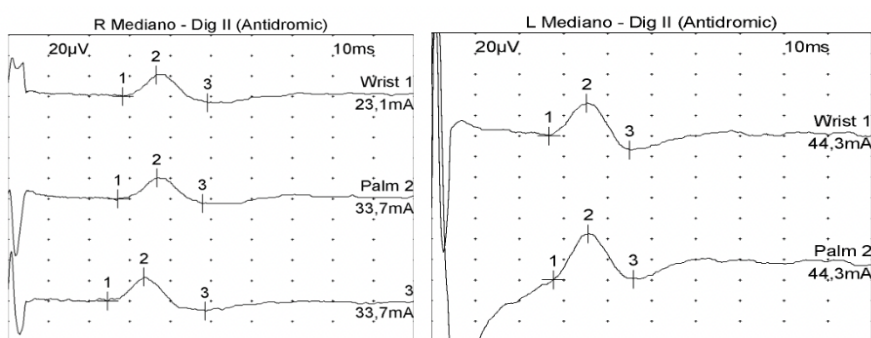


Figura 10 y 11. Electroneurografía sensitiva del Nervio Mediano

NERVIO MEDIANO	Amp. (µV)	Veloc. (m/s)
Valores normales	20,50 ± 3,49	53,44 ± 3,19
Derecho	21,4	56
Izquierdo	32,1	53
NERVIO RADIAL - Superficial		
Valores normales	26,76 ± 7,8	54,56 ± 6,3
Derecho	18,3	66
Derecho'	30,5	56
NERVIO SURAL		
Valores normales	18,67 ± 4,39	42,75 ± 4,79
Derecho	19,1	62
Izquierdo	22,9	69
NERVIO PERONEO Superficial		
Valores normales	20,45 ± 5,2	43,67 ± 4,5
Derecho	11,5	68
Izquierdo	13	68

Tabla 3. Comparación datos recogidos del paciente y la normalidad. (34)

4.2.1.1. Electroneurografía motora

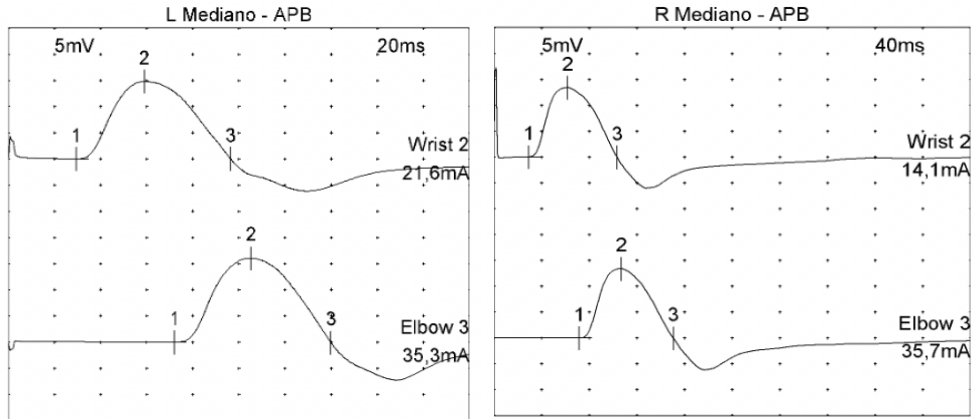


Figura 12 y 13. Electroneurografía motora del Nervio Mediano.

NERVIO MEDIANO		Lat. (ms)	Amp. (mV)	Veloc. (m/s)
Valores normales		2,89 ± 0,67	10,55 ± 5,24	57,1 ± 4,5
Muñeca	Derecho	2,94	13,5	59
	Izquierdo	2,96	14,8	56
NERVIO PERONEO				
Valores normales		3,65 ± 0,87	7,65 ± 6,5	56,34 ± 2,3
Tobillo	Derecho	4	7	52
	Izquierdo	3,96	4,1	49
NERVIO TIBIAL				
Valores normales		3,45 ± 2,45	10,56 ± 2,3	45,65 ± 7,6
Tobillo	Derecho	3,65	12,5	42

Figura 4. Comparación datos recogidos del paciente y la normalidad. (34)

Onda F

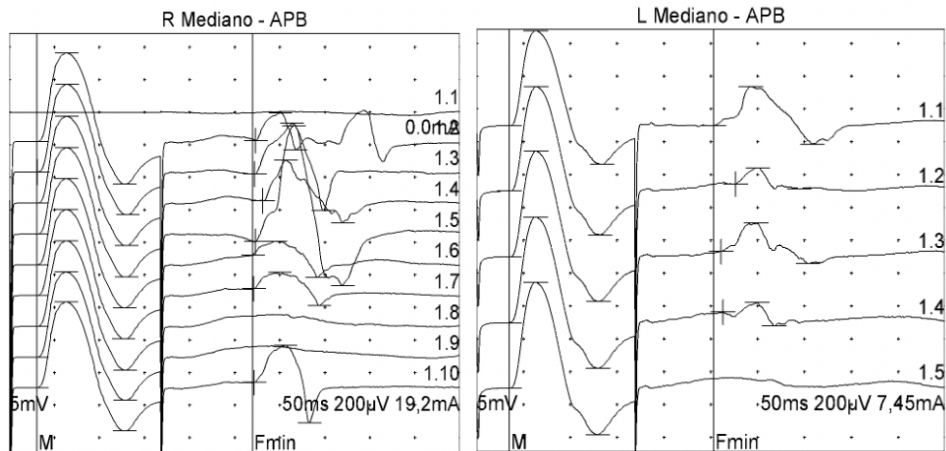


Figura 14 y 15, respectivamente: Representación gráfica de la Onda F medida en el nervio mediano derecho e izquierdo del paciente estudiado.

Onda F	Lat. (ms)
NERVIO MEDIANO	
Valores normales	25,86 ± 1,82
Derecho	27
Izquierdo	25,3
NERVIO PERONEO	
Valores normales	45,29 ± 4,92
Derecho	49,5
NERVIO TIBIAL	
Valores normales	42,70 ± 4,03
Derecho	30,6

Tabla 5. Tabla de valores recogidos del paciente de la Onda F y sus valores normales respectivamente.(35)

4.2.2. Sistema Nervioso Autónomo

Se realiza un estudio del sistema nervioso autónomo que valora la fibra fina amielínica. Mediante variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo y realización de estudio de respuesta simpático refleja cutánea en extremidades superiores e inferiores, test sudomotor mediante iontoforesis con Pilocarpina en dorso de pie derecho y contaje manual de densidad de glándulas sudoríparas.

4.2.2.1. Exploración del sistema cardiovascular

La variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo, evaluada mediante el intervalo R-R, se encuentra dentro de los rangos normales, tal y como se muestra en la tabla 6. Además, presenta un RMSSD normal de 59.76 milisegundos (36) .

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN REPOSO	
Valor normal para su edad	Resultado
≤11,43 ms	<u>6,89 ms</u>

Tabla 6. Variabilidad de la frecuencia cardíaca estudiada en el paciente y sus valores normales.

4.2.2.2. Exploración de la función sudomotora

Respuesta simpática cutánea

Los resultados muestran que no se obtuvieron respuestas simpáticas reflejas cutáneas reproducibles en las extremidades inferiores ni en la extremidad superior izquierda. Como podemos ver en los registros

neurofisiológicos en las figuras 16 y 17, se observaron respuestas de baja amplitud en la extremidad superior derecha en comparación con la normalidad (tabla 7). (37)

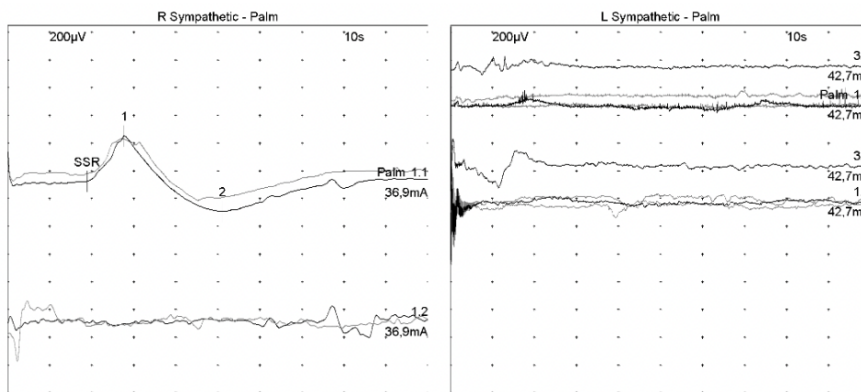


Figura 16 y 17, respectivamente: Respuesta simpática cutánea (R: derecha; L: izquierda) de la palma de la mano derecha.

RESPUESTA SIMPÁTICA CUTÁNEA		
	Lat (ms)	Amp (mV)
Valores normales	1,3 ± 0,1	0,8 ± 0,3
Palma derecha	1,87	0,3
	1,99	0

Tabla 7. Comparativa de la respuesta simpática cutánea encontrada en el paciente. (34)

Prueba Cuantitativa del reflejo axonal sudomotor

Como podemos ver en la tabla 8, el resultado revela una disminución en el recuento de glándulas sudoríparas en comparación con los valores considerados normales. Este hallazgo sugiere una posible disfunción en la función sudomotora colinérgica simpática postganglionar del paciente. Durante la prueba, se aplicó una fina capa de silicona para luego analizar la impresión resultante al microscopio óptico (figura 18 y figura 19), proporcionando una visión detallada de la función sudomotora del paciente. (29)

DENSIDAD DE GLÁNDULAS SUDORÍPARAS	
Valor normal para su edad	Resultado
230,50 ± 41,51 glándulas/cm ²	<u>157 glándulas/cm²</u>

Tabla 8: Comparativa densidad de glándulas sudoríparas en la prueba realizada y el valor normal para su edad. (34)

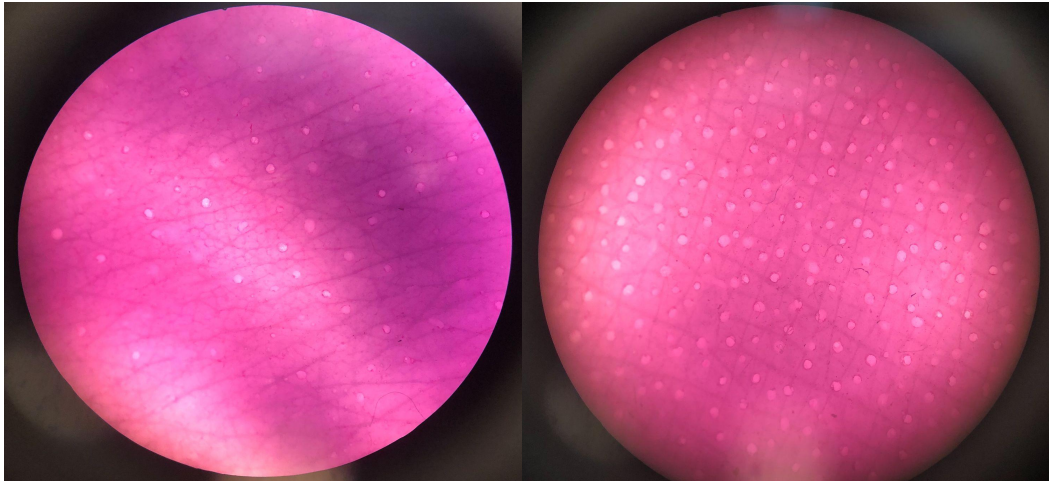


Figura 18 y 19, respectivamente: Izda: Test sudomotor normal; Dcha: Test sudomotor alterado en el paciente estudiado.

4.2.2.5. Prueba Potencial evocado láser

El análisis de las fibras finas, específicamente las A δ , responsables de transmitir sensaciones algésicas del primer dolor agudo (pinchazo), mediante potenciales evocados láser desde diferentes partes del cuerpo, como las extremidades inferiores, superiores y el área facial (ramificación V1 del nervio trigémino; figuras 20 y 21), no arroja respuestas corticales claramente reproducibles. Sin embargo, se nota una posible negatividad con una latencia aumentada, lo que se considera en conjunto una respuesta patológica en los Potenciales Evocados Láser, que se centran en estudiar las fibras nociceptivas A δ .

Se detecta una respuesta sudomotora al estímulo láser, y a pesar de posibles barreras lingüísticas, se observa una reacción al dolor que varía entre retirada en ocasiones y expresión de malestar u orientación hacia el estímulo en otras.

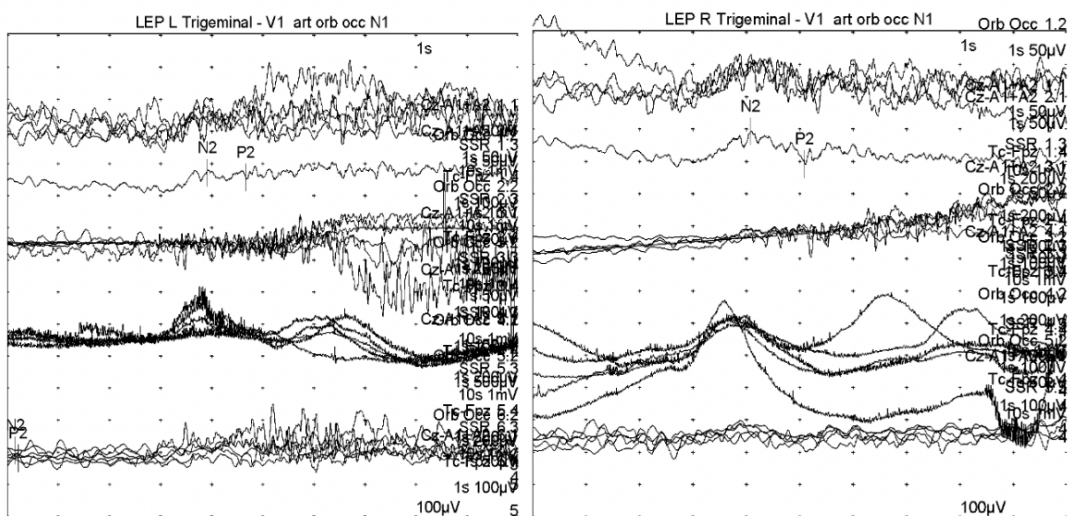


Figura 20 y 21, respectivamente: Potenciales evocados láser territorio Trigeminal V1 (izdo; drcho).

5. DISCUSIÓN

El Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers o Síndrome de PACS1 es una enfermedad genética muy rara de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por una variedad de alteraciones multisistémicas y del desarrollo. En cuanto a las alteraciones del sistema nervioso central, es común la presencia de convulsiones, discapacidad intelectual y dificultades del lenguaje. Sin embargo, los datos disponibles acerca del funcionamiento del sistema nervioso periférico son escasos. Este trabajo se ha centrado en la caracterización clínica y en el estudio neurofisiológico de un paciente con el Síndrome de PACS1. (1,3)

La causa genética del síndrome, en la mayoría de los casos (exceptuando dos pacientes) es la mutación recurrente de novo en el gen PACS1 (NM_018026.3; c.607C>T, p.(Arg203Trp)) con herencia autosómica dominante (1). Nuestro paciente coincidiendo con esta tendencia tan marcada, también posee esta mutación, que hemos comprobado está presente tanto en DNA obtenido de fibroblastos como de sangre y se confirma el diagnóstico del síndrome. Es bastante llamativo que no se encuentre otro tipo de mutaciones asociadas al síndrome y se desconoce de forma clara porque el aminoácido mutado arginina 203 tiene un papel funcional tan importante. Lo que sí sabemos es que el gen PACS1 codifica una proteína que se encuentra en la red trans-Golgi que se encarga de clasificar proteínas y enviarlas a sus destinos en el interior o exterior celular. Esta mutación puede interferir en su regulación, ya que, en estudios experimentales, se ha visto que se producen agregados de la proteína mutada en el citoplasma celular y hay defectos en el tráfico de proteínas con afectación de la maduración de diferentes grupos neuronales (PMID:23159249)(1,8) Por tanto, consideramos a esta variante como patogénica y relacionada con la sintomatología del paciente. (3,5)

La discapacidad intelectual, el retraso global del desarrollo y del lenguaje, así como los rasgos faciales dismórficos, se manifiestan de manera prominente en este caso, reflejando un fenotipo clínico característico y consistentemente asociado con el Síndrome PACS1. Además, se evidencian anomalías en el sistema gastrointestinal, genitourinario y en las extremidades, como estreñimiento e incontinencia urinaria. Aunque es menos frecuente, es común que los pacientes con este síndrome experimenten convulsiones. (12,13) . Este fue el caso de nuestro paciente, quien padece convulsiones tónico-clónicas desde la adolescencia, para lo cual actualmente recibe tratamiento.

También llama la atención que el paciente presenta hipoplasia de hemisferios cerebelosos e hipotonía, Existen otros síndromes asociados a los genes WDR37 y PACS2 que presentan similitudes notables con el síndrome de PACS1, como rasgos faciales dismórficos, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual moderada a severa, trastornos convulsivos e hipotonía central. Los estudios de neuroimagen en dichos síndromes, también revelan anomalías estructurales en el cerebelo, incluyendo hipoplasia del vermis cerebeloso y del cuerpo calloso en WDR37 y PACS1, y disgenesia cerebelosa en el caso de PACS2. (15–18)

Por otro lado, encontramos la ausencia de anomalías oculares comúnmente observadas en esta condición genética, como coloboma en el iris, miopía, nistagmo. Y también en contraste con varios casos reportados en la literatura médica, en nuestro caso se descartó la presencia de cardiopatías congénitas, incluyendo defectos del septo ventricular, defectos del septo auricular, válvula aórtica bicúspide o ductus arterioso persistente. (38)

Como se ha comentado, resulta evidente que el síndrome, tal y como se observa en nuestro paciente, está asociado a alteraciones del sistema nervioso central, como epilepsia o discapacidad intelectual. Sin embargo, nunca hasta ahora se han realizado estudios del sistema nervioso periférico mediante técnicas neurofisiológicas, lo que podría ser interesante para evaluar la afectación neuronal. En nuestro caso, los resultados del estudio de conducción nerviosa motora y sensitiva muestran que los parámetros de amplitud y velocidad de transmisión del impulso nervioso están dentro de los límites normales. Esto indica que la mielina está funcionando adecuadamente y no hay señales que sugieran neuropatía de fibra gruesa. Estos hallazgos sugieren un funcionamiento adecuado del sistema nervioso periférico en las áreas evaluadas, sin evidencia de daño significativo en las fibras nerviosas de mayor calibre.

En el estudio del sistema nervioso autónomo, se observa que la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo es normal para su edad. Sin embargo, el estudio neurofisiológico de neuropatía de fibra fina muestra resultados patológicos en los estudios de respuesta simpática refleja cutánea, con amplitud disminuida, y en el test sudomotor, con una densidad de glándulas sudoríparas reducida en comparación con los valores normales. Este hallazgo sugiere una posible disfunción en la función sudomotora colinérgica simpática postganglionar del paciente, compatible con neuropatía autonómica. No obstante, esta alteración podría explicarse por diversas causas, como la presencia de lesiones posganglionares, la oclusión del conducto de la glándula sudorípara e incluso daño o ausencia de la propia glándula.

Además, en nuestro caso, se informó de síntomas de sensibilidad alterada, incluyendo sensibilidad diferencial al calor, al frío e insensibilidad al dolor. Los resultados patológicos en los Potenciales Evocados Láser, que estudian las fibras nociceptivas A δ , sugieren la presencia de neuropatía de fibra fina. Aunque se ha aplicado esta técnica para en el estudio de la nocicepción en otros síndromes (39) se desconoce si estas alteraciones están vinculadas a cambios estructurales o funcionales en los nervios. La confirmación definitiva de la neuropatía de fibra fina requeriría la realización de una biopsia cutánea para cuantificar la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas.

Se han descrito alteraciones neurofisiológicas en otros trastornos genéticos del neurodesarrollo, como en el Síndrome de Cornelia de Lange. Al igual que en nuestro caso, se observaron ciertas anomalías en el sistema nervioso autónomo con alteraciones similares en la regulación de la sudoración y la densidad de las glándulas sudoríparas, que se relacionaron con un posible envejecimiento prematuro. Estas alteraciones

sugieren una posible expresión malformativa compartida entre los dos síndromes, aunque las bases moleculares específicas y los mecanismos subyacentes pueden diferir. (40–43)

A modo de conclusión, los resultados obtenidos en el presente trabajo destacan la necesidad de profundizar en el estudio del estado funcional del sistema nervioso autónomo en un mayor número de pacientes con el síndrome de PACS1. Esto permitirá determinar si la disfunción en las fibras nerviosas amielínicas autonómicas es una característica general de este síndrome.

Las posibles alteraciones en el sistema nervioso periférico, como las identificadas en los estudios neurofisiológicos en el contexto del Síndrome PACS1, ofrecen una visión importante sobre la complejidad de los síntomas neurológicos que caracterizan a esta enfermedad genética. Estas alteraciones, que pueden incluir cambios en la sensibilidad, la regulación de la temperatura y la función motora, podrían desempeñar un papel significativo en la manifestación y la severidad de los síntomas experimentados por los pacientes. Además, estas disfunciones podrían tener repercusiones más allá del sistema nervioso periférico, interfiriendo con la capacidad del cuerpo para regular otras funciones autonómicas esenciales, como la presión arterial y la digestión, lo que potencialmente conduce a complicaciones adicionales en la salud física y el bienestar general del individuo afectado.

6. CONCLUSIONES

- Se informa de un nuevo paciente con Síndrome PACS1 o Schuurs-Hoeijmakers con las características clínicas típicas del síndrome, incluyendo discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo y del lenguaje, rasgos faciales dismórficos y menos frecuente, hipoplasia de hemisferios cerebelosos.
- El diagnóstico clínico es confirmado por la presencia en heterocigosis de la mutación c.608G>A (Arg203Trp) en el gen *PACS1*, que es la más frecuente en el síndrome.
- El estudio neurofisiológico de las fibras nerviosas gruesas mielínicas, tanto en su componente motor como sensitivo es normal, sin evidencia de neuropatía de fibra gruesa en las áreas evaluadas.
- Los estudios de neuropatía de fibra fina revelan resultados patológicos en la respuesta simpática refleja cutánea y en el test sudomotor indicando una posible neuropatía autonómica.
- Los resultados patológicos en los Potenciales Evocados Láser sugieren la presencia de neuropatía de fibra fina en las fibras nociceptivas A δ .

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Schuurs-Hoeijmakers JHM, Oh EC, Vissers LELM, Swinkels MEM, Gilissen C, Willemsen MA, et al. Recurrent de novo mutations in PACS1 cause defective cranial-neural-crest migration and define a recognizable intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet.* 7 de diciembre de 2012;91(6):1122-7.
2. Schuurs-Hoeijmakers JHM, Landsverk ML, Foulds N, Kukolich MK, GavriloVA RH, Greville-Heygate S, et al. Clinical delineation of the PACS1-related syndrome--Report on 19 patients. *Am J Med Genet A.* marzo de 2016;170(3):670-5.
3. Arnedo M, Ascaso Á, Latorre-Pellicer A, Lucia-Campos C, Gil-Salvador M, Ayerza-Casas A, et al. Molecular Basis of the Schuurs–Hoeijmakers Syndrome: What We Know about the Gene and the PACS-1 Protein and Novel Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 25 de agosto de 2022;23(17):9649.
4. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000039581.89> (accessed May 16, 2024). ClinVar; [VCV000039581.89].
5. Stern D, Cho MT, Chikarmane R, Willaert R, Retterer K, Kendall F, et al. Association of the missense variant p. <sc>Arg203Trp</sc> in <sc>PACS1</sc> as a cause of intellectual disability and seizures. *Clin Genet.* 23 de agosto de 2017;92(2):221-3.
6. Cardoso-Moreira M, Halbert J, Valloton D, Velten B, Chen C, Shao Y, et al. Gene expression across mammalian organ development. *Nature.* 25 de julio de 2019;571(7766):505-9.
7. Wan L, Molloy SS, Thomas L, Liu G, Xiang Y, Rybak SL, et al. PACS-1 Defines a Novel Gene Family of Cytosolic Sorting Proteins Required for trans-Golgi Network Localization. *Cell.* julio de 1998;94(2):205-16.
8. Nair-Gill E, Bonora M, Zhong X, Liu A, Miranda A, Stewart N, et al. Calcium flux control by Pacs1-Wdr37 promotes lymphocyte quiescence and lymphoproliferative diseases. *EMBO J.* 3 de mayo de 2021;40(9).
9. Genazzani AA, Carafoli E, Guerini D. Calcineurin controls inositol 1,4,5-trisphosphate type 1 receptor expression in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 11 de mayo de 1999;96(10):5797-801.
10. He C, Su C, Zhang W, Wan Q. miR-485-5p alleviates Alzheimer's disease progression by targeting PACS1. *Transl Neurosci.* 14 de septiembre de 2021;12(1):335-45.
11. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, Addo-Lartey EB, Anagnostopoulos AV, Anderton J, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res.* 5 de enero de 2024;52(D1):D1333-46.
12. Tenorio-Castaño J, Morte B, Nevado J, Martínez-Glez V, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, et al. Schuurs–Hoeijmakers Syndrome (PACS1 Neurodevelopmental Disorder): Seven Novel Patients and a Review. *Genes (Basel).* 13 de mayo de 2021;12(5):738.

13. Lusk L, Smith S, Martin C, Taylor C, Chung W. PACS1 Neurodevelopmental Disorder. 1993.
14. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*. mayo de 2015;17(5):405-24.
15. Reis LM, Sorokina EA, Thompson S, Muheisen S, Velinov M, Zamora C, et al. De Novo Missense Variants in WDR37 Cause a Severe Multisystemic Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. agosto de 2019;105(2):425-33.
16. Kanca O, Andrews JC, Lee PT, Patel C, Braddock SR, Slavotinek AM, et al. De Novo Variants in WDR37 Are Associated with Epilepsy, Colobomas, Dysmorphism, Developmental Delay, Intellectual Disability, and Cerebellar Hypoplasia. *The American Journal of Human Genetics*. agosto de 2019;105(2):413-24.
17. Hay E, Henderson RH, Mansour S, Deshpande C, Jones R, Nutan S, et al. Expanding the phenotypic spectrum consequent upon de novo *WDR37* missense variants. *Clin Genet*. 14 de agosto de 2020;98(2):191-7.
18. Olson HE, Jean-Marçais N, Yang E, Heron D, Tatton-Brown K, van der Zwaag PA, et al. A Recurrent De Novo PACS2 Heterozygous Missense Variant Causes Neonatal-Onset Developmental Epileptic Encephalopathy, Facial Dysmorphism, and Cerebellar Dysgenesis. *The American Journal of Human Genetics*. mayo de 2018;102(5):995-1007.
19. Thomas G; TL; VPS. WO 2020/018647 A1. Disponible online: <https://patents.google.com/patent/WO2020018647A1/en> . 2020. Methods of Treating PACS1 and Pacs2 Syndromes.
20. Alegre Esteban M AAJAGGJ et al. Manual de Neurofisiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
21. Gutierrez Rivas E JHMPFJ et al. Manual de Electromiografía Clínica. 2a ed. Madrid: Editorial Ergon; 2007.
22. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
23. Dumitru D AAZMJ. Electrodiagnostic Medicine. 2nd ed. . Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002.
24. Chen S, Andary M, Buschbacher R, Del Toro D, Smith B, So Y, et al. Electrodiagnostic reference values for upper and lower limb nerve conduction studies in adult populations. *Muscle Nerve*. 16 de septiembre de 2016;54(3):371-7.
25. M. T. Ferrer XNWRK. Evaluación funcional de las neuropatías autonómicas. *Med Clin (Barc)*. 1991;96(8):303-8.

26. Goldstein DS. The Autonomic Nervous System in Health and Disease. New York: Marcel Dekker Inc.; 2001.
27. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clinical Autonomic Research*. 29 de junio de 2011;21(3):133-41.
28. Loavenbruck AJ, Hodges JS, Provitera V, Nolano M, Wendelshafer-Crabb G, Kennedy WR. A device to measure secretion of individual sweat glands for diagnosis of peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 8 de junio de 2017;22(2):139-48.
29. Ferrer T, Ramos MJ, PÉRez-JiméNez A, PÉRez-Sales P, Alvarez E. Sympathetic sudomotor function and aging. *Muscle Nerve*. 13 de abril de 1995;18(4):395-401.
30. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. diciembre de 2003;33(6):303-14.
31. Treede RD. Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *J Neurol*. 1 de octubre de 2003;250(10):1152-61.
32. Valls-Solé J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clinical Neurophysiology*. octubre de 2005;116(10):2255-65.
33. Kerr L, Jones A, Kline AD, Fischer PR. COMPASS-31 Questionnaire Screening in individuals with Cornelia de Lange Syndrome. *Autonomic Neuroscience*. noviembre de 2015;192:134.
34. Estevez F. Construcción de una tabla de valores referenciales para un laboratorio de neurofisiología. *Rev Ecuat Neurol*. 2009;18(1-2).
35. Rincón Díaz CT, Rangel Galvis CE. Determinación de los valores de referencia de las ondas F para miembros superiores e inferiores en adultos sanos de Bogotá, Colombia. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*. 29 de junio de 2022;32(1):24-35.
36. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, et al. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses. *Diabetic Medicine*. 30 de marzo de 1992;9(2):166-75.
37. Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: Normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci*. noviembre de 1988;87(2-3):299-306.
38. Latorre-Pellicer A, Trujillano L, del Rincón J, Peña-Marco M, Gil-Salvador M, Lucia-Campos C, et al. Heart Disease Characterization and Myocardial Strain Analysis in Patients with PACS1 Neurodevelopmental Disorder. *J Clin Med*. 14 de junio de 2023;12(12):4052.

39. Cartella E, De Salvo S, Micchìa K, Romeo L, Logiudice AL, Bramanti P, et al. Neurophysiological assessment in a patient affected by Marfan syndrome. *Journal of International Medical Research*. 20 de diciembre de 2020;48(12):030006052097921.
40. Kline AD, Krantz ID, Deardorff MA, Shirahige K, Dorsett D, Gerton JL, et al. Cornelia de Lange syndrome and molecular implications of the cohesin complex: Abstracts from the 7th biennial scientific and educational symposium 2016. *Am J Med Genet A*. 12 de mayo de 2017;173(5):1172-85.
41. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 11 de octubre de 2018;19(10):649-66.
42. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {122470}: {12/21/2023}: World Wide Web URL: <https://www.omim.org/entry/122470>.
43. Pablo MJ, Pamplona P, Haddad M, Benavente I, Latorre-Pellicer A, Arnedo M, et al. High rate of autonomic neuropathy in Cornelia de Lange Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 30 de diciembre de 2021;16(1):458.