

Trastorno del neurodesarrollo relacionado con *TRAF7*



¿Qué es el Trastorno del neurodesarrollo relacionado con *TRAF7*?

El trastorno relacionado con *TRAF7* es una enfermedad genética poco frecuente causada por una alteración en la función de un gen llamado *TRAF7*.

¿Qué son los genes, el ADN y los cromosomas?

Los genes son las "instrucciones" que nuestro cuerpo utiliza para muchas funciones, incluido el control del crecimiento y el desarrollo. La mayoría de los genes importantes, como *TRAF7*, codifican proteínas. Los genes pueden describirse como portadores de instrucciones para nuestras células, y las proteínas llevan a cabo tareas específicas.

Los genes están formados por una estructura compleja llamada ADN. El ADN, y por lo tanto los genes, pueden describirse como una secuencia de letras, pero a diferencia de un alfabeto, la secuencia (o código) solo utiliza 4 letras (G, A, T, C).

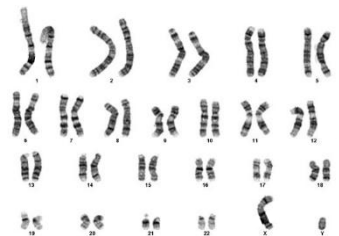
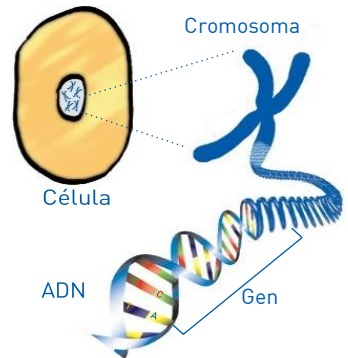
Las secuencias de ADN son increíblemente largas e incluyen toda la información de los miles de genes que forman parte de nuestro genoma (nuestro conjunto completo de ADN). Sin embargo, deben caber dentro de las diminutas células de las que está formado nuestro cuerpo. Por ello, el ADN está fuertemente compactado en estructuras organizadas llamadas cromosomas.

La mayoría de nuestras células contienen 46 cromosomas, organizados en 23 pares. Normalmente heredamos un cromosoma de cada pareja de nuestra madre y el otro de nuestro padre.

Los pares de cromosomas se numeran del 1 al 22 y el par 23 está formado por los cromosomas sexuales, que son determinantes del sexo biológico (si somos hombre o mujer). Las mujeres suelen tener dos cromosomas X (XX) y los hombres suelen tener un cromosoma X y un cromosoma Y (XY).

Dado que los cromosomas vienen en pares, también lo hacen los genes que contienen.

TRAF7 se encuentra en el cromosoma 16.



Chromosomes pairs 1-22,
X and Y (male)

¿Qué hace *TRAF7*?

TRAF7 produce una proteína llamada Factor Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral 7, que participa en una amplia variedad de procesos biológicos importantes para el desarrollo de muchas partes del cuerpo.

Aunque este nombre suena alarmante, este gen solo está asociado con el desarrollo de tumores en otras circunstancias; es decir, actualmente no se conoce que el riesgo de cáncer esté relacionado con esta enfermedad genética.

Todos los individuos con el trastorno relacionado con *TRAF7* reportados hasta la fecha presentan solo un cambio de una letra en el código genético de *TRAF7*. Esto se conoce como variante “missense” o de cambio de sentido. Es uno de los tipos de alteración genética más pequeños posibles y provoca que se cambie un aminoácido (el bloque de construcción de una proteína). En algunas circunstancias esto no afecta a la proteína, pero en ocasiones, como en el caso del trastorno relacionado con *TRAF7*, la función de la proteína se altera o se pierde. Como resultado, el desarrollo del cerebro, el corazón y otras estructuras del cuerpo puede verse afectado.

¿Por qué ocurrió esto y puede volver a ocurrir?

La mayoría de los individuos con una alteración en una copia del gen *TRAF7* reportados hasta ahora no la han heredado; más bien, ha ocurrido como un evento nuevo en ellos (esto se llama alteración génica de novo (dn)). Las alteraciones génicas de novo son eventos aleatorios, por lo que no pueden predecirse. Todos tenemos un número de cambios genéticos de novo al azar; esto ocurre de manera natural en todos nosotros, y solo cuando se ve afectado un gen importante es cuando la salud y el desarrollo pueden verse impactados.

Hasta la fecha (2022), solo se han reportado dos casos de trastorno relacionado con *TRAF7* heredado: uno en el que la madre afectada solo tenía el cambio genético en una pequeña proporción de sus células, lo que resultó en síntomas más leves (esto se llama mosaicismo somático).

También existe un riesgo teórico muy pequeño de un fenómeno llamado mosaicismo germinal (también conocido como mosaicismo gonadal), en el que el óvulo o el espermatozoide de un individuo lleva una alteración del gen *TRAF7*, pero las demás células del cuerpo no (por lo que no se detectaría en una muestra de sangre). Actualmente no es posible analizar óvulos o espermatozoides para detectar alteraciones génicas, por lo que sigue existiendo una pequeña posibilidad de que el trastorno relacionado con *TRAF7* se repita en otro embarazo, incluso cuando los padres no están afectados y sus análisis genéticos son normales.

Por estas razones, se recomienda la realización de pruebas genéticas a los padres y asesoramiento genético para las familias que deseen tener más hijos. Es importante enfatizar que cuando un niño nace con una condición genética, no es culpa de nadie. No hay nada que los padres hayan hecho antes, durante o después del embarazo que pudiera haber causado este cambio genético. Si tiene

alguna inquietud sobre tener más hijos o desea más información, lea nuestra guía “Planificando su próximo hijo” ([disponible en inglés](#) (2025)) y coméntelo con su equipo de genética.

¿Qué tan común es el trastorno relacionado con *TRAF7*?

Las variantes de cambio de sentido en el gen *TRAF7* (ver página 3 para una explicación) que causan un trastorno del neurodesarrollo se describieron por primera vez en siete niños en 2018 y, desde entonces, se han reportado aproximadamente 50 niños/personas en la literatura médica a nivel mundial.

Las pruebas genéticas solían ser un proceso complicado, costoso y que requería mucho tiempo. Recientemente, ha habido grandes avances en la tecnología y en la eficiencia de los costos, lo que ha permitido un uso más amplio de las pruebas genéticas, por lo que es probable que cada vez más personas sean diagnosticadas con alteraciones en el gen *TRAF7*.

¿Qué características y síntomas presentan las personas con el trastorno relacionado con *TRAF7*?

Como ocurre con muchas enfermedades genéticas, los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* pueden presentar una variedad de síntomas. A medida que se diagnostiquen más niños y se comparta información, se podrá conocer con mayor claridad el rango de dificultades y la probabilidad de que un niño presente estas características.

Otros posibles rasgos:

- Convulsiones
- Bajo tono muscular (hipotonía)
- Anomalías de la estructura cerebral en la resonancia cerebral
- Alteraciones en la columna vertebral
- Comportamiento neuroatípico (Trastorno del espectro autista)
- Dificultades de alimentación
- Anomalías de la vision
- Paladar hendido
- Baja estatura
- Problemas en la estructura del riñón

Rasgos comunes:

- Anomalías cardíacas
- Rasgos faciales reconocibles
- Retraso en el Desarrollo y dificultades de aprendizaje
- Pérdida de audición
- Hueso del pecho prominente (pectus carinatum)
- Diferencias en la apariencia de manos y pies

■ Embarazo y parto

A veces, algunas características inusuales se detectan durante las ecografías prenatales en bebés con el trastorno relacionado con *TRAF7*. Por ejemplo, un aumento del grosor en la parte posterior del cuello (translucencia nuchal) o anomalías cardíacas, aunque a menudo no se sospecha nada hasta después del nacimiento.



■ Anomalías cardíacas

Las anomalías cardíacas son frecuentes en los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7*. La mayoría presenta una condición en la que la abertura entre los dos vasos sanguíneos principales que salen del corazón (una parte normal de la circulación fetal) no se cierra después del nacimiento. Esto se llama conducto arterioso persistente o PDA por sus siglas en inglés. La abertura puede cerrarse con la ayuda de medicamentos, pero en ocasiones se requiere un cierre quirúrgico. Otros niños pueden presentar una abertura entre el lado izquierdo y derecho del corazón o problemas en las válvulas. Nuevamente, estos casos pueden requerir cirugía. Los niños también pueden presentar una combinación de las situaciones anteriores.



“Nació a las 37 semanas, por parto normal, aunque éramos conscientes de su defecto cardíaco (un gran CIV de 11 mm) que requeriría cirugía dentro de los 6 meses. Al nacer, parecía un niño normal, pero tras unas semanas comenzó a perder peso constantemente, no toleraba la alimentación y se mostraba totalmente exhausta al intentar tomar el biberón. No sabíamos que estaba en insuficiencia cardíaca crónica. Fue ingresada en el hospital a las 4 semanas y se inició alimentación por sonda junto con medicación para el corazón.”

■ Desarrollo

La mayoría de los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* presentan algún grado de retraso en el desarrollo. Esto significa que se retrasan en alcanzar hitos como sentarse o caminar y pueden tener dificultades de aprendizaje. Todos los niños con este trastorno se desarrollan de manera diferente y la gravedad del retraso en el desarrollo varía. Algunos niños pueden sentarse y ponerse de pie poco después del rango habitual de hitos, pero la mayoría tarda más tiempo.

A menudo, los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* presentan hipotonía, que es un tono muscular bajo que hace que el niño parezca “flácido” y esto puede afectar significativamente la consecución de ciertos hitos. Los niños pueden beneficiarse de fisioterapia y terapia ocupacional para ayudarles a alcanzar su máximo potencial. Una vez que los niños hayan mostrado su patrón individual de desarrollo, será más fácil predecir sus posibilidades a largo plazo.

■ Habilidades motoras y cuidado personal

El número de niños conocidos con esta condición es pequeño, por lo que la información actual puede no ser representativa de todos los casos de trastorno relacionado con *TRAF7*. Según la información limitada que tenemos, la mayoría de los niños con este trastorno presentan un retraso leve a moderado en los hitos motores. Hasta ahora, la mayoría de los niños con esta condición ha comenzado a caminar de forma independiente antes de los 2 años.

■ Capacidades intelectuales y escolarización

Muchos niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* presentan algún grado de dificultad de aprendizaje, que puede ir de leve a más severa. Es probable que necesiten apoyo adicional en la escuela o incluso educación especial.

■ Lenguaje, habla y comunicación

Las habilidades de habla y lenguaje pueden variar mucho entre los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7*; sin embargo, la mayoría presenta un retraso leve a moderado.

Los terapeutas del habla y del lenguaje pueden ayudar evaluando las habilidades de comunicación. Pueden apoyar el desarrollo del habla e introducir dispositivos de comunicación si es necesario. También pueden ayudar a garantizar que, sea cual sea la capacidad del niño, reciba el apoyo necesario para alcanzar su máximo potencial de comunicación.



Edad 3.5 años

■ Comportamiento

Aunque las dificultades de comportamiento no se han descrito por completo en todos los niños reportados en la literatura médica, ocasionalmente se observan problemas conductuales, sociales y de comunicación en niños con el trastorno relacionado con *TRAF7*. La vulnerabilidad en estas áreas significa que los niños deben ser monitoreados y que las familias deben recibir apoyo temprano. Algunos niños con este trastorno han sido diagnosticados con trastorno del espectro autista (TEA) o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

“ Ella presenta retraso global del desarrollo y está a la espera de una evaluación para TEA.. ” Edad 3.5 años

Desde el nacimiento hasta al menos los 3 años de edad, la mayoría de los niños son evaluados de forma rutinaria para los hitos del desarrollo. Si existen preocupaciones sobre el desarrollo o el comportamiento de un niño, se debe derivar a una evaluación del desarrollo, que puede incluir una evaluación de autismo.

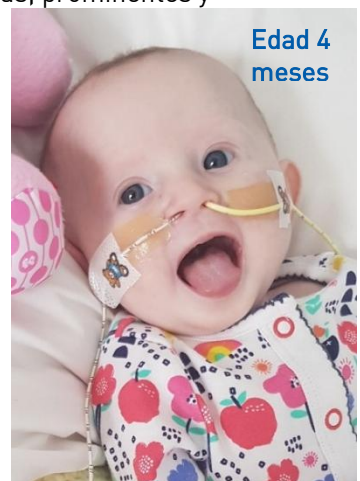
Dependiendo de las habilidades del niño, unirse a un grupo de habilidades sociales puede ayudar a afrontar dificultades sociales, aprendiendo y practicando habilidades importantes. Un curso para padres sobre autismo también puede ser útil para aprender herramientas de manejo del comportamiento y fomentar la comunicación y la conducta cooperativa en el niño, fortaleciendo así su bienestar emocional. Algunos padres han probado medicación para ayudar a controlar el comportamiento de su hijo.

■ Apariencia

Existe una apariencia facial bastante característica en los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7*. Casi todos presentan aperturas pequeñas de los ojos (blefarofimosis), junto con un pliegue de la piel del párpado superior que cubre la esquina interna del ojo (pliegues epicánticos) y ojos con inclinación hacia arriba o hacia abajo. La mayoría de los niños tiene orejas bajas, prominentes y ligeramente giradas hacia atrás. Algunos niños también pueden presentar una forma inusual del cráneo. Tomar nota de estas características faciales puede ayudar a identificar rasgos comunes en niños con el mismo cambio genético y, por lo tanto, facilitar el diagnóstico.

■ Alimentación y crecimiento

Muchos niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* presentan dificultades para la alimentación, que pueden ir de leves a más significativas. Los bebés con esta condición a menudo requieren alimentación por sonda durante un breve período en la infancia, aunque muchos mejoran con el tiempo. Varios niños con



este diagnóstico han presentado problemas en el desarrollo del paladar, lo que puede agravar aún más las dificultades de alimentación. Si la alimentación deficiente persiste, puede ser adecuado solicitar a su médico una derivación a un equipo especializado en labio y paladar hendido para evaluar la posible existencia de un paladar hendido sutil que no se haya detectado durante la evaluación neonatal.

“ Nuestro hijo presenta lo que se llama insuficiencia velofaríngea (IVP), que está relacionada con sus problemas de alimentación cuando era bebé y el retraso del habla durante la infancia. Esto ha requerido una intervención quirúrgica en el paladar blando. ” Edad 6 años

Aproximadamente la mitad de los niños reportados con el trastorno relacionado con *TRAF7* hasta la fecha (2022) presentan talla baja. Muchos niños también tienen la cabeza de tamaño pequeño o grande.

“ Estuvo 7 meses en el hospital; su principal problema era la ganancia de peso, y los cirujanos tuvieron que operarla antes de que su estado empeorara y pudiera llegar a estar gravemente enferma. Estar en el hospital durante tanto tiempo, especialmente con tu primer hijo, puede causar mucho estrés y ansiedad. ”

Edad 3.5 años

“ Le repararon el corazón, pero seguía vomitando constantemente, se alimentaba por sonda y tenía una bolsa de drenaje ya que se alimentaba por sonda NJ*. Su lista de condiciones continuó creciendo e incluyó dismotilidad gastrointestinal. Actualmente se alimenta completamente por sonda PEG** y no ingiere nada por vía oral. También se le realizó una funduplicatura*** para evitar los vómitos extremos que sufría, aunque todavía tenía arcadas y intentaba vomitar. ”

Edad 3.5 años

*NJ = yeyuno nasal. Es un tipo de sonda de alimentación que, como otras sondas, entra por la nariz y desciende por el esófago. Mientras que algunas sondas llegan al estómago (NG) y otras a la primera parte del intestino delgado (ND = duodeno nasal), una sonda NJ llega más abajo, a otra sección del intestino conocida como yeyuno.

** La alimentación por gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) consiste en pasar una sonda estrecha a través de la piel directamente al estómago para permitir la administración de líquidos, alimentos y medicación sin que el niño tenga que masticar o tragar.

*** Una funduplicatura o funduplicatura de Nissen es una cirugía en la que se pliega una sección del estómago alrededor de la entrada del estómago para ayudar a prevenir que el contenido gástrico pase al esófago.



Edad 4 meses

■ Convulsiones y el cerebro

Una pequeña proporción de niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* ha experimentado algún tipo de convulsión (actividad eléctrica repentina e

inesperada en el cerebro). Estas pueden ser de diferentes tipos, desde convulsiones de ausencia (cuando el niño parece ausente e indiferente durante un breve período) hasta convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que implican todo el cuerpo y, durante la convulsión, se observa alternancia entre rigidez y sacudidas del cuerpo (caer al suelo y movimientos bruscos). Un mismo individuo puede presentar más de un tipo de convulsión.



Si un niño presenta convulsiones, hasta la fecha (2022) se ha informado que generalmente comienzan durante la infancia, aunque se ha reportado un caso en el que comenzaron a los 10 años.

Las convulsiones pueden generar mucha preocupación en las familias y ser aterradoras de observar, pero en la mayoría de los casos se resuelven por sí solas o con tratamiento médico. Si su hijo tiene una convulsión por primera vez, es importante retirar objetos cercanos que puedan causarle daño. Las convulsiones de ausencia pueden ser difíciles de identificar; si cree que su hijo podría estar experimentando una convulsión de ausencia pero no está seguro, puede ser útil grabar un episodio de comportamiento inusual para mostrarlo al médico del niño.

“Sus episodios de mirada fija están siendo investigados como posibles convulsiones de ausencia.” Edad 3.5 años

Los niños que presentan convulsiones pueden someterse a estudios para comprobar la actividad de su cerebro y descartar posibles causas reversibles. Esto puede incluir un EEG (electroencefalograma), que se realiza colocando adhesivos en el cuero cabelludo conectados por cables a la máquina utilizada para el análisis.

A algunos niños se les ha ofrecido una resonancia magnética (MRI) del cerebro para buscar cambios estructurales. Se han encontrado diferentes tipos de anomalías estructurales, incluyendo una amplia variedad de cambios no específicos, siendo los más comunes los ventrículos agrandados o espacios llenos de líquido.

■ Características esqueléticas

La mayoría de los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* descritos hasta la fecha (2022) presentan diferentes apariencias en las manos o los pies. A veces los dedos están desviados, curvados, cortos o fusionados. Los pies pueden ser planos, con dedos superpuestos o presentar un espacio amplio



entre los dedos (sandal gap, “hueco de la sandalia”). Algunos niños presentan hipermovilidad articular o luxaciones. Muchos niños tienen el cuello corto y algunos una forma inusual del tórax.

También se han observado alteraciones de la columna, por lo que un clínico debería evaluarlas. Estas incluyen: curvatura exagerada de la columna (lordosis/cifosis), desplazamiento leve de las vértebras (espondilolistesis) y anomalías estructurales (por ejemplo, hemivértebras o vértebras pequeñas).

■ Ojos y visión

Algunos niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* presentan estrabismo (desalineación de los ojos, cuando no miran en la misma dirección), que puede ser tratado por un oftalmólogo. Es importante identificar un estrabismo, ya que es corregible y puede causar daño en la visión si no se trata. Algunos niños también presentan miopía o hipermetropía. Si le preocupa la visión de su hijo, informe a su médico.



■ Orejas y audición

Aproximadamente la mitad de los niños con el trastorno relacionado con *TRAF7* descritos hasta la fecha (2022) presentan algún tipo de pérdida auditiva. Se han reportado pérdidas auditivas conductivas (cuando las ondas sonoras se bloquean o se reducen en el oído externo o medio) y neurosensoriales (cuando se ve afectado el oído interno o los nervios que transmiten la información del oído al cerebro). Por lo tanto, todos los niños deben ser derivados para una evaluación audiológica.

■ Adultos

Actualmente no disponemos de mucha información sobre adultos con el trastorno relacionado con *TRAF7*. Las personas de mayor edad reportadas en la literatura médica tienen alrededor de 30 años.

■ Otras observaciones

Otras observaciones ocasionales se han descrito en personas con el trastorno relacionado con *TRAF7*; actualmente (2022) incluyen anomalías renales, testículos no descendidos, hernias y pezones invertidos.

■ CAFDADD

El trastorno del neurodesarrollo relacionado con *TRAF7* a veces se ha denominado “CAFDADD”. Esto significa **A**nomalías **C**ardíacas, **F**aciales y **D**igitales con **R**etraso en el **D**esarrollo. CAFDADD es una descripción del conjunto de características que pueden estar asociadas a cambios patogénicos en el gen *TRAF7*.

“ El impacto de que te digan que tu hijo tiene algún problema de salud es totalmente estresante, pero enterarse de que tiene una enfermedad genética extremadamente rara que afecta a aproximadamente 50 niños en todo el mundo es simplemente abrumador. ”

Resumen de orientación médica y educative

- Los niños deben estar bajo el cuidado de un pediatra general o comunitario para controlar su salud y desarrollo.
- Puede ser necesario contar con la participación de los equipos de cardiología, neurología o neurodesarrollo.
- La actividad convulsiva puede requerir seguimiento.
- Las enfermeras de salud comunitaria y los visitantes de salud desempeñan un papel importante en el cuidado de las personas con el trastorno relacionado con *TRAF7*.
- Es importante controlar la ganancia de peso en la infancia. Las dificultades de alimentación y el reflujo pueden requerir apoyo médico.
- Se debe supervisar el progreso en el desarrollo y el aprendizaje para asegurar que se puedan implementar estrategias y apoyos adecuados de manera temprana cuando sea necesario.



Informar - Red - Supporte



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Únase a Unique para obtener enlaces familiares, información y apoyo
<https://rarechromo.org/join-us/>

Unique es una organización benéfica que no recibe financiación gubernamental, existiendo únicamente gracias a donaciones y subvenciones. Si puede, haga una donación a través de nuestro sitio web en <http://www.rarechromo.org/donate>
¡Por favor, ayúdenos a poder ayudarle!

Grupos de Facebook

*TRAF7*Tribu <https://www.facebook.com/groups/688600681517431>

Esta guía menciona foros y sitios web de otras organizaciones para ayudar a las familias que buscan información. Esto no implica que respaldemos su contenido ni que tengamos ninguna responsabilidad sobre él.

Esta guía de información no sustituye el consejo médico personal. Las familias deben consultar siempre a un profesional médico cualificado en todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, el manejo y la salud. La información sobre cambios genéticos es un campo de rápida evolución y, aunque se considera que la información de esta guía es la mejor disponible en el momento de su publicación, algunos datos pueden cambiar posteriormente.

Esta guía fue escrita por la Dra. Katharine Edgerley, especialista en formación, Genética Clínica MRCP PGDip (Genómica) MBChB BSc, y revisada por la Dra. Karen Low, consultora en Genética Clínica, Departamento de Genética Clínica, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust. Version 1 (AP) 2022.

Este texto fue traducido al español por Dr. Álvaro López Soto, HGU Santa Lucía, Cartagena. (AP)

Copyright © Unique 2022