20 Anomalías cromosómicas. Síndromes de microdeleción

Alfonso Delgado Rubio
Enrique Galán Gómez

CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Anomalías numéricas

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. A su vez, pueden afectar a los autosomas, y en este caso se habla de autosomopatías, o a los gonosomas, constituyendo las gonosomopatías.

Las células que contienen un múltiplo de 23 cromosomas en su núcleo son euploides. Es decir, los gametos haploides y las células somáticas diploides son euploides.

El tipo de anomalía cromosómica más frecuente es la aneuploidía, es decir, un número anormal de cromosomas debido habitualmente a una monosomía o a una trisomía.

La poliploidía o presencia de una serie completa de cromosomas adicionales en una célula es frecuente en el reino vegetal y más rara en la especie humana. Las poliploidías más frecuentes observadas en el hombre son la triploidía (69 cromosomas) y la tetraploidía (92 cromosomas). Tanto las triploidías como las tetraploidías dan lugar a múltiples malformaciones congénitas (cardiovasculares, del sistema nervioso central, etc.) y son letales, bien sea en forma de abortos espontáneos, lo más frecuente, o dando lugar a mortinatos. La expresión fenotípica depende de que la procedencia del «set» extra de cromosomas sea paterna (66%) o materna. Si este «set» es paterno, tienen una placenta anormal y son clasificados como molas hidatidiformes parciales. Los neonatos tienen muy bajo peso, un tórax desproporcionadamente pequeño para el tamaño de la cabeza, sindactilia y anomalías congénitas múltiples. Si es materno, habitualmente son abortos tempranos y la placenta es pequeña sin cambios quísticos.

La causa más frecuente de triploidía es la fecundación de un óvulo por parte de dos espermatozoides (dispermia). También puede deberse a la fusión de un óvulo y un cuerpo polar, cada uno con 23 cromosomas, y la posterior fecundación por un espermatozoide. La triploidía también puede originarse por un error meiótico, al producirse un óvulo o un espermatozoide diploide, que al venir fecundado por un gameto haploide normal origina un cigoto triploide.

La tetraploidía es más rara que la triploidía, y como ésta da lugar a abortos, mortinatos o recién nacidos vivos con supervivencias muy cortas. Las tetraploidías son siempre 92,XXXX o 92,XXYY y se deben a un fallo en las divisiones tempranas del cigoto.

La aneuploidías son las alteraciones cromosómicas más frecuentes y se dan en el 3-4% de todos los embarazos. Las células que no contienen un múltiplo de 23 cromosomas se denominan aneuploides, ya que tienen un cromosoma de menos o de más, siendo lo más frecuente una monosomía o una trisomía.

Las monosomías autosómicas son incompatibles con la vida y casi siempre son letales. Sólo la monosomía de un cromosoma X (45,X) o síndrome de Turner es compatible con la vida. Sin embargo, las trisomías son frecuentemente compatibles con una gestación a término, incluso con una larga supervivencia. El tipo más frecuente de trisomía en recién nacidos vivos es la trisomía 21 o síndrome de Down. Como se sabe, las trisomías tienen consecuencias menos graves que las monosomías, por lo que se puede afirmar que: «el organismo tolera mejor un exceso de material genético (trisomía) que un déficit (monosomía)». Sólo aquellas trisomías que afecten a cromosomas pequeños (con menos material genético) van a ser

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

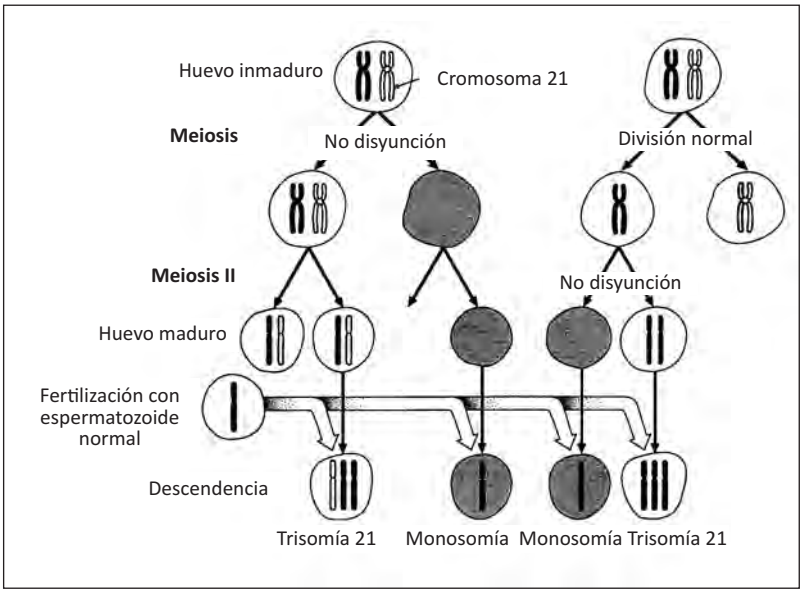


Figura 20.1. Mecanismos de aneuploidia.

viables. Un cromosoma 21 representa sólo el 1,8% del genoma humano; por eso es la trisomía más viable (el cromosoma 18 representa el 2,8%, y el cromosoma 13 el 3%). Parece que en el ser humano la máxima cantidad de material cromosómico que se tolera (para la supervivencia) viene a ser alrededor de un 5-6% del genoma humano.

Las causas últimas de la aneuploidía no se conocen, pero, independientemente del mecanismo molecular subyacente, el mecanismo cromosómico habitual es una no-disyunción meiótica, ya sea durante la meiosis I (más frecuente) o durante la meiosis II. De esta manera, el gameto resultante carece de un cromosoma o tiene dos copias de éste, y como consecuencia se produce un cigoto monosómico o trisómico, respectivamente (**Figura 20-1**). Las consecuencias de la no-disyunción durante la meiosis I y la meiosis II van a ser diferentes. Si el error ocurre en la meiosis I, el gameto con 24 cromosomas contiene ambos cromosomas, materno y paterno, del par. Si el error ocurre durante la meiosis II, el gameto con el cromosoma extra contiene dos copias del cromosoma materno o del paterno (**Figura 20-2**).

Si este accidente de no-disyunción tiene lugar en las divisiones mitóticas del cigoto, se originarán

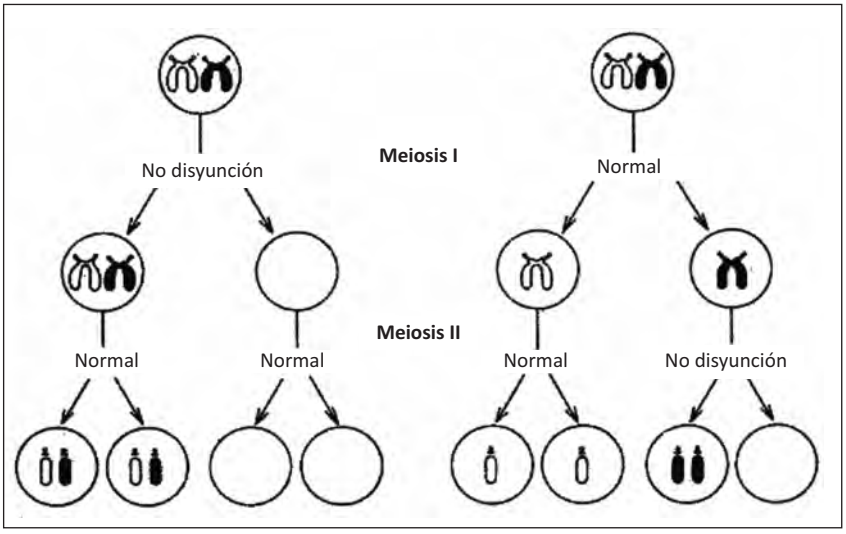


Figura 20.2. Consecuencias de la no disyunción en las meiosis I y II.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

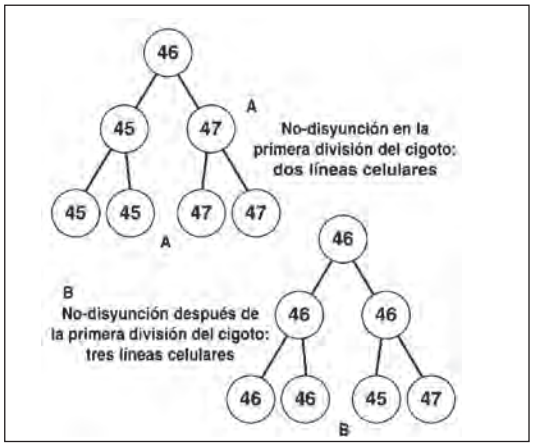


Figura 20-3. Formación de un mosaico.

poblaciones celulares con distinta carga cromosómica, dando lugar a lo que llamamos un mosaico o mosaicismo (**Figura 20-3**).

Estos mosaicos pueden afectar a los autosomas (con menor frecuencia) y a los gonosomas. En ocasiones es difícil llegar al diagnóstico, pues la proporción de líneas celulares puede variar de unos tejidos a otros, e incluso con la edad.

El mecanismo de producción puede ser diverso: cuando se produce una no-disyunción mitótica, después de que el cigoto se ha formado, si las células aneuploides sobreviven, entonces podemos tener un mosaicismo (**Figura 20-3**). Esta anomalía puede ocurrir en células somáticas o, por el contrario, en células que van destinadas a ser los gametos, con lo que tendríamos el llamado mosaicismo gonadal (que podrá producir aneploidía en la descendencia). Dependiendo del estadio en que se produzca la no disyunción, tendremos la proporción de las diversas líneas celulares (**Figura 20-3**). Otro mecanismo de producción de los mosaicos es una anafase lenta, que dará lugar a que una de las células hijas tenga un cromosoma de más y otro de menos.

Anomalías estructurales

Además de la pérdida o la adición de un cromosoma completo que dan lugar a las anomalías cromosómicas numéricas, se pueden producir pérdidas o duplicaciones de algunas partes de los cromosomas cuando se forman los gametos y también se puede alterar la distribución de los cromosomas, constituyendo las anomalías cromosómicas estructurales. Éstas pueden ser equilibradas, cuando la redistribución no produce pérdida ni aumento del material genético, y desequilibradas, cuando la redistribución se acompaña de pérdida o ganancia de material genético, lo cual provoca alteraciones fenotípicas y trastornos del crecimiento y desarrollo, generalmente graves, por pequeña que sea la alteración estructural, debido al desequilibrio de genes funcionales que esto supone. La duplicación de parte de un cromosoma es comparable con una trisomía parcial, mientras que una deleción sería equivalente a una monosomía parcial. Sin embargo, las anomalías cromosómicas estructurales equilibradas no suelen provocar problemas de salud significativos.

Las anomalías estructurales equilibradas, como ya hemos dicho, no tienen un efecto sobre el fenotipo, pues toda la información está presente en el «set» de cromosomas. Sin embargo, los individuos que las padecen tienen un riesgo incrementado de producir gametos no equilibrados, por lo que existe un riesgo elevado de tener hijos con cariotipos no equilibrados y, por tanto, con trastornos fenotípicos. También hay que considerar la posibilidad de que una rotura cromosómica pueda alterar un gen, dando lugar a una mutación. Las translocaciones equilibradas son más frecuentes en las personas ingresadas en instituciones para retrasados mentales, en parejas que tienen dos o más abortos espontáneos y en hombres infértiles, que en la población general.

Dentro de las anomalías cromosómicas estructurales, debemos analizar los siguientes mecanismos:

Traslocación: consiste en el intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos. Existen fundamentalmente dos tipos de translocaciones: recíprocas y robertsonianas. En las traslocaciones recíprocas las roturas se producen en dos cromosomas diferentes y el material se intercambia entre ellos (**Figura 20-4**). Los cromosomas resultantes se denominan cromosomas derivados. El portador de una traslocación recíproca suele ser normal, sin anomalías fenotípicas, ya que se trata de un intercambio equilibrado sin pérdida ni ganancia de material genético. Sólo en los casos en los que la rotura produzca disrupciones de genes, esto se traduce en alteraciones fenotípicas.

En las translocaciones robertsonianas están implicados cromosomas acrocéntricos no homólogos, que pierden sus brazos cortos; en cuanto a sus brazos largos, se funden en el centrómero, dando lugar a un único cromosoma. Este tipo de translocaciones se limita a los cromosomas del grupo D (13, 14, 15) y G (21, 22) (**Figura 20-5**). Los portadores de translocaciones robertsonianas no

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

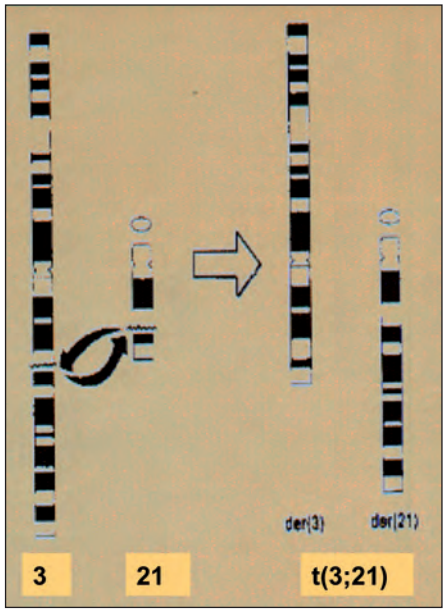


Figura 20-4. Traslocación recíproca entre el cromosoma 3 y el 21. Los puntos de ruptura de los brazos largos de cada cromosoma se indican por las líneas curvas.

pierden material genético esencial, por lo que no presentan alteraciones fenotípicas; aunque en su cariotipo se observan a primera vista 45 cromosomas (**Figura 20-6**), tienen 46, ya que el cromosoma resultante de la traslocación robertsoniana no es uno, sino el resultado de la fusión de los cromosomas acrocéntricos, en este caso los cromosomas 14

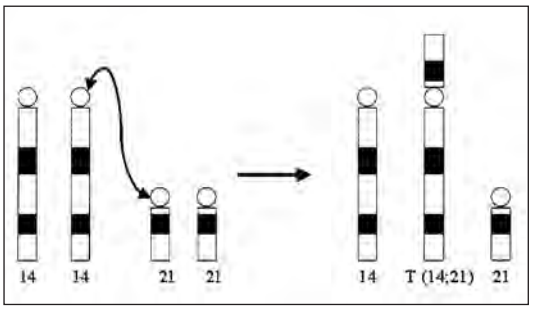


Figura 20-5. Traslocación robertsoniana.

y 21. El cariotipo de este hombre se expresaría como 45, XY, -14, -21, +t (14q 21q). Durante la meiosis, el cromosoma translocado se empareja con su homólogo. En la **figura 20-7** se muestra cómo se segregan estos gametos en el portador de la traslocación. Si se produce una segregación alterna (alternativa) o equilibrada, los descendientes serán cromosómicamente normales o presentarán una traslocación equilibrada con fenotipo normal. Si se produce alguno de los patrones de segregación adyacente o desequilibrada, los gametos serán desequilibrados y en la descendencia podremos tener un síndrome de Down por traslocación, compatible con la vida, o bien una monosomía 21, una trisomía 14 y una monosomía 14, habitualmente letales (**Figura 20-7**). Como tendremos ocasión de ver más adelante, las translocaciones robertsonianas explican entre el 3 y el 5% de los casos de síndrome de Down.

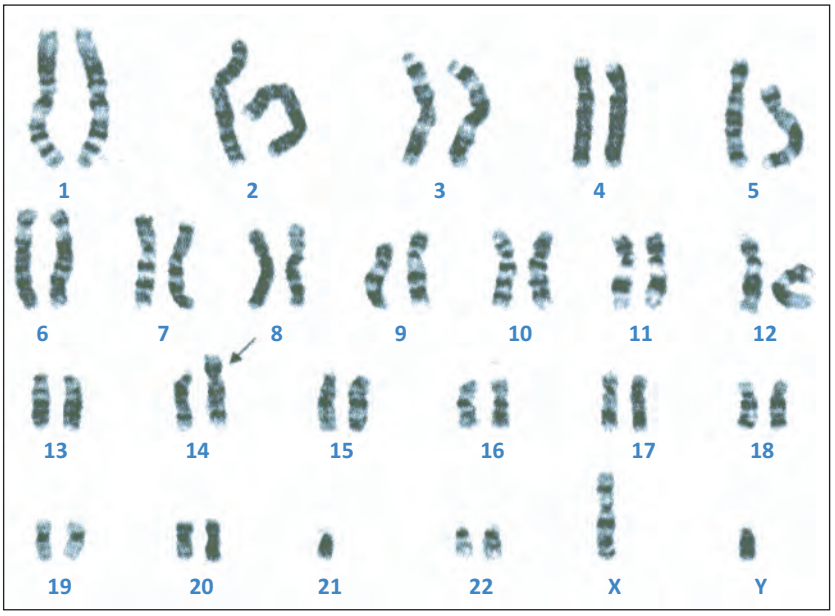


Figura 20-6. Hombre portador de traslocación robertsoniana 14;21.

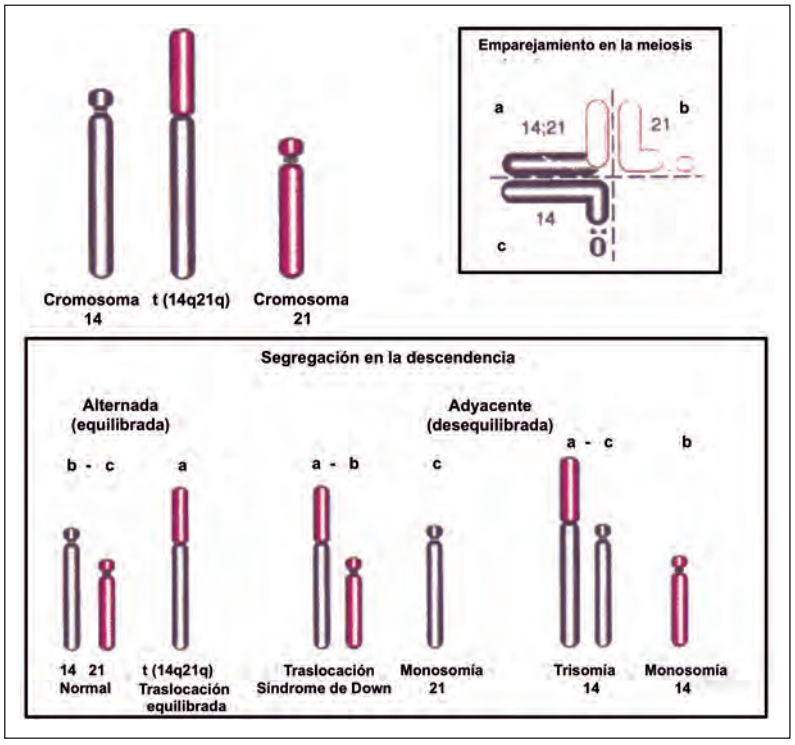


Figura 20-7. Segregación de gametos en portador de traslocación robertsoniana 14;21.

Los tres tipos de embarazos compatibles con la supervivencia (b-c, a y a-b) se producen en la misma proporción en estos casos. Por lo tanto, un tercio será completamente normal (b-c); otro tercio tendrán una traslocación equilibrada como el progenitor (a), con fenotipo normal, y el tercio restante presentará un síndrome de Down por traslocación (a-b) (**Figura 20-7**).

Inversión: constituye otro accidente que da lugar a una anomalía estructural cromosómica. Con este término se entiende una transformación morfológica o estructural del cromosoma en la cual, tras dos roturas, se invierte (rotación del fragmento con las dos roturas de 180º sobre sí mismo) la posición del material genético. Cuando el centrómero no modifica su posición, se habla de inversión paracéntrica (las dos roturas se producen en el mismo brazo del cromosoma), y cuando se altera se denomina inversión pericéntrica (las dos roturas se producen en los dos brazos diferentes del mismo cromosoma) (**Figura 20-8**). Como ocurría en las translocaciones equilibradas, en las inversiones se produce una redistribución estructural equilibrada, por lo que no se acompaña de alteraciones fenotípicas. Sin embargo, en la descendencia de los progenitores portadores de inversiones podemos encontrar deleciones o duplicaciones con trascendencia fenotípica y clínica grave. Esto es debido a una segregación anormal que se produce en la meiosis I, cuando se aparean los cromosomas homólogos y se produce el intercambio y la recombinación de material cromosómico. Este fenómeno es más frecuente en las inversiones pericéntricas, donde un portador tiene un riesgo del 1 al 10% de tener un hijo con cariotipo no equilibrado. La inversión más frecuente que se observa en el ser humano es una pequeña inversión del

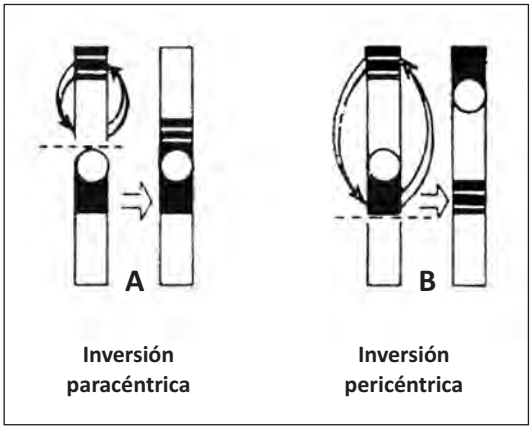


Figura 20-8. Tipos de inversión.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

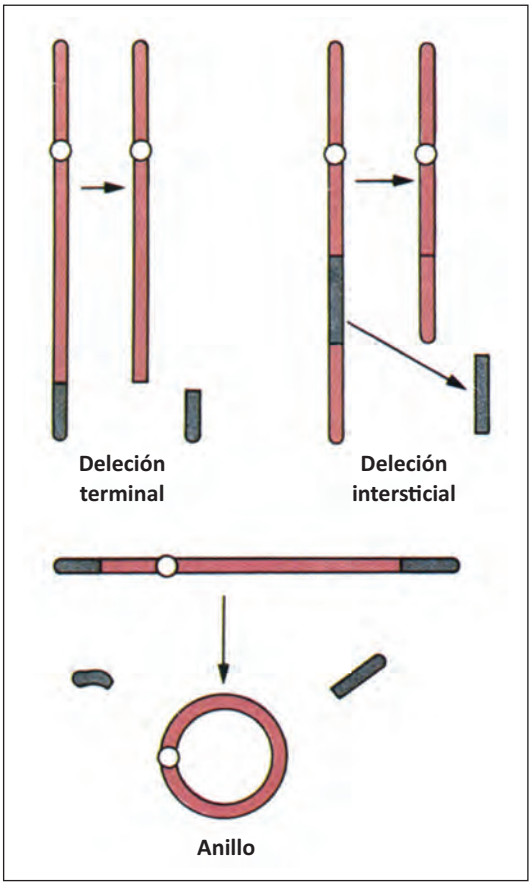


Figura 20-9. Formación de cromosoma en anillo.

cromosoma 9, la inv (9)(p11q12), que se encuentra en el 1% de los cariotipos realizados y se considera una variante normal sin efecto deletéreo (se denomina polimorfismo).

Entre las anomalías cromosómicas desequilibradas tenemos las siguientes:

Deleción: consiste en la rotura y pérdida de un fragmento cromosómico. En este caso no falta el cromosoma, sino una pequeña porción del mismo. Cuando se trata de una rotura única en el extremo distal del cromosoma, se habla de deleción terminal (**Figura 20-9**). Si se producen dos roturas y se pierde el material genético comprendido entre ambas, se denomina deleción intersticial o intercalar (**Figura 20-9**). En ocasiones, tras la deleción se produce una incurvación, originándose un cromosoma en anillo (**Figura 20-9**). Aunque estas pérdidas de material cromosómico sean pequeñas, sus efectos suelen ser altamente perjudiciales. En el caso de cromosomas anulares o en anillo, las consecuencias fenotípicas resultantes no se deben a la particular morfología de los cromosomas, sino a la deleción previa que le ha permitido que adopte la morfología anular. Las deleciones descritas en el párrafo anterior comprenden segmentos relativamente grandes del cromosoma y se detectan con relativa facilidad al microscopio óptico. Como veremos más adelante, desde que disponemos de las técnicas de bandeo de alta resolución, y sobre todo mediante la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), se han podido detectar una serie de síndromes que se deben a microdeleciones cuya identificación es en la mayoría de las ocasiones submicroscópica. De estos síndromes nos ocuparemos al final de este capítulo.

Isocromosomas: en condiciones normales, tanto durante la meiosis como durante la mitosis, las cromátidas se separan por escisión longitudinal. Si por error se produce una escisión transversal (**Figura 20-10**), se origina un isocromosoma con un reparto de material genético desigual y, por lo tanto, no equitativo, ya que el resultado es un cromosoma con dos copias de un brazo corto o largo y ninguna copia del otro. Aunque los isocromosomas suelen originarse por divisiones erróneas, también pueden derivar de translocaciones robertsonianas de cromosomas acrocéntricos homólogos. La mayoría de los isocromosomas observados en recién nacidos vivos afectan al cromosoma X y presentan rasgos fenotípicos turnerianos, constituyendo una variante del síndrome de Turner.

Duplicaciones: consisten en material repetido dentro del mismo cromosoma y suelen deberse a un entrecruzamiento o segregación anormal en la meiosis de un portador de una traslocación o una deleción.

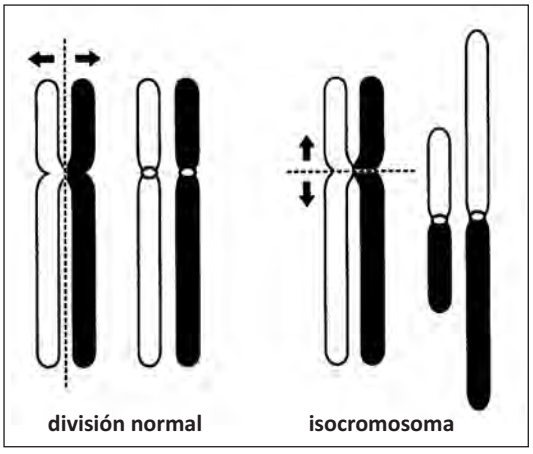


Figura 20-10. Formación de isocromosomas.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Cromosoma dicéntrico: son cromosomas con dos centrómeros, y se producen por la fusión de dos fragmentos cromosómicos de diferentes cromosomas o porque las dos cromátides se funden en una y los fragmentos acéntricos se pierden. Los cromosomas dicéntricos pueden ser estables si ambos centrómeros están muy próximos o uno de los centrómeros está inactivado.

Los factores que dan lugar a los distintos tipos de aberraciones cromosómicas pueden ser intrínsecos o extrínsecos.

Entre los intrínsecos, tiene una especial importancia en la producción de trisomías la edad materna, como tendremos ocasión de ver cuando analicemos el síndrome de Down.

Entre los extrínsecos o ambientales, debemos mencionar los agentes nocivos que tienen capacidad de producir roturas cromosómicas durante la meiosis o durante la mitosis. A estos agentes se les denomina clastógenos. Los factores clastógenos son fundamentalmente: las radiaciones ionizantes, los agentes químicos, las enfermedades autoinmunitarias, algunas infecciones víricas y otros agentes, por el momento, desconocidos.

Anomalías cromosómicas y abortos espontáneos

Debemos recordar que, después de la implantación, hasta un 10-12% aproximadamente de los embarazos se pierden por abortos espontáneos, y que la principal causa de éstos son las aberraciones cromosómicas. Se desconoce el porcentaje de fecundaciones que se malogran antes del período de implantación uterina.

Se puede calcular que entre el 10 y el 15% de las gestaciones presentan una anomalía cromosómica, y que el 95% de éstas se pierde durante los dos primeros trimestres de gestación. Esto significa que las cromosomopatías que se diagnostican en el recién nacido o en edades posteriores de la vida son la «punta del iceberg» de esta patología. Algunas trisomías frecuentes en la concepción, como la trisomía 16, excepcionalmente llegan a término. Cuando se practican cariotipos en los abortos espontáneos, se constata que prácticamente el 50% de las anomalías cromosómicas son trisomías, el 20% monosomías y el 15% triploidías, siendo el 15% restante poliploidías y anomalías estructurales.

Anomalías cromosómicas y fenotipos clínicos

Es lógico pensar que el desequilibrio genético, tanto por exceso como por defecto, que originan las alteraciones anteriormente descritas, va a producir trastornos en el crecimiento y desarrollo de estos individuos. Esto explica que existan unos rasgos fenotípicos comunes a todas las aberraciones cromosómicas (**Tabla 20-1**), aunque después cada una de ellas, como tendremos ocasión de analizar más adelante, presente unos rasgos distintivos, que muchas veces permitirán la sospecha diagnóstica clínica, que vendrá confirmada por el oportuno estudio citogenético. Los síndromes cromosómicos muestran una variabilidad fenotípica, y esto se debe a que no siempre la alteración cromosómica numérica o estructural es idéntica o, mejor dicho, a que en estas anomalías están implicados los mismos genes. Esta variabilidad podrá explicarse de manera definitiva cuando se identifiquen y caractericen los genes que intervienen en cada una de estas anomalías. En cualquier caso, como señalan Jorde et al., en los síndromes cromosómicos se deben tener presentes las siguientes consideraciones:

- En la mayoría de las alteraciones cromosómicas y especialmente en las autosomopatías se observa un evidente retraso mental. Esto se debe a que en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) intervienen unos 30.000 genes y dado que en cualquiera de las aberraciones cromosómicas se afectan cientos o miles de genes, es muy probable que estén involucrados muchos de los que controlan el desarrollo del SNC.
- La mayor parte de las cromosomopatías presentan unos rasgos faciales característicos, de tal manera que los pacientes tienen un evidente parecido entre sí, un «aire de familia», por lo que su aspecto es distinto al de sus parientes y muy parecido al de individuos con el mismo trastorno aunque sean de países lejanos.
- En las autosomopatías son prácticamente constantes los retrasos del crecimiento, con talla corta.
- Las malformaciones congénitas, especialmente las cardiopatías congénitas, se observan con mucha frecuencia en las autosomopatías, y suelen ser

Tabla 20-1. Cromosomopatías. Clínica general (*)

- Retraso psicomotor - Retraso de la estatura - Alteraciones neurológicas - Malformaciones gonadales - Alteraciones dermatoglíficas - Malformaciones externas e internas - Descendencia abortiva, mortinatos y polimalformados de progenitores portadores de alteraciones estructurales balanceadas

* Según Crespo et al.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

trastornos específicos característicos de cada una de ellas. Por ejemplo, en el síndrome de Down es muy frecuente el canal atrio ventricular y muy rara la coartación aórtica, que por el contrario es frecuente en el síndrome de Turner.
– Las anomalías gonadales y de los caracteres sexuales también son frecuentes en las alteraciones cromosómicas, especialmente en las gonosomopatías. Son típicas la amenorrea primaria, el hipodesarrollo mamario en el síndrome de Turner y los testículos pequeños en el síndrome de Klinefelter.

Lo anteriormente expuesto lleva a la conclusión de la necesidad de practicar un estudio del cariotipo en una serie de situaciones que se recogen en la **tabla 20-2**.

AUTOSOMOPATÍAS NUMÉRICAS

Trisomía 13. Síndrome de Patau

En 1960, Patau *et al.* describieron un paciente, que falleció a los 13 meses de vida, que presentaba un cromosoma extra del grupo D y que mostraba anomalías cardíacas y cerebrales graves, anoftalmia, fisura palatina y labio leporino junto a polidactilia.

Desde esta descripción inicial se han comunicado cientos de observaciones y series muy amplias.

La trisomía 13 se caracteriza por múltiples anomalías congénitas: retraso mental grave; holoprosencefalia; graves defectos oculares, como anoftalmia, microftalmia o coloboma; labio leporino o fisura palatina; polidactilia; cardiopatías congénitas, y defectos cutáneos a nivel del vertex tipo aplasia cutis. La combinación de fisuras orales, micro/anoftalmia y polidactilia postaxial en las extremidades (**Figura 20-11**) permite en la mayor parte de los casos hacer una presunción diagnóstica clínica que vendrá confirmada con el estudio del cariotipo. Sin embargo, debido a que los tres grupos de hallazgos clínicos referidos aparecen con una frecuencia del 60 al 70% en la trisomía 18, en ocasiones la sospecha clínica es más complicada, sobre todo cuando se presentan casos en los que no se dan ni fisuras orales ni holoprosencefalia.

Existen pocos estudios acerca de la prevalencia de la trisomía 13. En la actualidad se estima que oscila entre 1/5.000-1/12.000 recién nacidos vivos. En España, según el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), la prevalencia es de 0,41 por 10.000 nacidos vivos.

Si consideramos los datos obtenidos del diagnóstico prenatal (amniocentesis y biopsia de corion), podemos decir que la incidencia oscila entre 1 por cada 10.000 a 20.000 recién nacidos vivos. De todas formas, probablemente la incidencia sea mayor, debido a que un porcentaje elevado de los fetos van a fallecer precozmente intraútero, por lo que son catalogados como abortos o muertes fetales en las que no se identifica la posible alteración cromosómica causante de la misma, con una estimación de pérdidas fetales del 83% entre la se-

Tabla 20-2. Indicaciones para solicitar un estudio cromosómico (cariotipo)

1) Período prenatal:
- Edad superior a 35 años.
- Ansiedad materna
- Triple *screening* alterado
- Oligoamnios-polihidramnios
- Retraso de crecimiento intrauterino (CIR)
- Arteria umbilical única
- Sospecha ecográfica de cromosomopatía
- Antecedentes de cromosomopatía balanceada en un progenitor

2) Período neonatal:
- Malformaciones mayores aisladas
- Presencia de 3 o más defectos congénitos menores
- Recién nacido con rasgos dismórficos
- Recién nacido con genitales ambiguos
- Parto con producto muerto de causa inexplicable
- Muerte neonatal de causa inexplicada

3) Período de lactancia:
- Niños con dificultades para el aprendizaje
- Niños con rasgos dismórficos
- Niños con retraso psicomotor

4) Períodos preescolar-escolar:
- Trastornos del crecimiento
- Retraso psicomotor
- Rasgos dismórficos

5) Período de adolescencia:
- Ginecomastia
- Falta de desarrollo puberal
- Amenorrea primaria o secundaria
- Retraso mental
- Rasgos dismórficos

6) Período del adulto:
- Padres de niños con anomalías cromosómicas estructurales
- Abortos de repetición
- Infertilidad inexplicable
- Diagnóstico prenatal (liquido amniótico y biopsia de corion)
- Rasgos dismórficos

7) En todas las edades:
- Procesos malignos (cariotipo constitucional y tumoral)
- Control de trasplantes de médula ósea

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

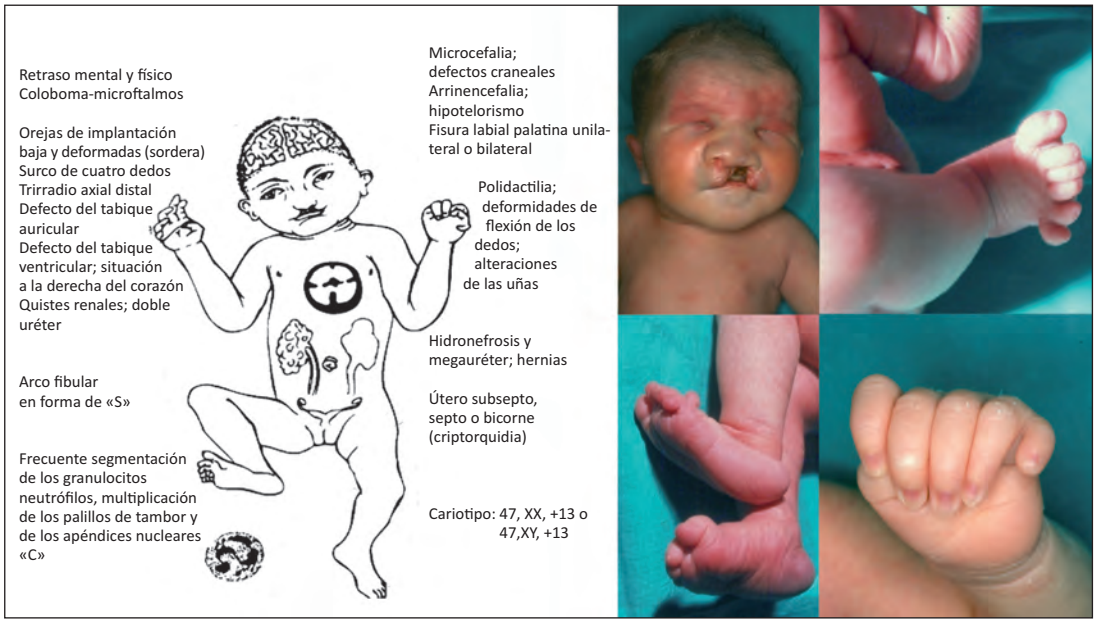


Figura 20-11. Trisomía 13. Síndrome de Patau.

mana 10 y el término de la gestación, y del 71% si partimos de la semana 16. Se sabe que la trisomía 13 representa aproximadamente el 1% de todos los abortos reconocidos.

La esperanza media de vida de los pacientes afectos de trisomía 13 es de 130 días. Aproximadamente el 45% fallecen en el primer mes de vida, el 70% durante los 6 primeros meses y el 86% durante el primer año. La supervivencia más allá de los tres años es excepcional. Existe un caso de una niña con trisomía 13 que vivió hasta los 19 años. Se sabe que los casos con trisomía 13q parcial tienen mejor pronóstico de supervivencia. Parece ser que las mujeres afectas de trisomía 13 viven más que los hombres, pero desde el punto de vista estadístico no existen diferencias significativas. Habitualmente se ha afirmado que el origen de esta muerte precoz estaba relacionado con la presencia de anomalías cardíacas. En la actualidad sabemos que la apnea central o su combinación con otros factores es la causa principal de muerte precoz en el síndrome de Patau.

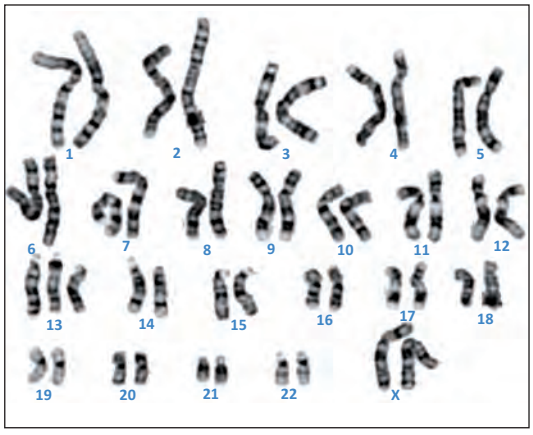


Figura 20-12. Cariotipo 47,XX + 13.

El síndrome de Patau se suele manifiestar como una trisomía 13 regular. El paciente presenta un cariotipo con 47 cromosomas, debido a un cromosoma 13, supernumerario (**Figura 20-12**). El 75-80% de los casos de trisomía 13 se deben a una trisomía regular y el 20-25% a una traslocación robertsoniana, habitualmente 13q14q. En la trisomía 13 el mosaicismo ocurre en una muy pequeña proporción de casos. Según Delatycki y Gardner, que realizaron una revisión de la literatura, sólo existían en el mundo 30 casos publicados bien documentados hasta 1997. Como sucede en otras cromosomopatías debidas a mosaicismo, existe una correlación escasa entre el mosaicismo a nivel de linfocitos y la afectación clínica.

En los casos de trisomía 13 regular, que se deben a no disyunción, el cromosoma 13 extra procede de la madre en el 90% de ellos y por este motivo se relaciona con una edad materna avanzada. En la mayoría de las ocasiones, el origen de ésta no disyunción materna está en la meiosis I. Por el contrario, cuando el cromosoma 13 extra es de

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

origen paterno, la mayoría de los casos se deben a un error mitótico postcigótico.

Desde el punto de vista clínico, existe un déficit de crecimiento. El promedio de peso al nacer es de 2.600 g. El promedio de peso y longitud generalmente se sitúa por debajo del percentil 3, aunque se ha visto que algunos pacientes que sobreviven más allá de los tres años tienen un peso por encima del percentil 5. El promedio del perímetro cefálico suele ser inferior al P3. La mayoría de los pacientes que sobreviven plantean dificultades para la alimentación y precisan sonda nasogástrica o tubo de gastrostomía, debido a que presentan una alteración tanto de la succión como de la deglución. La presencia frecuente de fisura palatina o labio leporino también favorece estos problemas alimentarios. Con frecuencia se ha descrito en ellos reflujo gastroesofágico. Esto puede explicar su irritabilidad y las frecuentes neumonías por aspiración. Estas aspiraciones pueden ser causa de muerte precoz en muchas ocasiones.

A nivel craneofacial, los pacientes presentan zonas de aplasia cutis en el cuero cabelludo, especialmente en la zona del vertex (**Figura 20-13**). La frente suele estar inclinada hacia atrás y se observan hemangiomas capilares en la glabela. Como veremos, en las manifestaciones del sistema nervioso, es frecuente la holoprosencefalia. A esta última suele asociarse hipotelorismo, labio leporino central o lateral, fisura palatina, cebocefalia y agenesia de premaxila. La ciclopía se da con menos frecuencia, y la etmocefalia es rara. A nivel ocular, pueden presentarse microftalmía o anoftalmía en el 50% de los pacientes, coloboma de iris y displasia de retina. También se han descrito persistencia del vítreo primario hipoplásico, cataratas y opacidades corneales.

En algunos pacientes se observa además un comienzo temprano de glaucoma. Suele haber micrognatia, y los pabellones auriculares son defectuosos y algunas veces de implantación baja. Asimismo, se han descrito microtia, atresia del conducto auditivo externo y sordera neurosensorial de moderada a grave. El cuello suele ser corto.

El sistema nervioso central suele estar generalmente afectado en los pacientes con trisomía 13. Suele haber microcefalia, como ya hemos comentado. Se observa holoprosencefalia, al menos en algún grado, en el 60-70% de los pacientes. Otras malformaciones del sistema nervioso central son hipoplasia del cerebelo y agenesia del cuerpo calloso, pero se dan con menor frecuencia. También se observa, aún con menor frecuencia, mielomeningocele. Además de estas alteraciones estructurales se pueden objetivar: epilepsia, episodios de apnea central (principal responsable de la muerte precoz), hipotonía o hipertonía.

Las cardiopatías congénitas se detectan en el 80% de los pacientes. Las anomalías cardíacas más frecuentes son los defectos de tabique (comunicación interauricular, interventricular) y el ductus arterioso. Con menos frecuencia se observan: displasia polivalvular, doble salida de ventrículo derecho, vena cava superior izquierda, dextrocardia, válvula aórtica bicúspide, válvula pulmonar bicúspide, coartación de aorta, etc.

A nivel genitourinario, los pacientes suelen mostrar displasia renal quística, hiperlobulación renal, hidronefrosis, hidrouréter, uréter doble, riñón en herradura, etc. Los varones pueden presentar criptorquidia, hipospadias y anomalías escrotales. En las mujeres afectas se han descrito útero bicorne, hipertrofia de clítoris, vagina doble, ovarios hipoplásicos y disgenesia gonadal.

En cuanto a las extremidades, los pacientes suelen presentar polidactilia postaxial, que es uno de los estigmas característicos de la trisomía 13. Se han descrito defectos de reducción de las extremidades superiores e inferiores. Además, suelen mostrar dedos en flexión, en algunas ocasiones mal puestos, y uñas hiperconvexas. En los pies, a veces se observa un calcáneo prominente que puede tener el aspecto de pie «en mecedora», que es más característico de la trisomía 18. En los dermatoglifos, las alteraciones consisten en un surco palmar único y un trirradio palmar axial distal.

En los pacientes con trisomía 13 se han descrito otras alteraciones, pero son menos características. Entre ellas se encuentran las siguientes: displasia pancreática, arteria umbilical única, hernia inguinal, hernia umbilical, pelvis hipoplásica,



Figura 20-13. Aplasia cutis en paciente afecto de trisomía 13.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-3. Hallazgos clínicos en la trisomía 13

Hallazgo	Porcentaje
Sistema nervioso central	
- microcefalia	86
- holoprosencefalia	70
- episodios de apnea	58
- convulsiones	25
- hipotonía	48
- hipertonía	26
- retraso mental grave	100
- sordera	50
Crecimiento	
- fallo de medro	87
Cuello	
- cuello corto	79
- piel laxa en nuca	59
Cardiopatías congénitas	
- ductus arterioso persistente	82
- comunicación interventricular	73
- comunicación interauricular	91
- vena cava superior izquierda	14
- dextrocradia	24
- válvula aórtica bicúspide	8
- válvula pulmonar bicúspide	8
- coartación de aorta	9
Genitales	
- criptorquidia	100
- útero bicorne	50
Anomalías craneofaciales	
- defectos de aplasia cutis del cuero cabelludo	75
- frente inclinada hacia atrás	100
- hemangiomas capilares	72
- hipotelorismo ocular	83
- *epicantus*	56
- microftalmia	76
- coloboma de iris	33
- otros defectos oculares	88
- labio leporino	58
- fisura palatina	69
- micrognatia	84
- pabellones auriculares malformados	80
Anomalías renales	
- riñones poliquísticos	70
- hiperlobulación renal	22
- hidronefrosis	25
- hidroureter	10
- ureter doble	12
- riñón en herradura	9
Anomalías de los miembros	
- polidactilia	76
- dedos flexionados a veces con solapamiento	68
- uñas hiperconvexas	68
- surco simiesco	64
- trirradio axial distal	74
- calcáneo prominente	28
- patrón halucal peroneal en forma de S	39
Otros hallazgos	
- hernia inguinal/umbilical	40

pulgares retroflexionables, desviación cubital de muñecas, pies equinovaros, etc. Algunos pacientes han presentado leucemia. No obstante, no existe un riesgo especial de padecer ciertas tumoraciones, como se ha descrito en la trisomía 18 (tumor de Wilms y hepatoblastoma) y en la trisomía 21 (leucosis, etc.). En la **tabla 20-3** podemos ver los hallazgos clínicos de la trisomía 13 con los respectivos porcentajes.

Las trisomías 13 y 18 son entidades clínicamente diferentes, pero comparten una serie de hallazgos clínicos (**Tablas 20-4 y 20-5**).

Existen numerosas publicaciones acerca de la correlación genotipo-fenotipo, sobre todo para las trisomías parciales del cromosoma 13. De estos estudios podemos concluir que las fisuras orofaciales y los defectos del cuero cabelludo se deben a genes que están duplicados en la zona proximal del brazo largo del cromosoma 13 (13q). La raíz nasal prominente y la polidactilia se deben a genes que están duplicados en la mitad distal del 13q. Además, parece que los casos con trisomía parcial del cromosoma 13 tienen mejor pronóstico en términos de supervivencia que los casos con trisomía 13 completa o regular.

El diagnóstico de trisomía 13 debe considerarse ante todo recién nacido que presente fisuras orofaciales, microftalmia o anoftalmia, y polidactilia postaxial de manos o pies. Asimismo, debe tomarse en consideración ante todo recién nacido o lactante con holoprosencefalia y malformaciones múltiples. La aplasia cutis del cuero cabelludo debe alertarnos como un dato a tener presente como sospecha diagnóstica. En los casos en los que no existan fisuras orales o bien holoprosencefalia más o menos florida, hay ciertos hallazgos a nivel craneofacial que son muy indicativos, como la prominencia de la punta y de la raíz nasal. En la **figura 20-14** se recogen los principales rasgos clínicos de la trisomía 13.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-4. Comparación de las trisomias 13 y 18. Hallazgos comunes de ambas entidades

Hallazgo	Trisomía 13 (%)	Trisomía 18 (%)
Comunes a ambos síndromes		
- anomalías de pabellones auriculares	87	100
- defectos cardíacos	94	93
- micrognatia	66	96
- dedos sobrepuestos	73	100
- microcefalia	86	70
- calcáneo prominente	62	87
- paladar arqueado y elevado	72	87
- microftalmia	88	82
- hipertonía	67	60
- hernia umbilical	83	67
- criptorquidia	100	43
Más comunes en la trisomía 13		
- fisura palatina	63	
- polidactilia	78	
- aplasia cutis del cuero cabelludo	75	
- labio leporino	50	
- episodios de apnea	100	
- hemangiomas capilares	88	
- dextrocardia	100	
- hipotelorismo/hipertelorismo	83	
- coloboma de iris	67	
- frente inclinada hacia atrás	100	
- aplanamiento craneal	75	
- mamilas hipoplásicas	100	
- raíz nasal prominente	100	
- cuello corto	100	
Más comunes en la trisomía 18		
- occipucio prominente		91
- luxación de cadera		82
- uñas hipoplásicas		100
- pies zambos		89
- mamilas separadas		90
- clítoris hipertrófico		89
- dedos de pies en martillo		89
- hendiduras palpebrales cortas		80
- esternón corto		100
- boca pequeña		86
- exceso de piel en el cuello		86
- convulsiones		62
- cabeza anómala		83
- labios menores hipoplásicos		100

Modificado de Gorlin, Cohen y Levin.

En lo que se refiere a los exámenes de laboratorio, es característica la morfología de los polimorfonucleares con gran número de imágenes de «palillos de tambor» en el núcleo y otros apéndices. También puede demostrarse una persistencia de la hemoglobina Gowers tipo 2, constituida por dos cadenas alfa y dos cadenas épsilon.

De todas formas, ante la sospecha diagnóstica, debe siempre realizarse un estudio cromosómico para confirmar la existencia de la trisomía 13.

Es de gran interés el estudio ecográfico prenatal de estos pacientes. Cerca del 80% de los fetos con trisomía 13 presentan hallazgos en la ecografía prenatal. Debido a que la holoprosencefalia se presenta con mucha frecuencia, siempre que tengamos un feto con manifestaciones ecográficas de holoprosencefalia debe descartarse una trisomía 13, sobre todo si existen otras anomalías congénitas asociadas. En la **tabla 20-6** mostramos las anomalías estructurales y los marcadores ecográficos que se asocian a la trisomía 13. Los marcadores inespecíficos para la trisomía 13 comprenden la dilatación ligera de los ventrículos laterales cerebrales, la hiperecogenicidad del intestino y los focos ecogénicos intracardíacos (calcificación de los músculos papilares). Lehman *et al.* afirman que la combinación de la calcificación de los músculos papilares y la apariencia del corazón izquierdo hipoplásico son signos característicos de trisomía 13.

El riesgo de recurrencia es bajo, e inferior al 1% en los casos de trisomía 13 regular. En los pacientes con traslocación, el riesgo de tener un nuevo hijo afectado es algo mayor, hasta del 5%, siendo más frecuente la aparición de abortos espontáneos.

En lo que se refiere al tratamiento y seguimiento, es muy importante informar del pronóstico de vida y funcional a los padres de estos pacientes para que libremente se decidan actuaciones en común, así como la intervención o no ante situaciones críticas (reanimación ante apneas, paradas cardiorrespiratorias, etc.).

Por este motivo, los padres han de ser entrenados en la realización de determinadas maniobras que pueden ser de vital importancia para la supervivencia de su hijo.

Debido a la grave afectación del estado general que tienen los pacientes afectos de trisomía 13, necesitan atención médica desde el nacimiento. Por eso, muchos de ellos precisan reanimación en la sala de partos.

Los aspectos que deben considerarse en el tratamiento y seguimiento de los pacientes afectos de trisomía 13 son los siguientes: en lo que se refiere al crecimiento y alimentación, los padres deben ser entrenados en la colocación de sondas nasogástricas para la alimentación. Si los pacientes sobreviven más de 6 meses, debe realizarse una gastrostomía. En caso de existencia de reflujo gastroesofágico, debe tratarse de la forma habitual y, si no es suficiente, se efectuará la fundoplicatura de Nissen.

En lo que se refiere al desarrollo y comportamiento, deben someterse a programas de estimu-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-5. Anomalías físicas presentes en la trisomía 13 y en la trisomía 18, según frecuencia relativa

Anomalía	Trisomía 13	Trisomía 18
Retraso grave del desarrollo	++++	++++
> 90% muertos en el primer año de vida	++++	++++
Criptorquidia en varones	++++	++++
Orejas malformadas y bajas	++++	++++
Anomalías congénitas múltiples	++++	++++
Occipucio prominente	+	+
Labio leporino o fisura palatina	+++	+
Micrognatia	++	+++
Microftalmos	+++	++
Coloboma de iris	+++	+
Esternón corto	+	+++
Pies en «mecedora»	++	+++
Cardiopatía congénita	++	++++
Aplasia cutis (vertex)	+++	+
Dedos deformados en flexión	++	++++
Polidactilia	+++	+
Hipoplasia de uñas	++	+++
Hipertonía	+	+++
Episodios de apnea	+++	+
Defectos de cerebro (línea media)	+++	+
Persistencia de la Hb F	++++	+
Riñón en herradura	+	+++

++++: muy frecuente; +: raro

lación precoz y seguimiento para niños con alteraciones visuales y auditivas.

Desde el punto de vista del sistema nervioso central, los pacientes necesitan una valoración neurológica desde el principio. Es importante realizar TC o resonancia magnética cerebral para descartar anomalías del sistema nervioso que pueden influir en el pronóstico vital. Si se presentan convulsiones, deben tratarse con anticonvulsivantes, como en la población general.

Como las cardiopatías congénitas son muy frecuentes, se plantea el problema ético de si debe o no realizarse la reparación quirúrgica de las mismas, debido al mal pronóstico físico e intelectual que tienen estos pacientes. Como la mayor parte de los pacientes fallecen en las primeras semanas de vida,

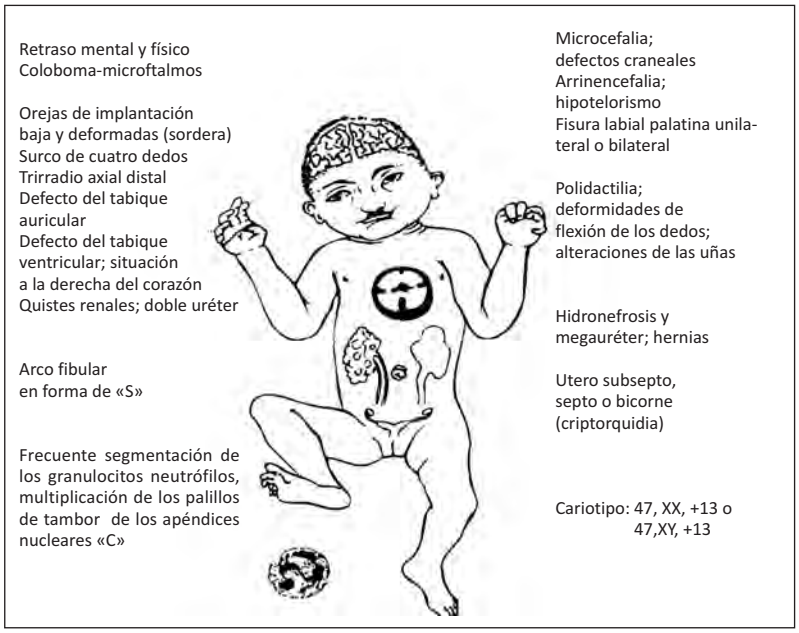


Figura 20-14. Representación esquemática de las características fenotípicas más importantes de la trisomía 13. Síndrome de Patau. Tomada de Heinz HH.

no llegan a ser intervenidos de su cardiopatía. Sólo cuando sobreviven hasta los 2 o 3 años de edad podemos plantearnos estas intervenciones.

Algo similar sucede con la corrección de las fisuras orofaciales.

A nivel ocular, estos pacientes necesitan una valoración oftalmológica adecuada para identificar de forma precisa los defectos oculares que presentan. El tratamiento del glaucoma, cataratas y opacidades corneales debe ser individualizado. Debe plantearse la cirugía en los pacientes mayores, aunque teniendo en cuenta la presencia de cardiopatía y la gravedad de la misma.

Dada la alta incidencia de alteraciones renales que estos pacientes presentan, se debe practicar una ecografía abdominal para confirmar o descartar su existencia, tipo y gravedad. En caso de que se detecten anomalías renales, los pacientes deben someterse a una vigilancia periódica para valorar la función renal y detectar posibles infecciones del trato urinario.

Asimismo, a partir de los 6 meses, se debe examinar a estos pacientes para descartar una posible sordera. En caso de que esté presente, debe tratarse de la forma habitual (prótesis).

Cuando se sospechen anomalías esqueléticas, sobre todo de los miembros, deben realizarse radiografías para definirlas con precisión. Se aplicarán férulas y tratamientos conservadores que mejoren la calidad de vida de estos pacientes. La decisión de intervenciones quirúrgicas correctoras (pies equinovaros, calcaneovalgos, escoliosis, etc.) debe valorarse de acuerdo con los padres en los pacientes mayores.

Por último, en los que se refiere a los problemas que representan las apneas en muchos pacientes con trisomía 13, puede valorarse si se someten o no a monitorización domiciliaria y a tratamiento con oxígeno de forma permanente o en los períodos de apneas frecuentes.

Trisomía 18. Síndrome de Edwards

En 1960, Edwards *et al.* describieron a una paciente de 4 meses que presentaba un retraso psicomotor, comunicación interventricular, clinodactilia y alteraciones ungueales, y cuyo cariotipo mostraba un cromosoma supernumerario del grupo E, que resultó ser una trisomía 18.

Posteriormente, se describieron muchas otras observaciones y se pudo comprobar que el cuadro clínico de esta trisomía era mucho más amplio, estando en la actualidad precisado su fenotipo de forma más concreta.

Tabla 20-6. Anomalías estructurales comunes y hallazgos ecográficos asociados con la trisomía 13

Defectos cardíacos
Anomalías del sistema nervioso central
Anomalías faciales
Labio leporino/fisura palatina
Anomalías urogenitales
Riñones hiperecogénicos
Onfalocele
Polidactilia
Pie «en mecedora»
Higroma quístico
Focos ecogénicos intracardíacos
Retraso de crecimiento intrauterino
Ectasia piélica
Arteria umbilical única

El síndrome de Edwards es algo más frecuente que el síndrome de Patau y mucho más raro que el síndrome de Down. La incidencia de la trisomía 18 se estima en 1 de cada 8.000 nacidos vivos, aunque el 95% de estas trisomías no llegan a término. De hecho, entre los abortos espontáneos alcanza, con un 14%, una de las frecuencias más elevadas de las trisomías autosómicas.

Se cree que el síndrome de Edwards es más frecuente en el sexo femenino y que existe una correlación con la edad materna avanzada, lo cual sugiere que la trisomía se debe a una no-disyunción meiótica.

La duración media del embarazo es de 42 semanas y suele recogerse una actividad fetal escasa, placenta pequeña, hidramnios y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), con un peso medio en el momento del nacimiento de 2.240 gramos.

Las manifestaciones clínicas se recogen en la **tabla 20-7** y en la **figura 20-15.**

Desde un punto de vista general, los pacientes afectos se caracterizan por bajo peso en el nacimiento, hipertonía, retraso psicomotor y un cuadro malformativo diverso.

Los rasgos clínicos más característicos de la trisomía 18 que nos deben llevar a la sospecha diagnóstica son: retraso de crecimiento intrauterino y posnatal, hipotonía inicial seguida de hipertonía, retraso psicomotor, dismorfia craneofacial con dolicocefalia, occipital prominente y diámetro bifrontal estrecho, suturas abiertas, hipertelorismo, pabellones auriculares de implantación baja y mal modelados, nariz pequeña y antevertida, y microrretrognatia.

En las extremidades suele haber contracturas articulares, y sobreposición del 2º y 5º dedos de las manos sobre el 3º y el 4º, respectivamente. Además,

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-7. Síndrome de Edwards. Trisomía 18. Manifestaciones clínicas

Manifestación	Frecuentes (> 50%)	Menos frecuentes (10-50%)
Sexo	Femenino (80%)	
Líquido amniótico	Polihidramnios	Arteria umbilical única
Placenta	Placenta pequeña	
Crecimiento	R.C.I.U. Falta de medro	
Sistema nervioso central	Retraso mental. Hipertonía	
Craneofaciales	Occipucio prominente Orejas bajas, mal moldeadas Micrognatia. Paladar ojival	Fontanelas amplias Ptosis palpebral. *Epicantus* Fisuras palpebrales pequeñas Opacidad corneal. Boca pequeña. Fisura labio-palatina. Filtrum corto
Extremidades superiores	Dedos flexionados: índice sobre el 3º y meñique sobre el 4º. Anomalías en dermatoglifos	Surco simiano. 5º dedo con pliegue de flexión único. Desviación radiocubital. Hipoplasia ungueal. Focomelia. Oligodactilia
Extremidades inferiores	1er. dedo del pie corto y en dorsiflexión. Pies en «mecedora». Pie equinovaro. Calcáneo prominente	Sindactilia 2º-3º dedo del pie
Tórax	Esternón corto	Tórax ancho, mamilas separadas
Pelvis. Ano	Pelvis pequeña. Abducción limitada	Malposición o ano en «embudo»
Cardiovascular	Defecto septal ventricular. Persistencia del ductus	Defecto septal auricular. Anomalías valvulares. Atresia, estenosis aórtica.
Renal	Malformaciones	Riñón en «herradura» . Uréter doble
Gastrointestinal	Divertículo de Meckel Tejido pancreático heterotópico	
Genitales	Criptorquidia en varones	Labios pequeños. Clitoromegalia en mujeres
Piel	Cutis marmorata. Hipoplasia ungueal	Redundante. Implantación baja del cabello
Otros	Hernia inguinal	Eventración diafragmática

las uñas suelen ser hipoplásicas. En las extremidades inferiores suele existir el característico pie «en mecedora» o «secafirmas», definido por un talón (calcáneo) prominente y una planta del pie convexa.

Las malformaciones cardíacas se producen en el 85% de estos pacientes, siendo la más frecuente la comunicación interventricular, ya que se observa en más del 75% de los casos. También son frecuentes las anomalías valvulares, la persistencia del ductus, los defectos atriales y otras cardiopatías más complejas. Asimismo, una arteria umbilical única se pone de manifiesto en el 50% de los pacientes con trisomía 18.

En cuanto al sistema nervioso central, el 30% de estos pacientes presentan distintas malformaciones, como hipoplasia cerebelosa, anomalías del cuerpo calloso, etc.

También son frecuentes las malformaciones gastrointestinales, entre las que se encuentran: la atresia de esófago con fístula traqueoesofágica, el divertículo de Meckel, la malrotación intestinal, etc.

Entre un 50 y un 60% de pacientes con síndrome de Edwards presentan malformaciones renales, siendo las más frecuentes el riñón «en herradura», los riñones poliquísticos o hipoplásicos, la hidronefrosis, etc.

El diagnóstico de trisomía 18 se basará en el conjunto de anomalías clínicas previamente descritas que dan lugar a un fenotipo característico, y vendrá confirmado por la constatación de una trisomía 18 en el cariotipo (**Figura 20-16**).

En 1998, Marion et al. propusieron un *score* para el diagnóstico clínico de esta entidad en el período neonatal, dando una puntuación de 5 a las anomalías que se observan en $\geq$ 50% de los casos; 3 puntos a las que se observan en el 10-50% y 1 punto a las observadas en menos del 10% de los casos. La media de puntos para el diagnóstico clínico de trisomía 18 corresponde a una puntuación de 94-95 (**Tabla 20-8**).

La supervivencia de los pacientes afectos de trisomía 18 suele ser muy corta. El 50% fallecen en los dos primeros meses de vida y sólo un 10% superan el primer año. Curiosamente, los varones con este síndrome tienen una supervivencia más corta que los pacientes del sexo femenino.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

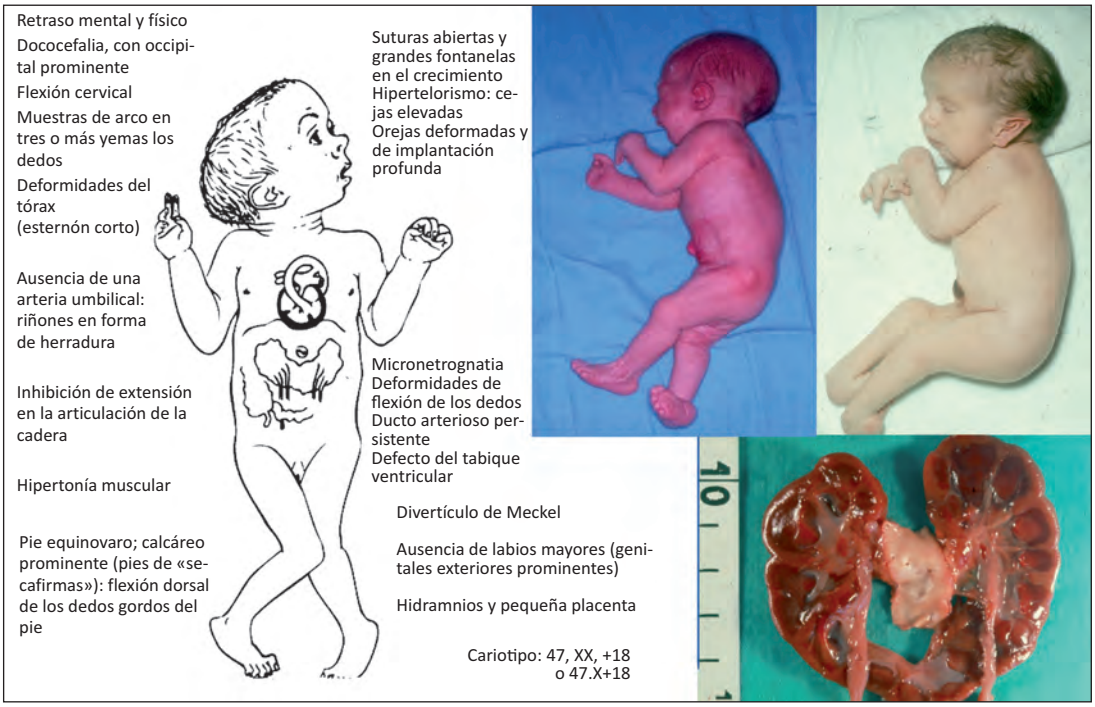


Figura 20-15. Síndrome de Edwards. Trisomía 18.

Trisomía 21. Síndrome de Down

Introducción

El síndrome de Down (SD), a pesar de ser un cuadro tan frecuente y típico, no fue individualizado hasta hace poco más de un siglo. En 1866, John Langdon Down, superintendente de un asilo para niños con deficiencia mental en Surrey (Reino Unido), estableció una distinción entre un grupo de niños al que denominó «cretinos», más tarde etiquetados como hipotiroideos, y otro grupo al que llamó «mongoloides». Este autor hizo una de-

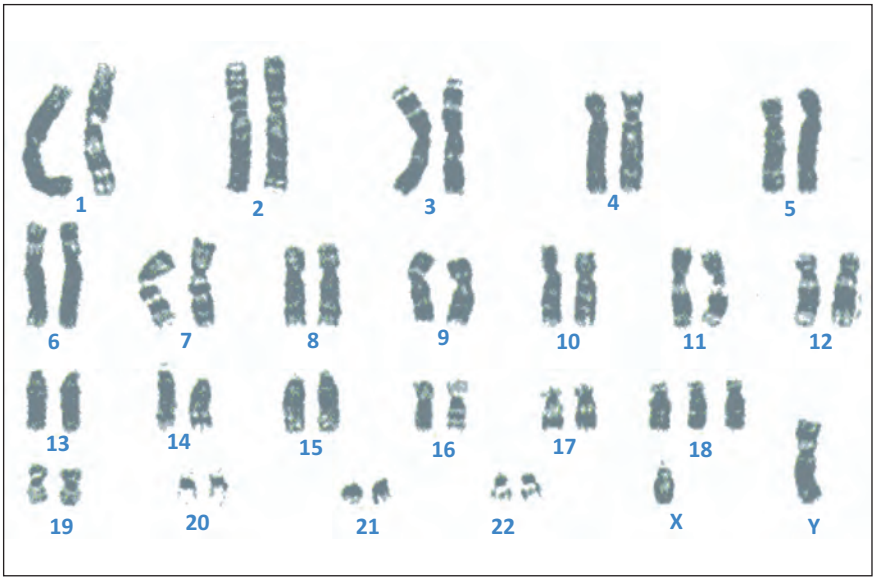


Figura 20-16. Varón afecto de trisomía 18. Síndrome de Edwards. Cariotipo.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-8. Trisomía 18. Sistema de *score* clínico

Características	Puntos	Características	Puntos
RCIU[1]	5	hernia inguinal/umbilical, diástasis de rectos	5
prematuridad o posmadurez	5	ano de implantación anterior o en «embudo»	3
arteria umbilical única	5	ano imperforado	1
occipital prominente, estrechamiento frontal	5	eventración o hernia diafragmática	3
microcefalia	3	dedos de manos con flexión característica[2]	5
crestas supraorbitarias hipoplásicas	3	ausencia de pliegue de falange distal	5
hendiduras palpebrales estrechas	5	surco simiano	3
inclinación mongoloide o antimongoloide	1	alteraciones en dermatoglitos	5
epicantus	3	hipoplasia ungueal	5
opacificación corneal	3	*halux* corto	5
coloboma de iris	1	pulgar hipoplásico o ausente	3
orejas displásicas, de implantación baja	5	desviación ulnar o radial de manos	3
atresia de coanas	1	aplasia radial	1
limitación apertura de la boca	5	sindactilia	3
micrognatia	5	5º metacarpiano corto	1
paladar ojival	5	ectrodactília	1
labio leporino/fisura palatina	1	pie equinovaro	3
esternón corto	5	pie en «mecedora»	3
mamilas hipoplásicas	5	sexo femenino	5
pectus excavatum	1	hipoplasia grandes labios	3
soplo sistólico	5	criptorquidia	3
cardiomegalia	5	hipotonía/hipertonía	3
dextrocardia	5	pelvis pequeña, abducción limitada	3
		luxación de cadera	1
		anomalía vertebral	1
		escoliosis	1
		anomalías costales	1
		trombopenia	1

[1] RCIU: retraso de crecimiento intrauterino.

[2] Flexión del índice sobre el medio y del meñique sobre el anular.

tallada descripción del aspecto clínico y de las condiciones mentales de unos niños que él consideraba «representantes inmaduros de la gran raza mongola» como una «regresión hacia una tipología oriental primitiva»; de ahí que se adoptase de forma incorrecta el término «mongolismo», que debe evitarse para hacer referencia a estos pacientes.

Tras la descripción de Down se publicaron múltiples trabajos respecto a la etiología del cuadro. Se les denominó «niños incompletos», e incluso «personas que a pesar de su madurez siguen siendo como niños».

Sucesivamente, Fraser, en 1876, llamó la atención sobre el hecho de que estos pacientes se observaban con mayor frecuencia entre los últimos hijos de familias numerosas y Shuttleworth en 1909, en un estudio sobre 350 casos, observó una relación entre este síndrome y la edad avanzada de la madre, así como que muchas veces eran los últimos hijos de familias numerosas.

Shuttelworth no estaba seguro de cuál de estos dos factores era más importante, si la edad de la madre o el «deterioro» físico como consecuencia de los numerosos partos anteriores. Fue mucho más tarde cuando Penrose, en base a sus investigaciones personales y en estudios precedentes, estableció la materno-edad-dependencia en el síndrome de Down.

En 1931, Waardenburg propugnó que este cuadro podría deberse a una alteración cromosómica. Pero fue en 1959 cuando Lejeune demostró que en estos pacientes había un cromosoma extra y por tanto tenían 47 cromosomas. Book *et al.*, en el mismo año, establecieron que el cromosoma supernumerario

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-9. Síndrome de Down. Principales hitos históricos

Autor/año	Aportación
Down (1866)	Descripción clínica. «Regresión hacia una tipología oriental primitiva»: mongoloide
Fraser (1876)	«Mongólicos» más frecuentes en los últimos hijos de familias numerosas
Shuttleworth (1909)	Edad de la madre (?) Deterioro materno por el número de partos (?)
Waardenburg (1932)	Posible alteración cromosómica
Lejeune (1959)	Síndrome de Down. Trisomía (47 cromosomas)
Book (1959)	Síndrome de Down. Trisomía 21
Penrose (1961)	Síndrome de Down por traslocación heredada
Clarke (1961)	Síndrome de Down por mosaico
Penrose (1966)	Síndrome de Down materno-edad-dependencia

correspondía al grupo G y que se trataba de una trisomía 21. En 1960-61 Penrose describió el primer caso de síndrome de Down por traslocación heredada y Clarke en 1961 refirió el primer mosaico de síndrome de Down. Penrose, en 1966, estableció definitivamente la materno-edad-dependencia en el síndrome de Down (**Tabla 20-9**).

Incidencia

Se trata del cuadro malformativo más frecuente y probablemente el mejor conocido en patología humana. La prevalencia del síndrome de Down (SD) se cifra en 1 por cada 650-800 recién nacidos vivos. Aproximadamente el 15% de los pacientes institucionalizados por deficiencia mental presentan un SD, por lo que constituye una de las causas más importantes de subnormalidad. Por otra parte, como ocurre con todas las aberraciones cromosómicas, la mayor parte de las trisomías 21 acaban en un aborto espontáneo, por lo que los casos de SD que observamos son sólo la «punta del iceberg» que llegan a término y que nacen vivos. Según Rasore-Quartino *et al.*, los recién nacidos con SD suponen el 20% de los concebidos, acabando en abortos espontáneos el 60%; el 20% restante son mortinatos.

En la actualidad estas cifras han perdido su vigencia, ya que el diagnóstico prenatal es capaz de poner de manifiesto esta trisomía 21 y muchas veces se lleva a cabo la interrupción del embarazo mediante un aborto provocado.

Etiopatogenia

Aproximadamente el 95% de los casos de SD se deben a una trisomía 21 regular (**Figura 20-17**), por una no-disyunción en la célula germinal materna (**Figura 20-18**) o por una no-disyunción en la primera división mitótica (**Figura 20-19**).

A pesar de que el síndrome se produce en hijos de madres de todas las edades, el riesgo de tener un hijo afecto de SD se incrementa paralelamente con la edad materna (**Tabla 20-10**), aunque se ha valorado la importancia de otros factores. Se ha planteado la asociación entre edad materna y no-disyunción, y hay autores que sostienen que a medida que aumenta la edad de la madre, aumenta el riesgo de no-disyunción. Sin embargo, otros estudios sugieren que las madres más jóvenes que quedan embarazadas de un embrión afecto de trisomía 21 tienen mayor tendencia al aborto espontáneo, mientras que las más añosas «toleran» mejor estos productos de la concepción, lo que explicaría la materno-edad-dependencia en el síndrome de Down. De cualquier forma, hoy se sabe que la mayor parte de las veces (95%) el cromosoma extra 21 del SD es de procedencia materna.

El 4% aproximadamente de SD se deben a translocaciones (**Figura 20-20**), ya sean heredadas

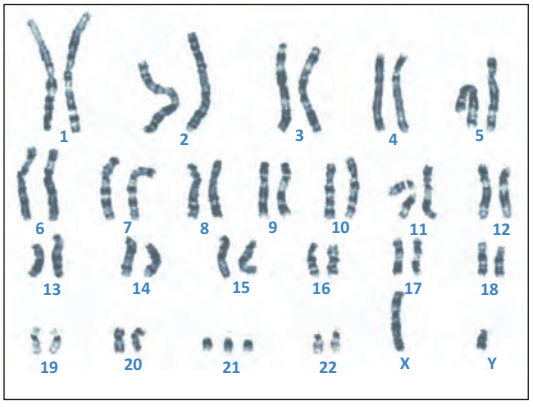


Figura 20-17. Síndrome de Down por trisomía 21 regular. Cariotipo.

Tabla 20-10. Riesgo de síndrome de Down en relación con la edad materna

Tasas estimadas de síndrome de Down y otras cromosomopatías según la edad materna					
Edad materna (años)	Trisomía 21 Tasa estimada	Todas las anomalías cromosómicas Tasa estimada	Edad materna (años)	Trisomía 21 Tasa estimada	Todas las anomalías cromosómicas Tasa estimada
< 15	1/1000	1/435	32	1/715	1/333
15	1/1000	1/435	33	1/625	1/295
16	1/1110	1/455	34	1/500	1/244
17	1/1250	1/475	35	1/385	1/196
18	1/1430	1/500	36	1/294	1/159
19	1/1666	1/525	37	1/227	1/128
20	1/1666	1/525	38	1/175	1/103
21	1/1666	1/525	39	1/137	1/83
22	1/1666	1/525	40	1/106	1/66
23	1/1430	1/500	41	1/82	1/52
24	1/1250	1/475	42	1/67	1/42
25	1/1250	1/475	43	1/50	1/33
26	1/1110	1/455	44	1/38	1/26
27	1/1000	1/435	45	1/30	1/21
28	1/1000	1/435	46	1/23	1/16
29	1/910	1/400	47	1/18	1/13
30	1/910	1/400	48	1/14	1/10
31	1/830	1/370	49	1/11	1/7

La edad materna se refiere a la que tiene la madre en el momento del parto.

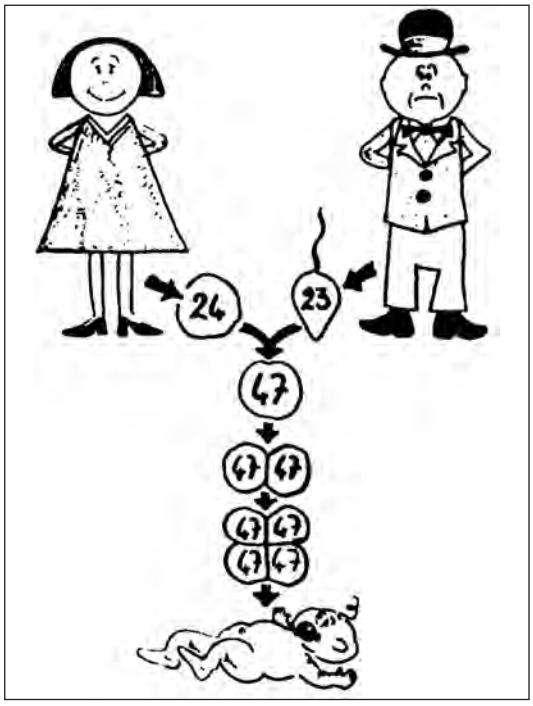


Figura 20-18. Síndrome de Down, por no-disyunción en el óvulo. Trisomía 21 regular.

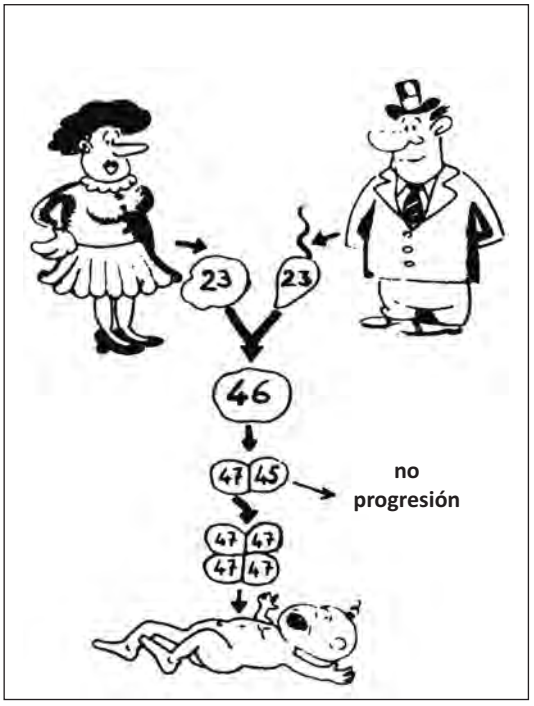


Figura 20-19. Síndrome de Down, por no-disyunción en la 1ª división mitótica. Trisomía 21 regular.

o *de novo*. En el primer caso, uno de los progenitores presenta una traslocación equilibrada con fenotipo normal, detectable en el cariotipo (**Figura 20-21**). En el caso de SD por traslocación *de novo* el cariotipo de ambos progenitores es normal. Estas translocaciones son robertsonianas entre un cromosoma 21 y otro acrocéntrico (14 o 22, generalmente). Ocasionalmente se encuentra una traslocación 21/21, la cual tiene una extraordinaria trascendencia, ya que en este caso todos los hijos de la pareja van a presentar un síndrome de Down, como tendremos ocasión de ver más adelante.

Alrededor del 1% de los casos de SD se deben a un mosaico. En este caso, la no-disyunción se produce después de la primera división mitótica, y cuanto más tarde ocurra esta no-disyunción, menor será el número de células que derivan de la estirpe trisómica y, por tanto, más atenuada estará la sintomatología clínica y menos marcado será el retraso mental, por lo que los casos de SD debidos a mosaicos tienen un fenotipo menos florido y por tanto más próximo a la normalidad, ya que la clínica va a depender del porcentaje de células trisómicas que estos pacientes tengan (**Figura 20-22**).



Figura 20-20. Síndrome de Down por traslocación 14;21.

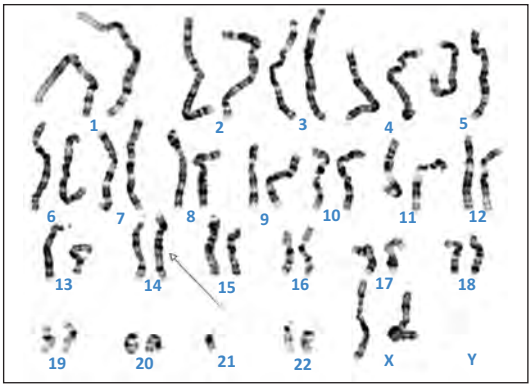


Figura 20-21. Mujer portadora de traslocación 14;21.

Clínica

En el SD se pueden observar una serie de rasgos fenotípicos característicos, ninguno de ellos patognomónico, pero que en conjunto definen el cuadro. Estas manifestaciones son la consecuencia del desequilibrio genético que provoca la trisomía 21, la cual altera el patrón físico y el desarrollo psicomotor de estos pacientes. Aunque estos niños pueden tener una similitud con otros afectos de deficiencia mental, el SD da lugar a un conjunto de manifestaciones clínicas, mentales, del comporta-

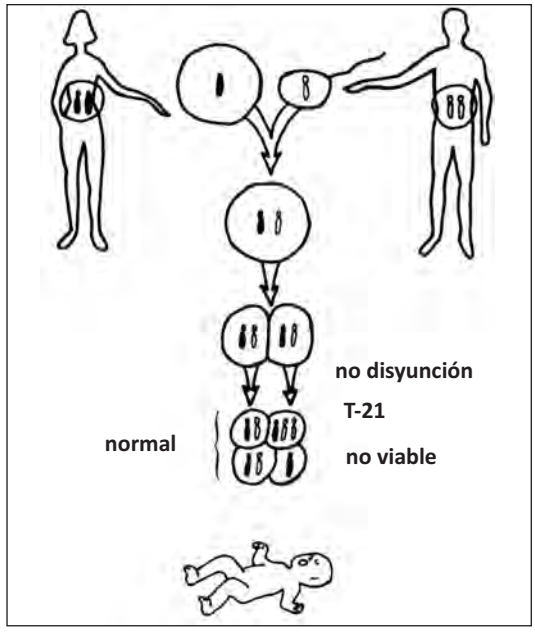


Figura 20-22. Síndrome de Down (mosaico).

Tabla 20-11. Manifestaciones clínicas del síndrome de Down en el recién nacido

Manifestaciones	Porcentajes
Hipotonía	80
Reflejo de Moro perezoso	85
Hiperextensibilidad articular	80
Piel redundante en la nuca	80
Facies aplanada	90
Fisuras palpebrales oblícuas	80
Anomalías de pabellones auriculares	60
Displasia de pelvis	70
Braquimesofalangia del 5º dedo	60
Surco simiano	45

Tomada de Hall.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-12. Sindrome de Down. Trisomia 21. Manifestaciones clínicas en niños y adultos

Hallazgos	Porcentajes	Hallazgos	Porcentajes
Tórax		**Articulaciones**	
- Mamílas aplanadas	56	- Hiperflexibilidad	62
- *Pectus excavatum*	10	**Craneofacial**	
- *Pectus carinatum*	8	- Puente nasal aplanado	61
- Cifosis dorsolumbar	11	- Occipucio plano	76
Abdomen		**Ojos**	
- Diastasis rectas	82	- Fisuras palpebrales oblícuas	79
- Hernia umbilical	11	- *Epicantus*	48
Genitales		- Manchas de Brushfield	53
- Pene pequeño	70	- Estrabismo	22
- Criptorquidia	21	- *Nistagmus*	11
- Escroto hipoplásico	37	**Pabellones auriculares**	
Manos		- Displásicos	53
- Manos anchas y cortas	70	- Lóbulos ausentes	70
- Braquidactilia	67	**Boca**	
- Pliegue simiano	52	- Boca abierta	61
- Clinodactilia	59	- Labios fisurados	56
- 5º dedo corto	59	- Protusión de la lengua	42
- Pliegue único de flexión en 5º dedo	20	- Macroglosia	43
Pies		- Lengua «escrotal»	61
- Separación entre el 1º y el 2º dedo	50	- Paladar ojival	67
- Surco plantar	31	- Alineamiento irregular de los dientes	71
		Cuello	
		- Ancho, corto	53

Basado en datos de Oster, Levison et al. y Domino et al. Tomada de Gorlin RJ et al.

miento, personalidad, etc., que caracterizan y definen a los pacientes con trisomía 21. Sin duda alguna, el desequilibrio genético presente en el SD varía de un enfermo a otro, y explica que cada paciente tenga un distinto desarrollo físico y una distinta capacidad respecto a su deficiencia mental. Esto supone que haya niños downianos con un cociente intelectual muy bajo, mientras que otros son relativamente brillantes y «despiertos». Lo mismo puede decirse respecto al aspecto físico.

Las manifestaciones clínicas del SD aparecen ya en el momento del nacimiento (**Tabla 20-11**), aunque hay otros hallazgos que se observan en la infancia o en la edad adulta de forma más evidente (**Tabla 20-12**) (**Figura 20-23**).

Llama la atención en el recién nacido afecto de SD una marcada hipotonía generalizada, con reflejo de Moro perezoso o incompleto y una acusada hiperextensibilidad articular.

La cabeza presenta una evidente braquicefalia, con marcado aplanamiento facial y occipital, microcefalia moderada y fontanelas amplias que se cierran tardíamente.

La nariz es pequeña, con raíz deprimida y ancha, lo que le da a la cara un aspecto aplanado. Es frecuente la rinitis.

Los ojos tienen un aspecto característico con epicanto bilateral, y hendiduras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba y hacia fuera. En el iris suelen observarse unas manchas de color blanquecino, denominadas «manchas de Brushfield», especialmente evidentes en niños downianos con ojos azules.

Las orejas suelen ser pequeñas, insuficientemente moldeadas, de implantación baja y con lóbulos también pequeños; el conducto auditivo externo suele ser estrecho.

La boca es relativamente pequeña, lo que unido a un paladar plano y al escaso tono muscular hace que con frecuencia estos pacientes presenten una protrusión lingual que se interpreta como una macroglosia (**Figura 20-23**). En los pacientes mayores, la lengua presenta un aspecto fisurado y se denomina «lengua escrotal».

Los dientes suelen ser pequeños y de forma anormal. Su aparición suele ser tardía, y su implantación irregular. En ocasiones faltan piezas, y éstas suelen caerse precozmente por problemas de retracción de las encías.

El cuello suele ser corto, con piel redundante en la zona posterior (**Figura 20-23**), más llamativo en el período fetal (signo ecográfico que sugiere el diagnóstico prenatal) y en el recién nacido, para hacerse menos evidente a medida que pasa el tiempo.

Es frecuente en estos pacientes la luxación atlanto-axoidea, definida como una movilidad ex-

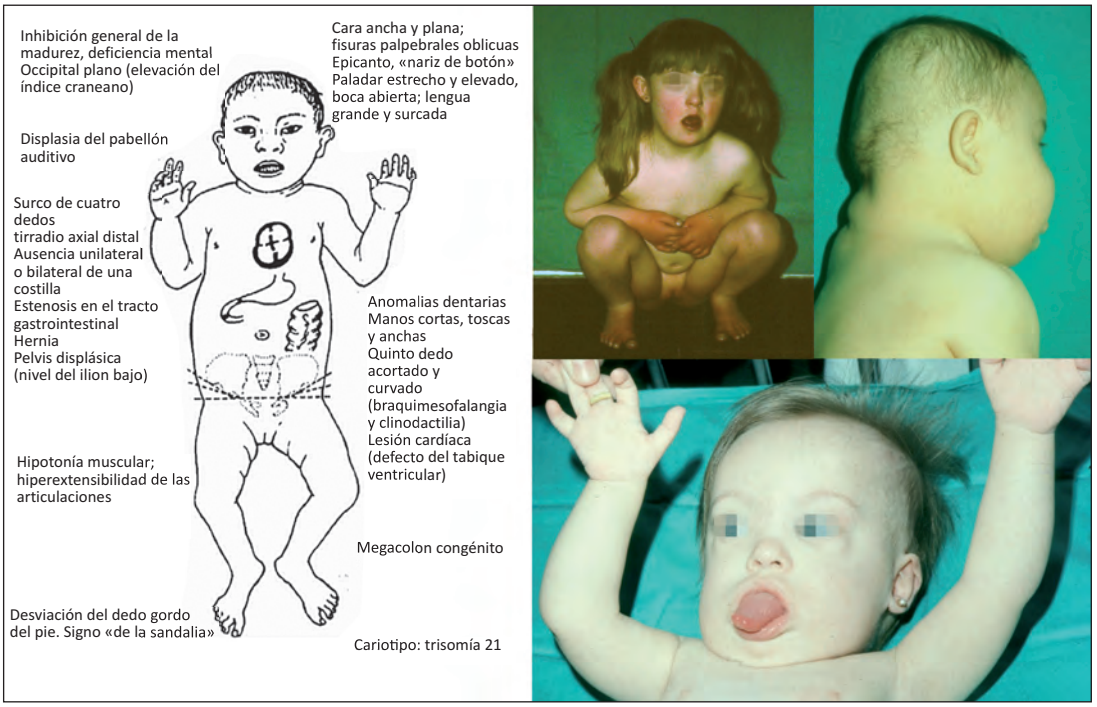


Figura 20-23. Síndrome de Down. Trisomía 21.

cesiva del atlas y del axis, que puede dar lugar a una luxación de la columna cervical, con daño medular grave. Entre un 10 y un 13% de estos pacientes tienen una luxación atlanto-axoidea asintomática. Cuando aparece sintomatología de compresión medular cervical se observan: dolor de cuello, tortícolis, anomalías de la marcha, deficiente control vesical o intestinal y signos de cuadriparesia o cuadriplejia, lo que requiere una rápida intervención para su estabilización. Este cuadro debe ser conocido por los anestesistas, a fin de evitar maniobras peligrosas para estos enfermos en caso de intubación y para poder evaluar el tipo de actividad física que estos pacientes pueden practicar.

En cuanto al tronco, suele haber anomalías del esternón (en quilla), y en el abdomen es frecuente la hernia umbilical por hipotonía de los músculos abdominales.

Las cardiopatías congénitas son 30 veces más frecuentes en estos pacientes que en la población general, lo que explica que entre el 40 y el 50% de estos pacientes presenten malformaciones del sistema cardiovascular. A veces, la cardiopatía puede ser asintomática en el recién nacido, que ni siquiera presenta soplos. Por este motivo, se debe hacer un exhaustivo estudio cardiológico a estos pacientes, mediante ecocardiografía y la aplicación de las técnicas que se consideren oportunas para que ninguna anomalía cardiovascular pase desapercibida.

Las malformaciones cardiovasculares más frecuentes en estos pacientes son los defectos del septo atrio-ventricular, la comunicación interventricular (CIV), la comunicación interatrial (CIA), los defectos de los cojinetes endocárdicos y la persistencia del conducto arterioso (PCA). La tetralogía de Fallot es rara en el síndrome de Down, y cuando se observa es más frecuente en mujeres (véase **figura 20-23**).

En las extremidades, llaman la atención unas manos pequeñas y anchas con dedos cortos. El «surco simiesco» o «surco de los cuatro dedos» es característico. La clinodactilia con acortamiento del dedo meñique se debe a una hipoplasia de la 2ª falange del 5º dedo. Con frecuencia se observa la ausencia del 2º pliegue de flexión del 5º dedo. En los pies, lo más llamativo es un aumento de la distancia entre el 1er y 2º dedo, originando lo que se llama «signo de la sandalia».

La piel presenta un aspecto seco, con arrugas y fisuras que se van haciendo más patentes a medida que el paciente va creciendo. El cabello suele ser fino, escaso y liso.

Respecto al crecimiento estaturo-ponderal, se observa una disminución del mismo en ambos se-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

xos, siendo más acusado el de la talla, observándose una discreta obesidad en un elevado porcentaje de casos en la edad adulta.

El desarrollo sexual en los pacientes afectos de síndrome de Down puede ser incompleto o de comienzo tardío. En los varones, una menor producción de testosterona explica la presencia de un pene relativamente pequeño y un aspecto barbilampiño. En las mujeres hay un insuficiente desarrollo mamario, aunque la menstruación suele comenzar en la edad habitual y tiene un curso normal.

También se han descrito situaciones de disfunción tiroidea, tanto en forma de hipotiroidismo como de hipertiroidismo. Un porcentaje, muy superior al normal, de recién nacidos downianos, muestran hipotiroidismo. En los pacientes adultos afectos de SD institucionalizados, se ha encontrado hipotiroidismo en un 17%, hipertiroidismo en un 2,5% y bocio en un 18%. Existe la impresión de que la disfunción tiroidea en los downianos aumenta con la edad y probablemente está en relación con los trastornos autoinmunitarios que con frecuencia sufren estos pacientes. Las personas con este síndrome tienen un mayor riesgo de presentar una enfermedad celíaca que la población general.

Asimismo, el riesgo de padecer una diabetes mellitus tipo 1 en estas personas es de 3 a 8 veces superior al de la población general.

El retraso mental es una manifestación constante en el SD, y es una consecuencia más del desequilibrio genético que muestran los pacientes afectos de trisomía 21, los cuales -en mayor o menor grado- presentan una deficiencia mental. No está suficientemente aclarado cómo afecta al cerebro la trisomía 21. Sabemos que el volumen encefálico es más reducido; de hecho, el perímetro craneal es inferior al de los sujetos normales en todas las edades. Hay que tener en cuenta que cada niño afecto de SD es diferente, y que su capacidad de desarrollo mental también lo es. Existe, como señalan Smith et *al.*, una amplia variabilidad en el grado de deficiencia mental, desde los niños que son profundos hasta otros que pueden alcanzar un cociente intelectual en torno a 60 e incluso superior. Como podemos ver en la **figura 20-24**, en los pacientes afectos de SD la adquisición de ciertas habilidades presenta un evidente retraso respecto a los niños normales.

En los pacientes con SD se dan, además de las alteraciones ya señaladas, otras manifestaciones, como malformaciones digestivas (atresia de esófago, páncreas anular, atresia intestinal, etc.), renales (agenesia, hipoplasia, hidronefrosis, etc.), infecciones graves, procesos tumorales, persistencia del HBsAg, demencia tipo Alzheimer, así como una más rápida tendencia al proceso de envejecimiento (**Tabla 20-13**).

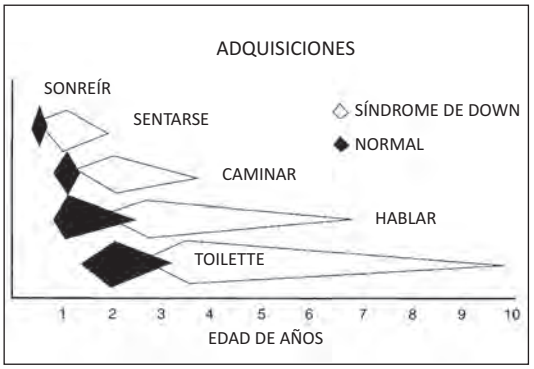


Figura 20-24. Adquisición de habilidades en pacientes afectos de síndrome de Down, respecto a individuos normales.

En el síndrome de Down existe una disfunción en la médula ósea, y dentro de las anomalías hemáticas que podemos observar la leucemia es la más grave. Estos pacientes tienen un riesgo de 10 a 30 veces superior de sufrir una hemoblastosis maligna al de la población general. De hecho, uno de cada 50 niños downianos presenta una leucemia linfoblástica o no linfoblástica aguda. Por otra parte, la leucemia megacarioblástica es mucho más frecuente en estos enfermos de lo que se creía.

También es frecuente que los recién nacidos afectos de SD presenten una leucemia aguda «transitoria» o una «reacción leucemoide». Se trataría de una «disregulación de la granulopoyesis que simularía una leucemia congénita». Las relaciones entre una reacción leucemoide y una verdadera leucemia no están suficientemente aclaradas, y probablemente estas disregulaciones hemáticas en los downianos se deban a la presencia de sustancias

Tabla 20-13. Síndrome de Down. Algunos signos fenotípicos de envejecimiento acelerado

- menor esperanza de vida
- precoz envejecimiento del sistema inmune
- precoz incidencia de cuadros semejantes a la demencia tipo Alzheimer
- mayor incidencia de diabetes mellitus
- mayor incidencia de cataratas
- mayor incidencia de tumores
- precoz encanecimiento de los cabellos

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

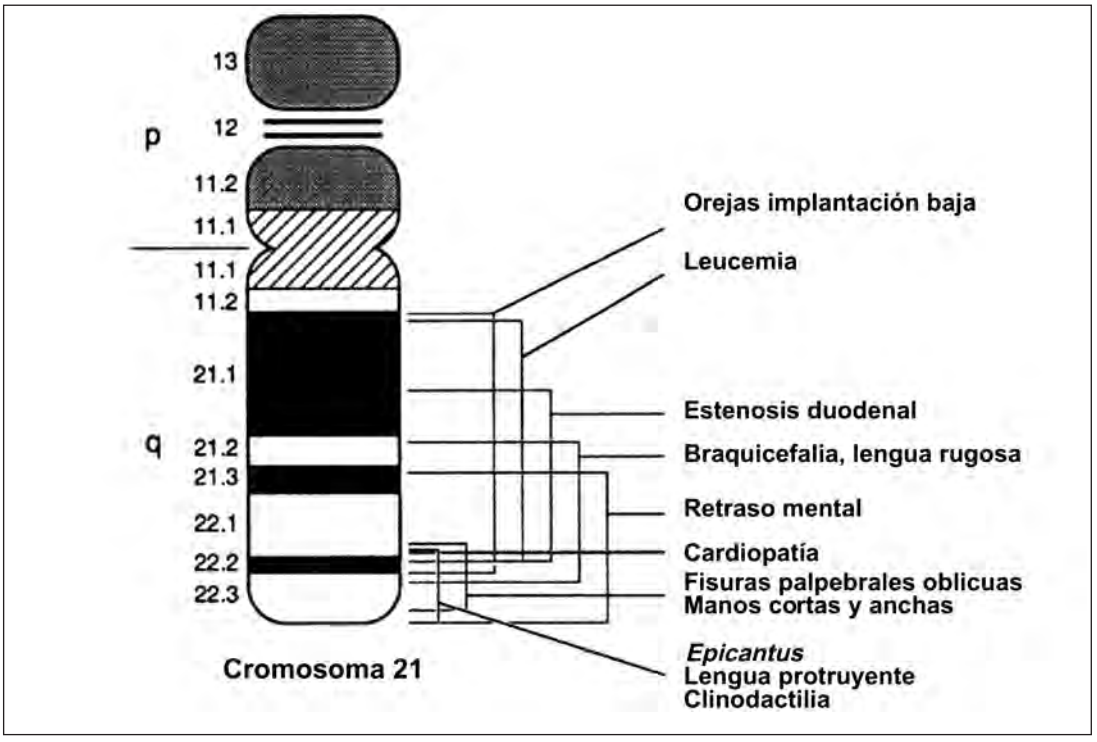


Figura 20-25. La región crítica para el fenotipo de síndrome de Down se localiza en el brazo largo (q11.1-q22.3) del cromosoma 21. Los rasgos y malformaciones específicas se localizan en las regiones señaladas.

hormonales estimuladoras de la médula ósea, frecuentes en estos pacientes, que explican la alta incidencia de estos trastornos.

Toda esta patología asociada lleva consigo una supervivencia más corta y una menor esperanza de vida, aunque cada día con mayor frecuencia se observan downianos que llegan a una edad avanzada, con todos los problemas de tipo personal, afectivo, social y laboral que esto supone, a los que una sociedad moderna está obligada a dar una respuesta correcta y digna.

Recientes estudios han demostrado que la presencia en exceso del tercio distal del brazo largo del cromosoma 21 es el responsable del SD. Debemos recordar que este cromosoma es uno de los más pequeños y contiene sólo el 1,5% del total del ADN celular, con aproximadamente 1.500 genes.

Hoy se sabe que el SD completo aparece cuando la banda 21q.22 está triplicada, y que dentro de ésta, la subbanda 21q22.1, y probablemente la 21q22.2, son necesarias para el desarrollo del SD. (**Figura 20-25**). Se estima que en esta región se localizan entre 50 y 100 genes. También parece tener importancia la porción 21q22.3, a pesar de que en estos casos se trataría de un SD más «moderado».

Entre los genes localizados en el brazo largo del cromosoma 21 se encuentran los de la demencia familiar de Alzheimer y el precursor amiloide, que están más próximos al centrómero que la región que causa el SD. En la porción distal del brazo largo del cromosoma 21, están los genes de la superóxido dismutasa-1, ciertas enzimas purínicas, el oncogén humano Hu-ets-2 y la alfa-A-cristalino, una proteína presente en el cristalino. Esto permite explicar que los pacientes con SD puedan presentar muy pronto unos elevados niveles de purinas, un mayor riesgo de leucemias agudas y una mayor frecuencia de cataratas.

Los varones downianos suelen ser estériles, mientras que las mujeres han demostrado su capacidad reproductora. En este sentido, los resultados de un estudio dan una cifra de 24 mujeres con SD que han tenido hijos, incluyendo un parto gemelar; de estos 25 descendientes de mujeres con SD, 10 presentaron una trisomía 21.

Se ha señalado que en los parientes de personas afectas de una demencia tipo Alzheimer había una mayor incidencia de trisomía 21 y de trastornos mieloproliferativos. Se sabe que el gen de la proteína beta-amiloide, de la cual se encuentran depósi-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

tos en el cerebro de los pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer así como en el de los adultos con SD, se localiza en el cromosoma 21, por lo que una excesiva expresión de dicho gen explica los hallazgos histopatológicos «tipo Alzheimer» en el SD.

Las principales causas de muerte de los pacientes con SD son las infecciones respiratorias y de otra localización, las cardiopatías congénitas, los tumores, los accidentes cerebrovasculares, etc.

Las alteraciones radiológicas en el SD van a depender de la edad del paciente, pero quizás los dos signos más característicos son los siguientes: 1) la reducción de los ángulos ilíacos y acetabular debido a la especial posición de las alas ilíacas en «orejas de elefante», y 2) la hipoplasia de la segunda falange del 5º dedo de la mano.

En el síndrome de Down también existen unas anomalías características de los dermatoglifos, entre las que debemos considerar: 1) surco de los cuatro dedos unilateral o bilateral; 2) situación distal del trirradio axial, lo que trae como consecuencia un aumento del triángulo atd, que en condiciones normales es de 45º, mientras que en el SD es de 80º como promedio; 3) tendencia a la horizontalidad de las crestas distales de la mano, y 4) presencia de abertura cubital en la eminencia hipotenar. Aproximadamente, en el 95% de los niños downianos se encuentran los anteriores hallazgos.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Down se basa en la valoración de las manifestaciones clínicas, que junto a la deficiencia mental definen el cuadro. Excepcionalmente, se plantean problemas de diagnóstico diferencial. Como hemos señalado, en casos de SD debidos a mosaicos podemos observar una atenuación de los rasgos fenotípicos e incluso unos niveles más elevados de cociente intelectual. De todos modos, el estudio del cariotipo permite el diagnóstico definitivo, y éste se debe realizar en todos los casos, ya que no hay diferencias clínicas entre un SD por trisomía regular y un SD por traslocación *de novo* o heredada; y como tendremos ocasión de analizar seguidamente, el consejo genético que deberemos dar a la familia será radicalmente distinto.

Cuando unos padres tienen un hijo afecto de SD deben ser informados en cuanto el diagnóstico sea definitivo. Somos partidarios de informar sin retraso, a ambos padres, en la primera entrevista. Este hecho suele constituir un importante impacto para la pareja, que desde el primer momento debe contar con el necesario apoyo psicológico y moral. Una vez realizado el cariotipo al paciente, veremos que en la mayoría de las ocasiones corresponde a un SD por trisomía regular (94%); más rara vez se tratará de una traslocación heredada, *de novo* o de un mosaico. Es obligado practicar el cariotipo, pues sólo de esta forma podremos dar el oportuno asesoramiento genético, calculando el riesgo de recurrencia, dependiendo del resultado del cariotipo del paciente (**Tabla 20-14**).

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes afectos de SD debe ser individualizado, para cada enfermo en particular. En caso de malformación cardíaca, digestiva, etc., habrá que realizar las intervenciones quirúrgicas que permitan corregir los defectos concretos. Asimismo, habrá que resolver los defectos visuales, auditivos, dentarios, etc., que con frecuencia se observan en estos pacientes. En caso de hipotiroidismo, leucosis, etc., se aplicarán las pautas terapéuticas específicas.

Tabla 20-14. Riesgo de recurrencia en sucesivos embarazos, según el cariotipo del paciente afecto de síndrome de Down

Hijo precedente	Cariotipo		Riesgo de recurrencia
	Padre	Madre	
Trisomía	Normal	Normal	Algo más elevado que en un embarazo normal, en una madre de igual edad
Mosaico	Normal	Normal	Bajo (?)
Traslocación	Normal	Normal	1%-2%
	21/D	Normal	< 2%
	Normal	21/D	10%-15%
	21/22	Normal	< 2%
	Normal	21/22	33%
	21/21	Normal	100%
	Normal	21/21	100%

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Algunos autores han propuesto tratamientos a base de tejidos embrionarios frescos procedentes de animales, la llamada «terapia celular», cuya absoluta ineficacia está claramente demostrada.

Debemos alertar a los padres y familiares a fin de evitarles que caigan en las «garras» de algunos «médicos» y curanderos que proponen las más increíbles y estrafalarias terapias aprovechándose de su deseo de encontrar soluciones milagrosas.

Tampoco se han mostrado eficaces otras terapias basadas en la administración de megadosis de vitaminas, asociadas a minerales y hormonas. Negativos han sido los resultados a base de dimetilsufóxido, 5-hidroxi-triptófano, etc. La administración del sulfato de cinc y de selenio puede mejorar la «inmunodeficiencia inespecífica» que presentan los pacientes afectos de SD, según algunos autores, aunque no tienen ninguna acción sobre el resto de las manifestaciones.

También se ha propuesto la cirugía plástica a fin de dar una «nueva imagen» a estos pacientes. Compartimos el criterio de los autores que se oponen a esta cirugía estética, ya que no cambia el verdadero problema, que es la deficiencia mental que caracteriza a los niños con SD y hace perder la «personalidad fenotípica» que es peculiar de estos pacientes. Tampoco está recomendada la reducción quirúrgica de la macroglosia de forma sistemática para mejorar el lenguaje, el cual se beneficiará de un tratamiento de logopedia, y sólo se recurrirá a la misma en casos de macroglosias muy marcadas.

Sí son necesarias, en cambio, una serie de actuaciones multidisciplinarias que permitan integrar al niño en la escuela y en la sociedad, programas de estimulación precoz, apoyo económico y educacional a los padres y familiares, de tal manera que se pueda alcanzar el mayor desarrollo posible de estos pacientes dentro de sus limitaciones, integrándolos en puestos de trabajo, y tratando de que su incorporación social sea lo más normal posible.

Las recomendaciones para la atención y el seguimiento de los pacientes afectos de SD se recogen en la **tabla 20-15**.

Prevención

La profilaxis del SD se basa en evitar las situaciones de riesgo, es decir, desaconsejar los embarazos en las mujeres añosas, aunque debemos recordar que el 60% de los niños con trisomía 21 son hijos de madres con menos de 35 años.

Esta prevención plantea graves problemas éticos y morales, y su estudio supera el objetivo de este capítulo. En cualquier caso, analizaremos las técnicas que permiten el diagnóstico prenatal de las cromosomopatías a la luz de los conocimientos actuales.

Tabla 20-15. Control y seguimiento clínico y psicomotor del síndrome de Down

Estudio Control	Época neonatal	meses 3	6	9	años 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Cariotipo	*																	
C. Pediátrico	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C. Psicomotor	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C. Hematológico	*				*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C. Tiroideo	*		*		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C. Cardiológico	*		*		*													
C. Ocular					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C. ORL					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C. Odontológico							*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C. Ortopédico					*		*			*								

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

En las madres con edad superior a 35-38 años, se aconseja en la mayor parte de los países desarrollados el diagnóstico prenatal mediante la práctica del cariotipo fetal, ya sea en el material procedente de la biopsia de las vellosidades coriónicas (entre la 9ª y 12ª semana de gestación) o por amniocentesis (entre las semanas 14 y 16 de embarazo), pero con esta política sólo se podría evitar (en caso de aplicarla a todas las gestantes) el nacimiento del 30% de los casos de SD. Dado que no sería lógico, puesto que la relación coste/beneficio no lo aconseja, practicar sistemáticamente el diagnóstico prenatal en todas las gestaciones, se han propuesto otros parámetros o marcadores que incrementarían la eficacia de este despistaje. Por este motivo, actualmente se aplican estudios de cribado de cromosomopatías en el primer y segundo trimestre de embarazo (*screening* bioquímico y ecográfico) para poder realizar el diagnóstico en las mujeres más jóvenes.

En 1987, Bogart *et al.* señalaron, por primera vez, que en los embarazos de SD se encontraban niveles de la subunidad beta de la hCG en suero materno. Such *et al.* han confirmado que en los casos de fetos afectos de trisomía 21 los niveles maternos séricos de hCG se encuentran más elevados que en los embarazos normales, e incluso en otros tipos de trisomías. Por este motivo, en la actualidad, se utiliza el «triple *screening*» (valor en los niveles de alfa-fetoproteína, de subunidad beta de la hCG y de estriol no conjugado en suero materno, junto a la edad de la madre) como despistaje de cromosomopatía.

Algunas anomalías genitourinarias encontradas por estudio ecográfico en los fetos se han asociado con anomalías cromosómicas. Benazerraf *et al.* estudiaron por ecografía 7.400 fetos, a las 16 semanas de gestación, y encontraron 210 que presentaban pielectasia renal, 54 unilateral y 156 bilateral. La pielectasia se determinó cuando el diámetro anteroposterior de la pelvis renal era igual o superior a 4 mm entre las semanas 15 y 20; igual o superior a 5 mm entre las semanas 20 y 30, e igual o superior a 7 mm entre las semanas 30 y 40. Siete de los 210 fetos que presentaron pielectasia renal tenían un SD, y cuando reexaminaron las imágenes renales de 44 fetos con SD recogidas en 5 años, comprobaron que el 25% de los fetos trisómicos mostraban la referida pielectasia renal. Según estos autores, cuando la pielectasia renal estaba presente, la incidencia de SD era del 3,3%.

Para más información respecto al diagnóstico antenatal del síndrome de Down, se remite al lector al capítulo de Diagnóstico prenatal (capítulo 13).

Trisomía 8

La primera observación de trisomía 8 se debe a De Grouchy *et al.* en 1971. Posteriormente, se han hecho nuevas comunicaciones y se calcula en más de cien los casos publicados de este síndrome. Es más frecuente en varones que en mujeres, en la proporción 5:1. En la mayor parte de los casos, la trisomía 8 se presenta en forma de mosaico, ya que la forma regular completa es habitualmente letal.

La expresión clínica de esta trisomía es variable, por lo que, junto a casos con modestas manifestaciones dismórficas, que suelen pasar desapercibidas, existen otros intensamente afectados. Desde el punto de vista fenotípico, los rasgos más llamativos son la dismorfia craneofacial y las anomalías osteoarticulares.

El cráneo suele tener un volumen normal, aunque a veces se observa una macrocefalia con frente alta y prominente. La facies puede ser miopática. Los ojos pueden mostrar hipertelorismo, ptosis o estrabismo, y son frecuentes las opacidades corneales. La boca es llamativa, con unos labios invertidos con pliegue vertical medio en el labio inferior, que nos sugiere el diagnóstico. La bóveda palatina es ojival y puede estar fisurada. Existe una evidente micrognatia (**Figura 20-26**). Las orejas son grandes y de baja implantación. El cuello suele ser corto y ancho, y contrasta con un tronco largo junto a estrechez de hombros, tórax y pelvis. El esternón está deprimido, y las mamilas, separadas. Son frecuentes manifestaciones tales como: cifoescoliosis dorsolumbar, anomalías vertebrales o vértebras supernumerarias, espina bífida, pelvis hipoplásica y estrecha, *pectus carinatum*, etc.



Figura 20-26. Trisomía 8 (cortesía del Dr J. Rosell. S. Genética del Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca).

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

En lo que se refiere a los miembros, las lesiones osteoarticulares son prácticamente constantes y pueden ocasionar limitaciones articulares importantes, con braquidactilia o aracnodactilia, clinodactilia, camptodactilia, ausencia bilateral de rótula, etc. En las manos y los pies, especialmente en los lactantes, hay un signo extraordinariamente indicativo de trisomía 8, que son los llamados «pliegues en capitoné», que consisten en unos surcos profundos que hacen que el tejido presente entre los pliegues haga protrusión (**Figura 20-27**). Las uñas son hipoplásicas y convexas. El trirradio axial suele estar distal en posición t' o t", el surco simiesco puede ser unilateral o bilateral, y son muy orientativos los pliegues profundos palmares en manos y pies.

Son frecuentes las hernias inguinales, y en los varones se observan hipospadias y criptorquidias.

Las malformaciones viscerales son raras, y esto explica que los pacientes con trisomía 8 tengan una mayor supervivencia que los afectados por otras trisomías, a excepción del síndrome de Down.

El retraso mental puede ser moderado, con un CI entre 50 y 80, lo que junto a un fenotipo no muy llamativo puede explicar que haya casos de trisomía 8 que pasen desapercibidos. Aproximadamente el 4% de los pacientes con esta trisomía pueden sufrir neoplasias malignas.

En los casos en los que se dispone de neuroimagen, se puede observar que una proporción elevada de estos pacientes presentan agenesia del cuerpo calloso.

El diagnóstico definitivo se basa en el cariotipo (**Figura 20-28**). Sin embargo, hay que recordar que la trisomía 8 es más estable en las células de la piel (fibroblastos) que en la sangre periférica (linfocitos), por lo que, cuando exista la sospecha clínica de trisomía 8 y el cariotipo en sangre periférica sea normal, se debe practicar en los fibroblastos de la piel.

En la mayor parte de los casos de trisomía 8, el cariotipo mostrará un mosaico. Aproximadamente menos del 15% presentan una trisomía regular completa.

Estas formas de trisomía 8 regular son más raras, porque habitualmente son incompatibles con la vida y acaban en un aborto espontáneo en el período precoz embrionario.

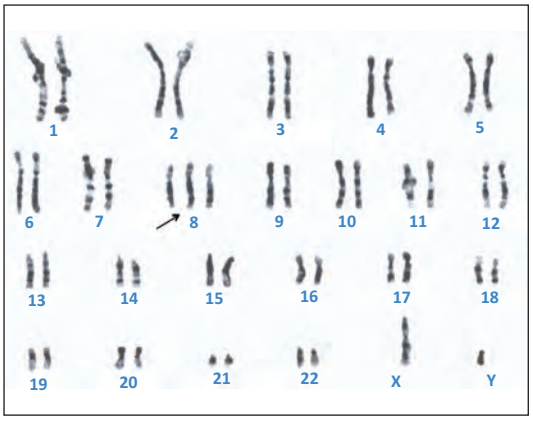


Figura 20-28. Trisomía 8. Cariotipo (cortesía del Dr J. Rosell. S. Genética del Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca).



Figura 20-27. Trisomía 8. Pliegues en «capitone» en las palmas y plantas (cortesía del Dr J Rosell. S. Genética del Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca).

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

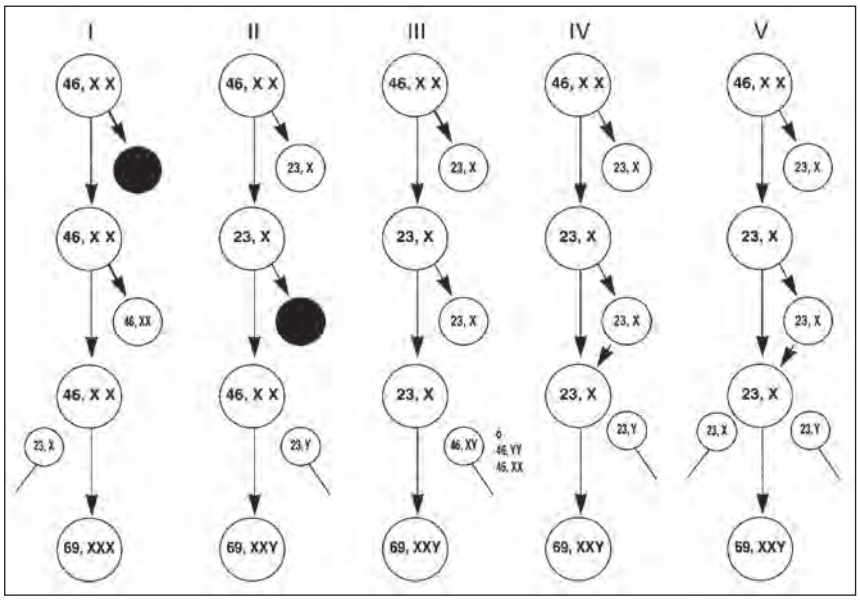


Figura 20-29. Triploidías. Mecanismos de producción.

La variabilidad clínica del síndrome de trisomía 8 podría explicarse porque la mayoría de los casos son mosaicos, aunque algunos autores sostienen que no hay relación entre la proporción de células trisómicas y la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Triploidías

La poliploidía es un hecho común en el reino vegetal, siendo mucho menos frecuente en los animales. Esta circunstancia parece deberse a una mayor separación de sexos en los animales y a que en éstos la poliploidía se asocia a esterilidad.

Durante un tiempo se creyó que las poliploidías eran obligadamente letales en los mamíferos. Hoy se sabe que la triploidía es causa de abortos espontáneos precoces, generalmente de menos de 20 semanas de gestación, y que el 20% de los abortos que presentan una anomalía cromosómica corresponden a una triploidía. Sólo un pequeño porcentaje de triplodías completas se observan en recién nacidos vivos que corresponden a prematuros malformados con supervivencias muy breves, de pocas horas o días.

La triploidía completa puede explicarse, según Chambon *et al.* por varios mecanismos:

1. Accidentes de la meiosis materna (diginia).
2. Accidentes de la meiosis paterna (diandria).
3. Trastornos en la fecundación.
4. Trastornos en la división del cigoto.

La anomalía de la meiosis materna (diginia), por defecto de expulsión del primer o segundo corpúsculo polar, da lugar a un óvulo diploide que, fecundado por un espermatozoide normal haploide, formaría un huevo triploide (**Figura 20-29/ I y II**). La diginia explica los cariotipos 69,XXX y 69,XXY.

La anomalía en la meiosis paterna (diandria) puede dar lugar a:

- Un espermatozoide de 46 cromosomas, no reducido, caracterizado por una gran cabeza
- Un espermatozoide de dos cabezas, que corresponden a dos núcleos haploides y, por lo tanto, con 46 cromosomas. La diandria explica los cariotipos 69,XXX, 69,XXY y 69,XYY (**Figura 20-29 / III**).

En los casos de anomalías de la fecundación, la triploidía se produce, bien porque se incorpore un segundo corpúsculo polar haploide a un cigoto diploide normal, en caso de diginia, o bien porque un óvulo normal sea fecundado por dos espermatozoides normales, en el caso de diandria (**Figura 20-29 /IV-V**).

Por último, la triploidía puede producirse por anomalías de la división del cigoto. En el momento de la primera división mitótica del cigoto normal, se produce una segregación anormal de un lote haploide de cromosomas, originándose una célula de 23 cromosomas inviable y un cigoto de 69 cromosomas (**Figura 20-30**).

El cariotipo más frecuente es la triploidía 69,XXY (**Figura 20-31**), seguido del 69,XXX, siendo muy raro el cariotipo 69,XYY. De un total de 255 casos de triploidías en abortos y recién nacidos vivos recogidos en la revisión de Niebuhr, 153 eran 69,XXY, 92 eran 69,XXX y sólo 10 presentaban un

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

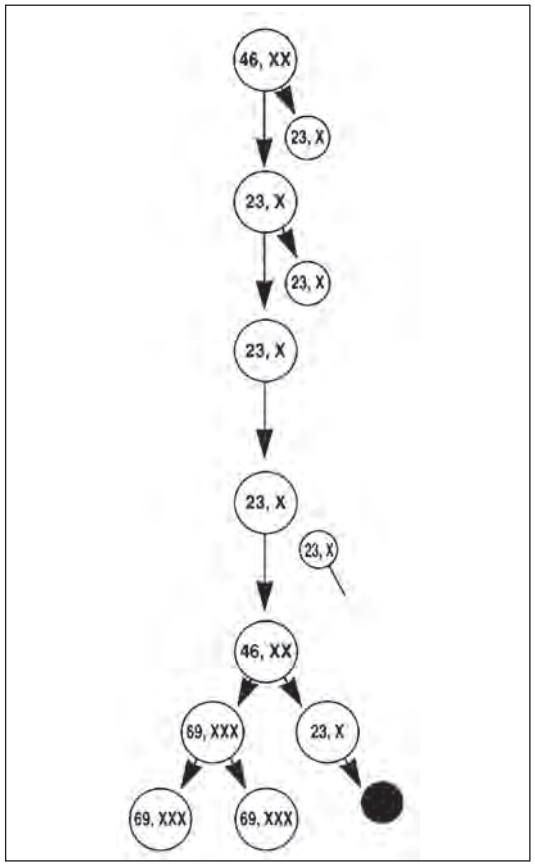


Figura 20-30. Triploidía por anomalía de la división del cigoto.

cariotipo 69,XYY. La rareza de este último cariotipo podría deberse a que la diandria es infrecuente, o bien a que los cigotos 69,XYY son poco viables.

Las triploidías no parecen estar relacionadas con la edad de los progenitores ni con la duración o evolución de la gestación. En ocasiones se han asociado al uso de anticonceptivos o a la fecundación de huevos «viejos», es decir, de óvulos fecundados 3 días después de la ovulación. Con frecuencia la placenta es anormal.

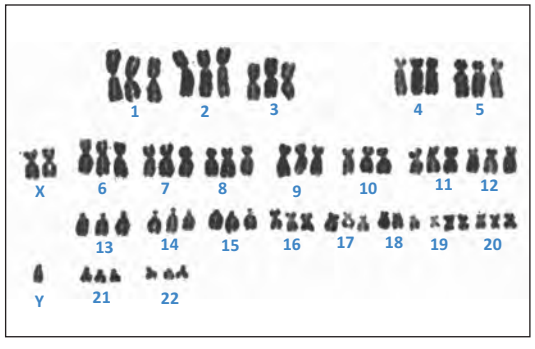


Figura 20-31. Triploidía. Cariotipo 69, XXY.

Del estudio de la literatura se puede concretar que cabe sospechar una triploidía ante todo recién nacido malformado con evolución letal en horas o días y en el que se observen las manifestaciones recogidas en la **tabla 20-16.** El diagnóstico se confirmará por el cariotipo (**Figura 20-31**).

AUTOSOMOPATÍAS ESTRUCTURALES

Síndrome de Wolf. Síndrome 4p(-)

En 1965, Wolf describió una nueva entidad clínica, caracterizada por una deleción del brazo corto del cromosoma 4. Este cuadro también se conoce en la literatura con el nombre de síndrome 4p(-) o síndrome de Wolf-Hirschhorn.

La incidencia de esta entidad es muy poco frecuente, y se cifra en uno de cada 50.000 recién nacidos, estando las mujeres más afectadas que los varones en la proporción 2:1.

Este síndrome es el resultado de la deleción de material genético presente en el brazo corto del cromosoma 4. Se cree que la deleción de la banda 4p16.3 es necesaria para que el síndrome se exprese de forma florida. La mayor parte de los casos son esporádicos, y alrededor del 15% de los publicados son la consecuencia de segregaciones anormales de translocaciones equilibradas paternas.

Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de los casos presentan un peso bajo en el momento del nacimiento, con una duración de la gestación normal, incluso prolongada, retraso de crecimiento posnatal junto con marcado déficit psicomotor, con hipoplasia cerebelar y del nervio olfatorio, agenesia de estructuras cerebrales, hipotonía, convulsiones, microcefalia, hipertelorismo, nariz achatada con amplia base y glabela prominente, lo que confiere a la cara un aspecto de «casco de guerrero» o de «yelmo griego». Las orejas son grandes, en «soplillo», mal modeladas y de baja implantación. Existe micrognatia, y en más del 50% de los casos se observa epicanto, ptosis palpebral, hendiduras palpebrales antimongoloides, coloboma de iris, estrabismo, labio leporino, fisura palatina y de úvula, senos preauriculares, defectos cutáneos en línea media del cuero cabelludo, frente prominente con hemangiomas, retraso de la edad ósea, cardiopatías congénitas tipo comunicación interauricular y comunicación interventricular, y deformidades ortopédicas, tales como cifosis, escoliosis, hemivértebras, displasia

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-16. Cuadro clínico en recién nacido con más de veinte semanas de gestación afecto de triploidía completa

	69,XXX núm. = 8	69,XXY núm. = 16	Total núm. = 24
Placenta grande	4/5	8/10	12/15
Degeneración hidatidiforme o mola	5/7	8/10	13/17
Hipotonía	3/4	4/6	7/10
Asimetría (tronco o cabeza)	1/1	1/4	2/5
Hidrocefalia (megacefalia)	2/5	5/9	7/14
Dilatación ventricular	0/3	3/7	3/10
Agenesia cuerpo calloso	1/4	4/11	5/15
Fontanela posterior amplia	2/3	9/9	11/12
Mielomeningocele	1/7	4/16	5/23
Hipertelorismo	2/5	10/13	12/18
Microftalmia	1/5	6/11	7/16
Coloboma	1/5	6/13	7/18
Orejas bajas	2/4	9/12	11/16
Orejas displásicas	2/4	8/13	10/17
Defectos labiopalatinos	1/7	5/16	5/23
Sindactilia de manos	4/6	11/14	15/20
Sindactilia de pies	0/5	5/14	5/19
Pliegue palmar transverso	2/2	9/12	11/14
Quinto dedo malformado	3/5	4/10	7/15
Malformación de los pies	2/4	5/10	7/14
Malformación cardíaca	4/6	6/13	10/19
Degeneración quística de riñones	3/7	3/11	6/18
Aplasia suprarrenal	2/4	6/10	8/14
Hipopasdias	-	9/15	9/15
Escroto bífido	-	4/14	4/14
Criptorquidia	-	13/15	13/15
Hiperplasia de células de Leydig	-	8/9	8/9

de caderas e implantación anormal de los dedos. También se han descrito en estos pacientes hipospadias, hernias, hidronefrosis, riñón poliquístico, etc. Estos pacientes presentan asimismo un déficit de anticuerpos, lo que explica la tendencia a procesos infecciosos graves principalmente de tipo respiratorio (**Figura 20-32**).

En caso de aplasia cutánea del vertex, defectos de la línea media en forma de labio leporino-fisura palatina y coloboma, el síndrome de Wolf puede confundirse con el síndrome de Patau (trisomía 13), aunque la ausencia de polidactilia orienta al síndrome 4p(-).

El pronóstico de estos pacientes es muy grave, y un elevado porcentaje son mortinatos o mueren en el inmediato período posnatal. Aunque se han comunicado algunos casos en adultos, la mayoría de estos pacientes no superan el año de vida tras presentar trastornos convulsivos.

El diagnóstico se establece poniendo de manifiesto en el cariotipo (**Figura 20-33**) la deleción del brazo corto del cromosoma 4, que es de origen paterno en el 80% de los casos. Cerca del 10% son hijos de portadores de traslocación equilibrada que afecta al brazo corto del cromosoma 4.



Figura 20-32. Síndrome de Wolf: 4p(-).

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

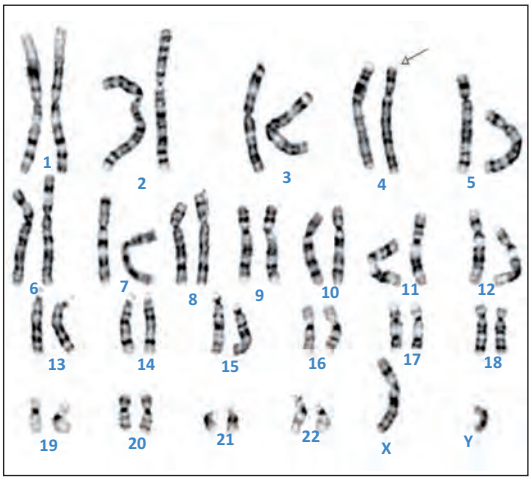


Figura 20-33. Síndrome de Wolf: 4p(-).

Síndrome del maullido del gato. Síndrome 5p(-)

Lejeune *et al.*, en 1963, describieron por primera vez este síndrome recogiendo tres observaciones, las cuales presentaban unas características clínicas y citogenéticas comunes, consistentes en una deleción del brazo corto de un cromosoma del par 5; de ahí que se le denomine síndrome 5p(-).

La monosomía parcial 5p(-) puede producirse por una deleción *de novo* de esta región (85% de los casos) o por una traslocación no equilibrada(15% de los casos), heredada de una traslocación equilibrada de uno de los progenitores.

Desde las primeras observaciones se pudo comprobar cómo estos niños presentaban un llanto especial, agudo y monótono, muy similar al maullido de los gatos. De hecho, Lejeune *et al.* dieron a este cuadro el expresivo nombre de síndrome «du cri du chat».

La frecuencia de este síndrome es difícil de establecer, pero puede oscilar entre 1:20.000/1:50.000 recién nacidos. La prevalencia en la población general es desconocida y se calcula que aproximadamente el 1% de los retrasos mentales profundos (QI<20) se deben a este cuadro.

En la mayor parte de los casos se observa una simple deleción del brazo corto del cromosoma 5, estando afectada la porción distal de la banda p14 o la porción proximal de la banda p15.

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico se basa en una tríada característica, constituida por:
– Llanto que recuerda el maullido de un gato.
– Dismorfia craneofacial.
– Retraso psicomotor profundo (**Figura 20-34**).

Cabe señalar que estos niños son, por lo general producto de un embarazo normal con parto a término, aunque llama la atención un peso bajo en el momento del nacimiento (100%) y la presencia de hipotonía (78%). Junto a otras características clínicas que más adelante comentaremos, lo más llamativo es el llanto especial (100%) que presentan estos niños, que no varía en relación con su estado emocional. Este llanto peculiar va perdiendo sus características con el paso del tiempo y se cree debido a una malacia de los cartílagos, aunque en estudios necrópsicos no siempre se encuentran anomalías en los cartílagos traqueales. De todas formas, no hay que olvidar que este llanto peculiar no es patognomónico de esta entidad, y que no se presenta en todos los niños afectos de síndrome del maullido del gato.

La dismorfia craneofacial se caracteriza por microcefalia, facies redondeada y retrognatia. Junto a estos signos constantes, se pueden observar también: hipertelorismo, epicanto, prominencia frontal, hendiduras palpebrales antimongoloides, anomalías en el modelaje e implantación de los pabellones auriculares, estrabismo, paladar ojival, etc.

La afectación psicomotora es de aparición precoz, constante y grave, con un CI que por lo general no es superior a 30.

Pueden asociarse otras anomalías, como una cardiopatía congénita en el 25% de los casos, aunque no haya una malformación cardíaca típica del síndrome 5p(-). También se han descrito en estos pacientes malformaciones genitourinarias, ortopédicas, trastornos del tono muscular, etc.

El diagnóstico definitivo se establecerá poniendo de manifiesto en el cariotipo la deleción del brazo corto de un cromosoma del par 5 (**Figura 20-35**).



Figura 20-34. Síndrome de Lejeune («Síndrome del maullido del gato»): 5p(-).

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

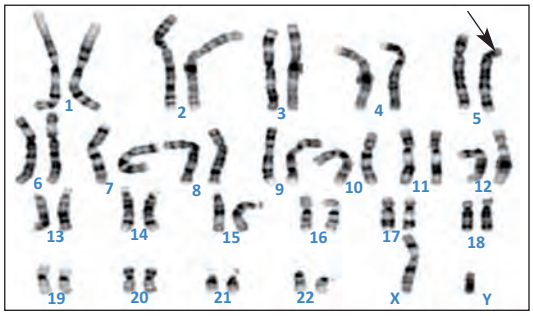


Figura 20-35. Síndrome de Lejeune («Síndrome del maullido del gato»): 5p(-). Cariotipo.

Síndrome 9p(-)

Este síndrome, descrito por Alfi *et al.* en 1973, es una autosomopatía estructural relativamente rara que se caracteriza, desde el punto de vista citogenético, por una deleción de la porción distal del brazo corto del cromosoma 9. En la mayor parte de los casos el punto de ruptura se localiza en la banda 9p22, y la deleción es *de novo.*

Desde el punto de vista clínico, estos pacientes suelen tener un crecimiento estaturo-ponderal habitualmente normal pero con un retraso psicomotor evidente, con un CI entre 35 y 75 y una media de 50. Generalmente, son unos niños afables con una buena inserción social.

A nivel craneofacial se observa una craneoestenosis que afecta a la sutura metópica y provoca trigonocefalia. El occipucio está aplanado con implantación baja del cabello. Las hendiduras palpebrales están en posición mongoloide, con epicanto bilateral y estrabismo convergente. La raíz nasal suele ser ancha y plana, con nariz corta con orificios nasales antevertidos. La boca es pequeña, con comisuras orientadas hacia abajo. El labio superior suele ser amplio, con un filtro poco marcado. También se presentan paladar ojival, micrognatia ligera, orejas de implantación baja con aplasia de lóbulo y cuello corto sin *pterigium* (**Figura 20-36**). El tórax está normoconfigurado con distancia intermamilar aumentada, así como el diámetro anteroposterior torácico. Con frecuencia se observan hernias inguinoescrotales (**Figura 20-37**).

Desde el punto de vista cardiovascular, se pueden observar en el 30-50% de los casos defectos del tabique, persistencia del ductus o estenosis pulmonar.

En las extremidades, los dedos de las manos son largos, debido a la longitud de la segunda falange, con pliegues de flexión extra, con falanges distales y uñas cortas.

La incidencia de leucemia y linfomas es mayor en estos pacientes que en la población general.

El diagnóstico se confirma con el cariotipo (**Figura 20-38**), que pone de manifiesto la deleción del brazo corto del cromosoma 9.



Figura 20-36. Síndrome 9p(-). Características craneofaciales.



Figura 20-37. Síndrome 9p(-). Fenotipo. Hernias inguinoescrotales.

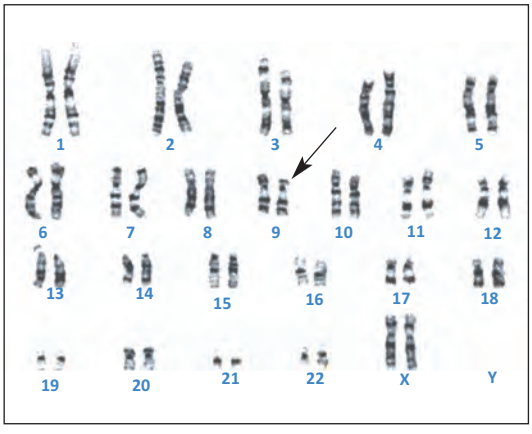


Figura 20-38. Síndrome 9p(-). Cariotipo.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Síndrome 13q(-)

La primera observación de una deleción parcial del brazo largo de un cromosoma D, probablemente el 13, fue comunicada por Lele *et al.* en 1963. Posteriormente, Lejeune et al. en 1968 estudiaron tres enfermos portadores de un cromosoma D en anillo y definieron el fenotipo. Estudios ulteriores han podido probar que dicho fenotipo corresponde al síndrome 13r (*ring*=anillo) (**Figura 20-39**). Del análisis de las características fenotípicas de los síndromes 13q(-) y 13(r), se desprende que son superponibles en muchos puntos y, por tanto, parece razonable unificarlos en un síndrome único ligado a la monosomía 13q parcial.

La deleción de los brazos largos de un cromosoma 13, con o sin formación de anillos, da lugar a la presencia de un síndrome dismórfico característico, en el que destacan las siguientes anomalías:
- Retraso del crecimiento intrauterino y posnatal.
- Retraso psicomotor
- Anomalías craneofaciales, siendo el signo más evocador la ausencia de ensilladura nasal, que da lugar a un «perfil griego».

La microcefalia es prácticamente constante y con frecuencia se acompaña de trigonocefalia. El macizo nasofrontal es prominente y suele acompañarse de hipertelorismo, epicanto y ptosis palpebral (**Figura 20-40**).

El labio superior es corto y deja ver unos incisivos superiores protruyentes en «dientes de conejo». La bóveda palatina es plana y ocasionalmente está hendida. El mentón suele ser pequeño. Los pabellones auriculares son grandes, de implantación baja, con una profunda incisura del hélix. La afectación ocular es constante, siendo su expresión más común la microftalmia, el coloboma de iris o de retina y la catarata, aunque el hallazgo más específico y grave es el retinoblastoma (**Figura 20-41**). También se encuentran con mayor frecuencia que en la población general osteosarcomas y sarcomas sinoviales.

El cuello suele ser corto, y en ocasiones se observa la presencia de *pterigium*. También son frecuentes anomalías cardiovasculares más o menos graves, así como esqueléticas (luxación de caderas, costillas supernumerarias, agenesia lumbosacra, etc.).

En cuanto a las extremidades, las malformaciones de las manos son muy específicas y para algunos autores patognomónicas, mostrando pulgares ausentes o hipoplásicos, clinodactilia del 5º dedo, agenesia del primer metacarpiano o de las falanges del 4º y 5º dedo, y sindactilia del 4º y 5º dedo y metacarpiano. Estas alteraciones son «opuestas» a la polidactilia de la trisomía 13, lo que vendría a refrendar la «teoría del tipo-contratipo». También son frecuentes las anomalías genitales (hipospadias, criptorquidia, escroto bífido, etc.). En algunos casos se ha descrito atresia anal o fístula recto-vaginal. En el sistema nervioso central se han señalado malformaciones tales como holo-



Figura 20-39. Síndrome 13q(-). Cromosoma 13 en anillo.



Figura 20-40. Síndrome 13q (-). Características craneofaciales.



Figura 20-41. Síndrome 13q (-) asociado a retinoblastoma bilateral.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-17. Manifestaciones clínicas del síndrome 13q (-) y 13 (en anillo)

Manifestación	13q (-)	13q (en anillo)
Peso bajo al nacer (< 2.500 g)	5/12	11/14
Falta de medro	6/9	11/11
Retraso psicomotor	12/12	15/15
Microcefalia	8/12	15/15
Braquicefalia	6/8	-
Trigonocefalia	1/15	3/14
Asimetría facial	3/9	1/11
Hipertelorismo	5/12	8/11
Hendiduras palpebrales hacia arriba	9/12	4/10
Coloboma	2/11	3/10
Raíz nasal anormal	8/10	15/15
Anomalias pabellones auriculares	9/11	11/14
Filtrum corto, dientes «de conejo»	5/9	5/9
Cardiopatía congénita	2/10	3/10
Anomalias renales	-	3/7
Anomalias genitales	4/9	6/9
Atresia anal	-	1/15

prosencefalia, arrinencefalia, agenesia de cuerpo calloso, etc.

En la **tabla 20-17** se recogen las principales manifestaciones clínicas del 13q(-) y del 13(r). En la **figura 20-42** se muestra el cariotipo de un paciente con síndrome 13q(-).

El pronóstico evolutivo de estos pacientes va a estar determinado por la hipotrofia estaturo-ponderal, la encefalopatía, la cardiopatía y la posible existencia de un retinoblastoma.

Trisomía 4p(+)

La trisomía 4p(+) fue descrita por Wilson *et al.* en 1970, y constituye en la actualidad una autosomopatía perfectamente delimitada. Un elevado porcentaje de casos se han referido por autores italianos, lo cual no parece deberse a una mayor incidencia de esta cromosomopatía en Italia, sino más bien a un mejor conocimiento de este cuadro por parte de los pediatras de este país. No existe predilección por ningún sexo, y al parecer tampoco está en relación con la edad de los progenitores.

El momento del diagnóstico es variable. En la mayor parte de los casos se ha llegado al diagnóstico tras practicar un estudio cromosómico a niños afectos de grave retraso psicomotor, déficit estaturo-ponderal y aspecto dismórfico. Respecto a la duración del embarazo, cuando se señala, éste suele

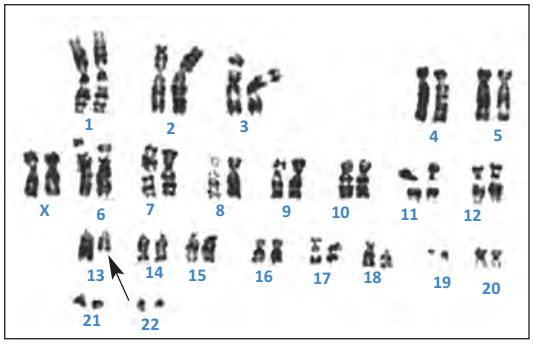


Figura 20-42. Síndrome 13q (-). Cariotipo.

Tabla 20-18. Trisomía 4p(+). Características fenotípicas

Microcefalia
Frente aplanada
Facies alargada y triangular
Glabela prominente
Arcadas supraorbitarias protruyentes y horizontales
Cejas largas, pobladas y con tendencia a la sinofrisis
Hendiduras palpebrales antimongoloides
Hipertelorismo
Nariz prominente, con punta carnosa y redondeada
Malaoclusión dental
Mentón puntiagudo
Pabellones auriculares dismórficos y de baja implantación
Cuello corto
Teletelia
Escoliosis
Anomalias de las extremidades
Trastornos en la deambulación
Anomalías genitales
Retraso estaturoponderal
Retraso mental

Tomada de Forabosco A et al.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

ser a término. El peso en el momento del nacimiento es variable, con una tendencia al retraso de crecimiento intrauterino. La tercera parte de estos niños fallecen en el curso de los tres primeros años de vida. El fenotipo de los pacientes con trisomía 4p(+) es característico, aunque se modifica a lo largo de la edad pediátrica (**Tabla 20-18**). Como datos más significativos, debemos considerar las anomalías craneofaciales, entre las que destacan: microcefalia, glabela prominente, nariz voluminosa con punta redondeada y «bulbosa», macrostomía, mentón puntiagudo, maloclusión dental y pabellones auriculares grandes de implantación baja (**Figura 20-43**). A nivel torácico y esquelético, se observa: cuello corto, teletelia, escoliosis, hipoplasia costal, y anomalías vertebrales y de pelvis, con hipoplasia de las cabezas femorales. En varones son frecuentes las anomalías genitales con escroto hipoplásico, criptorquidia e hipospadias. El retraso psicomotor es constante, así como el crecimiento estaturoponderal, que está comprometido con distinta intensidad.

En conjunto, como señalan Forabosco *et al.*, algunos signos de la trisomía 4p(+) pueden ser el contrapunto de los que se observan en la monosomía del brazo corto del cromosoma 4p(-) o síndrome de Wolf (**Tabla 20-19**), con lo que se confirmaría la hipótesis de Lejeune del tipo-contratipo.

Hasta principios de los años 90 se habían descrito 32 casos de trisomía 4p(+) en la literatura. De éstos sólo 4 eran trisomías 4p(+) *de novo,* siendo las 28 restantes translocaciones heredadas de los progenitores. Las técnicas de bandas, en este caso de bandas G (**Figura 20-44**), ponen de manifiesto la existencia de un cromosoma que presenta en su brazo largo un patrón de listado semejante al del cromosoma 13 y en el corto, semejante al del brazo corto del cromosoma 4.



Figura 20-43. Trisomía 4p (+). Características craneofaciales. Aspecto general.



Figura 20-44. Síndrome 4p(+). Cariotipo.

Tabla 20-19. Análisis comparativo tipo-contratipo entre trisomía 4p y monosomía 4p

Signos comunes	Trisomía 4p	Signos en contratipo Signos clínicos	Monosomía 4p
Microcefalia	Aplanada	Frente	Abombada
Hipertelorismo	Prominente	Glabela	Aplásica
Desarrollo de huesos nasales	Horizontales	Arcadas supraorbitarias	«casco de guerrero»
Pabellones auriculares de implantación baja	Esférica	Punta nariz	Picuda
Hipocrecimiento	Largo	*Filtrum*	Corto
Retraso mental	Puntiagudo	Mentón	Retraído
	Exuberante	Hélix	Hipoplásico
	Prominente	Antihélix	Hipoplásico
	Corto	Cuello	Largo
	Torbellinos	Dermatoglifos	Arcos

Tomada de Forabosco A et al.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Trisomía 9p(+)

La trisomía 9p(+) es después de las trisomías 21, 13 y 18 la cuarta trisomía autosómica más frecuente en la clínica, y se caracteriza por la duplicación del brazo corto del cromosoma 9, presentando la mayor parte de estos pacientes un cariotipo en mosaico.

Rethore *et al.*, en 1970 y 1973, comunicaron los primeros casos de trisomía del brazo corto del cromosoma 9 referidos en la literatura. Después de estas primeras descripciones, se han comunicado otras que han contribuido a la definición del síndrome por trisomía 9p(+), descubriéndose además la diversidad citogenética que les daba origen. Esta entidad clínico-citogenética, tal y como la describieron inicialmente Rethore *et al.*, asocia a una dismorfia craneofacial (microcefalia, enoftalmos, hendiduras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo, orejas malformadas y despegadas, nariz globulosa y comisura bucal en V invertida, entre otras) una serie de anomalías a otros niveles, alteraciones de los dermatoglifos y retraso mental (**Figura 20-45**).

En la **tabla 20-20** se recogen los hallazgos clínicos más frecuentemente observados en la triso-



Figura 20-45. Trisomía 9p(+).

Tabla 20-20. Hallazgos clínicos en la trisomía 9p (frecuencia de presentación)

	Porcentaje		Porcentaje
Anomalías craneofaciales		**Cardiopatía congénita**	
comisura bucal en V invertida	95	comunicación interventricular	25
nariz globulosa	95	anomalía de Ebstein	10-20
orejas displásicas o de implantación baja	70-80	persistencia de ductus arterioso	10-20
estrabismo	70-80		
filtrum corto	70-80	**Alteraciones del sistema nervioso central**	
hipertelorismo	70-80		
microcefalia	70-75	retraso mental	60
braquicefalia	70-75	agenesia del cuerpo calloso	< 30
enoftalmos	60-70	ventriculomegalia	< 30
paladar ojival	60-70	hipoplasia cerebelosa	< 30
oblicuidad palpebral hacia abajo	60-70	quistes de plexos coroideos	< 30
		heterotopia de sustancia gris	< 30
Anomalías esqueléticas		epilepsia	< 30
talla baja	99		
maduración ósea retrasada	99	**Alteración de los dermatoglifos**	
clinodactilia	90	pliegue palmar único transverso	80-95
braquimesodactilia	90	pliegue flexor único del quinto dedo	30-50
hipoplasia de falanges	70-75		
hipoplasia ungueal	70-75		
lordosis	60	**Otras anomalías**	
escoliosis	60	malformaciones renales (poco frecuentes)	
cuello corto	60-70	hernia umbilical (poco frecuente)	
luxación de cadera	30-40		

Tomada de San Roman et al.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-21. Características clínicas de los síndromes 9 p (-) y 9 p (+). Fenómeno tipo-contratipo

Síndrome 9p(-)	Síndrome 9p(+)
Trigonocefalia	Frente plana
Hipotelorismo	Hipertelorismo
Hendiduras palpebrales oblicuas «antimongoloides»	Hendiduras palpebrales hacia abajo y hacia fuera
Arco nasal deprimido	Arco nasal protruyente
Narinas antevertidas	Narinas hacia dentro
Labio superior ancho	Labio superior corto
Micrognatia	Mentón protruyente
Filtrum largo	*Filtrum* corto
Metacarpianos cortos en relación a las falanges del 4º dedo M < F1 + F3	Metacarpianos largos con relación a las falanges del 4º dedo M > 4 F1+F3
Macrofalangia; sobre todo, macromesofalangia	Micromesofalangia
Pliegue de flexión suplementario en F2 del 3er y 5º dedo	Pliegue interfalángico único en el 20% de los dedos
Aumento de los remolinos	Aumento de los arcos
Aumento del número de crestas	Disminución del número de crestas
Dedos gordos y largos	Dedos primeros de los pies pequeños
Edad ósea acelerada	Retraso de la edad ósea

mía 9p(+). Hay que señalar que existe una amplia variación fenotípica. La gravedad del síndrome está relacionada con la proporción de trisomía 9 en las células de los diferentes tejidos. En los individuos con mayor porcentaje de células trisómicas, el fenotipo es más grave y el riesgo de muerte es más elevado y precoz.

Se ha visto que este patrón clínico, además de adoptar las formas citogenéticas consideradas «puras», también se presenta en otras que son el producto desequilibrado de un reordenamiento portado en balance por alguno de los progenitores.

El detallado análisis clínico-citogenético de todas ellas, junto a los hallazgos proporcionados por el estudio de trisomías parciales 9p(-) y de otras más amplias, extendidas a zonas del brazo largo del cromosoma 9, trisomías 9q(-), ha permitido la asignación inicial de determinados rasgos dismórficos a segmentos concretos del brazo corto de este cromosoma.

Esta relación segmento cromosómico–rasgos dismórficos constituyó la base de lo que se dio en llamar fenómeno tipo-contratipo, para aquellos caracteres que suponen la situación clínica inversa a la trisomía 9p(+), observada en las monosomías parciales 9p(-) (**Tabla 20-21**).

Una de las variantes citogenéticas menos frecuentes, consideradas también como trisomías 9p

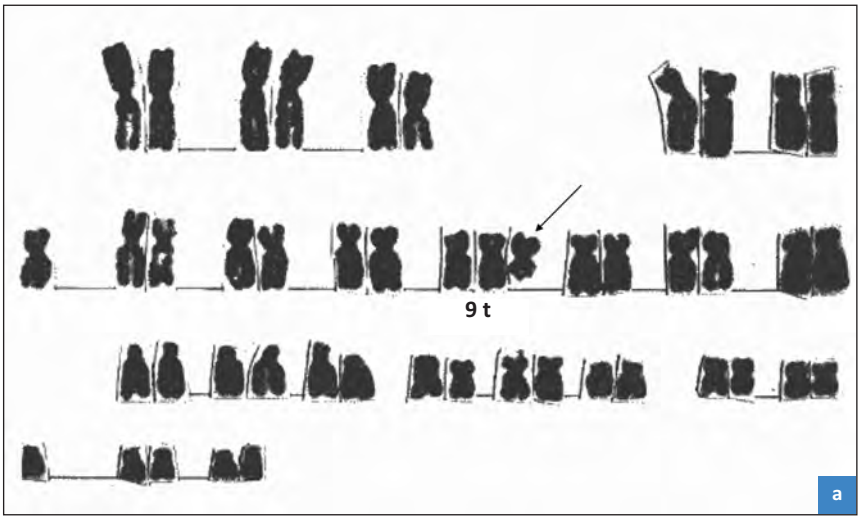


Figura 20-46a. A. Trisomía 9p(+). Cariotipo.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

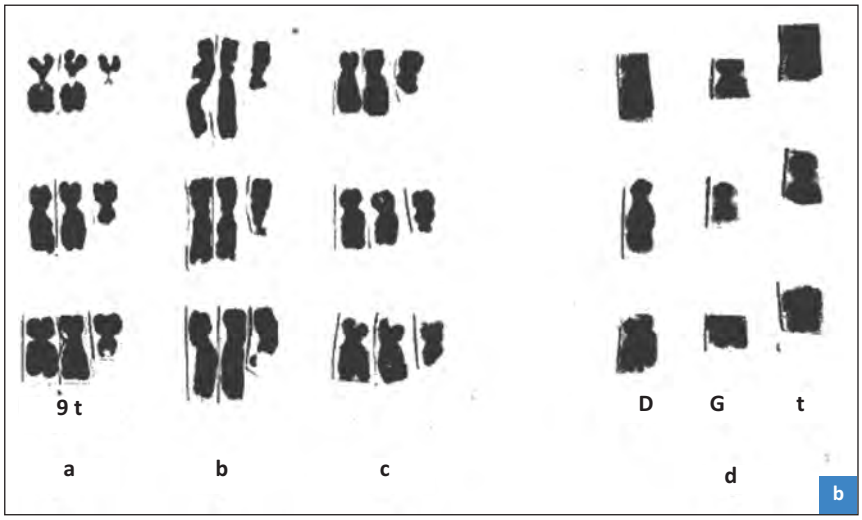


Figura 20-46b. Trisomía 9p(+) con distintas tinciones. a) Convencional. b) Bandas G. c) Bandas C. d) Bandas NOR.

«puras», son las derivadas de una duplicación del brazo corto del cromosoma 9, conocida como i (9p) y que también reproduce el mencionado patrón dismórfico, inicialmente descrito por Rethore *et al.* Se cree que la representación por triplicado de la región 9p 21-9pter es la responsable del patrón clínico que caracteriza a la trisomía 9p(+). En nuestra propia experiencia en este síndrome, Delgado *et al.* demostraron que un distinto mecanismo citogenético que sea capaz de dar lugar por triplicado de la mitad distal del brazo corto del cromosoma 9 reproduce similares manifestaciones fenotípicas.

En la **figura 20-46 (a)** podemos ver el cariotipo del paciente de la **figura 20-45,** y en la **20-46 (b)** se pueden observar los cromosomas 9 normales y translocados en tres mitosis diferentes por tinción convencional (a), GTB (b), GTC (c). En (d), la tinción NOR evidencia la presencia de satélites en el

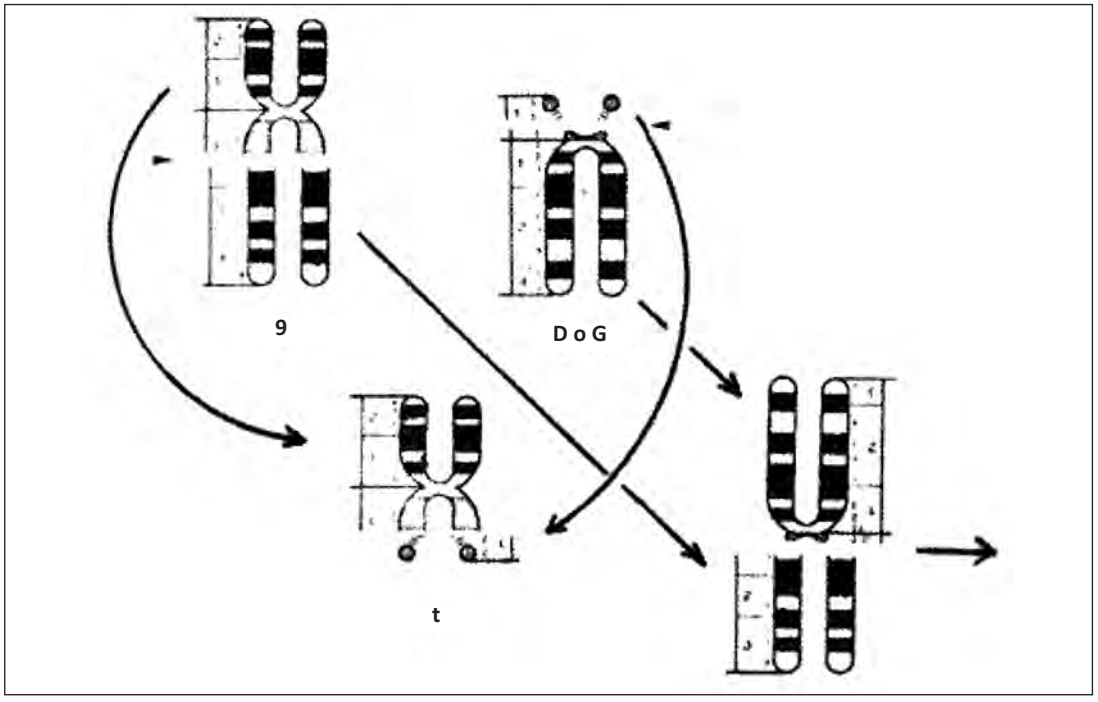


Figura 20-47. Trisomía 9p(+). Mecanismo de producción.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

cromosoma translocado, lo mismo que en otros acocéntricos (13, 14 ,15, 21 y 22). Muy probablemente, el mecanismo de reordenamiento meiótico es el que se expone en la **figura 20-47**. El cromosoma t resultante es el producto de la fusión de 9pter-p13 con D o G pter-p11.

En otras ocasiones, la trisomía 9p(+) pura puede deberse a otros mecanismos.

GONOSOMOPATÍAS

Introducción

En las células somáticas, en las mujeres normales, uno de los cromosomas X es inactivado al azar. Este cromosoma X inactivo es de replicación tardía, y podemos verlo replegado en la membrana nuclear en interfase formando la llamada cromatina de Barr, cromatina sexual o masa X. (**Figura 20-48**). Entonces, todos los cromosomas X que exceden de la unidad quedan inactivados (luego el número de masas X será igual al número de cromosomas X menos uno). La asincronía de replicación entre cromosomas X activos (replicación temprana) e inactivos (replicación tardía) puede reconocerse citogenéticamente mediante procedimientos de bandeo especializados, que se denominan bandeo de replicación.

Aunque en la actualidad se han definido muchas anomalías de los cromosomas sexuales y se han descrito en detalle sus consecuencias clínicas, todavía es un misterio el papel preciso de los cromosomas sexuales en la diferenciación sexual.

Embriología del aparato reproductor

Alrededor de la semana 6 de gestación, la gónada es bipotencial (puede dirigirse hacia el ovario o hacia el testículo). El que siga un camino hacia el testículo depende de la existencia de genes localizados en el brazo corto del cromosoma Y, entre ellos, el llamado factor determinante del sexo (TDF). Si este gen no actúa, la gónada seguirá el camino hacia el ovario. Éste es el punto inicial del desarrollo del aparato reproductor (**Figura 20-49**).



Figura 20-48. Cromatina de Barr.

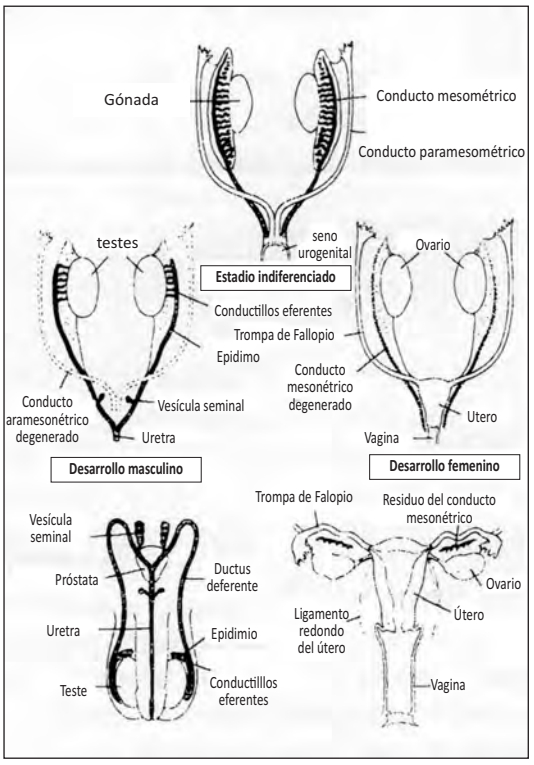


Figura 20-49. Embriología del aparato reproductor.

El cromosoma Y

En la meiosis del varón, los cromosomas X e Y se aparean por segmentos que están situados en la terminación de sus brazos cortos, produciéndose a este nivel el fenómeno de la recombinación. Los segmentos que se aparean forman la región seudoautosómica, pues son homólogos, como en los autosomas. Parece que el gen determinante del sexo (aún no catalogado con exactitud desde el punto de vista molecular, pues se ha llamado SRY, ZFY, etc.) se encuentra ligeramente proximal a esta región seudoautosómica del brazo corto del cromosoma Y. Parece que normalmente en la meiosis I normal la recombinación sólo se produce entre estas regiones seudoautosómicas del cromosoma X e Y. Si se produce más proximalmente, entonces esta región puede intercam-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

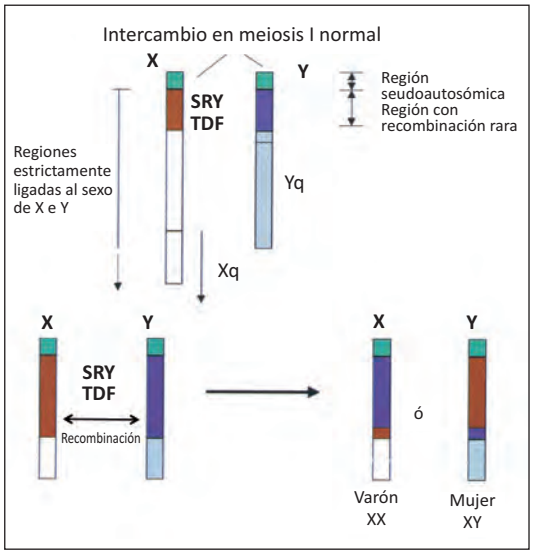


Figura 20-50. Factores etiológicos de los fenotipos masculinos XX y femeninos XY por intercambios anómalos entre fragmentos de los cromosomas X e Y.

biarse y quedar translocada en el cromosoma X. Así se explicarían los varones 46,XX y las mujeres 46,XY (**Figura 20-50**).

El cromosoma X

Ya hemos dicho que uno de los cromosomas X sufre una inactivación al azar, pero hay algunos genes que invariablemente escapan a esta inactivación y por ello continúan expresándose a partir de ambos cromosomas X. No se conoce cuál es el significado clínico de ello. En el brazo largo del X, en la banda Xq13, está el centro de inactivación, que es necesario para que ésta se produzca en uno de los cromosomas X. En ocasiones, se ha visto que la inactivación no es al azar (en las anomalías estructurales del X, el cromosoma anormal es el inactivo, en las translocaciones X/autosoma, el cromosoma normal es el inactivo, etc.). Debido a la inactivación preferente del cromosoma X anormal, las anomalías del cromosoma X se toleran mejor que las anomalías similares de los autosomas. Estos patrones de inactivación selectivos (no al azar) intentan reducir las consecuencias clínicas del defecto cromosómico concreto. Una consecuencia que a veces observamos en los portadores equilibrados de translocaciones X/autosoma es que la única copia de un gen determinado (en el cromosoma X normal) se inactiva en la mayor parte de las células o en todas, debido a una inactivación no aleatoria del X normal, lo que permite la expresión en una mujer de un rasgo ligado al X, que en condiciones normales sólo se expresaría en los varones (hemicigóticos). Por ello, si una mujer manifiesta un fenotipo ligado al X, que normalmente sólo se observa en varones, hay que realizar un cariotipo de alta resolución para buscar una traslocación equilibrada X/autosoma.

Trastornos clínicos de los cromosomas sexuales

Las anomalías de los cromosomas sexuales pueden ser numéricas o estructurales, y pueden estar presentes en todas las células o ser mosaicos.

Los efectos clínicos producidos por estas alteraciones son menores que en los autosomas, debido al efecto de la inactivación del X y al escaso contenido de genes del cromosoma Y. Las trisomías XXX, XXY y XYY son más frecuentes en los recién nacidos y fetos que en abortos espontáneos. Las anomalías estructurales son menos frecuentes que en los autosomas; la más habitual es el i(X)q (isocroma del brazo largo del cromosoma X). El mosaicismo es más común que en los autosomas y habitualmente se asocia a menor alteración en el fenotipo. Generalmente, las gonosomopatías no cursan con retraso mental, y si lo presentan es moderado.

Síndrome de Turner

En 1938, Henri Turner publicó el caso de siete mujeres que presentaban talla corta, infantilismo sexual, cuello alado, implantación posterior baja del cabello y *cubitus valgus*.

En 1930, Ullrich había descrito estos mismos hallazgos en una niña de 8 años, y Bonnevie había relacionado unas anomalías similares con malformaciones congénitas en ratas. Debido a esto, los primeros casos de síndrome de Turner publicados en la literatura se solían llamar síndrome de *Bonnevie-Ullrich* o *de Ullrich-Turner.*

El síndrome de Turner es la causa más frecuente de talla baja y amenorrea primaria en chicas adolescentes, y se debe a la pérdida total o parcial del cromosoma X, aunque el análisis del cariotipo de estas pacientes puede presentar distintas alteraciones.

La incidencia del síndrome de Turner varía entre 1/2.000-1/5.000 mujeres nacidas vivas, aunque la frecuencia en la concepción es mucho mayor, ya que un elevadísimo porcentaje de casos acaban en abortos espontáneos. De hecho, el 15% de éstos se deben al síndrome de Turner. Se calcula que uno de cada 1.000 embriones con cariotipo 45, X llega a término.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

En dos tercios de los casos de síndrome de Turner el cromosoma X es de origen materno y en el tercio restante de procedencia paterna. Aproximadamente más del 50% de las pacientes con síndrome de Turner son 45, X, aunque también puede haber otras alteraciones citogenéticas (**Tabla 20-22**). Se piensa que es necesario un número normal de cromosomas en las membranas fetales para que exista una función placentaria normal que permita la supervivencia fetal.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner van a depender de la edad de la paciente (**Tabla 20-23**) aunque, desde un punto de vista general, se caracterizan por presentar un fenotipo femenino, talla baja, infantilismo consecutivo a disgenesia gonadal, ausencia de pubertad y una serie de rasgos dismórficos característicos (**Figura 20-51**).

En la cabeza, son características la «facies de esfinge», boca de pez con labio superior fino e inferior ancho y evertido, paladar elevado y microrretrognatia, pabellones auriculares grandes y de implantación baja, en la nuca implantación baja del cabello, cuello corto con piel redundante y *pterigium colli*. El tórax es ancho, en coraza, con mamilas pequeñas y separadas.

En las extremidades, son característicos el *cubitus valgus*, la displasia epifisaria (rodilla, muñeca y codos) y los metacarpianos y metatarsianos cortos (sobre todo del 4º dedo); en el recién nacido y lactante pequeño, se suele observar un linfedema muy llamativo del dorso de manos y pies (**Figura 20-51**).

Tabla 20-22. Cariotipos que pueden presentarse en el síndrome de Turner

Cariotipo	%
45, X	53
45, X / 46, XX (MOSAICOS)	15
46, X, I (XQ)	10
45, X / 46, X, I (XQ) (MOSAICOS)	8
46, XX, q- o 46, XX, p- (DELECIONES)	6
OTROS 45, X / ? MOSAICOS	8

En lo que se refiere a los genitales, en la edad infantil parecen normales (puede haber hipoplasia de labios mayores y de clítoris). En la pubertad, los genitales externos muestran un aspecto infantil, hay amenorrea, habitualmente primaria y con menor frecuencia secundaria. Los genitales internos están hipoplásicos, los ovarios faltan o están sustituidos por «cintillas» gonadales (tejido fibroso, sin folículos). Sólo entre el 5 y 10% de las pacientes afectas tienen suficiente secreción estrogénica como para iniciar signos de desarrollo mamario. Un pequeño número de estas pacientes pueden iniciar la menarquía, pero es raro que tengan menstruaciones regulares a lo largo de la pubertad. Aunque la mayoría son infértiles, se han publicado numerosos casos de embarazos y descendencia en algunas pacientes afectas de

Tabla 20-23. Hallazgos clínicos más frecuentes en el síndrome de Turner, según la edad del diagnóstico

Recién nacido	Infancia	Adolescencia	Adulto
higroma quístico	talla baja	talla baja	talla baja
linfedema de manos y pies	*cubitus valgus*	*cubitus valgus*	*cubitus valgus*
exceso de piel en la nuca	tórax en «escudo»	tórax en «escudo»	tórax en «escudo»
epicantus bilateral	nevus	nevus	nevus
cardiopatía congénita	anomalías renales	ausencia de caracteres sexuales secundarios	ausencia de caracteres sexuales secundarios
ptosis palpebral	cardiopatía congénita	anomalías en dermatoglifos	sordera
anomalías en dermatoglifos	anomalías en dermatoglifos	alteraciones radiológicas[1]	tiroiditis de Hashimoto
virilización	sordera	pubertad precoz	anomalías en dermatoglifos
	virilización		alteraciones radiológicas

[1]disminución del ángulo de los huesos del carpo (signo de Madelung) y allanamiento del cóndilo medial de la tibia (signo de Kosowicz) y 4º y 5º metacarpos o metatarsos cortos.

Tomado de Clinton J

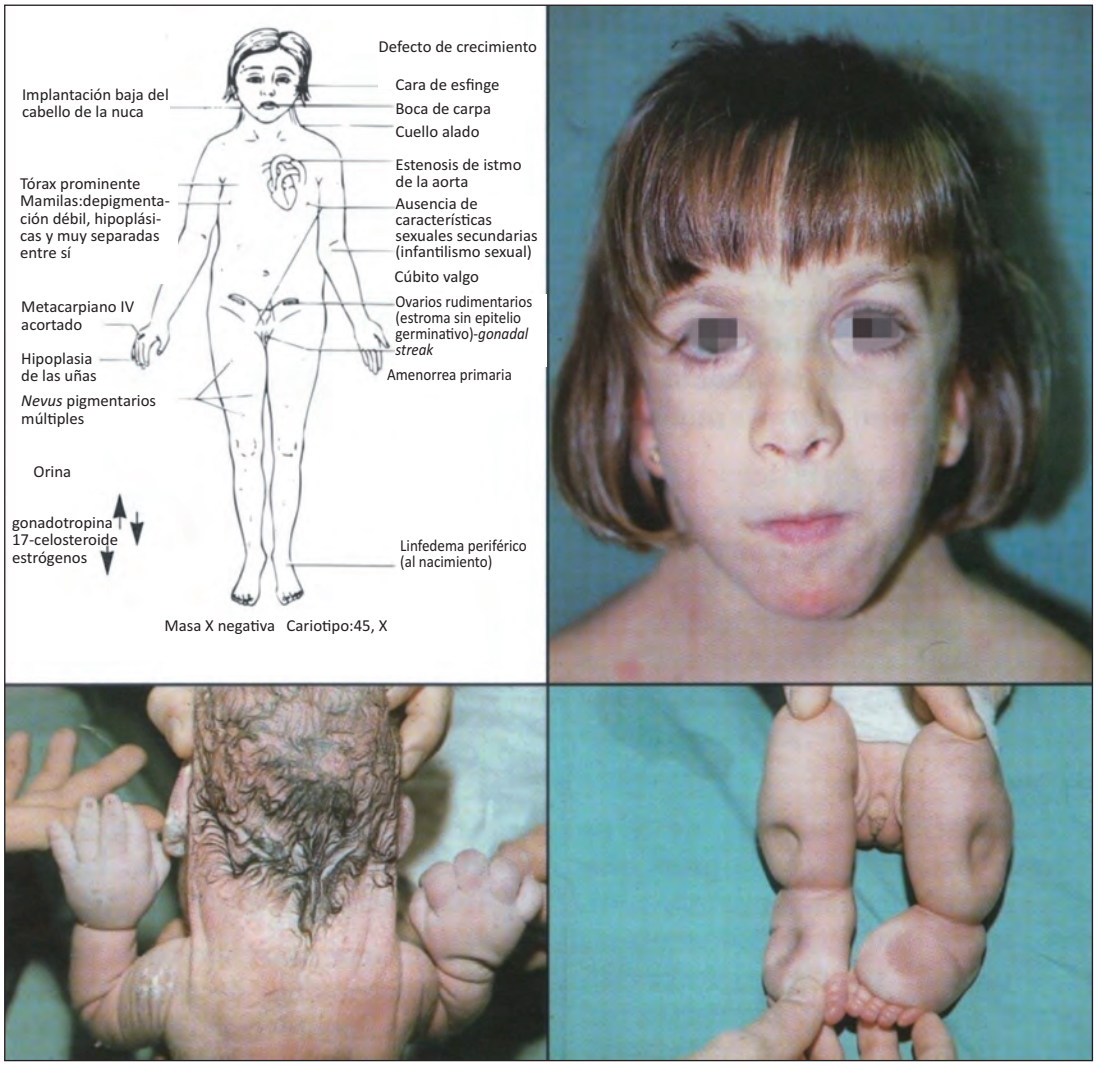


Figura 20-51. Síndrome de Turner. Características fenotípicas.

formas de mosaico o con cromosoma X estructuralmente anormal. Como consecuencia del fallo ovárico, la producción de estrógenos por los ovarios es mínima y los signos clínicos de pubertad o están ausentes o se han detenido en un estadio muy temprano. Por este motivo, los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona lúteoestimulante (LH) están elevados casi siempre, sobre todo después de los 10 años.

Generalmente no existe retraso mental, y el grado de inteligencia es normal, pero a menudo existe un déficit en la percepción espacial, a nivel motor fino, etc. Sólo en determinados casos en los que hay algunos marcadores en mosaico que derivan del cromosoma X existe retraso mental.

Estas características clínicas son típicas de la monosomía X y de la variedad con isocromosoma del Xq; las pacientes con deleción del Xp presentan sobre todo una estatura corta y malformaciones congénitas, y las que tienen una deleción del Xq muchas veces sólo muestran disgenesia gonadal. En cualquier caso, las deleciones del cromosoma X son muy variables y muestran una gran diversidad, que va desde la muerte intrauterina hasta una absoluta normalidad con menarquía y función reproductora normal.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen riesgo de sufrir diferentes malformaciones y anomalías en distintos órganos y aparatos.

En estas pacientes son frecuentes las anomalías renales. Así, entre el 30 y el 50% tienen malforma-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

ciones renales, siendo la más habitual un «riñón en herradura» (**Figura 20-52**), además de anomalías vasculares, por lo que se deben estudiar con ecografía para poder detectarlas y de este modo monitorizar, prevenir y en su caso tratar posibles infecciones urinarias, así como otras lesiones que puedan presentarse (hidronefrosis, reflujo ureterovesical, obstrucción de la unión ureteropélvica, etc.

En el síndrome de Turner es también frecuente la hipertensión arterial idiopática, incluso en caso de que no exista cardiopatía, coartación aórtica ni afectación renal.

Asimismo, en estas pacientes, hay un riesgo elevado de morbilidad cardiovascular, y dentro de ésta lo más frecuente es la coartación o la enfermedad valvular aórtica. De hecho, entre un 3 y un 10% presentan una coartación aórtica, y un porcentaje más elevado (20-30%) una enfermedad aórtica valvular. Estas anomalías se dan con mayor frecuencia en los casos de cariotipo 45,X, respecto a los que cursan con mosaico. Un riesgo que presentan estas pacientes es el de aneurisma o rotura aórtica, que es una de las causas de muerte en mujeres, por lo que todos los casos de síndrome de Turner deben ser vigilados desde el punto de vista cardiovascular. También pueden presentarse otras anomalías cardíacas (válvula aórtica bicúspide, prolapso de la mitral, etc.), preferentemente del corazón izquierdo.

Estas pacientes tienen un mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas óseas, relacionadas con el fallo ovárico.

Las mujeres con síndrome de Turner, especialmente las que presentan un mosaico, en el que está presente el cromosoma Y, como es el caso de los mosaicos 45, X/46, XY, tienen un mayor riesgo de padecer gonadoblastomas en las gónadas disgenéticas. Asimismo, en estas pacientes puede haber un mayor riesgo de sufrir otros procesos malignos, como tumores cerebrales, cáncer de vejiga y de útero, aunque no cáncer de mama, respecto a la población general. Por este motivo, en toda paciente con síndrome de Turner en mosaico debe descartarse que exista material del cromosoma Y mediante el empleo de técnicas de PCR.

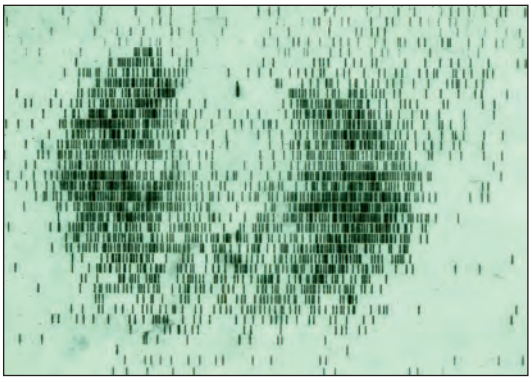


Figura 20-52. Síndrome de Turner. Gammagrafía renal. Riñón «en herradura».

También se han descrito en estas pacientes distintas anomalías oculares, como ambliopía, estrabismo, ptosis, glaucoma, cataratas, cambios vasculares en la retina (tanto primarios como secundarios a la terapia con hormona de crecimiento) desprendimiento de retina, etc.

Los trastornos endocrinológicos también son frecuentes en el síndrome de Turner, especialmente el hipotiroidismo y la diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2.

También se ha observado una mayor incidencia de enfermedad celíaca en las pacientes con este síndrome.

En lo que se refiere a la sospecha diagnóstica de este cuadro, debemos considerar distintos órganos y síntomas, según las diferentes edades de las pacientes. En la etapa intrauterina, podemos sospecharlo por el edema/linfedema que presentan especialmente a nivel del cuello (**Figura 20-51**). En el período neonatal, por los rasgos clínicos y especialmente por el linfedema del dorso de las manos y de los pies, la implantación baja del cabello a nivel nucal y el *pterigium colli*. En el período escolar y preescolar, por la talla baja, la facies peculiar (cara de esfinge), uñas convexas, etc. Durante la adolescencia, por la talla baja, infantilismo sexual, posible cardiopatía, uñas convexas, amenorrea, hipodesarrollo mamario, etc. El estudio del cariotipo pondrá de manifiesto la monosomía X, tanto regular como en forma de mosaico, la presencia de isocromosomas, etc. (**Figura 20-53**). En ocasiones, mujeres con rasgos dismórficos indicativos de síndrome de Turner pueden presentar, en sangre periférica, un cariotipo 46,XX. En estos casos se aconseja practicar un cariotipo en fibroblastos de piel, donde en muchos casos se evidenciará la monosomía X. En los casos de mosaicos con un cromosoma Y, debemos saber que hay un mayor riesgo de padecer un gonadoblastoma y que, por tanto, está indicada la extirpación gonadal.

En cuanto al control de las pacientes con s. de Turner, habrá que atenerse a las siguientes recomendaciones:

– Valorar las displasias de cadera en las visitas del primer año.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

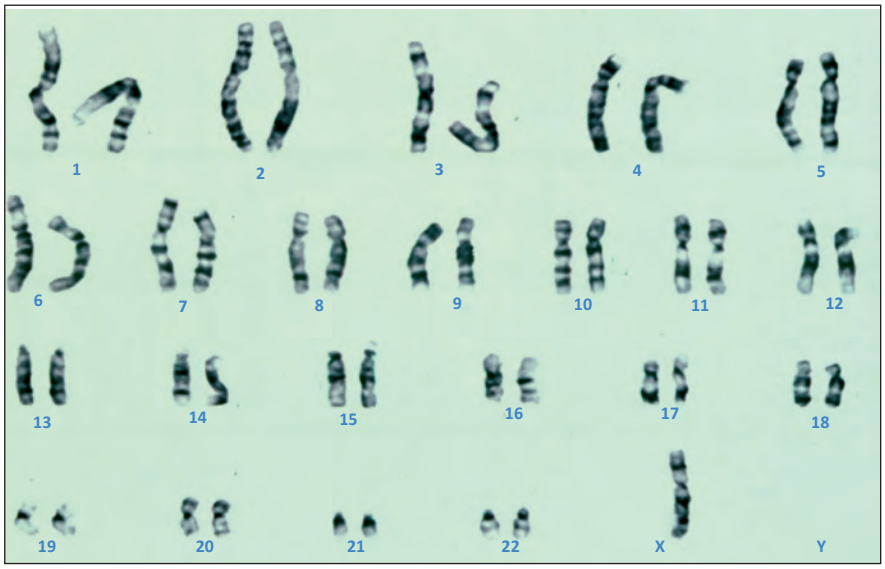


Figura 20-53. Síndrome de Turner. Cariotipo 45,X.

– Realizar exámenes oftalmológicos después de los 6 meses y posteriormente todos los años.
– Realizar exámenes auditivos a los 6 meses y posteriormente de forma anual.
– Controlar la tensión arterial anualmente y realizar una ecocardiografía para detectar anomalías cardiovasculares, como coartación de aorta o válvula aórtica bicúspide, que son las causas más frecuentes de morbi-mortalidad en este trastorno.
– Vigilar el crecimiento, así como la función tiroidea, anualmente, para descartar tiroiditis, hipotiroidismo, etc.
– Practicar determinaciones de anticuerpos antigliadina, antirreticulina, antiendomisio y antitransglutaminasa, para detectar una posible enfermedad celíaca.
– Practicar determinaciones de glucemia, hemoglobina glucosilada, urea y creatinina, así como análisis de orina, para detectar una diabetes mellitus o una afectación renal.
– Descartar escoliosis a partir de los 6 años.
– Iniciar una terapia con hormona de crecimiento (GH) cuando la talla esté por debajo del P5 para la edad, lo que habitualmente ocurre entre los 2 y los 5 años. A partir de los 9 años se debe asociar oxandrolona a la GH para mejorar la talla final.
– Iniciar a partir de los 13-14 años un tratamiento con estrógenos. A partir del comienzo de la administración de estrógenos, se debe suspender la oxandrolona. La administración de estrógenos debe continuarse hasta la edad teórica de la menopausia, suspendiéndose la GH cuando se produzca el cierre del cartílago de crecimiento.

En cualquier caso, la utilización de estas hormonas, es decir, el comienzo del tratamiento, posología, duración del mismo, valoración de los efectos secundarios, etc., debe ser consensuada entre el pediatra, el endocrinólogo, ginecólogo, etc., a fin de obtener los mejores resultados terapéuticos.

Como ya hemos señalado, si existe un mosaico y en alguna de las líneas celulares hay un cromosoma Y, hay que extirpar la glándula disgenésica, por riesgo de malignización (gonadoblastoma).

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

Este síndrome fue la primera anomalía gonosómica humana que se describió, y constituye la causa más frecuente de hipogonadismo primario en varones.

Se debe al exceso de uno o más cromosomas X en el varón. El cariotipo que con más frecuencia se encuentra en estos pacientes es el 47,XXY (**Figura 20-54**), pero también podemos encontrar otras fórmulas, como 48,XXXY, o mosaicos 46,XY/47,XXY.

Los casos 47,XXY se deben a una no-disyunción de los cromosomas sexuales de uno de los progenitores durante la división meiótica, mientras que el mosaicismo probablemente resulta de una no-disyunción durante la división mitótica después de la fecundación.

Su incidencia media es de 1/1.000 nacidos vivos varones. La incidencia en hombres infértiles azoospérmicos y en hombres internados en instituciones para pacientes con retraso mental es de 1/100. En abortos espontáneos, la incidencia es de 1/300.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

El diagnóstico se suele realizar después de la pubertad o en la vida adulta, cuando resultan obvios los signos de hipogonadismo. Desde un punto de vista general se caracteriza por talla elevada, obesidad y hábito eunucoide, trastornos de la conducta, dismorfia facial y anomalías de los genitales externos. La cabeza es redondeada con cara mofletuda (**Figura 20-55**).

En este síndrome, las alteraciones de la conducta son frecuentes. El cociente intelectual suele estar ligeramente disminuido, y dos tercios de los pacientes padecen problemas educacionales, sobre todo dislexia, dificultades de aprendizaje, adaptación psicosocial escasa, etc. También tienen una predisposición a sufrir procesos que no parecen estar relacionados con el déficit de testosterona, entre ellos: bronquitis crónica, bronquiectasias, enfisema, tumores como el cáncer de mama, linfoma no-Hodgkin, diabetes, varices, etc. Suele haber ginecomastia, y en estos pacientes el carcinoma de mama tiene una incidencia elevada, similar a la de las mujeres, aunque el cáncer de próstata es mucho más raro.

En cuanto a las alteraciones genitales, suele haber anomalías de los genitales externos, hipospadias, criptorquidia, pene pequeño y a veces genitales ambiguos. Los testículos son pequeños e hipoplásicos, con escasas células germinales. Son siempre estériles, salvo algunos casos de mosaicismo.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter no tienen un riesgo elevado de anomalías de órganos internos. Sin embargo, se ha visto que el exceso de cromosomas X está directamente relacionado con un fenotipo más alterado. Por ello, los pacientes con cariotipo 48,XXXY y 49,XXXXY presentan un mayor dismorfismo, una alteración más grave del desarrollo sexual, un retraso mental profundo y un mayor riesgo de padecer malformaciones congénitas asociadas.

El diagnóstico se confirma con el cariotipo (**Figura 20-54**). Asimismo, la cromatina sexual es positiva, mostrando una o más masas X de cromatinas sexuales. Como sabemos, el número de ésta es igual al número de cromosomas X menos uno, por lo que en el varón normal no hay.

Desde el punto de vista citogenético, un 15% de los casos se deben a mosaicismos. Se ha visto que el origen del cromosoma X supernumerario es de origen paterno en el 53% de los casos, y en el 47% de origen materno. Cuando es de origen materno, especialmente como resultado de un error en la meiosis I, se relacionan con una edad materna avanzada.

En lo que se refiere al tratamiento, parece que la terapia con testosterona al inicio de la adolescencia puede mejorar los caracteres sexuales secundarios.

Respecto al seguimiento y control de estos pacientes, debemos recordar la conveniencia de:
- Investigar la presencia de escoliosis y sinostosis radiocubital.
- Realizar un tratamiento con testosterona.
- Proporcionar apoyo psicopedagógico.
- Vigilar la depresión en el adolescente y el adulto.
- Investigar la presencia de ataxia.
- Investigar la presencia de varices y úlceras en las extremidades inferiores.



Figura 20-54. Síndrome de Klinefelter. Cariotipo 47, XXY.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

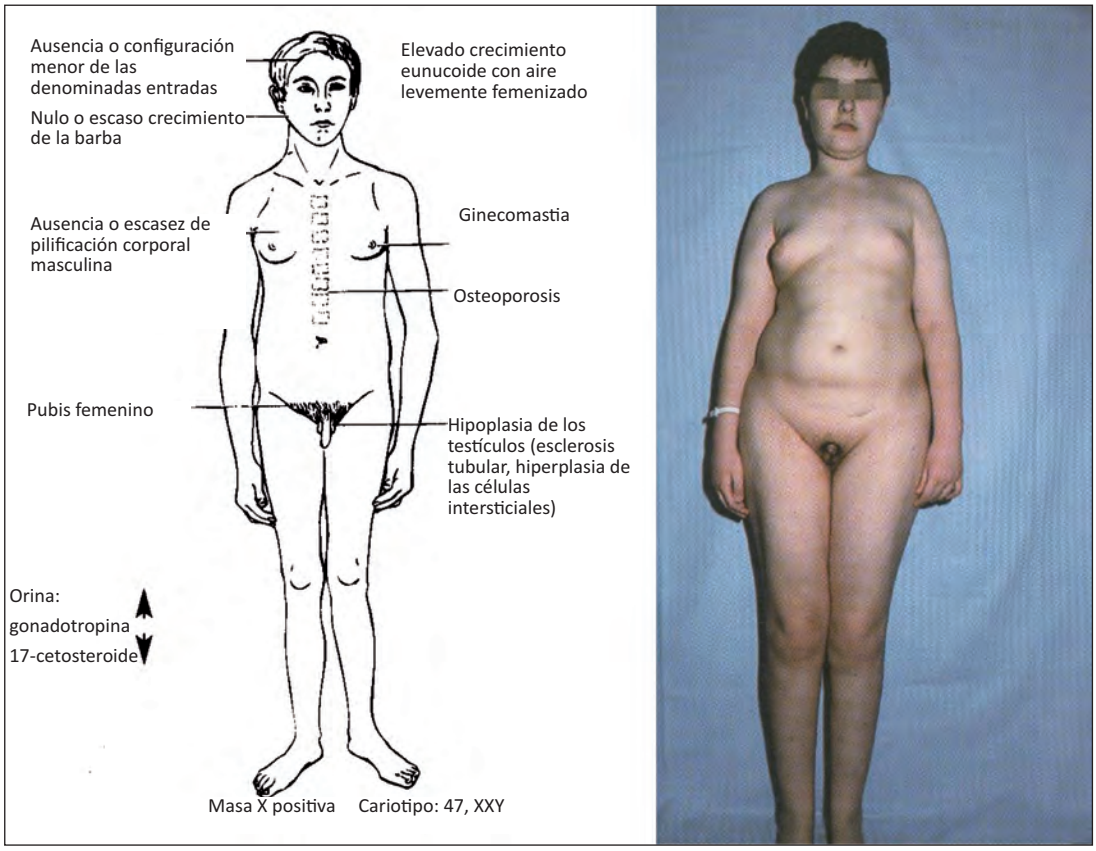


Figura 20-55. Síndrome de Klinefelter. Características fenotípicas. Tomada de Heinz HA.

– Vigilar la posible aparición de enfermedades autoinmunitarias (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, etc.).

Trisomía X

Las personas con cariotipo 47,XXX tienen una alteración del número de cromosomas sexuales que consiste en la presencia de un cromosoma X de más.

La prevalencia de esta cromosomopatía se ha estimado en 1/1000-1/1200 niñas recién nacidas. Durante muchos años, la información sobre esta alteración cromosómica no se obtenía de series consecutivas de nacimientos, sino de estudios realizados en instituciones, así como del estudio citogenético de personas con problemas del comportamiento. Este hecho, junto con la falta de seguimiento a largo plazo de las recién nacidas con esta alteración cromosómica, dio lugar a estereotipos que consideraban a estas mujeres como infértiles y psicóticas.

Estudios más recientes, que incluyen un seguimiento a largo plazo de recién nacidas no seleccionadas y de niñas diagnosticadas prenatalmente, han demostrado que esos estereotipos no tenían fundamento. La mayoría de las niñas con cariotipo 47,XXX no presentan malformaciones, aunque sí pueden tener con cierta frecuencia problemas de aprendizaje, dificultad para hablar y un moderado déficit intelectual. Sin embargo, existen varios trabajos publicados que apoyan la conclusión de que esta cromosomopatía se relaciona con malformaciones de la unidad o campo de desarrollo urogenital, produciendo agenesia renal unilateral o bilateral, anomalías de vértebras lumbosacras, alteraciones de uréteres y vejiga, y anomalías de genitales internos. La frecuencia con que se dan estos defectos no se ha determinado, aunque debe de ser baja. No obstante, ciertas anomalías, como la agenesia renal unilateral, podrían pasar desapercibidas si no se practican los correspondientes estudios radiológicos (ecografía).

Desde el punto de vista clínico, en general, las niñas con cariotipo 47, XXX presentan un aspecto físico normal, y se caracterizan por una estatura

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

alta, que se hace más evidente en la adolescencia. El desarrollo sexual y la fertilidad suelen ser normales si no hay malformaciones de genitales internos, pero tienen un mayor riesgo de sufrir un fallo ovárico prematuro.

El retraso mental es raro, aunque el cociente intelectual suele estar entre 10 y 15 puntos por debajo del de sus hermanos con cariotipo normal.

En aproximadamente la mitad de los casos se presentan problemas de lenguaje y de aprendizaje, y en algunas niñas también se produce deficiencia motora.

El comportamiento no está alterado, aunque algunas veces se han observado dificultades en las relaciones interpersonales.

La trisomía X se ha asociado a malformaciones del área urogenital, pero la frecuencia debe de ser baja.

Si se detecta prenatalmente una constitución cromosómica 47,XXX, con el fin de proporcionar una adecuada información a la familia, se debe realizar una ecografía de alta resolución para descartar las malformaciones del área urogenital antes descritas.

Desde el punto de vista pronóstico, la evolución de las niñas con cariotipo 47, XXX es favorable en la mayoría de los casos, sobre todo si no hay malformaciones asociadas. La detección temprana de los posibles problemas de aprendizaje y de comportamiento es importante para poder instaurar la terapia adecuada en cada caso.

Síndromes de microdeleción

En ocasiones las deleciones no son lo suficientemente grandes como para ser visibles a nivel citogenético. Para detectarlas, aun con bandeo de alta resolución (en prometafase), es necesario que se pierdan de 3 a 5 millones de pares de bases del ADN. Sólo una pequeña proporción de estos pacientes presentan deleciones visibles a nivel citogenético; el resto pueden ser estudiados a nivel citogenético-molecular (FISH) o molecular.

Estas deleciones submicroscópicas pueden estar dentro de un solo gen o afectar a varios genes muy próximos. Por este motivo, estos síndromes se denominan síndromes de microdeleción (SM) o de genes contiguos. En este concepto también se engloban las microduplicaciones, no sólo las microdeleciones. La mayoría de los casos son esporádicos, pero en algunas familias simulan una herencia mendeliana. En la **tabla 20-24** exponemos los síndromes de microdeleción clásicos.

Con el progreso y desarrollo de las técnicas de biología molecular (sobre todo los análisis de *microarrays*) se están descubriendo nuevos síndromes de microdeleción que hasta ahora no conocíamos. Estos test, como los *arrays* CGH, permiten el análisis simultáneo de muchos *loci* y tienen mayor sensibilidad que el cariotipo de alta resolución, la FISH y la CGH. Con ello se han identificado nuevos síndromes de microdeleción en grupos de pacientes con retraso mental, que de otra manera no habríamos podido encontrar, debido a fenotipos poco específicos, al tamaño de la deleción o porque de otra forma no habrían podido demostrarse en el laboratorio. Los principales síndromes descubiertos recientemente con estas técnicas quedan reflejados en la **tabla 20-25**.

Tabla 20-24. Síndromes de microdeleción clásicos

Síndrome	Deleción
S. de Williams Beuren	7q11
S. de Langer Giedion	8q24.11-13
S. de Beckwith Wiedemann	11p15.5
S. de Prader Willi	11q11-13pat
S. de Angelman	11q11-13mat
S. de Rubinstein-Taybi	16p13.3
S. de Smith Magenis	17p13.2
S. de Miller Dieker	17p13.3
S. de Alagille	20p11.2
CATCH-22/VCF/Di George	22q11

Síndromes de microdeleción clásicos

Síndrome de Williams-Beuren

El síndrome de Williams (SWB) es un trastorno del desarrollo caracterizado por rasgos faciales peculiares, retraso mental con determinado perfil cognitivo y de personalidad, estenosis aórtica supravalvular e hipercalcemia transitoria de la infancia. Fue descrito inicialmente en 1952 por Fanconi con relación a una supuesta «epidemia» de hipercalcemia en la infancia, asociada a hipervitaminosis D, originada por dosis excesivas de vitamina D, que se utilizaba como profilaxis del raquitismo. De entre los lactantes encontrados con hipercalcemia, un grupo de ellos presentaban unos rasgos faciales peculiares («cara de duende»), retraso mental y un soplo cardíaco. Este grupo de alteraciones se definió como una entidad independiente, debido a una supuesta causa común, en 1961 por Williams y en 1962 por Beuren, de donde deriva el nombre del síndrome.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

El SWB se presenta en uno de cada 20.000 recién nacidos y afecta por igual a ambos sexos. El 99% de los casos son esporádicos y se ha observado concordancia en gemelos monocigóticos y discordancia en dicigóticos. Se han publicado estudios de varias familias en las que se ha observado una transmisión vertical, con un mecanismo de herencia autosómico dominante.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por manifestaciones neurológicas y de comportamiento, rasgos faciales típicos, alteraciones cardiovasculares, endocrino-metabólicas, musculoesqueléticas, gastrointestinales, genitourinarias, oftalmológicas y cutáneas.

En lo que se refiere a las manifestaciones neurológicas y de comportamiento, los pacientes con SWB presentan un retraso en el desarrollo de las habilidades motoras que afecta al equilibrio, fuerza y coordinación. Tienen retraso del lenguaje expresivo y receptivo, aunque posteriormente desarrollan un lenguaje locuaz y desinhibido. Globalmente presentan un retraso mental ligero o moderado, con un CI medio de 60-65. Un 85% de los pacientes muestran hiperacusia y una excesiva sensibilidad, que puede ser dolorosa para sonidos altos y agudos. Algunos de estos pacientes poseen una gran capacidad musical. Desde el punto de vista anatómico, a veces se han observado anomalías de Arnold-Chiari, hipertrofia del área temporal derecha, etc.

En el período neonatal, muchos de los pacientes muestran un llanto ronco.

Los rasgos faciales típicos que determinan la mal llamada «cara de duende» no son evidentes hasta los 2-3 años de vida (**Figura 20-56**). Estos pacientes tienen la frente estrecha, con depresión lateral bitemporal, aumento del tejido periorbitario, nariz corta y antevertida, filtro largo y liso, mejillas protruyentes con región malar poco desarrollada, mandíbula pequeña, labios gruesos y evertidos, y alineación y oclusión defectuosa de los dientes.

El 75% de los pacientes presentan anomalías cardiovasculares, sobre todo estenosis aórtica su-

Tabla 20-25. Síndromes de microdeleción mas frecuentes detectados por *microarrays*

Hallazgos	17q21.31	15q13.3	15q24	1q41-1q42	16p11-12.1	2p15-16.1	9q22.3
Retraso psicomotor mental	+/++	+/++	+/++	++/+++	+++	+/++	+++
Hipotonía	+++	Sí	ND	ND	Sí	ND	Sí
Convulsiones	Petit mal/clónicas	Sí	Tónica/atónica	Sí	ND	EEG anormal	Sí
Comportamiento	Amable	Autismo	SHDA, autismo	ND	Irritable	Rasgos autistas	Hiperactivo
Problemas de alimentación	Sí	ND	Sí	ND	Sí	Disfunción oral/motora	Sí
Crecimiento (peso/longitud-talla/perímetro cefálico) - Nacimiento - Posnatal	 Peso < P10 ND	 Variable Variable	 < P10 < P3, microcefalia	 ND N/< P3	 ND < P3	Microcefalia Microcefalia/FM	 Hipercrecimiento Hipercrecimiento
Rasgos faciales	Cara alargada, ptosis, nariz bulbosa, alas nasales, hipoplásicas mentón ancho, orejas grandes y de baja implantación	Hipertelorismo, de baja implantación, filtro marcado, labio inferior evertido y grueso	Asimetría facial frente amplia, hipertelorismo ocular Fp hacia abajo, orejas malformadas, filtro largo	Cara ancha, frente plana, ojos hundidos, hipertelorismo, raíz nasal deprimida, punta bulbosa	Cara aplanada, ojos hundidos, anomalias oculares, FP hacia abajo, raíz nasal ancha, orejas bajas y malformadas	Braquiocefalia ptosis, palpebral telecanto, FP hacia abajo, raíz nasal prominente, orejas grandes y bajas, labio inferior evertido	Trigonocefalia, FP hacia abajo estrabismo, epicanto, boca pequeña
Extremidades (manos y pies)	Dedos largos	4º metacarpiano corto Braquiclinodactilia del 5º dedo	Pulgares proximales, sindactilia cutánea	Braquidactilia sindactilia cutánea, uñas hipoplásicas		Camptodactilia, metatarso varo, subluxaciones	
Otros	Hipotonía Anomalías oculares	Anomalías esqueléticas	Hipospadias atresia intestinal	FP, hernia diagfragmática	LL±FP, CC, sordera	Hipoplasia nervio óptico, anomalias renales	H. umbilical laxitud articular
Genes implicados	*MAPT, CRHR1*	*CHRNA7*	*P450scc*	*DISP1*	*OTOA, CLN3*	*VRK2*	*GABA BR2, TGFBR1*

+: leve; ++: moderado; +++: grave; FM: fallo de medro; FP: fisuras palpebrales; FP: fisura palatina; LL±FP: labio leporino con o sin fisura palatina; CC: cardiopatía congénita.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

pravalvular o estenosis pulmonar. También se han descrito defectos del tabique interauricular o interventricular, coartación de aorta abdominal, hipoplasia aórtica y estenosis de otros vasos, como las arterias renales. La hipertensión arterial es muy frecuente, sobre todo en la edad adulta.

Desde el punto de vista endocrino-metabólico, existe un retraso de crecimiento que es de origen prenatal. La hipercalcemia, que hace años se consideraba criterio diagnóstico del SWB, se ha visto que se produce en un porcentaje pequeño de casos y de forma transitoria durante la infancia.

A nivel musculoesquelético, es frecuente la laxitud articular, aunque se han descrito casos con contracturas. Suele haber alteraciones en la columna (cifosis, escoliosis, etc.) y un 5-15% de los pacientes presentan sinostosis radiocubital.

En los primeros meses de la vida suelen aparecer dificultades para la alimentación y son frecuentes los cólicos del lactante y el reflujo gastroesofágico.

Desde el punto de vista genitourinario, puede haber problemas vesicales (incontinencia), estenosis de la arteria renal, nefrocalcinosis, hipertensión arterial renovascular, etc.



Figura 20-56. Síndrome de Williams-Beuren.

A nivel ocular suele haber estrabismo, miopía, hipermetropía, etc. Es muy característico el patrón estrellado del iris que presentan estos enfermos.

Los pacientes con SWB suelen tener una piel fina en la que se observa un envejecimiento prematuro, lo mismo que ocurre con el cabello, que muestra una canicie precoz. Es frecuente la hipoplasia ungueal. El 50% de los casos presentan hernias inguinales o umbilicales.

La lesión molecular asociada al SWB se conoce desde hace unos años. Se trata de una deleción hemicigota en la región cromosómica 7q 11.23, que incluye el gen de la elastina. Aproximadamente el 95% de los individuos que reúnen los criterios clínicos del SWB presentan esta deleción. La lesión se denomina submicroscópica porque habitualmente no es diagnosticable por citogenética. Sin embargo, si realizamos el estudio cromosómico en prometafase con los cromosomas más alargados, se puede detectar una reducción en el tamaño de la sub-banda 7q 11.23. Se desconoce el número de genes que existe en este intervalo, pero se estima que hay entre unos 20 y 40. Sólo un 5% de los pacientes con SWB bien definido clínicamente no presentan la deleción característica. Es posible que en estos últimos exista una deleción todavía más pequeña o una mutación puntual en algunos de los genes de la región 7q 11.23. Existe una correlación fenotipo-genotipo, de tal manera que el fenotipo en relación con la deleción está causado por los efectos aditivos de varios genes contiguos, mientras que la deleción o mutación de uno solo de estos genes, podría no ser detectable fenotípicamente. La investigación actual se dirige a conocer cuáles son los genes afectados por la deleción, determinar su función y establecer si están implicados o no en la produción de algunos de los aspectos del SWB.

En cuanto al diagnóstico, no existen unos criterios clínicos mínimos para poder definir con exactitud el SWB. Pérez Jurado *et al.* publicaron unos criterios para el diagnóstico de este cuadro que se recogen en la **tabla 20-26**. Para los niños menores de 24 meses, son necesarios tres criterios mayores o dos mayores y dos menores. Para los niños mayores de 2 años, se necesitan cuatro criterios clínicos mayores o tres mayores y dos menores.

Hoy en día, dado que conocemos la lesión molecular responsable del SWB, en más de un 95% de los casos es posible confirmar el diagnóstico por métodos moleculares, siendo el más utilizado el FISH (hibridación fluorescente *in situ*), pero tam-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-26. Criterios para el diagnóstico clínico del síndrome de Williams-Beuren

Criterios mayores

1. Características faciales típicas: presencia de 4 o más de los siguientes: bolas periorbitarias, hipoplasia malar, estrechamiento bitemporal, boca amplia, labios prominentes, maloclusión dentaria, nariz corta con punta bulbosa, patrón estrellado del iris
2. Sistema cardiovascular: presencia de 1 o más de las siguientes alteraciones:estenosis aórtica supravalvular, estenosis pulmonar, estenosis de algún otro vaso arterial
3. Retraso mental: CI igual o menor de 80 con un patrón característico que incluye una pobre integración visual
4. Perfil de personalidad: presencia de 2 o más de las siguientes alteraciones: lenguaje hiperverbal, personalidad extrovertida muy sociable, hiperactividad y ansiedad excesiva
5. Hipercalcemia: calcio elevado en suero o del cociente calcio/creatinina en orina en algún momento

Criterios menores

1. Hipertensión arterial
2. Uno o más defectos del tejido conectivo
3. Voz ronca
4. Hiperacusia
5. Nefrocalcinosis
6. Presencia de 3 o más de los siguientes rasgos faciales: epicanto, estrabismo, orificios nasales antevertidos, sinofridia, disminución del pliegue de cupido en el labio superior y cualquier rasgo facial más arriba siempre que no satisfaga el total para ser un criterio mayor
7. Hábito tronco alargado con brazos cortos, hombros caídos y cuello alargado
8. Historia de 2 o más de los siguientes: dificultades alimentarias o irritabilidad de lactante, reflujo gastroesofágico, estreñimiento

bién se utilizan las técnicas de *Southern blot* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El riesgo de que vuelva a darse un segundo caso de SWB en una familia donde ha habido un caso índice es escaso. Por ello, los padres no afectados que tienen un hijo con SWB, así como sus hijos normales, no tienen un mayor riesgo de tener descendientes con este síndrome. Sin embargo, los individuos con SWB pueden transmitir la lesión molecular con un patrón de herencia autosómico dominante y, por tanto, cada descendiente tendrá un 50% de probabilidades de heredar la lesión molecular y por ello la enfermedad.

El seguimiento y control de los pacientes con SWB es multidisciplinario, coordinado por el especialista en genética clínica, quien proporcionará el oportuno consejo genético a la familia. En el momento del diagnóstico, además de un examen clínico exhaustivo, se realizará una valoración cardiológica con inclusión de ecocardiograma y toma de tensión arterial en las cuatro extremidades, ecografía renal, valoración de la función renal, y determinación de los niveles de calcio en sangre y de la relación calcio/creatinina en orina. En el tratamiento de estos pacientes, desde el punto de vista médico, hay que eliminar la vitamina D y los suplementos de calcio de la dieta si existe hipercalcemia. El resto del tratamiento consiste en la terapia sintomática de los problemas de comportamiento, terapia de apoyo, tratamiento quirúrgico de la cardiopatía si existe, etc.

Síndrome de Langer-Giedion

El síndrome de Langer-Giedion, también llamado síndrome tricorrinofalángico tipo 2, se caracteriza por rasgos faciales dismórficos (pabellones auriculares grandes y protruyentes, nariz bulbosa y labio superior alargado), pelo ralo, escaso y pobre (más en áreas temporoparietales), escápula alada, exóstosis cartilaginosas múltiples, piel redundante y retraso mental (**Figura 20-57**). Este síndrome combina los hallazgos clínicos del síndrome tricorrinofalángico tipo 1 (debido a mutación del gen *TRPS1*) y los del síndrome de exóstosis múltiple (debido a mutaciones del gen *EXT1*).

Se debe a una microdeleción de la región 824.11-q24.13. En esta región se localizan los genes *TRPS1* y *EXT1*.

Se ha descrito un modo de herencia autosómico dominante en algunas familias.

Síndrome de Beckwith- Wiedemann

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) se caracteriza por exonfalocele, macroglosia y gigantismo (**Figura 20-58**). Las iniciales de estas tres características fueron las que dieron origen al nombre de síndrome de EMG, como se llamó en un principio. La mayoría de los casos son esporádicos.

El SBW se debe a una alteración en la región cromosómica 11p15.5. Una microduplicación de esta región cromosómica parece que es la responsable de esta enfermedad. En la patogénesis del SBW se han descrito diferentes modos de herencia

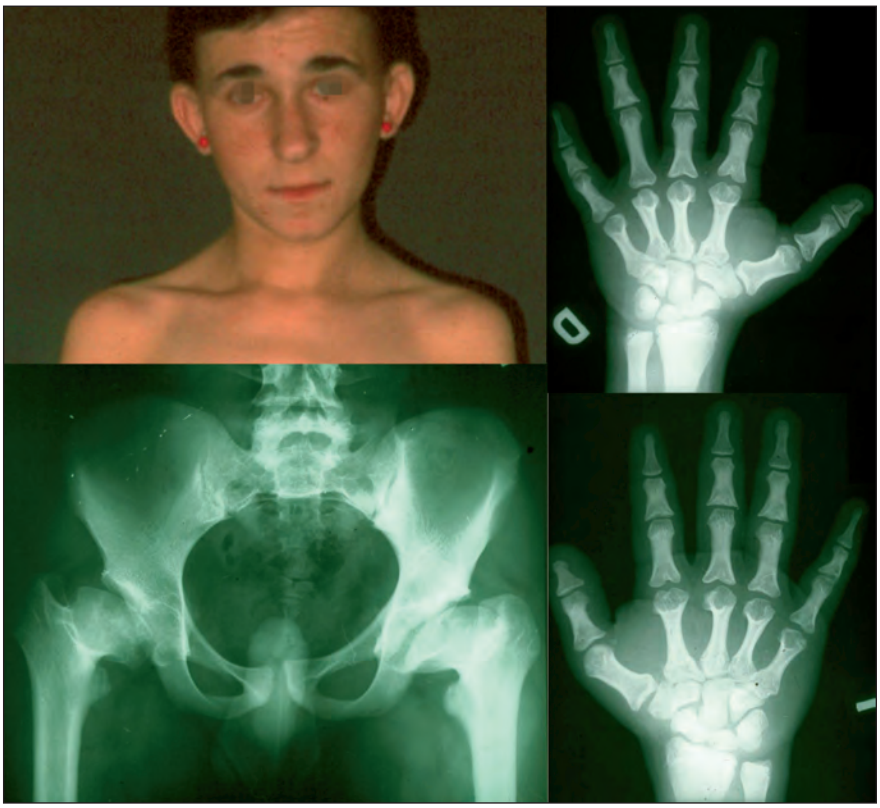


Figura 20-57. Síndrome tricorrinofalángico tipo 2. Facies y alteraciones radiológicas. Características.

y diferentes alteraciones, entre las que podemos señalar: traslocación o inversión cromosómica (1-2% de los casos), duplicación de 11p15 de origen paterno (1-2%), disomía uniparental paterna de 11p15 (10-15%), mutación del gen *CDKN1C* del centro de *imprinting* 2 (IC2) (5-10%), hipometilación materna del IC2 (50-60%), e hipermetilación materna del gen *H19* del IC1 (5-10%).

Desde el punto de vista clínico, la macroglosia, junto con el onfalocele y otras anomalías umbilicales, permite diagnosticar a estos pacientes en el momento del nacimiento. Muchos de estos enfermos presentan hipoglucemia en los primeros días de vida, por lo que debemos anticiparnos a esta complicación para prevenir secuelas neurológicas. Otros hallazgos frecuentes son visceromegalia, citomegalia adrenocortical y displasia de la médula renal (**Figura 20-59**).

A nivel craneofacial, se caracteriza por la presencia de macroglosia (**Figura 20-60**), *nevus flammeus*, surcos en el lóbulo de la oreja, fositas posteriores en el hélix de las orejas y en ocasiones ciertos rasgos dismórficos (occipucio y frente prominentes, cara redonda con mejillas marcadas, epicanto, hipertelorismo, raíz nasal deprimida y ancha, y micrognatia). La macroglosia, habitualmente regresa con la edad en relación con el tamaño de la cavidad bucal, aunque en muchas ocasiones es responsable de deformidades de la mandíbula que precisan corrección quirúrgica. En algunos enfermos la macroglosia origina problemas con la alimentación o respiración (hipoventilación alveolar crónica), lo que hace necesarias glosectomías parciales. La inteligencia de los pacientes con SBW suele ser normal.

La hemihipertrofia, parcial o total, se encuentra en un 12,5% de los pacientes con SBW.

Las personas con SBW tienen un riesgo global de padecer tumores del 7%, sobre todo carcinoma adrenal, nefroblastoma, hepatoblastoma y rabdomiosarcoma (**Figura 20-61**). Este riesgo llega hasta un 30% en aquellos pacientes que presentan hemihipertrofia.

Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW) se caracteriza por una disminución de la actividad fetal, obesidad, hipotonía muscular, retraso mental, talla baja, hipogonadismo hipogonadotrópico, y manos y pies pequeños. Se debe a una deleción o disrupción de uno o varios genes (el gen *SNRPN*, el

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

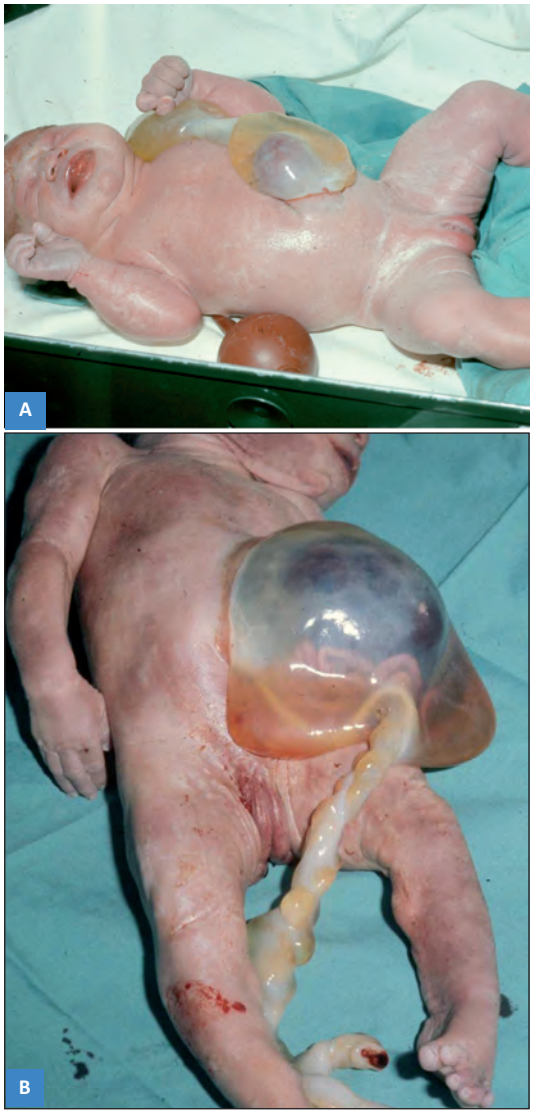


Figura 20-58. S. Beckwith-Wiedemann. A) en recién nacido vivo. B) en mortinato.

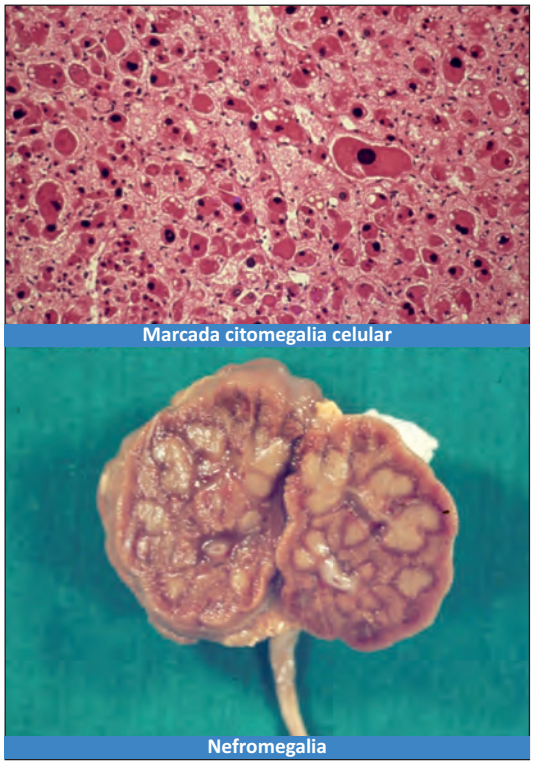


Figura 20-59. Síndrome Beckwith-Wiedemann.



Figura 20-60. Macroglosia en dos pacientes afectos de síndrome de Beckwith-Wiedemann.

gen *Necdin* y otros genes de la región 15q11-13 del cromosoma 15 paterno).

En el período perinatal, los pacientes son profundamente hipotónicos, lo que a menudo da lugar a asfixia neonatal. Además, existe un ligero retraso de crecimiento prenatal, con una media de peso al nacer de 2.800 g. Suele haber hiporreflexia, y dificultades en la alimentación debido a una disminución de los reflejos de succión y deglución. Por ello, en muchos casos se hace necesario alimentar a estos pacientes mediante sonda nasogástrica o gastrostomía. La criptorquidia y el

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

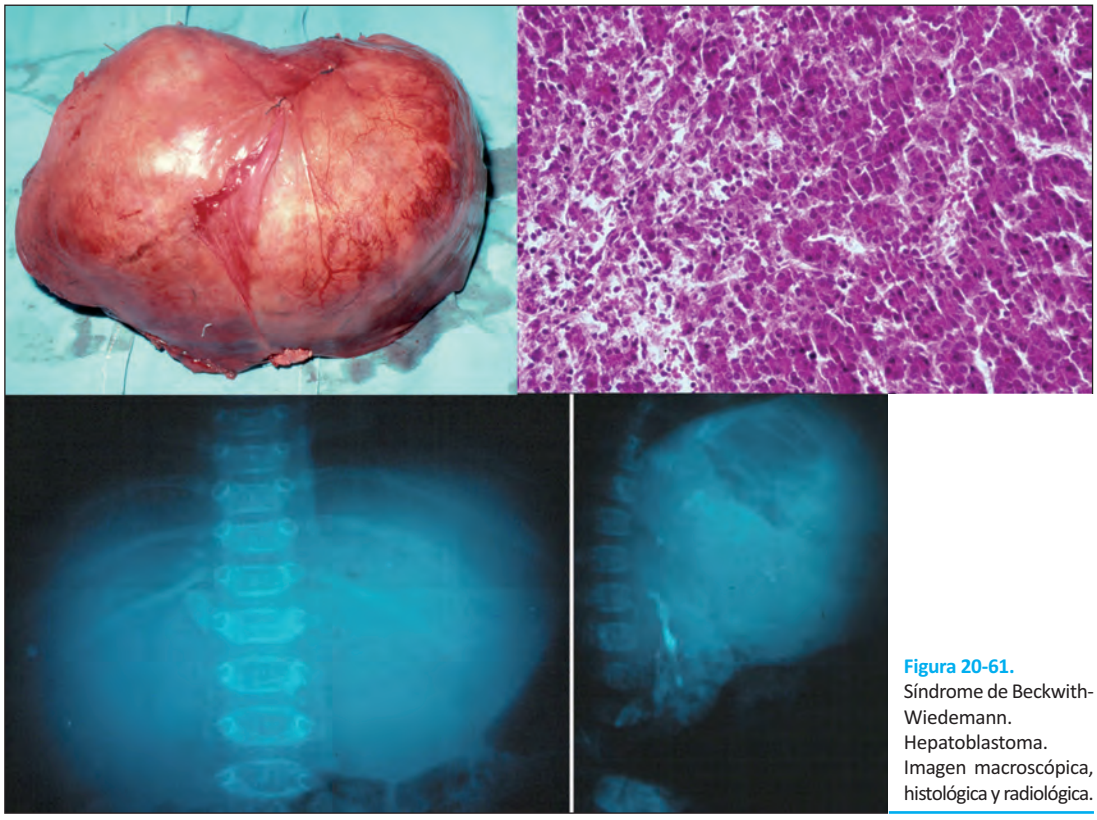


Figura 20-61. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Hepatoblastoma. Imagen macroscópica, histológica y radiológica.

pene pequeño en varones y la hipoplasia de labios mayores en mujeres son también frecuentes en este período.

Durante la infancia los problemas de alimentación suelen mejorar, de tal manera que hacia los 12-18 meses de edad aparece una hiperfagia incontrolable, que va a ser la responsable de la obesidad y de muchos de los problemas que presentan estos pacientes. A esta edad empieza a disminuir el crecimiento. Las manos y los pies comienzan a ser llamativamente pequeños (acromicria), lo que contrasta con el afilamiento de los dedos. La cara se caracteriza por un estrechamiento del diámetro bifrontal, ojos en forma de almendra, estrabismo, mejillas prominentes, y mímica reducida debido a la hipotonía. La obesidad es llamativa ya en la infancia temprana (**Figura 20-62**). Desde los 6 años de edad aproximadamente estos pacientes presentan lesiones de rascado por prurito, y la mayoría muestran estrías abdominales. El 75 % de los pacientes presentan una hipopigmentación con relación al color de la piel que tienen los demás miembros de su familia. Parece que sólo presentan esta hipopigmentación los pacientes con SPW debido a la microdeleción de origen paterno, pero no aque-



Figura 20-62. Síndrome de Prader-Willi. Obesidad.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

llos cuya enfermedad se debe a la disomía uniparental materna.

En la adolescencia y en la edad adulta, destaca la talla baja que presentan estos individuos. Debido a la gran ingesta calórica, se produce una alteración del metabolismo de los carbohidratos (diabetes alimentaria) al comienzo del período puberal. Los rasgos puberales están hipodesarrollados en ambos sexos. Frecuentemente los adolescentes y los adultos jóvenes necesitan digitalización, debido a la insuficiencia cardíaca, que mejora en los casos en los que podemos disminuir el sobrepeso que presentan. En muchas ocasiones estos pacientes no soportan la reducción de la ingesta, lo que provoca problemas psicológicos muy importantes, a veces insoportables. Generalmente no sobreviven más allá de 25-30 años, siendo la causa de la muerte la misma diabetes o la insuficiencia cardíaca.

Estos pacientes requieren un seguimiento para detectar la aparición de los distintos trastornos que caracterizan el síndrome y poder llevar a cabo las acciones terapéuticas correspondientes (**Tabla 20-27**).

Desde el punto de vista genético, podemos decir que son cuatro los mecanismos de producción del SPW: 1) el más frecuente (70-80% de los casos) se debe a una microdeleción (generalmente deleción intersticial) de un segmento crítico de la re-

Tabla 20-27. Seguimiento de los pacientes con síndrome de Prader-Willi

Problema	*Screening*	Acciones recomendadas
1) Primer año de vida		
Hipotonía	Examen neurológico	Terapia física
Problemas de alimentación	Historia	Sonda NG/gastronomía
Fallo de medro	Seguir peso/talla	Ingesta adecuada, educación de los padres
Criptorquidia	Exploración	Terapia médica/cirugía
Hipoplasia genital	Exploración	¿Tratamiento del micropene?
Retraso motor	Valorar desarrollo	Intervención precoz
2) Infancia temprana		
Retraso en el aprendizaje	Valorar lenguaje	Terapia del lenguaje
Estrabismo	Exploración	Consulta oftalmológica
Hiperfagia/obesidad	Valorar peso/talla	Consulta nutricionista
3) Párvulo/escolar		
Alteración de aprendizaje	Valorar educación	Programa educacional
Déficit del habla	Valoración del habla	Logopedia
Trastornos del comportamiento	Historia, valoración	Terapia intervencionista
Hiperfagia/obesidad	Monitorizar peso	Consulta nutricionista, dieta baja en calorías, ejercicio Supervisión
Lesiones de rascado	Historia, exploración	Uñas cortas y limpias
Miopía	Exploración	Consulta oftalmológica
4) Adoslescencia y adulto		
Escoliosis	Exploración, Rx	Consulta ortopedia
Patología bucal	Exploración	Limpieza, ¿pilocarpina?
Diabetes mellitus	Valoración	Consulta endocrino, perder peso
Trastornos emocionales	Evaluación psicológica	Psicoterapia, medicación
Pubertad anormal	Exploración, LH, FSH	Consulta ginecológica Tratamiento hormonal
Oligo/amenorrea	Historia	Consulta ginecológica, tratamiento hormonal
Talla baja	Determinación GH	Tratamiento con GH
Osteoporosis	Densitometría ósea	Suplementos de calcio, Ejercicio, tratamiento hormonal
Tras. Comportamiento	Historia, Valoración	Terapia intervencionista
Hiperfagia/obesidad	Monitorizar peso	Consulta a nutrición, dieta baja en Calorías, ejercicio. Supervisión

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

gión 15q11-13 del cromosoma 15 paterno; 2) se observa en el 20-25% de los casos, y se debe a una disomía uniparental materna de esa misma región del cromosoma 15 (con lo que falta la paterna); 3) supone el 2-5% aproximadamente de los casos de SPW y presenta una mutación de *imprinting*, y 4) cerca del 1% de los casos se deben a translocaciones no equilibradas.

Síndrome de Angelman.

El síndrome de Angelman se caracteriza por una facies peculiar, con una mandíbula grande y una boca abierta que permite ver la lengua, alteraciones del sistema nervioso (ataxia, hipotonía, etc.), anomalías en los dientes y en los ojos, alteraciones de la cabeza y de la piel, un tipo de herencia especial y un bajo riesgo de recurrencia.

El diagnóstico y la sospecha son fundamentalmente clínicos, pero en ocasiones es muy difícil, sobre todo en menores de 2 años. Por ello, hay que mantener la sospecha diagnóstica en pacientes con retraso mental, microcefalia posnatal, convulsiones o movimientos sospechosos e hipopigmentación. No debemos olvidar que la posición de la lengua, la microcefalia y la braquicefalia aparecen más tarde (**Tabla 20-28**).

El diagnóstico es también difícil en adultos, ya que los episodios de risa son escasos, pero permanece la actitud de individuo feliz; por eso a este cuadro también se le conoce con el nombre de «síndrome de la muñeca feliz» (**Figura 20-63**). El EEG mejora con la edad y a veces es incluso normal. En general, podemos decir que la esperanza de vida es buena y que los pacientes pueden mantener una salud aceptable. En el caso de los adultos, debe recomendarse que no estén postrados y que realicen movimientos frecuentes, por la tendencia que presentan a sufrir escoliosis. El Comité Científico y de Investigación de la Fundación del síndrome de Angelman de EE.UU. publicó en 1995 los criterios diagnósticos de esta enfermedad, que se recogen en la **tabla 20-29**.

La genética del síndrome de Angelman no sigue los mecanismos de herencia tradicional. En este cuadro, en el 75% de los casos se produce una microdeleción de origen materno; en el 2% una disomía uniparental de origen paterno, y una mutación de *imprinting* en el 2-3% de los casos restantes. Sabemos además que en el 10% de los casos de síndrome de Angelman, en los que no se encuentra ninguna de las alteraciones previamente enumeradas, existe una mutación del gen *UBE3A*. En la actualidad, todavía hay un número de pacientes que clínicamente están afectos de síndrome de Angelman, pero en los que no encontramos ninguno de los cuatro mecanismos genéticos mencionados anteriormente. Los casos de síndrome de Angelman y de síndrome de Prader Willi debi-

Tabla 20-28. Síndrome de Angelman. Características

Facies peculiar: mandíbula grande, boca abierta, lengua visible, macrostomía.
Cabeza: microbraquicefalia posnatal, occipucio plano.
Sistema nervioso: MR, retraso motor, aleteo de los brazos con codos flexionados, ataxia, hipotonía, convulsiones, hiperreflexia, hiperactividad, ausencia del lenguaje y paroxismos de risa.
Dientes: anchos y separados.
Ojos: pigmentación anormal de la coroides.
Piel: hipopigmentación.
Exámenes Complementarios: EEG anormal, atrofia cortical ligera en TC o RM.
Miscelánea: bajo RR.
Herencia: deleción de 15q11-q13 materna *de novo*, UPD, AD en algunas familias modificado por *imprinting*.



Figura 20-63. Síndrome de Angelman (síndrome de la muñeca feliz).

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-29. Características clínicas del síndrome de Angelman, agrupadas por frecuencia relativa de ocurrencia

A. CONSISTENTES (100%)
- Retraso de desarrollo, funcionalmente grave.
- Afectación del habla: uso de mínimas o ninguna palabra. Adquisiciones receptivas y no comunicativas mayores que las verbales.
- Trastorno del movimiento o de equilibrio, usualmente ataxia o movimientos tremulosos de los miembros.
- Comportamiento especial: una combinación de carcajada/risa. Aparente conducta feliz: personalidad fácilmente excitable, a menudo con movimiento de aleteo de las manos; comportamiento hiperactivo: actitud de déficit de atención.

B. FRECUENTES (más del 80%)
- Retraso desproporcionado de crecimiento del PC, dando lugar a microcefalia (absoluta o relativa) a la edad de 2 años.
- Convulsiones, de comienzo generalmente antes de los 3 años de edad.
- EEG anormal: patrón característico con gran amplitud de onda punta-baja (usualmente 2-3/s), facilitado por el cierre de los ojos.

C. ASOCIADAS (20-80%)
- Occipucio plano, surco occipital.
- Prognatismo, boca amplia, babeo frecuente, lengua protuyente, movimientos de la lengua, trastornos de chupeteo o para tragar; problemas de alimentación en la infancia, masticación excesiva/hablar con voz hueca.
- Estrabismo.
- Reflejos tendinosos profundos hiperactivos de miembros inferiores: posición elevada y flexionada de los brazos, sobre todo en la deambulación.
- Sensibilidad incrementada al calor, trastornos del sueño y atracción/fascinación por el agua.

dos a mutación de *imprinting* se producirían por una metilación anormal, que daría lugar a un marcado diferente de los genes que se realizaría durante la gametogénesis parental.

La microdeleción 15q11-13 que se produce en estos pacientes suele ser *de novo*, pero en algunas ocasiones se ha encontrado que uno de los progenitores (padre o madre) tienen una anomalía estructural (traslocación o inversión) equilibrada que puede dar lugar a hijos con esa microdeleción.

Actualmente, se sabe que el efecto de la microdeleción y de la disomía uniparental es la pérdida del gen o genes funcionales paternos para el síndrome de Prader-Willi y maternos para el síndrome de Angelman. Las diferencias en la metilación del ADN entre dos alelos parentales producen una diferenciación suficiente para el marcado parental de los alelos en la línea germinal.

En la actualidad no conocemos con exactitud el gen del síndrome de Angelman, ni el del síndrome de Prader-Willi. Se sabe que son genes contiguos, con una región que se superpone en ambos síndromes. Probablemente, existen genes a distancia o próximos que controlan el *imprinting* de los genes de estos síndromes.

El diagnóstico del síndrome de Angelman es fundamentalmente clínico. En la actualidad disponemos de una serie de tests en el laboratorio de genética que nos permiten el diagnóstico de estos pacientes. Entre ellos tenemos: 1) el estudio cromosómico de alta resolución, que nos demuestra la microdeleción 15q11-13. Debido a la posibilidad de falsos positivos y negativos, este test no debe utilizarse aislado para el diagnóstico, que debe confirmarse por otros estudios que veremos a continuación; 2) la hibridación *in situ* anormal (FISH), que indica una deleción de la región 15q11-13; 3) los polimorfismos de ADN, que nos demostrarían la ausencia de los alelos maternos en los *loci* 15q11-13, lo que da lugar a deleción materna o a disomía uniparental paterna; 4) el patrón de metilación característico. Con estos análisis, podemos confirmar el diagnóstico clínico de síndrome de Angelman en el 80% de los casos. Si todos estos estudios son negativos, deben buscarse la microdeleción del gen *UBE3A* (por FISH) y mutaciones del gen *UBE3A* por secuenciación del mismo. Como ya hemos dicho anteriormente, en el 10-20% de los casos que clínicamente son evidentes, los estudios genéticos son negativos. A pesar de ello, debe mantenerse el diagnóstico de s. de Angelman.

Síndrome de Rubinstein-Taybi

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) es un síndrome clásico que se caracteriza por un fenotipo bien definido (facies característica, y pulgares y primeros dedos de los pies anchos), retraso de crecimiento y retraso mental.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana



Figura 20-64. Síndrome de Rubinstein-Taybi. Facies característica. Ensanchamiento del pulgar y del primer dedo de los pies.

Hasta hace pocos años, la etiología del SRT era desconocida. Desde el año 1994 se asignó el gen del SRT a la microdeleción 16p13.3. En diversos trabajos publicados se encontró que la microdeleción la presentan entre el 11 y el 25% de estos pacientes. En esta región se encuentra el gen para la proteína transportadora CREB, una proteína nuclear que participa como un coactivador en la expresión del gen regulador del AMP cíclico. En la actualidad se sabe que el SRT es heterogéneo, y se han descrito pacientes con afectación moderada que presentan una mutación homocigota del gen *EP300*.

Generalmente, el SRT es esporádico, pero se han descrito casos familiares que tienen una herencia autosómica dominante, recesiva o una herencia multifactorial.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los pacientes presentan un retraso de crecimiento prenatal y posnatal. Suele haber tendencia a la obesidad. En lo que se refiere al comportamiento y al sistema nervioso central (SNC), es frecuente un retraso mental de grado variable, generalmente moderado. Lo más evidente es un retraso del lenguaje, sobre todo del lenguaje expresivo. En el SNC se han descrito diversos defectos, como agenesia del cuerpo calloso, microcefalia, fisuras corticales rolándicas, etc. A nivel craneofacial, destaca la presencia de microcefalia, frente prominente, epicanto, estrabismo, raíz nasal ancha, nariz picuda con septo nasal que se extiende por debajo de las alas nasales, paladar elevado y ligera micrognatia. En cuanto a las manos y los pies, como ya hemos señalado, los pulgares y los primeros dedos de los pies son anchos. En la mayoría de los casos, las falanges distales de los dedos son también anchas (**Figura 20-64**).

Entre las anomalías asociadas que pueden presentar estos pacientes, están las siguientes: cardiopatías congénitas (35%), sobre todo persistencia del ductus arterioso, CIV, CIA, coartación de aorta y estenosis pulmonar; anomalías oculares (80%), sobre todo cataratas, glaucoma, colobomas, obstrucción lacrimal, ptosis palpebral, etc., y anomalías del tracto genitourinario. Como aspecto de interés, no debe olvidarse que se han descrito complicaciones en la anestesia en algunos pacientes afectos de SRT (taquicardia supraventricular y contracciones ventriculares prematuras multifocales tras el uso de succinilcolina, y colapso de las paredes laríngeas durante la anestesia). Parece que hay una mayor incidencia de tumores, sobre todo derivados de la cresta neural, en estos enfermos, respecto a la población general.

Síndrome de Smith-Magenis

Este síndrome se debe a una microdeleción de la región 17p11.2 (**Figura 20-65**), donde se encuentra el gen *RAI1,* que es el responsable de esta entidad.

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la presencia de rasgos dismórficos craneofaciales (braquicefalia, hipoplasia medio facial, prognatismo), voz ronca, retraso del lenguaje con o sin sordera, retraso de crecimiento y psicomotor, y trastornos del comportamiento. Se han descrito algunos pacientes que presentan anomalías asociadas, como defectos cardíacos, esqueléticos y genitourinarios, y fisura palatina. A veces presentan una neuropatía periférica asociada.

Síndrome de Miller-Dieker

El síndrome de Miller-Dieker (SMD) se caracteriza por lisencefalia, microcefalia, rasgos dismórficos y retraso de crecimiento. Los rasgos faciales característicos son los siguientes: frente prominente, depresión lateral bitemporal, raíz nasal deprimida, hipoplasia mediofacial, narinas antevertidas y labio superior prominente con borde fino. Pueden asociarse diversas anomalías, como cardiopatías congénitas (en los pacientes que tienen deleciones mayores), polidactilia postaxial y onfalocele. La causa se debe a la deleción de varios genes situados en el brazo corto del cromosoma 17. La deleción o mutación del gen *LIS1* da lugar a li-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

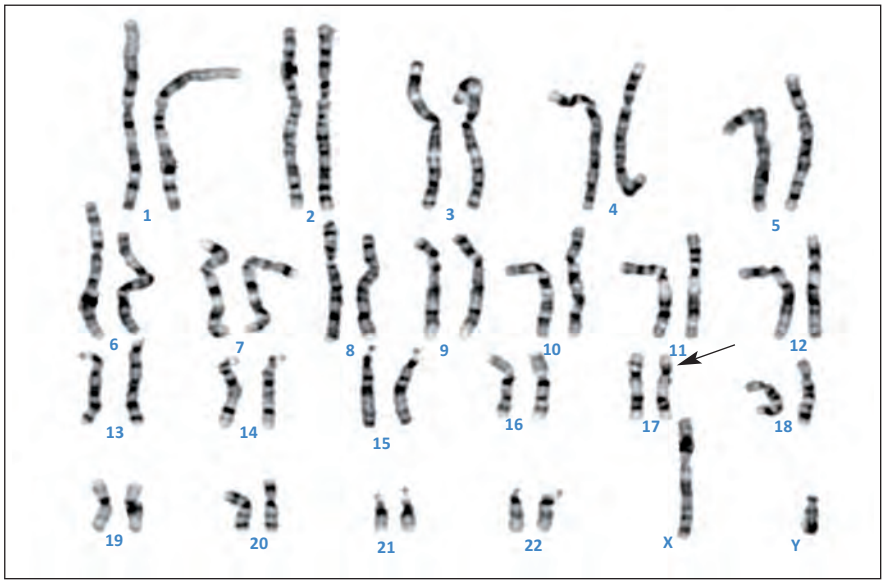


Figura 20-65. Síndrome de Smith Magenis. Cariotipo de alta resolución que muestra la microdeleción 17p11.2.

sencefalia (es responsable de la secuencia de lisencefalia aislada). Parece que la deleción de varios genes, además del *LIS1,* es la responsable del SMD.

Síndrome de Alagille

El síndrome de Alagille (SA1) es un trastorno de origen autosómico dominante que se distingue por una escasez de conductos biliares intrahepáticos y cinco características clínicas principales: colestasis, cardiopatía congénita (estenosis valvular pulmonar, estenosis arteriales periféricas), anomalías esqueléticas (anomalías vertebrales, sobre todo vértebras en mariposa y disminución de las distancias interpedunculares en la columna lumbar), anomalías oculares (embriotoxon posterior y cambios pigmentarios de la retina) y un fenotipo facial característico (frente amplia, ojos hundidos, nariz prominente con punta nasal bulbosa y mentón puntiagudo) (**Figura 20-66** y **Tabla 20-30**).

El SA1 se debe a mutaciones del gen *Jagged-1* (*JAG1*), que se localiza en la región cromosómica 20p12. Otra forma del síndrome de Alagille (SA2) se debe a mutaciones del gen *NOTCH2.*

Síndrome velocardiofacial/Secuencia de DiGeorge (s. de la deleción 22q11.2)

El síndrome de la deleción 22q11.2 se describió como un síndrome polimalformativo debido a una deleción hemicigota de 1,5 a 3 Mb que cursa con un fenotipo variable. La mayoría de los trastornos se deben a microdeleciones o mutaciones del gen *TBX1.*

En este síndrome se engloban una serie de trastornos, como el síndrome velocardiofacial (síndrome de Shprintzen), la secuencia de DiGeorge,

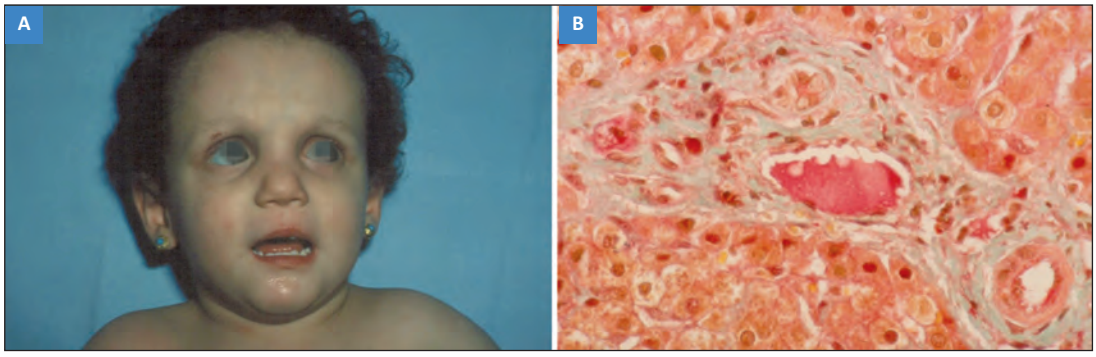


Figura 20-66. A: Síndrome de Alagille. Facies característica. B: Síndrome de Alagille. Biopsia hepática en la que se muestra colestasis por hipoplasia de vías biliares intrahepáticas.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

Tabla 20-30. Frecuencia de los criterios mayores y de las manifestaciones asociadas en 80 pacientes con síndrome de Alagille

Criterios y manifestaciones	Incidencias %
CRITERIOS MAYORES	
Escasez de conductos biliares interlobulares	91
Manifestaciones extrahepáticas	
• Facies características	95
• Defectos vertebrales (hemivértebras, vértebras en mariposa)	87
• Anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar periférica)	70
• Embriotoxon posterior	89
MANIFESTACIONES ASOCIADAS	
Anomalías renales	68
Retraso del crecimiento	50
Retraso mental	16
Anomalías óseas	< 10
Tono de voz alto	< 10

Tomada de Alagille D et al.

el síndrome de Kousseff, el síndrome de Facies inusual, defectos cardíacos conotruncales y defectos cardíacos conotruncales aislados. Estos síndromes tienen hallazgos clínicos diferentes, pero presentan un cierto solapamiento, y hay pacientes con fenotipos intermedios, como corresponde a los síndromes de genes contiguos.

El síndrome velocardiofacial es un síndrome polimalformativo caracterizado por la presencia de hendidura palatina, defectos cardíacos y fenotipo facial característico. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por: 1) rasgos dismórficos: a) faciales: nariz prominente y bulbosa con raíz nasal cuadrada y base alar estrecha, deficiencia relativa del malar, exceso vertical del maxilar, retrognatia, fisuras palpebrales estrechas y anomalías oculares menores (**Figura 20-67**); b) alteraciones orofaríngeas: hendidura del paladar (abierto, submucoso o submucoso oculto), insuficiencia velofaríngea, voz hipernasal; c) otras: manos y dedos afilados, cabello abundante, anomalías oculares; 2) cardiopatías congénitas (75% de los casos): CIV, tetralogía de Fallot, arco aórtico derecho o mínimas anomalías de los vasos; 3) alteraciones de aprendizaje: poca capacidad de abstracción, escaso desarrollo de los conceptos numéricos, déficits menores de coordinación, personalidad estereotípica con escasa interacción social y labilidad afectiva; y 4) otros: retraso de crecimiento (80%), hipocalcemia (60%), alteraciones psiquiátricas, como esquizofrenia y



Figura 20-67. Facies de paciente afecta de S. velocardiofacial.

otras psicosis, anomalías del SNC (fosa posterior pequeña, vermis hipoplásico, etc.), anomalías genitourinarias (35%): agenesia o displasia renal, riñón multiquístico, reflujo vesicoureteral, etc.

La microdeleción 22q11.2 se encuentra por FISH en el 85% de los casos.

El síndrome velocardiofacial suele ser esporádico, pero se han descrito casos familiares (10-15% de los casos) con un progenitor afecto.

La secuencia de DiGeorge se caracteriza por la presencia de hipocalcemia neonatal (tetania o convulsiones), hipoplasia de paratiroides, propensión a infecciones por déficit de células T (hipoplasia o aplasia de timo), anomalías cardíacas diversas del tracto de salida (tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, tronco arterioso, arco aórtico derecho, subclavia aberrante, CIV, etc.) y un fenotipo caracterizado por telecanto, filtro corto, boca pequeña, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja con pliegues anormales, talla baja y trastornos de aprendizaje.

Se debe a una microdeleción intersticial 22q11.2 (80-95% de los casos). La mayoría son esporádicos, pero se ha documentado una gran heterogeneidad etiológica.

Nuevos síndromes de microdeleción detectados por *microarrays*

En la **tabla 20-25** resumimos las características más importantes de los síndromes de microdeleción más frecuentes detectados por *microarrays*. Además de éstos, se han descrito y se están describiendo otros nuevos síndromes de microdeleción.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

BIBLIOGRAFÍA

Alagille D, Estrada A, Hadchouel M et al. Syndromic pancity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or hepatic dysplasia). J. Pediatr 1987; 110: 195-200.

Aviña Ja, Hernández Da Síndrome de Wolf Hirschhorn: microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4. Rev. Child Pediatr. 2008; 79 (1) 50-53.

Ballesta F., Cruz M. Cromosomopatías. En «Tratado de Pediatría». M. Cruz Ed. Espaxs. Barcelona 1993.

Baraister M., Winter R. A colour atlas of clinical genetics Ed. Wolfe Medical Publications Ltd. London 1983.

Barnes Am, Carey Jc. Care of the Infant and Child with Trisomia 18 and trisomia 13. 1996. Omaha, NE SOFT Distribution Center, Meyer Institute.

Bartholdi D, Roelfsema Jh, Papadia F et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. J Med Genet 2007,44:327-333.

Bataglia A, Galasso C, Cederholmp et al. Natural History of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. Pediatrics 1999; 103:831-836.

Baty Bj, Blackburn Bl, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13. I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risks. Am J Med Genet, 1994; 49:175-188.

Baty Bj, Jorde Lb, Blackburn et al. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13. II. Psychomotor development. Am J Med Genet, 1994; 49: 189-194.

Benito E. Serrano A, Moreno F. et al. Cromosoma 18 en anillo 46,XY,r 18 An. Esp. Pediatr., 1987; 26:121-123.

Bliek J, Maas Sm, Ruijte Jm et al. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: ocurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. Hum Molec Gent 2001, 10:467-476.

Buckle Vj, Kearney L. New methods in cytogenetics. Curr Op Genet Develop 1994; 4:374-382.

Bueno M, Tamparillas M, Bueno G et al. Mecanismos etiopatogénicos de las anomalías cromosómicas. En «Avances en Pediatría». A. Delgado. II Congreso Mundial Vasco. San Sebastián. Ed. Idepsa. Madrid 1988.

Buyse Ml. Birth defects encyclopedia. Ed. Blacwell, Dover, USA. 1990. Pp 168-169.

Cardoso C, Leventer Rj, Ward Hl et al. Refinement of a 400-kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. Am J Hum Genet 2003, 72:918-930.

Carakushansky G, Mustacchi Z. Síndrome de Down. En: Doenças Genéticas em Pediatria. G. Carakushansky. Ed. Guanabara Koogan. Río de Janeiro 2001.

Caspersson T, Zech L, Lindstend J. Identificación de los cromosomas humanos por métodos de fluorescencia. Triángulo 1972; 11: 73-80.

Cassidy Sb, Allanson Je. Management of genetics syndromes. Ed. Wiley-Liss, New York 2001.

Chambon A, David M. Laurent C et al. La triploidïa chez l'enfant. Il Bilan des données concernant le genotype et la pathogenie. Pédiatrie 1975; 30: 371-389.

Clinton Llerena J. Anomalias dos cromossomos sexuais. En Doenças genéticas em Pediatría. G. Carakushansky. Ed. Guanabara Koogan. Río Janeiro 2001.

Connor Jm, Fergurson-Smith. Essential Medical Genetics. 2nd edition. Ed. Blackwell Scientific Publication Oxford 1992

Connor Jm, Fergurson-Smith. Essential Medical Genetics. Blackwell Scientific Publications; 4th edition Oxford. 1993; pp: 61-74 y 127-141.

Crespo M. Fernández- Toral J. Anomalías cromosómicas. Pediatría Básica. Ed. Sánchez Villares. Ed. Idepsa. Madrid. 1980.

De la Chapelle ASex chromosome abnormalities. En: «Principles and Practice of Medical Genetics». AH Emery et al. 2nd edition. Ed. Churchill Livingstone. Edinburgh 1991.

Dallapiccola B, Mingarelli R, Novelli G et al. Dalla citogenético tradizionale alla citogenético molecolare. En: «Attualità in Pediatria». Ospedale Bambino Gesu. Ed. Editeam Roma 1996.

David M, Chambon A, Laurent C et al. La triploïde chez l`enfant I. Etude du phénotype. Pédiatrie 1975; 30: 281-298.

Delatycki M, Gardner Rjm. Three cases of trisomy 13 mosaicism and review of the Literature. Clin Genet, 1997; 51: 403-307.

Delgado A, Pediatría Clínica. Volumen 1. Ed. Idepsa. Madrid. 1987.

Delgado A, Galán E. Síndrome de Down. En: «Pediatría Clínica». Vol. 5 Ed. UPV Bilbao 1998.

Delgado A, Galán E. Patología Cromosómica. En: «Grandes Síndromes en Pediatría». Vol. 8 Ed. UPV Bilbao 1998.

Delgado A, Galán E. Consejo Genético en la Práctica Médica. Monografías de la AEP nº 6. Madrid 2005.

Delgado A, Lozano Mª J, Ruffa G et al. La síndrome di Beckwith-Wiedemann. Min Ped 1975; 27:245-261.

Delgado A, Molina J, Coma MJ et al. Síndrome de Wiedemann-Beckwith. An Esp Pediatr 1977; 10: 101-105.

Delgado A, Bernaola E. Sáez De Buruaga J et al. Síndrome del grito del gato. A propósito de una observación. Bol S Vasco-Nav Ped 1975; 10: 75-84.

Delgado A, Egües J, Muñoz M et al. Trisomía 4p «de novo». A propósito de una observación. An Esp Pediatr 1981; 15:383-389.

Delgado A, Egües J, Muñoz M Triploidía 69,XXY. Revisión de la literatura y presentación de un caso. Rev Esp Pediatr 1982; 38: 63-74.

Delgado A, Egües J, Muñoz M et al. Trisomía 9p. A propósito de dos observaciones. An Esp Pediatr 1985; 22: 48-54.

Delgado A, Jara P. Patología hepática (I). Volumen 22. En: Grandes Síndromes en Pediatría.Ed. UPV. Bilbao 2003.

Driscoll Da, Budarf Ml, Emanuel Bs. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. Am J Med Genet 1992,50:924-933.

Duarte Rc, Borges Pvg, Novaes R et al. Wolf-Hirschhorn syndrome terminal deletion of the short arm of chromosome 4p. case report. Rev. Para Med. 2007; 21:53-57.

Dutrillaux B, Lejeune J Aspectos clínicos de las aberraciones cromosómicas. Triángulo 1972; 11: 81-90.

Edelman Ea, Grirarajan S, Finucane B et al. Gender, genotype and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a metaanalysis of 105 cases. Clin Genet 2007, 71:540.550.

Egozcue J, Antich J, Ballesta F et al. Genética Médica Ed. Espaxs Barcelona 1978.

Epstein CJ. The consequenes of chromosome imbalance: principles, mechanism and models. Cambridge. Cambridge University Press, 1986.

Epstein CJ. Down síndrome (Trisomy 21) En: «The metabolic basic of inherited disease». C.R. Scriver et al. 6th edition Ed. Mc Graw Hill. New York. 1989

Forabosco A, Dllapiccola B La trisomía 4p Prosp Pediat 1975; 18:239-252.

Galán Gómez E, Blesa Sánchez E, Cardesa García JJ. Utilización de la hibridación in situ (fish) en patología pediátrica. Ca-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

pítulo del libro: «Estudios en Pediatría. Homenaje al Profesor Sánchez Villares». Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico. Universidad de Valladolid. 1996; pp 129-136.
Galán Gómez E, Garrido Cañada MJ, Cardesa García JJ. «Síndrome de Rubinstein-Taybi. A propósito de un caso de diagnóstico neonatal. Revisión y comentarios». Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie IV, nº 3, 1998, pp 9-16.
Giraud F, Mattei Jf Pathologie chromosomique Arch Fr Pediatr 1985; 42: 159-162.
Gorlin Rj, Cohen Hm, Levin Ls. Trisomy 13 syndrome. En «Syndrome of the Head and Neck». 3rd edition. Ed. Oxford University Press. New York 1990.
De Grouchy J, Turleau C. Autosomal disorders. En: «Principles and Practice of Medical Genetics». AH Emery et al. 2nd edition. Ed. Churchil Lingstone. Edinburg 1991.
Grañeras A, Galindo C et al. Hallazgos ecográficos prenatales en la trisomía 13. Prog Diagn Prenat 2000, 12: 40-49
Heinz Hh. Cromosomas. Ed. Alhambra Madrid. 1975.
Hall Jg. Genomic Imprinting: Review and relevance to human diseases. Am J Hum Genet, 1990; 46:857-873.
Hienz Ha Cromosomas Ed. Alambra. Madrid 1975.
Hou J, Parrish J, Ludecje H-J et al. A 4-megabase YAC conting that spans the Langer-Giedion syndrome region on human chromosome 8q24.1: use in refining the location of the trichorhinophalangeal syndrome and multiple exostoses genes (TPRS1 and EXT1). Genomics 1995, 29:87-97.
Imaizumi K, Kuroki Y. Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation t(2;16)(p13.3;p13.3). Am. J Med Genet 1991,38:636-639.
Jones Kl. Recognizable pattems on human malformations. 6th ed. WB Saunders Co. Philadelphia 1997.
Jordey Lb, Carey Jc, White Rl Genética Médica.
Ed. Mosby. Barcelona. 1996.
Jordey Lb, Carey Jc, White Rl. Genética Médica. Ed Harcourt, 2ª ed. Barcelona 2000.
Lehman Cd, Nyberg Da, Winter Tc, et al. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. Radiology, 1995; 194: 217-222.
Lejeune J Journées Parisiennes de Pédiatrie Ed. Flammarion. Paris 1966.
Li L, Krantz I, Deng Y et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. Nature Genet 1997,16:243-251.
Lubs Ha X-linked mental retardation and the fragile X. En «Principles and Practice of Medical Genetics». AH Emery et al. 2nd edition. Ed. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1991.
Lubs Ha, Ing Ps Human cytogenetic nomenclature. En: «Principles and Practice of Medical Genetics». AH Emery et al. 2nd edition. Ed. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1991.
Martin A, Delicado A, Izquierdo M et al. Trisomía 9p. Dos nuevos casos. An Esp. Pediatr. 1981; 14:344-351.
Mellado C, Moreno R, Lopez F et al. Trisomía 8: reporte de cuatro casos. Rev. Chil. Pediatr. 1997; 58 (2) 93-98.
Moretti P, Ferrari M, Di Battista S et al. The 4p-syndrome. Case description and review. Min Ped 2001; 53: 23-28.
Niebuhr E En «The cri du chat syndrome: epidemiology, cytogenetics and clinical features». Hum Genet 1978; 44:227-275.
Nora JJ, Fraser Fc Medical Genetics. Principles and Practice 3rd edition. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1989.
Nussbaum Rl, Ledbetter Dh The fragile X syndrome. En: «The metabolic basic of inherited disease». CR Scriver etal. 6th edition. Ed. Mc Graw Hill. New York 1989.
Nyberg Da, Souter Vl. Sonographic markers on fetal trisomies. Second trimester. J Ultrasound Med 2001; 20: 655-674
Nyhan Wl, Sakati Nd, Trisomy 13. En «Diagnostic recognition on Genetic Disease». Ed. Lea and Febiger. Philadelphia 1987.
Palencia R Anomalías cromosómicas: trisomía 21 o síndrome de Down. Bol Pediatr 1988; 29: 125-133.
Patau K, Smith Dw, Therman E et al. Multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. Lancet 1960; 1: 790-793.
Paylor R, Glaser B, Mupo A et al. Tbx1 haploinsuficiency is linked to behabioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. Proc Nat Aced Sic 2006, 103:7729-7734.
Ramos Fuentes Fj Síndrome de Patau (Trisomía 13). En: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Volumen 1. AEP. 2000.
Rasore-Quartino A, Dagna Bricarelli F Síndrome de Down. En «Avances en Pediatría». A. Delgado. II Congreso Mundial Vasco. San Sebastián. Ed. Idepsa. Madrid 1988.
Rethore Mo, Larget-Piet L, Abonyi D et al. Sur quatre cas de trisomía pour le bras court du chromosome 9. Individualisation d´une nouvelle entité morbide. Ann Genet 1970; 13: 217-232.
Rethore Mo, Moehn H, Rott Hd et al. Analyse de la trisomía 9p par dénaturation menagée Human Genet 1973; 18:129-138
Rethore Mo, Ferrand J, Durillaux B et al. Trisomía 9p part (4:9) (q34:q21) mat. Ann Genet (París) 1974; 17:157-161.
Ricard Vm. Trisomy 8: an international study of 70 patients.
Birth defects 1977; 13:171-184.
Rimoin Drl, Connor Im, Pyeritz Re. Principles and Practice on Medical Genetics. 3rd. Ed. Churchill Livinstone. New York 1996, pp 235-253 y 925-1000.
Rogers JF, Clinical delineation oí proximal and distal partial 13q trisomy. Clin Genet, 1984, 25: 221-229.
Rubinstein Jh, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities. Am J Dis Child 1963, 105:588-608.
Salvador J. Martínez Frías Mª L. Edad materna y síndrome de Down en España Rev. Esp Pediatr 1982; 38: 205-214.
San Román M, Herranz Jl, Tejerina A et al. Trisomía 9p An Pediatr (Barc) 2004; 61:336-339.
Sschinzel AA. Microdeletion syndromes, balanced traslocations, and gene mapping. J Med Genet 1988, 24 :454-462.
Sschmickel Rd. Contiguous gene síndromes: A component of recognizable síndromes. J Pediatr 1986, 109: 231-241.
Shaffer Ls, Bejjani Ba, Torchia B et al. The identification of miccrodeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. Am J Med Genet Part C (Seminars in Medical Genetics) 2007: 145C:335-345.
Slavotinek Am. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. Hum Genet 2008, 124:1-17.
Smith Dw, Wilson Aa. The child with Down's syndrome (mongolism). Ed. WB Saunders Company. Philadelphia. 1973
Sprinted Rj, Goldberg Rb, Young D et al. The velo-cardiofacial syndrome: a clinical and genetic analysis. Pediatrics 1981, 67:167-172.
Sugayama Smm, Kim Cae Anomalías autossômicas. En: Doenças genéticas em Pediatría. G. Carakushansky et Guanabara Koogan. Río de Janeiro. 2001.
Summitt Rl Autosomal abnormalities. En «Comprehensive Pediatrics» RL Summitt. CV Mosby Company. St Louis 1990.
Tharapel Sa, Lewandowski Rc, Tharapel At et al. Phenotype-karyotype correlation in patients trisomic for va-

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana

rious segments of chromosome 13. J Med Genet, 1986, 23: 310-315.
Thompson Mw, McInnes Rr, Willard Hf. Genética en Medicina. 4ª edición. Ed. Masson, SA. Barcelona 1996.
Valentine Gh Trastornos cromosómicos. Ed. Salvat. Barcelona 1971.
Vargas De Los Monteros Mt, San Martín Diez Mv, González V et al. Trisomía 9 completa con inversión pericéntrica del cromosoma 9, Rev. Esp. Pediatr., 1990; 46:78-79.
Wiedemann Hr, Kunze J, Dibben H, An atlas on clinical syndromes. A visual aid to diagnosis. 2nd ed. Ed Wolfe. Stuttgart 1992.
Yunis Jj New chromosomal syndromes. New York Academic Press 1977.
Zitelli Bj, Davis Hw Atlas on Pediatric Physical Diagnosis. Ed. CV Mosby Company St Louis. 1987.

Asesoramiento Genético en la Práctica Médica ©2012. Editorial Médica Panamericana