



**Jacqueline Domínguez Arellano**

**Quím. Hugo Nájera Mijangos**

**Investigación de los síndromes (Cri-DU-Chat, síndrome de Williams, Síndrome de Prader Willie, Síndrome de Patau, Síndrome de Edwards, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter)**

**Genética humana**

PASIÓN POR EDUCAR

**3° Semestre**

Comitán de Domínguez Chiapas a 23 de junio de 2021

## Índice

CRI-DU-CHAT .....	4
Epidemiología.....	4
Características clínicas.....	4
Etiología.....	5
Métodos diagnósticos .....	5
Diagnóstico diferencial.....	5
Diagnóstico prenatal .....	5
Consejo genético .....	6
Tratamiento.....	6
Pronóstico .....	6
SÍNDROME DE WILLIAMS .....	7
Etiología.....	7
Epidemiología.....	8
Diagnóstico.....	8
Características clínicas.....	8
Tratamiento.....	12
SÍNDROME DE PRADER WILLIE.....	16
Definición .....	16
Epidemiología.....	16
Clínica .....	16
Etiología.....	17
Protocolo diagnóstico .....	17
Tratamiento.....	18
SÍNDROME DE PATAU .....	20
Etiología.....	20
Historia prenatal.....	20
Prevalencia .....	21
Clínica .....	21
Diagnóstico.....	23
Diagnóstico diferencial.....	23
Pronóstico .....	23
Tratamiento.....	24

SÍNDROME DE EDWARS .....	25
Etiología.....	25
Epidemiología.....	25
Clínica .....	25
Diagnóstico.....	27
Diagnóstico diferencial.....	27
Evolución .....	27
Tratamiento.....	28
Síndrome de Turner .....	29
Etiología.....	29
Fisiopatología .....	29
Prevalencia .....	30
Características clínicas.....	31
Diagnostico.....	32
Tratamiento.....	33
Síndrome de Klinefelter .....	35
Etiología.....	35
Prevalencia .....	36
Fisiopatología .....	36
Clínica .....	36
Diagnóstico.....	38
Tratamiento.....	38
Bibliografía .....	40

## CRI-DU-CHAT

En el año 1963 Lejeune y colaboradores describieron un síndrome cromosómico consistente en la deleción de gran parte del brazo corto del cromosoma 5 (5p-), siendo el tipo de llanto de los recién nacidos una de las características más llamativas para su diagnóstico precoz. Ese llanto se describe como similar al maullido de un gato, razón por la que se le denominó "síndrome de Cri du chat", aunque en la actualidad se considera más adecuada la denominación de síndrome de deleción 5p. Éste es considerado como uno de los síndromes de microdeleción más frecuentes, si no el más frecuente.

### Epidemiología

La prevalencia de la monosomía 5p al nacimiento varía entre 1/15.000 y 1/45.000, con una incidencia ligeramente más elevada en mujeres.

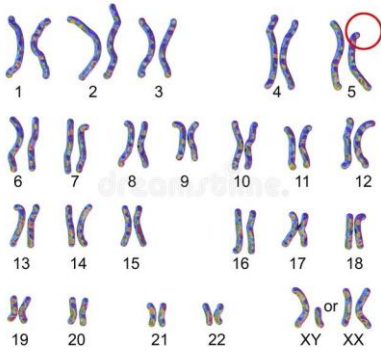
### Características clínicas

Por lo general, los neonatos exhiben bajo peso al nacer y microcefalia, así como crisis



cianóticas de asfixia y mala succión. El trastorno muestra una elevada variabilidad fenotípica que evoluciona con el tiempo. La dismorfia craneofacial incluye microcefalia, cara redondeada, puente nasal ancho, hipertelorismo, pliegues epicánticos, estrabismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, orejas de baja implantación, comisuras inclinadas hacia abajo, paladar ojival, microrretrognatia y maloclusión. Por lo general, el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual se hacen evidentes en el primer año de vida y se ha observado la ocurrencia de infecciones respiratorias e intestinales recurrentes durante la infancia.

También se ha descrito un retraso del crecimiento pre- y postnatal, con mayor afectación del peso que de la talla. Con la edad, se desarrollan las siguientes características: la hipotonía pasa a ser hipertoniía, la cara se vuelve alargada y estrecha y el arco supraorbitario se hace más prominente, hay maloclusión dental, las fisuras palpebrales se tornan horizontales y aparecen canas prematuras.



### Etiología

El trastorno se debe a una deleción parcial o total del brazo corto del cromosoma 5, incluyendo la región crítica ubicada entre 5p15.2 y 5p15.3. El tamaño de la deleción puede variar de 0,5 a 40 Mb. Las deleciones pueden ser terminales (más frecuentes), intersticiales o debidas a una translocación desequilibrada. En aproximadamente el 80% de los casos, se trata de una deleción de novo.

### Métodos diagnósticos

El diagnóstico se sospecha en base a las características clínicas, en particular al llanto típico. El análisis del cariotipo puede confirmar el diagnóstico. En casos dudosos, cuando existe un conflicto entre la sospecha clínica y un resultado de cariotipo aparentemente normal, se debe realizar un análisis FISH, PCR cuantitativa y/o CMA.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye los síndromes de Mowat-Wilson y Wolf-Hirschhorn, la monosomía 1p36, la microdeleción 17q21 y otras anomalías cromosómicas.

### Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal es posible mediante la observación ecográfica de anomalías estructurales. Algunos casos se presentan con anomalías cerebelosas. El muestreo de vellosidades coriónicas o la amniocentesis, con análisis de cariotipo, FISH o CMA pueden revelar la deleción de la región crítica en el cromosoma 5p. Sin embargo, en algunos casos, la ecografía puede ser normal. Las pruebas prenatales no invasivas (PPNI) están actualmente disponibles de forma comercial en algunos países y pueden usarse como método de detección para algunos síndromes de microdeleción, incluido el síndrome de Cri-du-chat. En familias con una translocación ya conocida que afecta a 5p, es posible realizar pruebas genéticas preimplantacionales de reordenamiento cromosómico estructural (PGT-SR).

### Consejo genético

El asesoramiento genético, incluyendo la comunicación del riesgo de recurrencia, la orientación familiar y la monitorización anticipada de complicaciones comunes, es posible en aquellos casos con diagnóstico de síndrome de Cri-du-chat. Los progenitores deberán hacerse la prueba para descartar una translocación equilibrada. El riesgo de recurrencia para una deleción de novo es insignificante.

### Tratamiento

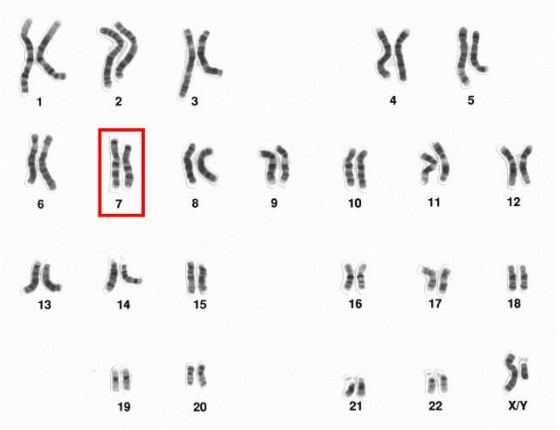
No existe un tratamiento específico; sin embargo, la rehabilitación, iniciada de manera temprana, ha demostrado ser beneficiosa ya que parece mejorar el pronóstico y la adaptación social. Durante el período neonatal, se debe comenzar la fisioterapia en la primera semana de vida para ayudar con cualquier dificultad para tragar y succionar. La fisioterapia, psicomotricidad y logopedia están indicadas para el retraso psicomotor y del habla. Con frecuencia, los pacientes presentan sordera neurosensorial; por lo tanto, deberán realizarse exámenes audiométricos de forma rutinaria. Las malformaciones, incluyendo las cardiopatías congénitas y las anomalías renales, deben descartarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Se recomienda un chequeo general periódico que incluya una revisión por parte de un otorrinolaringólogo, un oftalmólogo y un odontólogo.

### Pronóstico

La mortalidad descrita es del 10%, con un 75 a 90% de los casos dentro del primer año de vida. El tipo, tamaño y localización de la deleción influyen en gran medida en la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, siendo los pacientes más graves aquellos con deleciones más extensas. El diagnóstico temprano influye mucho en el pronóstico, ya que la detección temprana permite la pronta implementación de medidas terapéuticas, mejorando así el pronóstico del desarrollo físico y psicomotor y contribuyendo a la adaptación social.

## SÍNDROME DE WILLIAMS

El Síndrome de Williams (SW), o Síndrome de Williams - Beuren, fue descrito simultáneamente en 1961 por dos cardiólogos: el neozelandés Williams y, el profesor alemán Beuren, en relación a una serie de niños con una facies característica, retraso madurativo del desarrollo y estenosis supra valvular aórtica. Este síndrome presenta afectación multisistémica y puede llegar a tener numerosas complicaciones asociadas, por lo que es muy importante el diagnóstico precoz para programar un seguimiento multidisciplinar y prevenir la aparición de las posibles complicaciones.



### Etiología

Está causado por una deleción submicroscópica en el brazo largo del cromosoma 7, en la región 7q 11.23. La gran mayoría de los casos son esporádicos, debido a un apareamiento erróneo durante la meiosis, por lo que la probabilidad de que otro hijo esté afectado es menor del 1%. Éste es un síndrome de genes contiguos: diferentes genes implicados producen diferentes síntomas. Se sabe que, en un 92% de los casos, la región afectada codifica aproximadamente para 26-28 genes, entre los que se encuentran:

- ❖ ELN: gen de la elastina. La pérdida de una copia de ELN causa una reducción en la cantidad total de proteína elastina, lo que afecta a la extensibilidad de la pared arterial. Es responsable de los problemas cardiovasculares, de algunos rasgos faciales (aumento del tejido en zona periorbitaria y labios) y otros problemas del tejido conectivo (cambios con el tiempo en la piel y las articulaciones, hernias, divertículos intestinales o vesicales, voz ronca...)
- ❖ STX1A: (liberación de neurotransmisores en la sinapsis) y CYLN2 (organización intracelular de las neuronas), podrían estar implicados en la alteración de las funciones cognitivas, ya que ambos se expresan sólo en el cerebro.
- ❖ LIMK1: parece actuar emitiendo señales que actúan de guía para los axones durante el desarrollo. Podría explicar la discapacidad intelectual, las dificultades visuoespaciales y la hiperacusia.
- ❖ GTF21: puede contribuir a algunos rasgos craneofaciales, la discapacidad intelectual y a la construcción visuoespacial.

## Epidemiología

El SW es una enfermedad genética relativamente rara o poco frecuente. Su incidencia al nacimiento se estima alrededor de 1 cada 7.500 recién nacidos. Casi todos los casos son esporádicos, aunque se han documentado varios casos familiares con transmisión vertical de padres afectados a hijos también afectados (autosómica dominante).

## Diagnóstico

Históricamente el diagnóstico de sospecha del Síndrome de Williams se hace en base a criterios clínicos (fenotipo facial característico, que se presenta en el 100% de los casos, alteraciones cardiovasculares...). El diagnóstico de confirmación se realiza, mediante la técnica de citogenética FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) de la región afectada en el cromosoma 7. Existen otras técnicas menos usadas: matriz de hibridación genómica comparada, análisis cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa, análisis de marcadores microsatélites, amplificación múltiple dependiente de sonda. La matriz de hibridación genómica comparada presenta ventajas frente al FISH si el diagnóstico clínico no está claro o si el paciente tiene una delección atípica, ya que podría delinear los genes delecionados.

Prenatalmente no es posible sospechar el síndrome mediante los estudios de imagen y de cariotipo habituales. Además, los rasgos faciales pueden no ser evidentes hasta los 2-3 años de edad.

## Características clínicas

- *Crecimiento*: Suelen nacer con bajo peso y presentar retraso del crecimiento intrauterino, con un índice de crecimiento un 75% del normal. Es bastante frecuente el adelanto de la pubertad, siendo rara la aparición de pubertad precoz. Al llegar a adultos suelen alcanzar una talla 10-15 cm menor que la talla diana que les correspondería.



- *Rasgos faciales:* Tienen un fenotipo facial muy característico: frente estrecha y amplia, epicantus, aumento de tejido periorbitario, iris estrellado y claro (azul, verde), nariz corta de punta bulbosa y antevirtida, con raíz nasal aplanada, filtrum largo y liso, boca ancha, labios gruesos y micrognatia leve. Las mejillas son protruyentes y caídas, con región malar poco desarrollada. Suelen tener alteraciones dentales, con dientes pequeños y separados con esmalte hipoplásico, dentición anómala, maloclusión dental. En la infancia tienen perfil plano y los niños mayores cara fina y cuello largo. Suelen tener voz ronca.



- *Aparato musculoesquelético:* Son frecuentes las hernias inguinales y umbilicales y la piel fina, suave y sobrante. Sus dedos suelen ser cortos, con clinodactilia y uñas cortas y anchas. Presentan bajo tono muscular y laxitud articular o contracturas. En los niños mayores y adultos pueden observarse alteraciones de la columna vertebral: escoliosis, hipercifosis e hiperlordosis. Es típica una actitud postural con los hombros caídos, las rodillas semiflexionadas y una actitud cifótica.
- *Aparato auditivo:* Suelen presentar una hipersensibilidad a los sonidos, llegando a tener incluso algiacusia para determinados sonidos. También son frecuentes las otitis medias recurrentes en la infancia.
- *Ojos:* Además del iris estrellado y de color claro descrito anteriormente, pueden presentar estrabismo, anomalías de la visión binocular y alteraciones de la refracción (miopía, hipermetropía).
- *Aparato genitourinario:* Pueden tener malformaciones en las vías urinarias, nefrocalcinosis y mala función vesical, que se asocia a urgencia en la micción, incontinencia y enuresis, posibilidad de que se formen divertículos y cierta susceptibilidad a infecciones de orina.
- *Aparato cardiovascular:* Suelen detectarse hasta en el 80% de los casos. En la mayoría aparece la estenosis aórtica supra-avalvular. Otras alteraciones son: estenosis de las ramas pulmonares periféricas, estenosis valvular aórtica, válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta y prolapso de la válvula mitral. La tendencia a la estenosis vascular puede ser única o en múltiples localizaciones, incluyendo el

arco aórtico, la aorta descendente y las arterias pulmonares, coronarias, renales, mesentéricas e incluso intracraneales.

Las alteraciones intracardíacas (CIV, CIA...) son infrecuentes, aunque la degeneración mixomatosa de las válvulas aórtica, mitral o ambas ocurren en algo más del 20% de los pacientes.

La estenosis de los vasos izquierdos suele permanecer estable, aunque la obstrucción puede progresar especialmente durante los primeros 5 años de vida. Sin embargo, la obstrucción de la salida del ventrículo derecho, particularmente la estenosis arterial pulmonar periférica, se resuelve a menudo espontáneamente. La estenosis u oclusión de los orificios coronarios puede ocurrir en ausencia de estenosis aórtica supraválvular. Es frecuente la hipertensión arterial (50%), que puede comenzar en la infancia. No está identificada la causa de la hipertensión: adaptación fisiológica a los vasos anómalos. En ocasiones precisan tratamiento antihipertensivo. Puede verse agravada si se asocia a estenosis de las arterias renales, situación que habrá que estudiar en caso de hipertensión refractaria al tratamiento médico.

La anestesia general de pacientes con SW con obstrucción de la salida biventricular, hipertrofia biventricular o estenosis u oclusión de los orificios coronarios conlleva un riesgo elevado de efectos adversos, debido posiblemente a la alteración de la perfusión miocárdica consecuencia de las patologías citadas anteriormente y la disminución del flujo cardíaco producida por los anestésicos.

El estrechamiento vascular y la hipertensión se consideran factores de riesgo fundamentales para complicaciones muy graves, aunque poco frecuentes en el SW, como la muerte súbita o el accidente cerebrovascular.

- *Aparato digestivo*: En la infancia precoz, los lactantes padecen con frecuencia reflujo gastroesofágico, dificultad para alimentarse, con incoordinación de la succión-deglución, cólicos y fallo de medro. Es frecuente el estreñimiento y puede aparecer prolapso rectal. En algunos casos se ha visto enfermedad celíaca asociada.
- *Anomalías endocrino-metabólicas*: En algunos pacientes se objetiva hipercalcemia transitoria en la infancia, que puede contribuir a la presencia de irritabilidad o cólicos, vómitos, disminución del apetito, estreñimiento y calambres musculares. Pueden presentar hipercalciuria aislada o asociada a la hipercalcemia. La nefrocalcinosis es relativamente rara.

También puede aparecer disfunción tiroidea (hipotiroidismo, frecuentemente

subclínico) y diabetes mellitus.

El hipotiroidismo subclínico (15-30%) se acompaña frecuentemente de cierta hipoplasia tiroidea en la ecografía. El hipotiroidismo clínico es poco frecuente, así como la presencia de anticuerpos antitiroideos.

La prevalencia de la intolerancia a la glucosa entre los pacientes con SW es inusualmente alta, sobre todo en aquellos que además tienen problemas de obesidad.

- *Anomalías neurológicas y del comportamiento:* El 75% de los niños con SW presentan discapacidad intelectual leve o moderado, con un CI medio de 60-70, y retraso del lenguaje en la infancia que suele recuperarse a los 3-4 años. En el 80% se observa hipotonía de tronco y en el 50% hipertonia periférica. Los reflejos osteotendinosos profundos suelen estar aumentados. Pueden presentar clonus, signos extrapiramidales y cerebelosos (40-70%).

La RMN cerebral revela una reducción del 10-15% en el volumen cerebral, con cerebelo conservado.

Presentan un perfil cognitivo y de conducta muy típico, con déficit en algunas áreas (psicomotricidad, integración visuoespacial) mientras que otras facetas están casi preservadas (lenguaje) o incluso más desarrolladas (sentido de musicalidad). Presentan una fortaleza relativa en la memoria auditiva y el lenguaje y extrema debilidad en el área visuoespacial y constructiva. Tienen poca habilidad matemática, fascinación por objetos que giran, buena memoria para rostros y canciones, inclinación por la música y rica expresión verbal, aunque carente de contenidos.

Pueden coexistir dificultades en el comportamiento, llegando a ser incluso psicopatológicas. El 50-90% de los adolescentes y adultos con SW presentan trastorno de ansiedad, fobias, trastorno por déficit de atención e hiperactividad o una combinación de ellos. También pueden tener problemas de sueño.

- *Aspectos sociales:* Prefieren la compañía de adultos, son muy sociables y afectuosos, desinhibidos y sensibles a los sentimientos ajenos. Son entusiastas, se resisten a los cambios, coleccionan objetos pequeños y les gusta abrir y cerrar puertas y ventanas.

## Tratamiento

El SW es una enfermedad que puede asociar complicaciones en diferentes órganos, algunas lentamente evolutivas. Por ese motivo, es indispensable conocer la expresión clínica y su historia natural al objeto de prevenir las complicaciones e intervenir a tiempo con tratamientos específicos.

### *Momento de intervención*

Tratándose de una condición sistémica que afecta a diversos órganos y aparatos, es necesario que el paciente sea evaluado por varios especialistas para garantizar la asistencia y tratamiento óptimo de las posibles complicaciones. Obviamente, es preferible que se realice en consultas multidisciplinarias con participación simultánea de dichos especialistas al objeto de minimizar el número de visitas hospitalarias y pruebas médicas. Se ha establecido una guía para el mejor control de las personas con SW en la que se establece un calendario indicativo de las distintas exploraciones que se deben realizar como control general, el cual deberá luego adaptarse a cada individuo. El protocolo asistencial recomendado es el siguiente:

### *Esquema de intervención médica*

#### *0-1 año*

En ese periodo debe realizarse alguna valoración clínica, según el esquema indicado:

- Examen clínico completo
- Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el SW
- Exclusión de problemas gastrointestinales (reflujo esofágico, malabsorción)
- Exclusión de hernias inguinales
- Valoración del desarrollo psicomotor
- Visitas cardiológicas con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades, visita oftalmológica.
- Examen oftalmológico y auditivo
- Exploraciones analíticas que no hayan realizado al diagnóstico o den resultados alterados

- Puede precisarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca
- Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra
- Recomendar la no utilización de suplementos que contengan vitamina D
- Iniciar un programa de estimulación y seguimiento

*Otras intervenciones*

- Apoyo psicológico a la familia.

*2-5 años*

En ese periodo debe realizarse alguna valoración clínica, según el esquema indicado:

- Examen clínico anual
- Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el SW
- Exclusión de la presencia de prolapso rectal
- Visita cardiológica anual y medición de tensión arterial.
- Examen oftalmológico y auditivo
- Valoración de posibles contracturas articulares que precisen fisioterapia. Visita ortopédica si hay alteraciones articulares
- Realización de algún análisis de control si se precisa debido a los resultados previos. Se puede repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio. Determinación del cociente Ca/Cr en orina cada dos años
- Puede precisarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca y puede valorarse un nuevo estudio de la función tiroidea
- Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra
- Valoración del desarrollo psicomotor con CI, y continuar un programa de tratamiento multidisciplinar de estimulación hasta los 3 años y un programa escolar a partir de los 3 años. Intervenir sobre las habilidades lingüísticas y visuoespaciales.

*Otras intervenciones*

- Apoyo psicológico a la familia

#### *6-18 años*

En ese periodo debe realizarse alguna valoración clínica, según el esquema indicado:

- Examen clínico anual completo con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades
- Valoración del crecimiento (tablas específicas) y desarrollo psicomotor
- Visita odonto-estomatológica a los 8 años y luego seguimiento según requiera
- Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de lesión, cada año o dos años).
- Examen oftalmológico y auditivo anual.
- Visita ortopédica si hay alteraciones de columna.
- Se debe repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada 4 años, o antes si se desarrollan síntomas.
- Mantener un programa de estimulación y seguimiento. Ayuda a la escolarización y a orientar refuerzo educativo.

#### *Otras intervenciones*

- Apoyo psicológico a la persona y a su familia. Asesoramiento sobre posibles problemas posibles de conducta, temperamento, interacción con compañeros
- Valoración psicológica o psiquiátrica si hay un estado de ansiedad excesivo, insomnio, otros trastornos de comportamiento, rasgos autistas o depresión.
- Valorar e intervenir si existe un déficit de atención e hiperactividad que dificulta el aprendizaje.
- Consulta con un anestesista en el momento que se pueda requerir cirugía (cardíaca, de hernias u otra). Se puede precisar monitorización por anestesista en otro momento si hay sospecha de disfunción cardíaca.

En la adolescencia debe discutirse el diagnóstico con el paciente, hablar de la sexualidad, ayudarlo a conseguir independencia en su vida cotidiana. Además, hay que apoyar en la planificación de una actividad profesional que permita la máxima autonomía.

#### *>18 años*

El seguimiento debe continuarse con controles similares en la vida adulta (anual o bianualmente), más dirigidos a los nuevos síntomas y complicaciones si se desarrollan:

- Examen clínico completo con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades anual o cada dos años
- Visita odonto-estomatológica según requiera
- Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de lesión).
- Examen oftalmológico ocasional.
- Visita ortopédica si hay alteraciones de columna.
- Se puede repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada 4 años.

Se debe mantener un programa de estimulación y seguimiento. Ayuda a la integración social y laboral.

- Apoyo psicológico a la persona y a su familia. Valoración psicológica o psiquiátrica si hay problemas serios. Desde el momento del diagnóstico y de manera mantenida, es importante que las personas con SW participen con adecuada periodicidad en actividades estimulantes dirigidas tanto a compensar en parte sus debilidades, como a reforzar sus habilidades y a normalizar su integración social. Además de actividades físicas, como natación y cualquier otro deporte individual o colectivo, otro tipo de actividades lúdico-formativas, como las relacionadas con la música y otras son muy recomendables.

## SÍNDROME DE PRADER WILLIE

El síndrome de Prader-Willi (SPW) fue descrito el año 1956, la clínica es muy compleja, la mayoría de las manifestaciones son secundarias a la alteración de la función hipotalámica, los síntomas varían con la edad del paciente. El SPW se caracteriza por presentar en el período neonatal una hipotonía severa que dificulta la alimentación, posteriormente el niño/a presenta una hiperfagia que conduce a obesidad, conducta obsesiva compulsiva, retraso mental de leve a moderado y hipogonadismo.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan solo a partir del cromosoma 15 paterno, y que no pueden ser complementados al estar estos mismos genes silenciados en el cromosoma 15 materno.

### Definición

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética rara, caracterizada por una disfunción hipotálamo-hipofisaria asociada a una hipotonía grave durante el periodo neonatal y los dos primeros años de vida. Después de la primera infancia y durante la edad adulta los principales problemas son la aparición de hiperfagia con riesgo de obesidad mórbida, dificultades de aprendizaje y problemas conductuales, e incluso importantes trastornos psiquiátricos.

### Epidemiología

Su incidencia es de 1 cada 25.000 nacimientos.

### Clínica

Al nacimiento, estos niños presentan una hipotonía especialmente grave que mejora parcialmente, lo que explica los problemas de succión-deglución y el retraso en el desarrollo psicomotor. Con frecuencia se observan rasgos faciales característicos (frente estrecha, ojos almendrados, labio superior fino y comisuras de la boca hacia abajo), así como pies y manos muy pequeños. Desde los dos años de edad, existe un riesgo de obesidad grave,



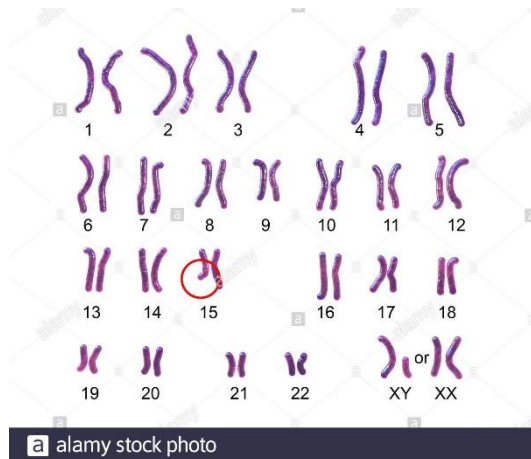
debida a la hiperfagia con ausencia de saciedad que se agrava rápidamente y explica una gran parte de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Se observan anomalías hipotálamo-hipofisarias asociadas a un retraso estatural debido a una deficiencia de la hormona del crecimiento y un desarrollo pubertario incompleto. Generalmente, la discapacidad intelectual no es grave y varía mucho de un niño a otro. Está asociada a dificultades de aprendizaje y



de expresión oral agravadas por problemas psicológicos y conductuales cuando están presentes. Se trata de una afectación muy heterogénea en el plano clínico y genético. Actualmente existe un consenso entre los expertos sobre el hecho de que la sospecha diagnóstica de la enfermedad es clínica (critères d'Holm et al. de 1993, revisados en 2001) y que la confirmación es genética.

### Etiología



Está causado por una anomalía del cromosoma 15. Estas anomalías genéticas son a menudo accidentales y esporádicas y la recurrencia familiar es muy poco frecuente, lo que hay que explicar a las parejas afectadas durante una consulta de asesoramiento genético.

### Protocolo diagnóstico

Para un laboratorio es necesario disponer de un protocolo de estudio genético para confirmar el diagnóstico clínico y conocer la etiología.

- ✚ **Cariotipo:** Se realiza a todos los pacientes con sospecha clínica de SPW. Permite el estudio de reorganizaciones cromosómicas que afectan a la región 15q11-q13.
- ✚ **Test de metilación (M-PCR):** Técnica de análisis molecular que se realiza a todos los pacientes, y permite confirmar el diagnóstico del síndrome causado por una

deleción, una disomía uniparental materna o un defecto de impronta, pero no permite diferenciar entre estas etiologías. Un patrón de metilación normal será aquel en el que se obtengan ambos alelos, y un patrón de metilación característico del SPW, será aquel en el que sólo se obtenga producto del alelo materno, ya sea porque existe una deleción del paterno, porque ambos son maternos (disomía uniparental) o porque el paterno presenta metilación, es decir, ambos alelos presentan impronta materna (defecto de impronta). Para diferenciar entre deleción, disomía uniparental o defecto de impronta se han de aplicar técnicas de FISH y/o análisis de microsatélites.

- ✚ Hibridación in situ por fluorescencia (FISH): Dado que el 70-75% de los casos con SPW son causados por deleción, en los casos que presentan un resultado positivo en el test de metilación se prosigue el estudio mediante la técnica de FISH.
- ✚ *Análisis de microsatélites*: En los casos que la deleción no está presente se realizará el análisis de microsatélites. Esta técnica permite diferenciar si ambos cromosomas provienen del mismo origen parental (los dos provienen de la madre) o si su origen es biparental (un cromosoma proviene del padre y el otro de la madre). En el primer caso podemos confirmar que se trata de una disomía uniparental materna y en caso de obtener un resultado que confirme herencia biparental, el diagnóstico será, por exclusión, un defecto en la impronta.

## Tratamiento

Es necesaria la puesta en marcha de un plan de atención global y multidisciplinario. El diagnóstico y el tratamiento precoz, así como la utilización de la hormona del crecimiento, han mejorado la calidad de vida de los afectados. Todavía no existen datos sobre el efecto del tratamiento en la edad adulta, en particular sobre los problemas conductuales y el grado de autonomía alcanzado. En el adulto, las complicaciones asociadas a la enfermedad y, particularmente, a la obesidad, así como las dificultades de autonomía, siguen planteando problemas muy importantes.

En la atención y apoyo a los afectados por el síndrome de Prader-Willi intervienen varios profesionales.

### *Retraso psicomotor e hipotonía*

El tono muscular puede mejorar mediante un programa de estimulación adaptada y, fundamentalmente, gracias a sesiones de fisioterapia o de psicomotricidad varias veces por semana. Estas son especialmente útiles durante los dos primeros años de vida. Si el grado de hipotonía lo requiere, pueden proponerse distintas ayudas técnicas, en particular, una silla adaptada para mantener al niño en posición sentada y evitar las deformaciones de la columna vertebral.

#### *Problemas del lenguaje*

Es conveniente llevar a cabo una evaluación ortofónica e iniciar su abordaje de manera muy temprana, incluso antes de la aparición del lenguaje, con el fin de incrementar el tono muscular de la parte inferior del rostro. La reeducación ortofónica permitirá corregir los problemas del lenguaje, mejorar la articulación y reducir los problemas de deglución y de masticación. El inicio precoz de los métodos de aprendizaje permite mejorar las capacidades globales y las adquisiciones de los niños.

#### *Problemas alimentarios*

El dietista ayudará a los padres, en el caso de niños, y a los adultos, a establecer y respetar el régimen alimentario, sobre todo, asesorándolos acerca de qué alimentos evitar y cuáles favorecer. También es importante contar con la asistencia de un psicólogo en este proceso.

#### *Complicaciones ortopédicas*

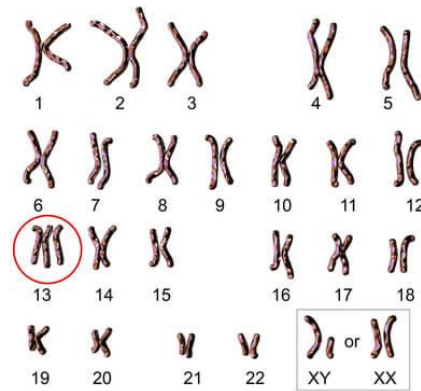
Las deformaciones de la columna vertebral (cifosis y escoliosis) pueden mejorar mediante sesiones de fisioterapia y, en ocasiones, mediante un corset. Sin embargo, la relevancia de la obesidad y de los problemas asociados hace complejo este manejo. Puede ser necesario recurrir a la cirugía, que deberá realizarse en centros especializados con experiencia en el abordaje del síndrome. Asimismo, la escoliosis y la cifosis pueden mejorar mediante la utilización de plantillas y calzado ortopédicos.

## SÍNDROME DE PATAU

La trisomía 13 es una enfermedad genética también llamada Síndrome de Patau, en honor a Klaus Patau, genetista germano-estadounidense que descubrió la causa del mal en 1960. Síndrome cromosómico congénito polimalformativo grave, con una supervivencia que raramente supera el año de vida, debido a la existencia de tres copias del cromosoma 13.

### Etiología

El 75% de los pacientes presentan una trisomía de todo o de una gran parte del cromosoma 13. Al igual que otras trisomías humanas, se debe a una no-disyunción cromosómica durante la meiosis, principalmente en el gameto materno. En estos embarazos la edad materna y paterna



media están algo incrementadas (31,3 y 33,7 años respectivamente). Aproximadamente un 20% de casos se deben a traslocaciones, siendo la  $t(13q14)$  la más frecuente. También se han descrito casos de mosaicismo (5%) de la trisomía 13, estos pacientes presentan un amplio rango fenotípico, que puede ir desde las malformaciones típicas hasta un fenotipo cercano a la normalidad, el grado de retraso mental es variable. En estos casos la supervivencia es mayor.

### Historia prenatal

Los fetos afectados de trisomía 13 presentan anomalías múltiples que pueden ser detectadas antenatalmente por medio de la ecografía. Entre ellas destacan las anomalías del sistema nervioso central (SNC), especialmente la holoprosencefalia, malformaciones faciales, cardíacas y renales. Es frecuente el retraso de crecimiento intrauterino.



La asociación de dichas anomalías es indicación obligada de cariotipo fetal a través de amniocentesis o vellosidades coriales. Aproximadamente un 30% de embarazos de trisomía 13 presentan polihidramnios u oligohidramnios.

## Prevalencia

Se trata de la tercera trisomía autosómica en cuanto a frecuencia después de la trisomía 21 (Síndrome de Down) y la trisomía 18 (Síndrome de Edwards). La prevalencia se estima aproximadamente entre 1:12.000 y 1:29.000 nacidos vivos. La tasa de abortos espontáneos es elevada y representa alrededor del 1% del total, de abortos espontáneos reconocidos. Existe un ligero exceso de casos del sexo femenino respecto al masculino.

## Clínica

Los recién nacidos con síndrome de Patau muestran un conjunto de malformaciones características que permiten la sospecha clínica en el momento del nacimiento. Los hallazgos clínicos más frecuentes son las anomalías de las estructuras de la línea media, que incluyen holoprosencefalia (con diferentes grados de desarrollo incompleto de los nervios olfatorios y ópticos), labio leporino con o sin fisura palatina (60-80% de los pacientes) y onfalocele. El 80% de los pacientes presentan malformaciones cardíacas, como por ejemplo comunicación interventricular. También son comunes las anomalías de las extremidades (camptodactilia, polidactilia, pies zambos), alteraciones en la visión (microftalmia, coloboma de iris, displasia retinal), malformaciones renales, criptorquidia en varones y útero bicorne en las mujeres o la presencia de arteria umbilical única. Otra característica típica de estos individuos es el retraso de crecimiento



postnatal. El retraso psicomotor grave es prácticamente constante y es evidente desde los primeros meses de vida. Existen otras anomalías menos frecuentes que afectan al sistema nervioso central (hipertonía, hipotonía, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalo, hipoplasia cerebelar, meningomielocele), defectos del cuero cabelludo, microcefalia, micrognatia, anomalía de Dandy-Walker, aumento de tamaño de la cisterna magna, trombocitopenia, defectos oculares (ciclopia, microftalmia con hipotelorismo ocular, ausencia de cejas) y exceso de piel en la zona posterior del cuello debido a edema o higroma quístico antenatal. Se ha descrito displasia pigmentaria (phylloid hypomelanosis) clasificada como de tipo 3 de Happle) en un paciente con mosaicismos. Los individuos con la traslocación t(13q14) presentan una nariz larga, con un labio superior pequeño, retromicrognatia, clinodactilia del 5º dedo y generalmente presentan un retraso mental grave.

**Tabla 1.** Hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes con Trisomía 13\*.

<b>Crecimiento</b>
- Retraso de crecimiento pre- y postnatal (87%)
<b>Sistema nervioso central</b>
- Retraso psicomotor/mental profundo (100%)
- Microcefalia (86%)
- Holoprosencefalia (70%)
- Episodios de apnea (58%)
- Hipotonía/hipertonía (48/26%)
<b>Area craneofacial</b>
- Frente aplanada (100%)
- Anomalías oculares (microftalmia, coloboma del iris) (88%)
- Micrognatia (84%)
- Hipotelorismo ocular (83%)
- Pabellones auriculares malformados (80%)
- Defectos en cuero cabelludo (75%)
- Paladar ojival (72%)
- Hemangiomas capilares (72%)
- Labio leporino ± fisura palatina (65%)
- Epicanto (56%)
<b>Cuello</b>
- Cuello corto (79%)
- Exceso de piel en nuca (59%)
<b>Sistema Cardiovascular</b>
- Comunicación interauricular (91%)
- Persistencia del <i>ductus arteriosus</i> (82%)
- Comunicación interventricular (73%)
- Otras (9-24%)
<b>Aparato genitourinario</b>
- Criptorquidia (varones) (100%)
- Riñón poliúístico (70%)
- Útero bicorne (mujeres) (50%)
- Hidronefrosis (25%)
<b>Extremidades</b>
- Polidactilia (76%)
- Dedos en flexión y superpuestos (68)
- Uñas hiperconvexas (68%)
- Surco de los 4 dedos en palmas (64%)
- Calcáneo prominente (28%)
<b>Otros</b>
- Mamilas hipoplásicas (100%)
- Fragmentaciones nucleares en polimorfonucleares (50%)
- Hernia inguinal/umbilical (40%)

(\* Modificado de Gorlin, Cohen y Levin, 1990.

### Diagnóstico

En el 80% de los fetos se detecta, mediante ultrasonidos prenatal, la holoprosencefalia, característica de este síndrome. Por ello, aunque el fenotipo de los fetos y recién nacidos con trisomía 13 suele ser sugestivo de este diagnóstico, es imprescindible la realización de un cariotipo (pre- o postnatal) para confirmarlo. La mayoría de los pacientes mostrarán una trisomía 13 regular, aunque puede haber traslocaciones en cuyo caso es obligado el estudio cromosómico de los progenitores. Además de estos se han descrito casos de mosaicismo, en concreto se han descrito un par de paciente con un mosaicismo inusual, en el que se han encontrado dos y tres líneas celulares con distintas alteraciones en las que está involucrado uno de los cromosomas 13. En este último paciente algunas células presentaban monosomía del cromosoma 13, lo que podría explicar que la clínica no sea tan grave como es normal en este síndrome.

### Diagnóstico diferencial

El cuadro típico de la trisomía 13 es bastante sugestivo, aun así es preciso distinguirla principalmente del síndrome de Edwards (trisomía 18), con el que comparte numerosos hallazgos clínicos. También hay que considerar algunos síndromes que incluyen holoprosencefalia y polidactilia como el síndrome de Meckel-Gruber (que se distingue por la presencia de malformaciones renales y encefalocele) y el síndrome de Pallister-Hall. La forma severa del síndrome de Smith-Lemli-Opitz o el síndrome hidroletalus también comparten hallazgos aislados, pero presentan menos posibilidades de confusión.

### Pronóstico

La principal causa de fallecimiento en estos pacientes son las complicaciones cardiopulmonares. Alrededor del 50% fallecen durante el primer mes de vida y a los 6 meses han fallecido el 70% de los nacidos vivos. La supervivencia de estos individuos por encima del año de vida suele ser inusual, y sobrepasar los 10 años excepcional. Hasta la fecha sólo se han descrito siete pacientes por encima de esta edad, tres de los cuales tenía más de 18 años.

En la literatura el caso de mayor supervivencia publicado es una mujer de 39 años. Se ha observado que la supervivencia es mayor en los casos de mosaicismos y traslocación cromosómica. En todos los casos el retraso psicomotor es grave, impidiendo la adquisición de las funciones básicas del desarrollo (sedestación, deambulacion, lenguaje, etc.). El cociente intelectual medio de los pacientes con trisomía 13 es muy bajo, y tiende a disminuir con la edad. A pesar de todo, la mayoría suelen ser capaces de ir aprendiendo cosas a lo

largo de su vida, e incluso algunos pacientes logran adquirir funciones como caminar o pedir sus necesidades.

### Tratamiento

Los recién nacidos con trisomía 13 suelen necesitar asistencia médica desde el mismo momento del nacimiento debido a que 2/3 de los casos obtienen puntuaciones inferiores a 7 en el test de Apgar al primer minuto, cifra que desciende a 1/3 a los 5 minutos de vida. Dado que las anomalías cardíacas representan la causa principal de mortalidad de la trisomía 13, se plantea el problema ético de si su reparación quirúrgica está indicada dado el pésimo pronóstico del cuadro tanto desde el punto de vista físico como intelectual. Alrededor de 2/3 de los pacientes son dados de alta y precisan de atención especializada en el domicilio, requiriendo la intervención de un equipo multidisciplinario. Los padres han de ser previamente entrenados para la realización de determinadas tareas y maniobras que pueden ser de importancia vital para la supervivencia del paciente. Actualmente existen tablas de crecimiento percentiladas para niños con Trisomía 13 hasta los 3 años de vida.

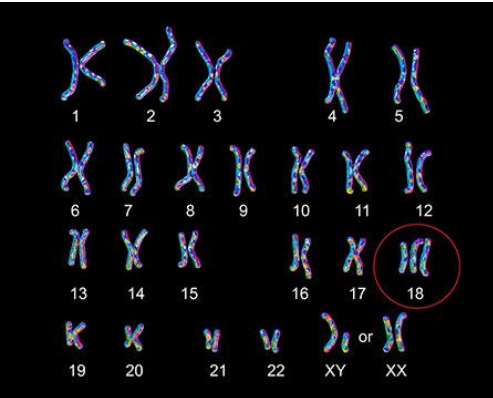


## SÍNDROME DE EDWARDS

El síndrome de Edwards recibe este nombre en honor a John H. Edwards, médico y genetista británico que, en 1960 y en la Universidad de Wisconsin, describió dicho trastorno. Síndrome polimalformativo, consecuencia de un imbalance cromosómico debido a la existencia de tres cromosomas 18. Su frecuencia se calcula entre 1/6000-1/13000 nacidos vivos. Se da en todas las razas y zonas geográficas.

### Etiología

Trisomía de toda ó gran parte del cromosoma 18. El 95-96% de casos corresponden a trisomía completa producto de no-disyunción, siendo el resto trisomía por traslocación. La trisomía parcial y el mosaicismo para trisomía 18 suelen presentar un fenotipo incompleto, con ausencia de algunas de las anomalías típicas del S. de Edwards. No se ha identificado una región cromosómica única, crítica, responsable del síndrome. Parece que es necesaria la duplicación de dos zonas, 18q12-21 y 18q23 para que se produzca



el fenotipo típico de S. de Edwards, con una zona, 18q12.3-q21.1 con fuerte influencia en el retraso mental.

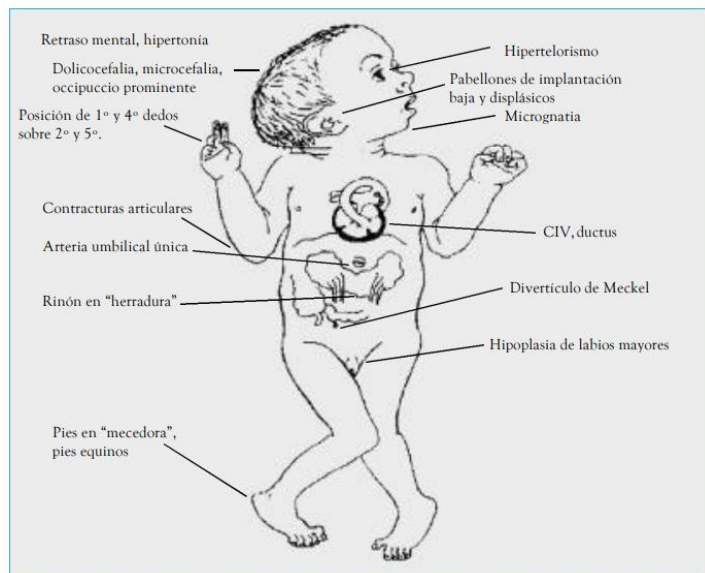
### Epidemiología

Su incidencia se estima entre 1/6.000 y 1/8.000 nacimientos. En más de un 95% de fetos con esta anomalía cromosómica se produce una muerte in utero. Por razones que se desconocen, el índice de supervivencia es mayor en mujeres que en hombres, lo que supone una predominancia femenina entre recién nacidos vivos con trisomía 18.

### Clínica

- Retraso de crecimiento pre y postnatal\* (Peso medio al nacer: 2340 g)
- Nacimiento postérmino\*
- Panículo adiposo y masa muscular escasa al nacer
- Hipotonía inicial que evoluciona a hipertonia\*
- Craneofacial: microcefalia\*, fontanelas amplias, occipucio prominente\* con diámetro bifrontal estrecho, defectos oculares (opacidad corneal, catarata, microftalmía, coloboma de iris), fisuras palpebrales cortas, orejas displásicas\* de implantación baja\*, micrognatia\*, boca pequeña, paladar ojival, labio/paladar hendido

- Extremidades: mano trisómica\* (posición de las manos característica con tendencia a puños cerrados, con dificultad para abrirlos, y con el segundo dedo montado sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto), uñas de manos y pies hipoplásicas\*, limitación a la extensión (>45°) de las caderas, talón prominente con primer dedo del pie corto y en dorsiflexión, hipoplasia/aplasia radial, sindactilia 2°-3er dedos del pie, pies zambos



- Tórax-Abdomen: mamilas hipoplásicas, hernia umbilical y/o inguinal, espacio intermamilar aumentado, onfalocele
- Urogenital: testis no descendidos, hipoplasia labios mayores con clítoris prominente, malformaciones uterinas, hipospadias, escroto bífido
- Malformaciones renourológicas: riñón en herradura\*, ectopia renal, hidronefrosis, duplicidad ureteral, riñón poliquístico
- Cardiovascular: cardiopatía congénita\* presente en 90% de casos (comunicación interventricular con afectación valvular múltiple\*, conducto arterioso persistente, estenosis pulmonar, coartación de aorta, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, arteria coronaria anómala)
- Tracto gastrointestinal: divertículo de Meckel\*, páncreas ectópico\*, fijación incompleta del colon\*, ano anterior, atresia anal
- Sistema Nervioso Central: hipoplasia/Aplasia de cuerpo calloso, agenesia de septum pellucidum, circunvoluciones cerebrales anómalas, hidrocefalia, espina bífida
- Piel: cutis marmorata, hirsutismo en espalda y frente
- Signos radiológicos: esternón corto\* con núcleos de osificación reducidos\*, pelvis pequeñas, caderas luxadas

(\*) Anomalías más frecuentes, que han demostrado su utilidad en el diagnóstico clínico y que se considera que están presentes en >50% de casos.

## Diagnóstico

Demostración, en el estudio citogenético, de trisomía del cromosoma 18

## Diagnóstico diferencial

Clínicamente puede plantearse con:

- ψ Trisomía 13: Holoprosencefalia con fisura labial central, fisura palatina, frente en declive, microftalmia, coloboma de iris, hipotelorismo, puente nasal prominente, ulceraciones tipo aplasia cutis en cuero cabelludo, cuello corto, uñas estrechas e hiperconvexas, polidactilia en manos y pies, mamilas hipoplásicas, pies "en mecedora", talón prominente, hemangiomas capilares, dextrocardia. [Cariotipo: trisomía 13]
- ψ Secuencia de akinesia fetal [Síndrome de Pena-Shokeir I ó S. de Moessinger]: Polihidramnios, movilidad fetal escasa, cordón umbilical corto, hipertelorismo, fisura palatina, contracturas articulares múltiples (camptodactilia, pies zambos...), hipoplasia pulmonar, testes no descendidos, pliegues de flexión palmo-plantares hipoplásicos, escasa movilidad postnatal. [Cariotipo: normal]
  
- ψ Es una entidad heterogénea. Deben investigarse anomalías neuromusculares.

## Evolución

Mortalidad del 95% en el primer año de vida. El 5% restante suele sobrevivir más tiempo (La tasa de mortalidad en los supervivientes es del 2% a los 5 años de vida). Las niñas presentan mayor tasa de supervivencia. Causa principal de fallecimiento:

cardiopatía congénita, apneas, y neumonía.

Problemas mas frecuentes en los supervivientes:

– Dificultades en la alimentación: La mayoría necesitarán alimentación por sonda. Puede ser necesario recurrir a la gastrostomía. No obstante algunos consiguen tomar bien el biberón, y se ha conseguido lactancia materna en casos aislados. Muy pocos serán capaces de comer solos.

- Escoliosis: Puede afectar mucho la calidad de vida de los supervivientes. No parecen ser de utilidad los aparatos ortopédicos, lo mejor y más cómodo es usar almohadones o respaldos de madera que se coloca en la cuna ó en el carrito para modificar la postura del niño
- Estreñimiento: Precisarán enemas
- Infecciones: Neumonía, otitis media, e infecciones urinarias

Desarrollo psíquico/motor: Importante retraso. En un grupo de supervivientes con edad media cronológica de 8 años, la edad de desarrollo media fué de 6.8 meses.

Pueden llegar a ser capaces de utilizar 4 ó 5 palabras

## Tratamiento

Tratamiento de sostén

No hay un tratamiento específico para la trisomía 18. Más del 50% de los niños muere dentro de la primera semana; solo el 5 al 10% sobrevive el primer año. Los niños que sobreviven presentan un marcado retraso del desarrollo y discapacidad. El apoyo para la familia es crucial.

Recientemente, la supervivencia ha aumentado en los niños con trisomía 18, lo que ha llevado a reconocer un mayor riesgo de tumores de órganos sólidos (p. ej., hepatoblastoma, tumor de Wilms). Se recomienda la vigilancia del tumor. Aunque los detalles son controvertidos, se ha propuesto el siguiente protocolo (1):

Nivel de alfa fetoproteína (AFP) al inicio del estudio y cada 3 meses hasta los 4 años (para el hepatoblastoma)

Ecografía abdominal cada 3 meses hasta la edad de 4 años (para hepatoblastoma y tumor de Wilms)

Ecografía renal cada 3 meses desde los 4 años hasta al menos los 7 años (para el tumor de Wilms)

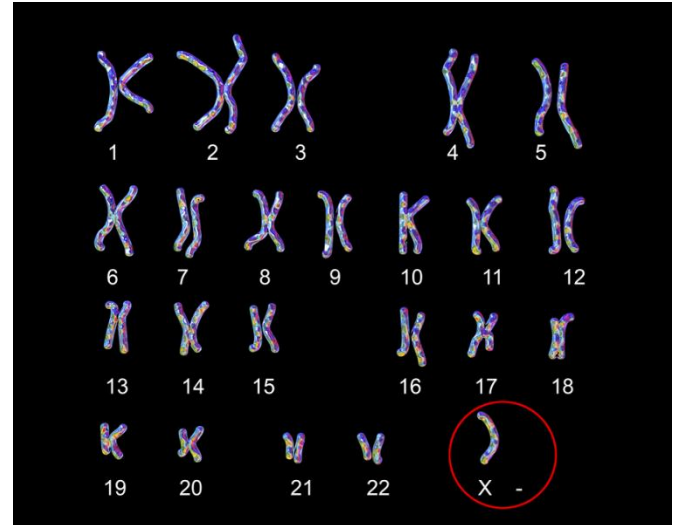
## Síndrome de Turner

El Síndrome de Turner, nombrado por el Dr. Henry Turner quien lo descubrió en 1938, se conoce a también como Ullrich-Turner o Bonnevie-Ullrich-Turner, y como disgenesia gonadal (45XO). El síndrome de Turner forma parte del grupo de anomalías cromosómicas que afectan a los gonosomas. Se caracteriza por talla baja y disgenesia gonadal en mujeres que tienen un solo cromosoma X y la ausencia de todo o parte de un segundo cromosoma sexual, ya sea X o Y. (monosomía parcial o total del cromosoma X).

### Etiología

El síndrome Turner se manifiesta debido a un trastorno del cromosoma sexual, causado por la pérdida de parte o todo un cromosoma X.

### Fisiopatología



Los tipos de anomalías cromosómicas asociadas con síndrome de Turner son:

- **45, X:** La monosomía del X es encontrado en aproximadamente 45% de las nacidas vivas con síndrome Turner. El cromosoma X es derivado de la madre en 2/3 de las pacientes con Sd. Turner y 1/3 es derivado del padre.
- **45, X mosaico:** Aproximadamente la mitad de todas las pacientes con Síndrome Turner tienen una línea celular complementaria, (45, X/46, XX or 45, X/47, XXX). Estas líneas mosaicas se dan por una no disyunción cromosómica que ocurre en la división postcigótica. La presencia y el grado de mosaicismo podría diferir entre tejidos. La ausencia de mosaicismo de un cariotipo en sangre periférica no excluye la presencia de mosaicismo en otros tejidos. Además, el fenotipo clínico de las niñas con mosaicismo para una línea celular normal es a menudo más leve en comparación con el observado en pacientes con 45, X, aunque esto depende los tejidos que estén afectados por el mosaicismo y el momento de desarrollo del mosaicismo. También se pueden encontrar bajos grados de mosaicismo en hembras fenotípicamente normales.

Anomalías en el cromosoma X: Varios tipos de anomalías en el cromosoma X pueden causar el síndrome de Turner, con o sin mosaicismo:

- **Isocromosoma Xq (46, X,i(X))** Este es un cromosoma X estructuralmente anormal, que consiste en dos copias del brazo largo del cromosoma X conectado cabeza a cabeza, con algo de material de cromosoma centromérico o de brazo corto intermedio. Los pacientes con 46, X, i(X)q son, por definición, monosómicos para el brazo corto del cromosoma X.
- **Anillo del cromosoma X (rX)** – Se puede formar un cromosoma X en anillo (rX) si falta parte del extremo de los brazos corto y largo del cromosoma; esta anomalía es funcionalmente similar a la eliminación de la parte distal del brazo corto (eliminación Xp). Si el gen XIST del sitio de inactivación de X también falta, el riesgo de retraso significativo en el desarrollo aumenta sustancialmente y el paciente también puede tener características físicas que no son típicas del síndrome de Turner per se (talla corta severa temprana, dismorfismos faciales atípicos y sindactilia)
- **Delección del Xp o Xq** – Algunos pacientes tienen una eliminación de una parte del brazo corto del cromosoma X [del (X) p] con o sin 45, mosaicismo de la línea celular X, mientras que otros tienen 45, X / 46, X, del (X) q mosaicismo. Si un paciente solo tiene células con una eliminación Xq terminal, es posible que solo tenga insuficiencia ovárica pero no otras características del síndrome de Turner.

### Prevalencia

La prevalencia al nacimiento es de 1/2000 a 1/5000 Recién Nacidos vivos mujeres. Cerca del 1% de todas las concepciones presentan una monosomía X. De ellas la mayoría terminan en abortos espontáneos, generalmente durante el primer trimestre del embarazo.

## Características clínicas

La mayoría de los pediatras están familiarizados con las características clínicas clásicas del ST, por lo que el diagnóstico se sospecha sobre todo por la talla baja, linfedema de manos y pies, cuello alado, línea de implantación del cabello baja en el cuello y cubito valgo.

La presentación clínica varía con la edad. En el 10-25 % de los RN con ST aparece linfedema de manos y pies, pterigium colli y exceso de piel en el cuello. En la infancia, es característico la presentación de un soplo cardíaco debido a la coartación de aorta, estenosis aórtica valvular o válvula aórtica bicúspide. Además, desde el periodo de la infancia a la niñez, es muy característico la talla baja, motivo por el que en toda niña con talla corta debe considerarse en el diagnóstico



diferencial el ST, sobre todo si se acompaña de soplo cardíaco. Durante la adolescencia son frecuentes un retraso de la pubertad o detención de la pubertad, con escaso desarrollo mamario y/o amenorrea primaria. Ante un retraso de la menarquía con talla corta debemos considerar un ST mientras no se demuestre lo contrario. La presencia de vello axilar y púbico no debe considerarse como evidencia de pubertad, pues se deben a la presencia de andrógenos de origen adrenal. No obstante, algunas mujeres con ST tienen menarquía. En las mujeres adultas con talla corta, con infertilidad o irregularidades en la menstruación debe descartarse ST.

La mayoría de las pacientes con ST no tienen retraso mental, aunque pueden existir trastornos de aprendizaje, sobre todo en lo que se refiere a la percepción espacial, coordinación visual-motora y matemáticas. Por ello el resultado del CI manipulativo es inferior al CI verbal.

Las características clínicas varían según la edad y la anomalía citogenética que presenta la paciente con ST. Los hallazgos clínicos característicos los presentan las pacientes con monosomía X, y con isocromosoma del Xq; los pacientes con delección del Xp presentan sobre todo estatura corta y malformaciones congénitas y aquellas con delección de Xq a menudo solo presentan disgenesia gonadal.

**Cuadro 1. Prevalencia de Manifestaciones Clínicas en el Síndrome de Turner**

<p>Más Frecuente (&gt; de 50% de los individuos)</p> <p>Deficiencia del crecimiento</p> <p>Disgenesia Gonadal</p> <p>Linfedema de manos y pies</p> <p>Uñas convexas o hundidas</p> <p>Maxila estrecha</p> <p>Micrognatia</p> <p>Tórax ancho y pezones pequeños</p> <p>Cubito valgus</p> <p>Cuarto metacarpiano corto</p> <p>Exostosis tibial</p> <p>Tendencia a la Obesidad</p> <p>Otitis media recurrente</p>
<p>Frecuencia media (&lt; 50% de los individuos)</p> <p>Pérdida de la audición</p> <p>Nevi pigmentado</p> <p>Cuello alado</p> <p>Anormalidades renales</p> <p>Anomalías cardiovasculares</p> <p>Hipertensión</p> <p>Hipotiroidismo</p> <p>Intolerancia a la Glucosa</p> <p>Hiperlipidemia</p>
<p>Frecuencia Baja (&lt; 5% de los individuos)</p> <p>Escoliosis, lordosis y xifosis</p> <p>Osteoporosis</p> <p>Gonadoblastoma</p> <p>Enfermedad intestinal inflamatoria</p> <p>Cáncer de Colon</p> <p>Neuroblastoma</p> <p>Artritis reumatoide juvenil</p> <p>Enfermedad Hepática</p>

Fuente: Frías JL, Davenport ML: Committee on Genetics and Section on Endocrinology. Health supervision for children with Turner syndrome. Pediatrics 2003;111:692-702

## Diagnostico

El diagnostico lo sugiere las diversas características clínicas que hemos descrito anteriormente. Cuando se sospecha el diagnostico de ST, debe realizarse un cariotipo. Existen una gran variedad de anomalías cromosómicas en el ST. Cuando realizamos el estudio cromosómico convencional en cultivo de sangre periférica, cerca de un 50 % de los casos muestran una monosomía X (45,X). Otros cariotipos que se encuentran en el ST, son mosaicismos con otras líneas celulares, tales como 46,XX ó 46,XY ó 47,XXY. Las anomalías estructurales del cromosoma X son también frecuentes tales como isocromosoma de brazos largos del cromosoma X, deleciones, anillos o translocaciones. En los casos de mosaicismo, es muy importante investigar la presencia de una línea celular que tenga el cromosoma Y. Una vez que hemos realizado el diagnóstico de S de Turner,



debemos realizar estudios moleculares para descartar que la paciente tenga material cromosómico del Y. Cuando un cromosoma Y está presente en mosaicismo en las pacientes con ST, existe un riesgo incrementado de 15-25 % para desarrollar un gonadoblastoma y disgerminoma en la glándula disgenésica, por lo que se recomienda gonadectomía profiláctica.

### Tratamiento

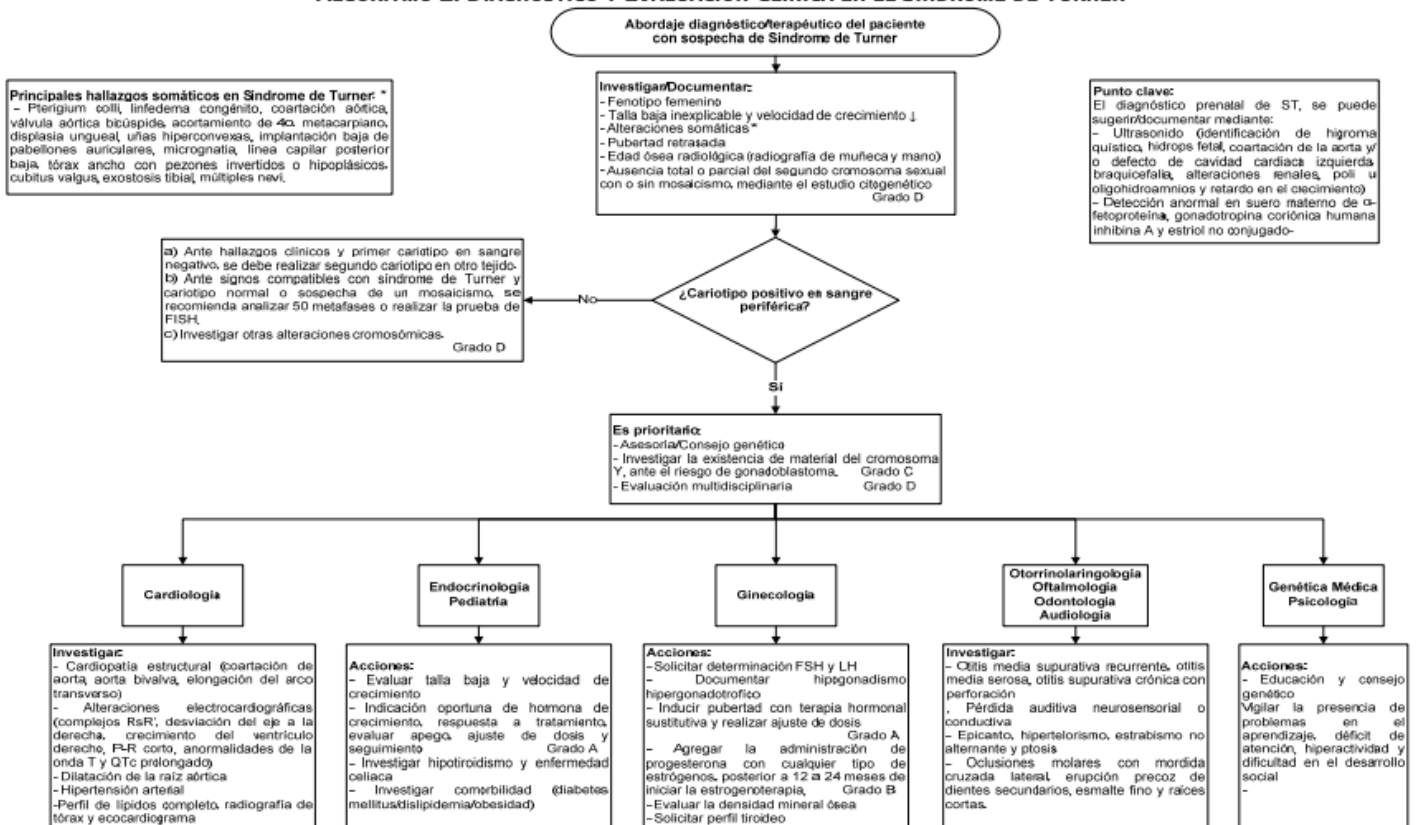
El tratamiento de las pacientes con ST requiere la valoración y seguimiento periódico a diferentes edades. Debemos siempre considerar los siguientes puntos:

- 1) Examen de los pulsos periféricos y toma de TA. No debemos olvidar que la hipertensión se presenta en el ST y deben descartarse causas cardíacas o renales.
- 2) Valorar en cada visita la posibilidad de otitis media y otitis serosa que son causas frecuentes de hipoacusia.
- 3) Tratamiento hormonal del fallo gonadal, es decir el tratamiento estrogénico para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- 4) Tratamiento de la talla baja con hormona de crecimiento (GH).
- 5) Considerar realizar cirugía plástica del cuello si el paciente presenta rasgos dismórficos marcados
- 6) Vigilancia de la dieta y control de peso para evitar la obesidad.
- 7) Vigilancia anual de glucosa en orina para descartar la intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus.
- 8) Apoyo psicológico
- 9) Estimular la colaboración con las asociaciones de enfermos correspondientes.

10) Como comentamos anteriormente, cuando existe una variedad de mosaicismo y en algunas de las líneas celulares existe el cromosoma Y, hay que extirpar la glándula disgenésica, por riesgo de malignización (riesgo de gonadoblastoma).

## ALGORITMOS

### ALGORITMO 1. DIAGNOSTICO Y EVALUACIÓN CLÍNICA EN EL SÍNDROME DE TURNER



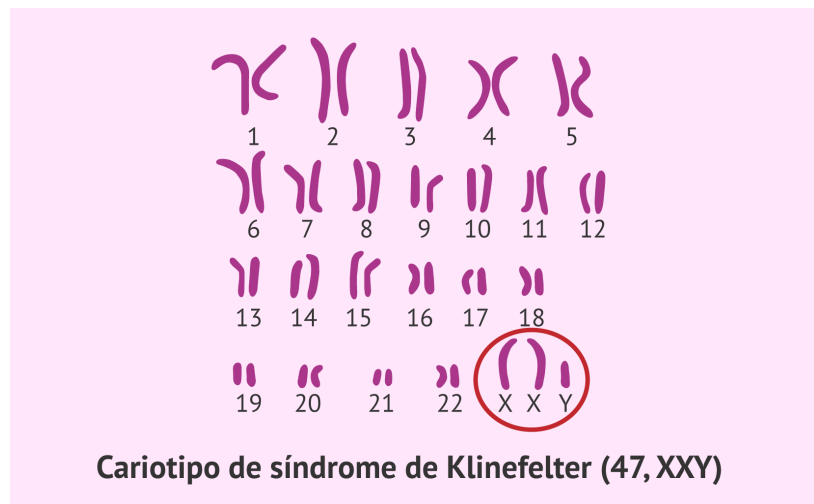
## Síndrome de Klinefelter

La patología de cromosoma XXY, también denominada Síndrome de Klinefelter (en adelante SK), fue descubierta en 1942 por Harry Klinefelter y otros colaboradores del Hospital General de Massachusetts en Boston. Se refiere a una anomalía cromosómica que afecta solamente a los hombres y que se da por la trisomía XXY (Klinefelter, 1942). El Síndrome Klinefelter es una condición genética que se presenta debido a la presencia de uno o más cromosomas sexuales femeninos adicionales en un varón. El espectro clínico de los pacientes con Síndrome Klinefelter incluye: ginecomastia, infertilidad y predisposición al cáncer o trastornos del comportamiento, entre otros.

La causa más frecuente de deficiencia androgénica es explicada por esta condición; y se caracteriza por disminución de producción de testosterona (deficiencia androgénica) y alteración de espermatogénesis (azoospermia). Pese a las múltiples manifestaciones que pueden presentarse en este tipo de pacientes, la mayoría de ellos pueden pasar desapercibidos puesto que no suelen manifestar síntomas o signos.

### Etiología

El Síndrome Klinefelter es una condición genética debida a la presencia de un cromosoma Y, y de dos o más cromosomas X. La causa es una alteración de la disyunción meiótica, donde los gametos pueden tener trisomías o monosomías, y lo cual en el momento de la fecundación dará lugar a un producto con cariotipo asociado a Síndrome Klinefelter. Se ha reportado que la no-disyunción meiótica es similar para el caso de gametos paternos y maternos en este tipo de condición genética. Se postula que esta desregulación de la disyunción meiótica de los cromosomas sexuales se dé por una alteración de la recombinación en la región pseudoautosómica e los cromosomas sexuales X e Y.



### Prevalencia

Enfermedad que se presenta únicamente en varones, se caracteriza por la presencia de uno o más cromosomas sexuales X, la fórmula genética más frecuente es 47, XXY. Con una prevalencia de 1 en 500 a 800 recién nacidos vivos.

### Fisiopatología

La fisiopatología del Síndrome Klinefelter no está dilucidada completamente, sin embargo, los síntomas y signos que encontramos en esta condición se deben en la mayoría de los casos por un exceso de material genético proveniente del cromosoma X. Se conoce que el gen del receptor androgénico (AR) está localizado en el cromosoma X. Este gen tiene una región polimórfica de repeticiones CAG en el exón 1; y cuyo número de repeticiones está relacionado inversamente a la respuesta de este receptor por el estímulo androgénico. Asimismo, las características de Síndrome Klinefelter—i.e. talla alta, osteopenia, ginecomastia, volumen testicular disminuido— se han asociado a repeticiones grandes de CAG en el gen AR...

### Clínica

Al nacer los niños muestran un fenotipo normal y su diagnóstico no es posible, salvo por una anomalía genital (ambigüedad, criptorquidia, micropene), por otra parte, muy poco frecuente. El diagnóstico, durante la infancia proviene frecuentemente de neurólogos y sobre todo de psicólogos por los problemas ya mencionados que presentan. En la niñez podemos ver un fenotipo con talla alta, discretamente desproporcionada (con aumento del segmento inferior) y aumento discreto de grasa abdominal.

El diagnóstico en este momento sigue siendo difícil, ya que la edad de inicio de la pubertad es normal. Sólo a mediados de la pubertad se puede observar el cuadro clínico característico que incluye: testes pequeños, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia, dificultades del aprendizaje e infertilidad. Sin embargo, en la mayoría de los casos los pacientes son asintomáticos, o muestran escasos signos típicos.

La relación entre los dedos segundo y cuarto de la mano se correlaciona con la testosterona prenatal. Una razón elevada se asocia con un menor nivel de testosterona y con una reducida sensibilidad a la misma. En el estudio presentado la relación entre los dedos segundo y cuarto en pacientes con SK fue similar a la encontrada en mujeres.

Se recomienda la detección precoz del SK con el objetivo de ofrecer una intervención terapéutica a una edad y estado de desarrollo apropiados y tratar de prevenir algunas de las complicaciones asociadas con el fenotipo, por ejemplo, el hipogonadismo, la osteopenia/osteoporosis, síndrome metabólico y minimizar la disfunción neurológica y psicosocial.



**Tabla 1. Características clínicas asociadas a Síndrome Klinefelter. Tabla elaborada según las observaciones de Bonomi et al. (9) y otras referencias bibliográficas de este documento.**

<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Infertilidad (adultos) (15,16)	91-99
Testículos pequeños (volumen testicular 6 ml) (15)	95
Niveles incrementados de gonadotropina (16)	95
Azoospermia (adultos) (16)	95
Problemas de aprendizaje (niños) (17)	75
Niveles bajos de testosterona (16)	63- 85
Vello facial disminuido (adultos) (16)	60 - 80
Vello púbico disminuido (adultos) (16)	30 - 60
Ginecomastia (adolescentes, adultos) (15,17,18)	38 -75
Retraso en el desarrollo del habla (niños) (17)	40
Talla alta (prepuberal, adultos) (17)	30

<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Obesidad abdominal (adultos) (19)	50
Síndrome metabólico (adultos) (19)	46
Osteopenia (adultos) (20,21)	5- 40
Diabetes mellitus tipo 2 (adultos) (19,22)	10 -39
Criptorquidia (15,17)	27-37
Pene corto (niños) (17)	10 -25
Trastornos psiquiátricos (niños) (17)	25
Malformaciones congénitas, fisura labio/paladar, hernia inguinal (23)	18
Osteoporosis (adultos) (21)	10
Prolapso de válvula mitral (adultos) (24,25)	0 -55
Cáncer de mama (adultos) (26,27)	Riesgo incrementado (50 veces)
Neoplasias mediastinales (niños) (28)	Riesgo incrementado (500 veces)
Fracturas (26,29)	Riesgo incrementado (2- 40 veces)

## Diagnóstico

El SK puede presentarse como:

1. Niño con retraso leve en las adquisiciones y comportamiento inmaduro
2. Adolescente con testículos pequeños y de menor consistencia
3. Adulto con hábito eunucoide, ginecomastia y escaso desarrollo muscular
4. Adulto con infertilidad

Sin embargo, en los últimos años muchos casos se diagnostican prenatalmente. El diagnóstico definitivo lo dará el estudio de los cromosomas.

El diagnóstico puede realizarse intraútero, a través de una amniocentesis (en ocasiones inesperada). También en niños prepuberales por problemas de aprendizaje o trastornos del lenguaje, ante un fenotipo característico: talla alta con predominio del segmento inferior y discreta obesidad, y durante la pubertad por falta de aumento del volumen testicular; sin embargo, la mayoría de los casos se diagnostican en estudios de infertilidad en adultos. El diagnóstico por cribado neonatal sería posible junto con la detección del cromosoma X-Frágil 2. Sin embargo, hay que valorar cuestiones éticas y legales antes de iniciar este tipo de estudios

## Tratamiento

Sin tratamiento estos niños tienen un mayor riesgo de presentar problemas en el desarrollo. Sin embargo, con una intervención precoz facilitándoles un ambiente positivo en casa y en la escuela, con soporte cognitivo y psicológico, métodos de estudio adaptados, y

seguimiento médico que incluya el tratamiento hormonal, estos varones pueden desarrollarse de forma normal. El tratamiento sustitutivo con testosterona debe empezarse cuando se inicia la pubertad, alrededor de los 12 años. Éste promoverá el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos, el crecimiento testicular (pero no la función) y el aumento de la masa muscular siendo el resultado una apariencia más masculina.

Ello conlleva un aumento de la autoestima, y mayor energía y concentración. El tratamiento debe ser monitorizado por un especialista para individualizar la dosis en cada caso, y también vigilar la aparición de posibles efectos secundarios como hipercolesterolemia y poliglobulia. La esterilidad no se beneficia de ningún tratamiento, pero se ha descrito algún caso de varón 47, XXY que ha podido tener descendencia.

## Bibliografía

- Aytés, A. P. (s.f.). SINDROME de EDWARDS (Trisomia 18) . 1-4.
- Della Mora, M. &. (2012). Síndrome de Klinefelter: vicisitudes de la identidad sexual. *X Aniversario de la CODAJIC Confederación de Adolescencia y Juventud de Iberoamérica y el Caribe* , 1-6.
- Diagnóstico-Genética, S. U. (2020). GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME KLINEFELTER. *Ministerio de salud Perú* , 1-20.
- Discapacida, E. O. (2017). Síndrome de Prader-Willi. *Orphanet inserm* , 1-5.
- Genética, E. M. (2019). GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME TURNER. *Ministerio de salud* , 1-18.
- Gómez, E. G. (s.f.). SINDROME de TURNER. 1-5.
- Jurado, L. A. (s.f.). Guía Clínica para el Síndrome de Williams (SW) o William-Beuren. *Asociación síndrome william España* , 1-17.
- López, M. A. (s.f.). SINDROME de KLINEFELTER. 1-3.
- López-Siguero, J. P. (2014). Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* , 1-6.
- Martínez-Fernández, M. L., Izquierdo, D. S., & Martínez-Frías, M. L. (2010). Síndrome de delección 5p. *Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas* , 1-2.
- Molina, M. R., Uriel, B. P., & Fuentes, F. R. (2010). TRISOMÍA 13 (SÍNDROME DE PATAU). *Asociación Española de Pediatría* , 1-5.
- pediatr., P. d. (2010). SÍNDROME DE PRADER-WILLI. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO. *Asociación Española de Pediatría.* , 1-7.
- salud, S. d. (2012). Guía de Práctica Clínica Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con síndrome de Turner . *Instituto Mexicano del Seguro Social* , 1-64.
- social, I. M. (s.f.). Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner. *Guía de Referencia Rápida* , 1-16.
- WILLIAMS, G. P. (2018). MANUAL DE ORIENTACIÓN Y CONSULTA PARA FAMILIAS Y PROFESIONALES DEL ÁMBITO EDUCATIVO Y SANITARIO CANTABRIA. *ASOCIACIÓN SÍNDROME DE WILLIAMS DE CANTABRIA, ASW-CANTABRIA* , 1-120.
- Yturriaga, R. (2010). Síndrome de Prader-Willi. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* , 1-3.