



Nombre del alumno: Erika Patricia Altuzar Gordillo

Nombre del profesor: Hugo Nájera Mijangos.

Cuadro sinóptico Genética humana.

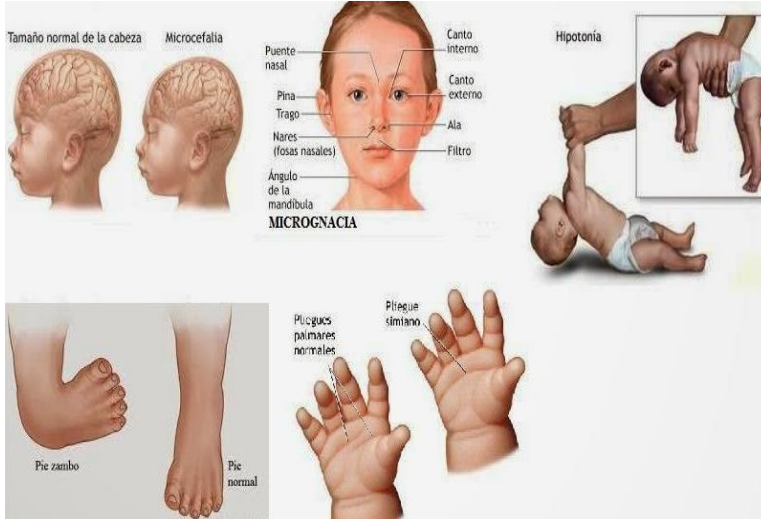
Materia: Genética Humana.

Grado: 3º semestre

PASIÓN POR EDUCAR

Comitán de Domínguez Chiapas a 18 de Junio del 2021

CRI-DU-CHAT.



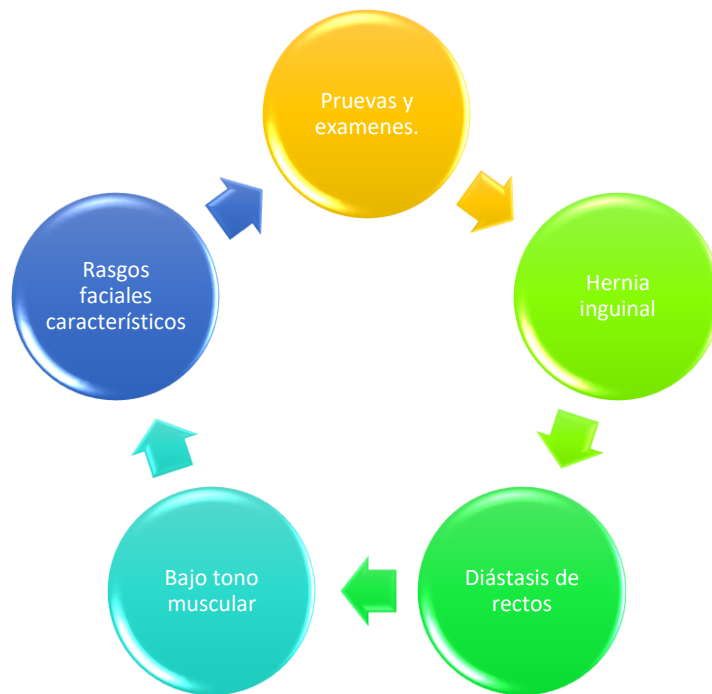
Es un grupo de síntomas que resultan de la falta de una parte del cromosoma número 5. El nombre del síndrome se debe al llanto de tono agudo del bebé que suena como si fuera un gato. El síndrome del maullido del gato es poco común y es causado por un fragmento faltante del cromosoma 5. Se cree que la

mayoría de los casos ocurre durante el desarrollo del óvulo o del espermatozoide. Un pequeño número de casos ocurre cuando uno de los padres le transmite una forma reordenada y diferente del cromosoma a su hijo. Síntomas Los síntomas incluyen: Llanto agudo que puede sonar como un gato, Inclinación de los ojos hacia abajo, Epicanto, un pliegue adicional de piel sobre el ángulo interior del ojo, Bajo peso al nacer y crecimiento lento, Oejas de implantación baja o de forma anormal, Pérdida de la audición, Defectos cardíacos, Discapacidad intelectual, Fusión o formación parcial de membranas en los dedos de las manos o los pies, Curvatura de la columna vertebral (escoliosis), Una sola línea en la palma de la mano, Papilomas cutáneos justo delante de la oreja, Desarrollo lento o incompleto de las habilidades motoras, Cabeza pequeña (microcefalia), Quijada pequeña, Ojos separados. Pruebas y exámenes El proveedor de atención médica llevará a cabo un examen físico, el cual puede mostrar: Hernia inguinal, Diástasis de rectos (separación de los músculos en la zona abdominal), Bajo tono muscular, Rasgos faciales característicos. Las pruebas genéticas pueden mostrar una parte faltante del cromosoma 5. Una radiografía craneal puede revelar problemas con la forma de la base del cráneo. Tratamiento No hay un tratamiento específico. Su proveedor sugerirá formas de tratar o manejar los síntomas.

Expectativas (pronóstico) La discapacidad intelectual es común. La mitad de los niños con este síndrome aprende habilidades verbales suficientes para comunicarse. El llanto similar a un gato se vuelve menos notorio con el tiempo. Posibles complicaciones

Las complicaciones dependen de la magnitud de la discapacidad intelectual y de los problemas físicos. Los síntomas pueden afectar la capacidad de las personas para cuidar de sí mismas. Cuando contactar a un profesional médico Este síndrome con frecuencia se

diagnostica al nacer. Su proveedor hablará con usted sobre los síntomas que presenta el bebé. Después de salir del hospital, es importante continuar las consultas regulares con los proveedores de su bebé. A todas las personas con antecedentes familiares de este síndrome se les recomienda asesoría y pruebas genéticas. Prevención No hay una forma de prevención conocida. Las parejas con antecedentes familiares de este síndrome que deseen un embarazo pueden solicitar asesoría genética. Nombres alternativos Síndrome de supresión del cromosoma 5p; Síndrome de 5p menos; Síndrome del maullido



SINDROME DE WILLIAMS.

El síndrome de Williams es una enfermedad genética que afecta muchas partes del cuerpo. Se caracteriza por discapacidad intelectual leve a moderada, personalidad con características únicas, rostro distintivo, problemas del corazón, y vasos sanguíneos (cardiovascular). El síndrome de Williams es causado por falta de algunos genes de una región específica del cromosoma 7. La región que falta incluye más de 25 genes y los investigadores creen que la pérdida de varios de estos genes resulta en las características del síndrome. Se hereda de forma autosómica dominante, aunque la mayoría de los casos son esporádicos, sin que haya otros casos en la familia. Todavía no existe cura. El tratamiento depende de los síntomas que haya.

Las señales y los síntomas del síndrome de Williams pueden ser variados, pero más comúnmente incluyen:

- Discapacidad intelectual leve o moderada: Hay mayor dificultad con tareas visuales y espaciales como dibujar o montar rompecabezas, pero el habla, la música y el aprendizaje por repetición (memorización) no son tan afectados.
- Apariencia facial característica: Los niños pequeños con síndrome de Williams tienen rasgos faciales distintivos, incluyendo una frente amplia, nariz corta con una punta ancha, mejillas llenas, y boca ancha con labios gruesos. Puede haber problemas dentales como dientes pequeños y muy espaciados o torcidos o ausentes. En los niños mayores y en adultos, la cara parece más alargada y flaca.
- Personalidad extrovertida afable y amistosa, y con tendencia extrema a interesarse por otras personas; son comunes el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los problemas de ansiedad y las fobias (miedos exagerados). El problema médico más grave asociado con el síndrome de Williams es un tipo de enfermedad del corazón (cardiovascular) conocida como estenosis aórtica supra-avalvular, que es un estrechamiento del vaso sanguíneo grande que lleva sangre desde el corazón al resto del cuerpo. Si



esta condición no se trata, puede resultar en la falta de aliento, dolor en el pecho, y en la insuficiencia cardíaca. Otros problemas del corazón y de los vasos sanguíneos, incluyendo la presión arterial alta, también se han reportado en personas con síndrome de Williams.

- Otras señales y síntomas incluyen: Anomalías del tejido conectivo (tejido que soporta las articulaciones y los órganos del cuerpo), tales como problemas en las articulaciones y piel suave y floja.

- Niveles aumentados de calcio en la sangre (hipercalcemia) en la infancia.
- Retrasos en el desarrollo.
- Problemas de coordinación.
- Baja estatura.
- Pubertad temprana.
- Problemas en los ojos y en la visión.
- Problemas gastrointestinales.
 - Problemas urinarios.

El síndrome de Williams es causada por la pérdida (deleción) de material genético de una región específica del cromosoma 7 localizada en el brazo largo (q) del cromosoma 7 en la región de las bandas 11.23 (7q11.23). Los cromosomas no se pueden ver a simple vista, pero si se colorean con una tinta especial y se ven bajo un microscopio de luz es posible ver que cada uno tiene un patrón distintivo de rayas horizontales claras y oscuras que son llamadas bandas. (Vea nuestra guía "Preguntas Más Frecuentes Sobre los Trastornos Cromosómicos") La región perdida (deletada) incluye más de 25 genes, y los investigadores creen que la pérdida de varios de estos genes contribuye a los rasgos característicos del síndrome.^[1] Esta región cromosómica (7q11.23) ha sido designada como "región crítica del síndrome de Williams-Beuren" y es clasificada como síndrome de genes contiguos porque es debida a la pérdida (deleción) de genes que están situados uno junto al otro (contiguos). Los genes que se pierden (deletan) en el síndrome de Williams incluyen *CLIP2*, *ELN*, *GTF2I*, *GTF2IRD1*, y *LIMK1*. Las investigaciones indican que la pérdida del gen *ELN* resulta en las anomalías del tejido conectivo y en los problemas cardiovasculares (estenosis aórtica supravalvular específicamente) que se encuentran en muchas personas con esta condición. Las deleciones de los

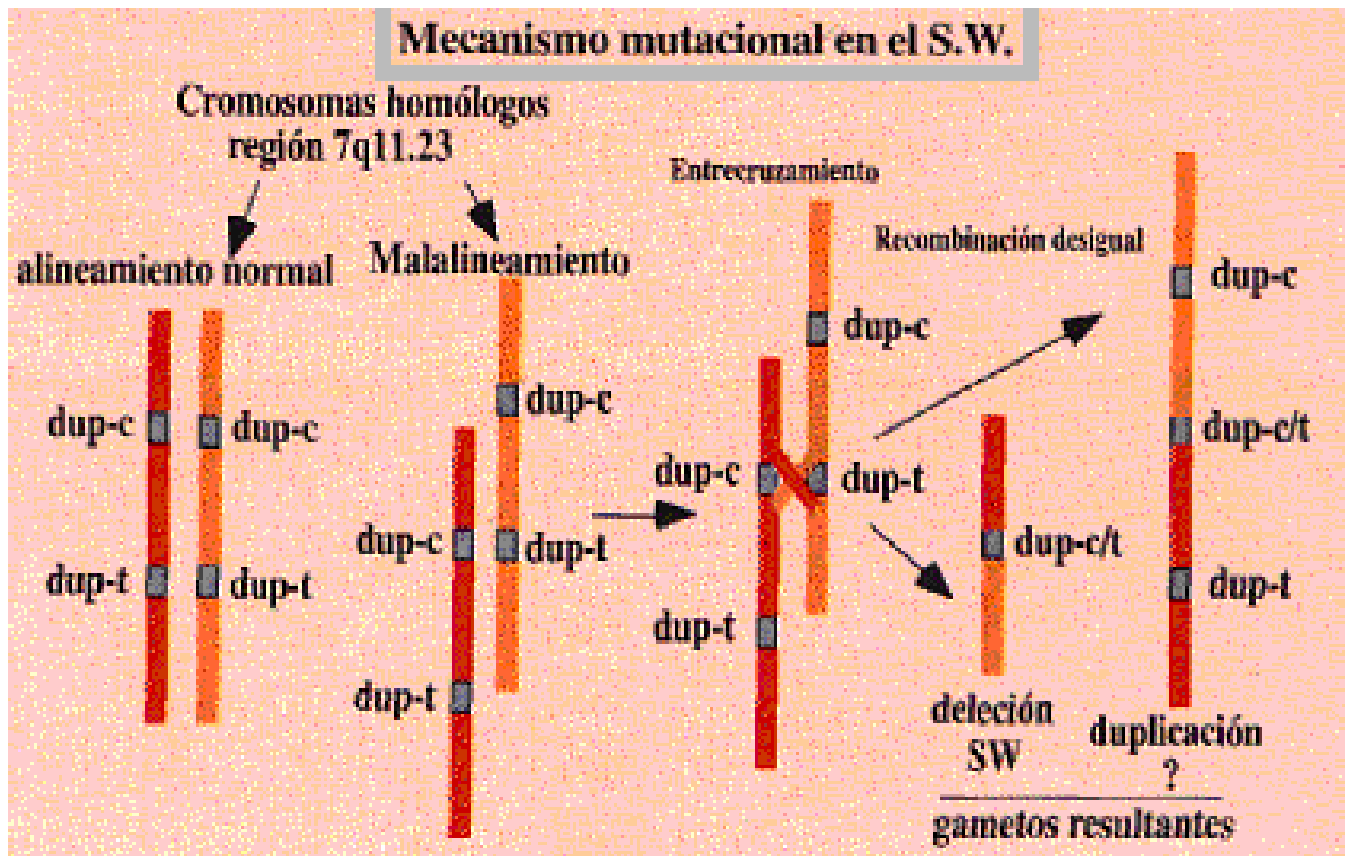
genes *CLIP2*, *GTF2I*, *GTF2IRD1*, y *LIMK1* parecen resultar en las dificultades características con tareas visuales y espaciales, el comportamiento peculiar, y otras dificultades cognitivas que se observan en personas con síndrome de Williams. La pérdida del gen *GTF2IRD1* también puede contribuir a las características faciales distintivas. Los investigadores creen que la presencia o ausencia del gen *NCF1* en el cromosoma 7 está relacionado con el riesgo de desarrollar presión alta (hipertensión arterial) en las personas con síndrome de Williams. Cuando el gen *NCF1* está deletado las personas afectadas tienen menos chances de tener hipertensión. Por lo tanto, la pérdida de este gen parece ser un factor de protección. Las personas con síndrome de Williams, que tienen el gen *NCF1* tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión. La relación entre otros genes en la región eliminada del cromosoma 7 y las señales y los síntomas del síndrome de Williams todavía no se conoce bien. De forma general, los problemas son más severos y hay mayor discapacidad cognitiva en las deleciones muy grandes.

La mayoría de los casos de síndrome de Williams no se heredan, sino que son esporádicos. Se producen como eventos aleatorios durante la formación de las células reproductivas en uno de los padres de la persona afectada. El síndrome de Williams se considera una condición autosómica dominante porque una copia del cromosoma 7 alterado en cada célula es suficiente para causar el trastorno. En un pequeño porcentaje de los casos, las personas con síndrome de Williams heredan la deleción cromosómica de un padre con la enfermedad. Una persona con síndrome de Williams tiene una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a sus hijos, en cada embarazo.

El tratamiento está dirigido a los síntomas que haya y puede incluir:

- Cirugía para corregir problemas del corazón.
- Programas de intervención para los problemas de comportamiento (sobre todo para el trastorno por déficit de atención y la ansiedad).
- Programas de educación especial para los problemas de aprendizaje.
- terapias físicas.
- Modificación de la dieta.

- Medicación para tratamiento de la hipercalcemia como corticoides u otra medicación.
- Medicamentos supresores de las hormonas sexuales en los casos de pubertad temprana.
- Medicamentos para hipertensión, o el estreñimiento.
- Tratamiento de los problemas de los dientes.
- Evitar suplementación de vitaminas que contengan vitamina D.



Síndrome de Prader Willi.

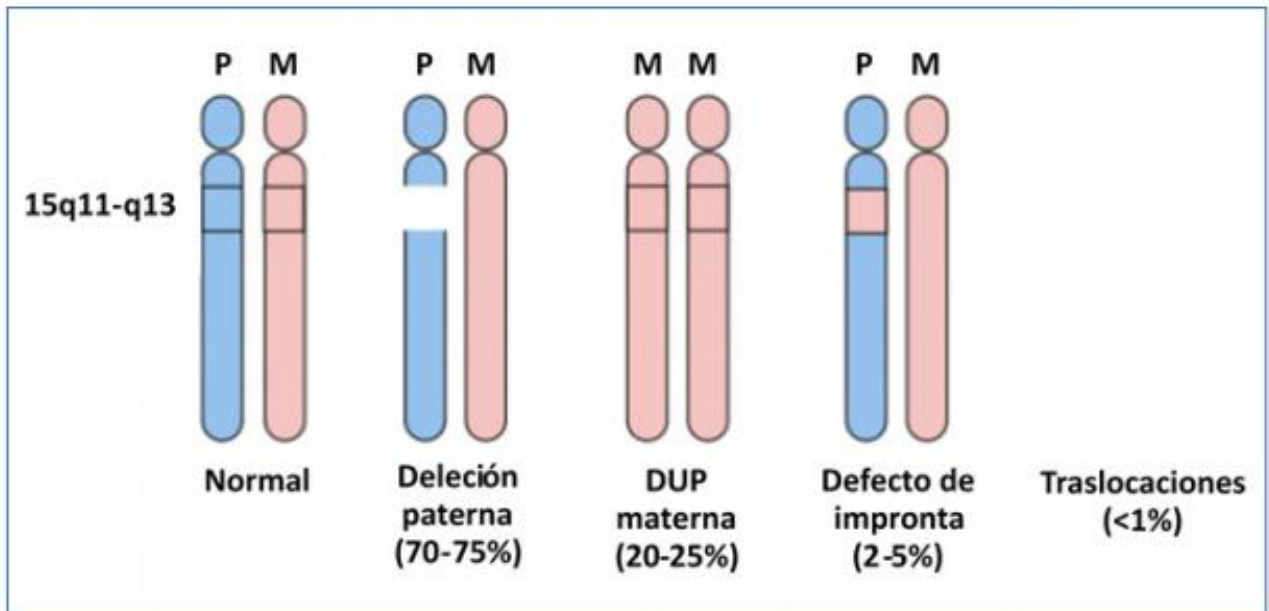
El síndrome de Prader Willi (SPW) es una enfermedad genética con discapacidad intelectual, multisistémica y compleja. Está causada por la pérdida o inactivación de genes paternos en la región q11- q13 del cromosoma 15,2. Su incidencia es de 1:15.000 a 1:25.000 recién nacidos. El SPW presenta unas manifestaciones características, pero existe mucha variabilidad de presentación en cada persona afecta. Durante los primeros meses de vida es habitual que presenten dificultades en la succión, hipotonía, excesivo letargo y fallo de medro. Posteriormente aparecen otras manifestaciones como son retraso del desarrollo, dificultades de aprendizaje y trastornos de conducta como rabietas y actitudes obsesivas y poca tolerancia a la frustración. Se asocia a una hiperfagia marcada y ausencia de control en la ingesta acompañado de otros trastornos endocrinos, lo que conduce a una obesidad importante con complicaciones que conllevan a un empeoramiento de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. Diagnóstico El diagnóstico temprano es clave ya que el manejo precoz por un equipo multidisciplinar altamente especializado mejora su pronóstico. El conocimiento de las características clínicas de estos pacientes ya en edades tempranas por parte de los pediatras es fundamental y, gracias a esto, a lo largo de los años se ha ido logrando un diagnóstico cada vez más precoz el SPW se produce por una falta de expresión de genes paternos en la región 15q11-q13. Los genes de estas regiones están fisiológicamente regulados por impronta con el alelo materno silenciado. Si

Edad	Características
Nacimiento a 2 años	Hipotonía y succión débil
2 a 6 años	Hipotonía con antecedente de succión débil Retraso global del desarrollo Talla baja y/o retraso del crecimiento con aumento ponderal
De 6 a 12 años	Hipotonía con antecedente de succión débil Retraso global del desarrollo Hiperfagia, obsesión por la comida y obesidad
De 13 años a la vida adulta	Deterioro cognitivo Hiperfagia, obsesión por la comida y obesidad Hipogonadismo hipogonadotrópico Alteraciones del comportamiento características como rabietas y conductas obsesivo-compulsivas

el alelo paterno está ausente, defectuoso o silenciado se produce el SPW. Con un análisis del estado de metilación del ADN en las regiones críticas de Prader Willi se llega al diagnóstico en más del 99% de los casos. Sin embargo se requiere de más estudios para la tipificación del subtipo. En la mayoría de los casos el SPW está causado por delección

paterna (70-75%) o por disomía uniparental materna (20-25%). Los defectos de impronta o traslocaciones son infrecuentes.

En el SPW existe una disfunción hipotalámica que explica gran parte de los síntomas incluyendo la hiperfagia severa, la dificultad en la regulación térmica, el alto umbral para el dolor, las apneas centrales del sueño, los déficits hormonales como el déficit de hormona de crecimiento (GH) y gonadotropinas, la talla baja, la alteración de la composición corporal con mayor masa grasa y menor masa magra, y los trastornos cognitivos y del comportamiento. Se estima que el 80% de los niños tienen un déficit de GH y éste persiste en la edad adulta en más del 30% de los casos. El déficit de GH conlleva a una talla baja y además, igual que ocurre en los niños con déficit de GH, hay un cambio en la composición corporal con mayor masa grasa y menor masa magra. Sin embargo los estudios demuestran que los beneficios en talla y composición corporal son iguales en todos los pacientes con SPW independientemente de que se demuestre o no un déficit en los test de estímulo. En el SPW se produce un hipogonadismo con un componente central pero también se produce una disfunción gonadal primaria. En niños en el 80-90% de los casos se manifiesta ya en la infancia por criptorquidia uni o bilateral, hipoplasia escrotal y en ocasiones asocia micropene. En las niñas la hipoplasia genital pasa más desapercibida. En la pubertad en la mayoría de varones y en muchas mujeres es frecuente la falta de desarrollo puberal o que se produzca un desarrollo puberal incompleto y en las mujeres suele haber amenorrea. Siempre que exista fallo gonadal debe hacerse tratamiento hormonal sustitutivo, lo que aplica a la mayoría de varones y en mujeres se aboga por individualizar la terapia siguiendo los niveles de inhibida B en plasma. La fertilidad suele estar afectada pero debe considerarse medidas anticonceptivas en el caso de las mujeres en que la fertilidad pudiera estar conservada. Aunque lo más frecuente es la pubertad retrasada o fallo gonadal en algunos casos se produce una pubertad adelantada.



La frecuencia en la que ocurre el hipotiroidismo varía según las series pero en niños está descrito hasta un 20-30% de los casos. La mayoría son hipotiroidismos centrales aunque también hay casos de hipotiroidismos primarios. Se recomienda realizar un despistaje anual.

Insuficiencia adrenal. Existe un aumento de la mortalidad temprana y se estima un 3% de mortalidad antes de los 30 años. Se cree que algunas de estas muertes súbitas podrían ser producidas por una insuficiencia adrenal¹⁰. Teóricamente los niños con SPW podrían tener una insuficiencia adrenal central por su disregulación hipotalámica. No existen recomendaciones claras de cómo y cuándo hacer despistaje pero las guías recomiendan suplementar con corticoides en caso de enfermedad importante o cirugía. Además suelen desarrollar una pubarquía precoz o adelantada aunque se desconoce el mecanismo. Obesidad y complicaciones asociadas En los niños con SPW existen muchos factores que favorecen la adiposidad: Presentan ya al nacimiento una menor masa magra y mayor masa grasa, Las alteraciones en la regulación del apetito, Tienen un gasto calórico 30% inferior a niños de su misma edad. Los déficits hormonales, especialmente el déficit de GH, 5. La hipotonía y la falta de masa muscular que dificulta la realización de ejercicio. La obesidad y la distribución de esta grasa corporal de forma anómala conllevan a complicaciones metabólicas. Aproximadamente el 25% de los pacientes con SPW desarrollan diabetes tipo 2 y la media de aparición es alrededor de los 20 años de edad. Por todo ello una dieta

saludable hipocalórica con supervisión y restricción del acceso a alimentos y el aumento de la actividad física deben ser el pilar del tratamiento ya desde el primer año de vida, una vez resuelta la fase inicial de fallo de medro, con el objetivo de prevenir el desarrollo de la obesidad.

Alteraciones en la mineralización ósea La densidad mineral ósea disminuida y un alto riesgo de osteoporosis y fracturas. Es importante controlar los factores de riesgo sobre los que podemos actuar como reponer los déficits hormonales, recomendar actividad física y mantener unos niveles adecuados de vitamina D y una ingesta apropiada de calcio. El tratamiento con hormona de crecimiento también ha demostrado mejorías en la densidad mineral ósea⁶

Alteraciones clínicas no endocrinológicas Dado que el pediatra endocrinólogo suele ser el actor principal en el manejo de estos niños debemos conocer también el resto de manifestaciones clínicas.

Hipotonía y retaso psicomotor Todos los pacientes presentan hipotonía y disminución de la masa muscular y es especialmente marcada en los primeros meses de vida por lo que la estimulación precoz es imprescindible para mejorar su tono muscular.

Dificultades en la alimentación La mayoría de los casos al nacer presentan dificultades en la alimentación que pueden llegar a precisar alimentación por sonda nasogástrica para evitar el fallo de medro. Esto se debe a una pobre succión por falta de tono muscular de los músculos de la boca que posteriormente conlleva también a dificultades en el lenguaje. Es por ello que deben ser referidos a una nutricionista y a una logopeda especializada lo antes posible.

Apneas del sueño Presentan apneas del sueño central además de apneas obstructivas. Es imprescindible realizar una polisomnografía (PSG) antes y después de iniciar tratamiento con GH. Deben ser valorados por un otorrinolaringólogo y en caso de ser necesario debe procederse a una amigdalectomía/adenoidectomía. En caso de persistencia de las apneas deben ser referidos a un neumólogo con experiencia ya que pueden precisar soporte ventilatorio nocturno.

Escoliosis y otros problemas ortopédicos Con frecuencia presentan escoliosis y pies planos por lo que deben ser evaluados anualmente por un traumatólogo/ortopedista infantil.

Coeficiente intelectual, trastornos de la conducta y trastornos psiquiátricos El coeficiente intelectual varía entre 50 y 85%. Estudios recientes muestran que el tratamiento con hormona de crecimiento mejora el coeficiente intelectual a largo plazo. En el primer año de vida los niños con SPW son muy sociables. Posteriormente aparecen alteraciones en el comportamiento como rabietas, actitudes obsesivo-compulsivas, cambios de humor, rascado agresivo de la piel. En algunos casos durante la adolescencia desarrollan trastornos psiquiátricos de tipo psicótico o afectivo. Es imprescindible el seguimiento por

neurología y un equipo de salud mental, además del soporte del médico y el entorno del paciente. Abordaje clínico y tratamiento Dado que el SPW es una enfermedad rara y requiere de un equipo multidisciplinar experto y altamente especializado, se recomienda que el seguimiento de estos pacientes sea en un centro que disponga de un equipo multidisciplinar con experiencia en su manejo. El tratamiento con hormona de crecimiento, la estimulación precoz y las pautas de alimentación y ejercicio iniciados de forma temprana han cambiado el curso clínico de esta enfermedad. El tratamiento con hormona de crecimiento debe iniciarse lo antes posible y los estudios demuestran el beneficio de iniciar antes de los dos años de edad, momento en que puede iniciarse la obesidad. Antes del inicio del tratamiento debe hacerse una valoración clínica minuciosa, una analítica completa, una edad ósea y una PSG además de una valoración por el otorrinolaringólogo. Como hemos mencionado anteriormente no precisamos de un test de estimulación de GH. El tratamiento con GH a largo plazo ha demostrado aportar beneficios y ser una terapia segura en pacientes con Prader Willi. En particular se ha demostrado un efecto positivo de esta terapia en composición corporal, crecimiento, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio y capacidad cognitiva. El tratamiento con GH en niños con SPW es seguro siempre que hagamos una estrecha monitorización¹². En particular seguimiento clínico y PSG por la posibilidad de apneas y tratamiento oportuno en caso de ser necesario. Debemos monitorizar los niveles de glucosa, insulina y HbA1C. La escoliosis no suele ser contraindicación de tratamiento pero debemos hacer un seguimiento por el equipo de traumatología-ortopedia. La dosis recomendada es de 0,035 mg/kg/día pero en el caso de obesidad deberá ajustarse por la superficie corporal (1 mg/m² /día). En caso de niños menores a 2 años iniciamos con dosis más bajas y aumentamos a dosis completa en 3-6 meses. Los estudios muestran que la mejoría de la composición corporal se mantiene en la vida adulta si continuamos con el tratamiento con GH y que en cambio, hay un claro deterioro si se suspende. Sin embargo la mayoría de pacientes adultos con SPW no cumplen los criterios de tratamiento con GH, como ocurre en el caso de España. Debemos tener en cuenta que el tratamiento con GH está contraindicado si: IMC >+3DE, diabetes mellitus mal controlada, apneas severas mal controladas, si tienen un cáncer activo o una psicosis activa.

Especialidad	RN/Dx	1m-6m	6m- 1a	1a- 1.5a	1.5a-2a	2a-5a	5a-13a	13a-21a
GEN	1	1		1		1	1	1
END	1	1	1	1	1	c/6m	c/6m	c/6m
NRL	1	1		1	1	c/12m	c/12m	c/12m
Est. precoz	1		8m	16m				
Logopedia		1	1					
OFT			1		1	c/12m	c/12m	
NUTRI		1	1	1		c/12m	c/24m	c/24m
COT						c/12m	c/12m	c/12m
ORL			1		1+ Aud	c/12 m	c/12 m	
ODO				1		c/12m	c/12m	c/12m
CIRUGÍA		sicriptorquidia						
T SOC	1			1		c/12m		
PSICOL		1			1	c/12m		c/12m
PSG	1 antes y después de GH			1*		c/12m	c/12- 24m	c/12- 24m

Abreviaturas: Recién nacido (RN); Diagnóstico (Dx); Genética (GEN); Endocrinología (END); Neurología (NRL); Estimulación (Est.); Oftalmología (OFT); Nutrición (NUTRI); Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT); Otorrinolaringología (ORL); Odontología (ODO); Trabajo social (T SOC); Psicología (PSICOL); Polisomnografía (PSG).

SINDROME DE PATAU.

En más de un 95% de fetos con esta anomalía cromosómica se produce la muerte *in útero*. Las manifestaciones neurológicas son graves con hipotonía e hiporreactividad con una falta aparente de conciencia del entorno. En el 70% de los casos se presenta holoprosencefalia (resultante de un defecto en la división del cerebro en dos hemisferios), que puede observarse en la Resonancia Magnética cerebral como grados variables de fusión de los hemisferios. Las anomalías faciales son variables y su gravedad oscila entre hipotelorismo y agenesia premaxilar (80% de los casos) y cebocefalia o ciclopía con ausencia de esqueleto nasal. También pueden presentarse labio/paladar hendido, microftalmía o anoftalmía, coloboma (incluso en ausencia de malformaciones cerebrales mayores), regiones de aplasia cutánea occipital, polidactilia postaxial, malformaciones cardíacas (80% de los casos) y malformaciones urogenitales. En el 75% de los casos se detecta trisomía 13 libre. En el 20% de los casos, la trisomía 13 está asociada con una translocación robertsoniana en la que el cromosoma supernumerario 13 se une a otro cromosoma acrocéntrico (cromosomas 13, 14, 15, 21 o 22). Es poco frecuente que el síndrome esté causado por translocación recíproca entre el cromosoma 13 y un cromosoma no acrocéntrico. Se ha descrito trisomía 13 en mosaico (con células trisómicas y normales) en unos pocos pacientes con un cuadro clínico que varía entre un fenotipo normal y el de la trisomía 13 clásica de acuerdo con el número de células trisómicas presente en los tejidos. La trisomía 13 puede sospecharse durante el embarazo a través de hallazgos ecográficos (holoprosencefalia, polidactilia) y puede confirmarse mediante análisis cromosómico (cariotipo) del feto. El riesgo de recurrencia de la trisomía (21, 13 o 18) en familias de un caso índice con trisomía 13 es de aproximadamente un 1%. Sin embargo, en familias en que la trisomía 13 se asocia con translocación (robertsoniana o equilibrada) el riesgo de recurrencia es superior si uno de los padres es portador de una translocación equilibrada. El tratamiento quirúrgico de las malformaciones apenas mejora el pronóstico desfavorable asociado con este síndrome: la mitad de los niños mueren en el primer mes de vida y el 90% mueren antes del año por complicaciones cardíacas, renales o neurológicas. Se ha registrado supervivencia prolongada (en algunos casos hasta la edad adulta) y es más común en casos de trisomía en mosaico o parcial y en ausencia de malformaciones graves del cerebro. En general, los pacientes sin mosaicismo sólo desarrollan autonomía limitada (ausencia de habla y deambulación).

SINDROME DE EDWARDS.



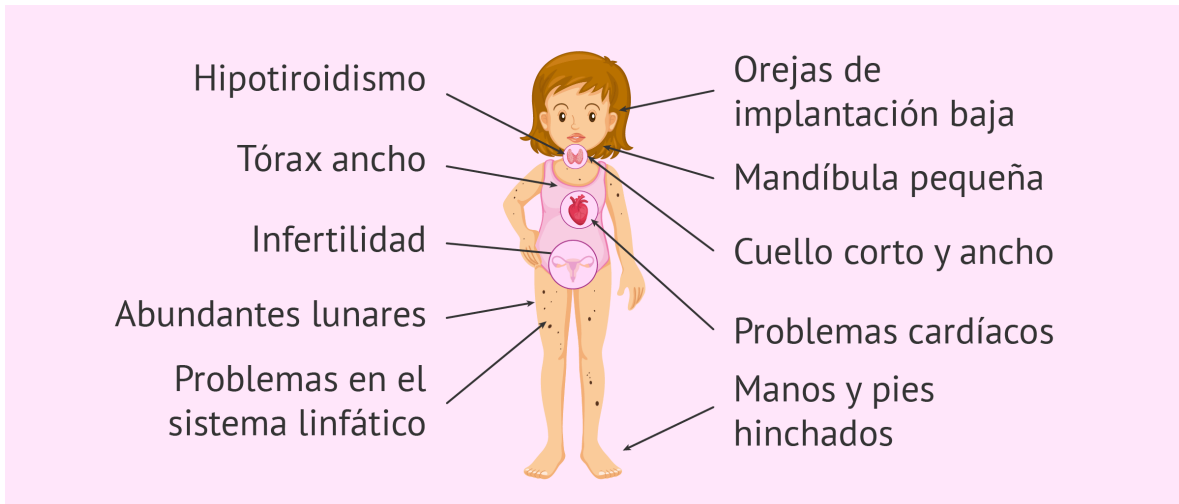
El síndrome de Edwards, también conocido como trisomía 18, es una aneuploidía humana que se caracteriza usualmente por la presencia de un cromosoma adicional completo en el par 18. También se puede presentar por la presencia parcial del cromosoma 18 (traslación desbalanceada) o por mosaicismo en las células fetales. Fue originalmente descrita por John H. Edwards en la Universidad de Wisconsin, sus resultados fueron publicados y registrados en la literatura pediátrica y genética en el año 1960.

Debido a su alta tasa de mortalidad en los recién nacidos (por encima el 90% de los casos) se le ha considerado como una enfermedad de tipo "letal". Las expectativas de vida de un recién nacido con trisomía completa del par 18 no supera el año. Los estudios de genética molecular, no han descrito con claridad las regiones puntuales que necesitan ser duplicadas para que se produzca el fenotipo característico del síndrome Edwards. Hasta el momento sólo se conocen dos regiones del brazo largo: 18q12-21 y 18q23. La enfermedad se ha descrito hasta el momento con mayor frecuencia en mujeres de edad superior a los 35 años, aunque puede presentarse en embarazos de mujeres jóvenes. No existe evidencia respecto a que su prevalencia esté relacionada con razas o zonas geográficas en particular.

El Síndrome de Edwards se debe a la trisomía del cromosoma 18 (presencia de un cromosoma 18 extra) es decir, a un cariotipo correspondiente a 47, XX,+18 o 47,XY,+18. (El cariotipo normal de una mujer es 46,XX y el de un hombre es 46, XY).

Incidencia: Este síndrome se detecta en 1 de cada 6.000 nacidos vivos aunque es mucho más frecuente en abortos espontáneos y mortinatos. Como en el Síndrome de Down , el riesgo aumenta con la edad de la mujer: a los 37 años, el riesgo de que nazca un bebé afecto del síndrome es de 1 de cada 2600 y este sigue en aumento a medida que avanza la edad materna. Aspectos clínicos: Los individuos afectados de este síndrome sufren de múltiples malformaciones y anomalías. En total se han descrito más de un centenar de defectos asociados que afectan a todos los sistemas y que producen una elevada mortalidad en los recién nacidos (más del 90% de los recién nacidos portadores mueren y se considera que la esperanza de vida de un recién nacido con trisomía completa del par 18 no supera el año). Aspectos genéticos En más del 90% de los casos se suele asociar con errores durante la meiosis materna y por ello, el riesgo aumenta con la edad de la mujer. Esto es así porque el envejecimiento de la reserva ovárica se traduce en un mayor riesgo de que los ovocitos realicen el reparto de los cromosomas a las células hijas de forma incorrecta dando lugar a embriones con más o menos cromosomas.

SINDROME DE TURNER.



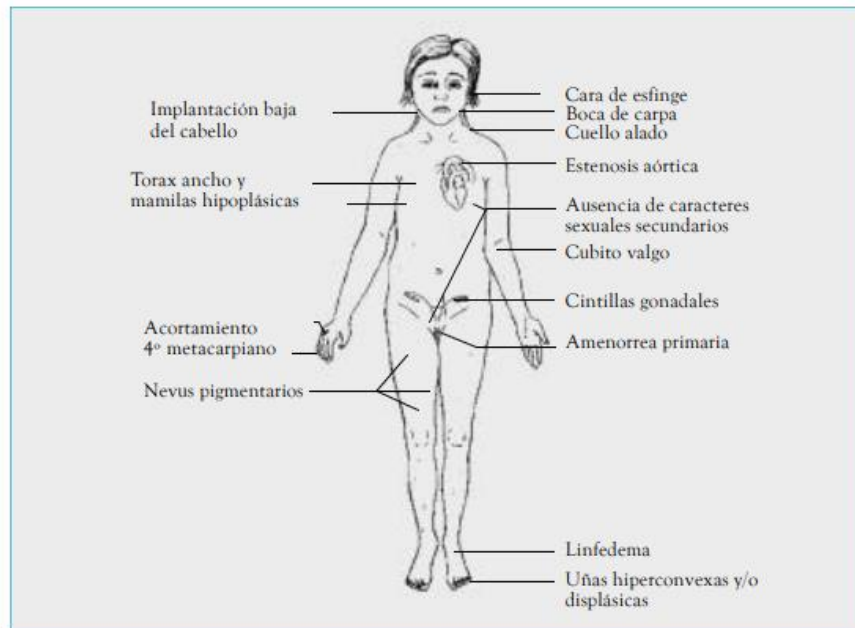
El síndrome de Turner (ST) es un trastorno cromosómico que se caracteriza por: talla corta, disgenesia gonadal con infantilismo sexual, pterigium colli, disminución del ángulo cubital, implantación baja del cabello y monosomía parcial o total del cromosoma X. La mayoría de los pediatras están familiarizados 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. Podemos encontrar un amplio rango de anomalías clínicas que quedan reflejadas en la tabla I. 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. En la figura 1, presentamos las principales características de las niñas afectas de ST.

HALLAZGOS CLÍNICOS EN EL SÍNDROME DE TURNER.	
Musculoesqueléticos	Frecuencia (%)
Talla corta	100
Cuello corto	40
Proporción anormal de segmento superior/inferior.....	97
Cubitus valgus.....	47
Metacarpianos cortos.....	37
Deformidad de Madelung	8
Escoliosis.....	35
Genu valgo	35
Micrognatia y paladar ojival	38
Mamilas hipoplásicas y muy separadas	80
Obstrucción linfática	
Pterigium colli.....	25
Implantación baja de cabello.....	42
Edema de manos y pies	80
Displasia de las uñas	13
Dermatoglifos característicos	35
Defectos de células germinales	
Fallo gonadal.....	96
Infertilidad	99
Otras anomalías	
Cardiovasculares	55
Renales	39
Nevus pigmentados	50
Ptoxis.....	11
Estrabismo.....	18
Anomalías asociadas	
Tiroiditis de Hashimoto.....	34
Hipotiroidismo	10
Alopecia	2
Vitiligo	2
Anomalías gastrointestinales	3
Intolerancia a carbohidratos	40

El diagnóstico lo sugiere las diversas características clínicas que hemos descrito anteriormente. Cuando se sospecha el diagnóstico 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.



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).

SINDROME DE KLINEFELTER.

El síndrome de Klinefelter (SK) es una forma de hipogonadismo masculino debido a esclerohialinosis testicular con atrofia y azoospermia, ginecomastia, y tasa elevada de gonadotropinas. Es debido a una anomalía de los cromosomas sexuales, de hecho, la primera que fue descrita en humanos, y que tiene una incidencia de 1 de cada 1000 varones nacidos. Las aneuploidías de los cromosomas sexuales son relativamente frecuentes, y las variaciones en los cromosomas sexuales son las más habituales de las anomalías genéticas en humanos. El SK ocurre sólo en varones y se debe a la presencia de un cromosoma X extra. Un 75% de estos individuos tienen un cariotipo 47,XXY. Aproximadamente un 20% son mosaicos cromosómicos, siendo el más frecuente el 46,XY/47,XXY. También existen variantes incluyendo 48,XXYY, 48,XXXXY, y 49,XXXXXY en un 5% de casos. En aproximadamente la mitad de las ocasiones se debe a errores en la meiosis I paterna, y el resto a errores en la meiosis I ó II materna. Las alteraciones de los cromosomas sexuales suelen aparecer como fenómenos aislados, aparentemente sin factores predisponentes, a excepción de la edad materna avanzada que parece jugar un papel en los casos debidos a errores en la meiosis I materna.

Aunque existe una gran variabilidad clínica en las aneuploidías de los cromosomas sexuales, existen unas características diferenciales con los varones cromosómicamente normales. Fenótipicamente son individuos altos y delgados, con piernas relativamente largas (figura 1). Físicamente no hay ningún dato anómalo hasta la pubertad, en que pueden objetivarse signos de hipogonadismo, con tendencia a la obesidad. En las variantes de SK que tienen más de dos cromosomas X el fenotipo es más anormal, el desarrollo sexual es más deficiente y el déficit intelectual más grave. Curiosamente se ha encontrado un sorprendente parecido entre los individuos con cariotipo 49,XXXXXY y las personas con síndrome de Down. Los hallazgos más frecuentes en los preadolescentes con SK son los genitales externos pequeños y las extremidades inferiores largas. En los adultos la característica más común es la esterilidad. 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 riesgo de recurrencia, en el caso de una pareja con un hijo 47,XXY es del 1%. Este riesgo aumenta en mujeres por encima de los 40 años. Se debe tener en cuenta que no todos los varones con cariotipo 47,XXY manifestarán todas estas características.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO La masa muscular es poco desarrollada, por lo que el cansancio es más fácil. Pueden presentar una displasia leve a nivel de la articulación del codo, y clinodactilia del 5º dedo de las manos. La osteoporosis aparece sobretodo en los individuos que no reciben testosterona. Los adolescentes presentan escoliosis con más frecuencia que la población general. Los individuos con cariotipo 48,XXXY pueden tener talla baja y sinóstosis radio-cubital.

DESARROLLO SEXUAL La pubertad aparece a una edad normal, pero los testículos no se desarrollan y permanecen pequeños. Los caracteres sexuales secundarios se desarrollan poco. El vello corporal es escaso y la distribución puede ser ginecoide. El tejido celular subcutáneo también puede adoptar una distribución femenina sobretodo a nivel de las caderas, y pueden presentar ginecomastia. La actividad sexual generalmente es normal o levemente deprimida. Debido al exceso de gonadotropina se produce de forma progresiva una hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos, con una inadecuada producción de testosterona y azoospermia en la mayoría de casos, requiriendo por ello tratamiento con testosterona a largo plazo. La mayoría de ellos son infértiles. Ocasionalmente pueden presentar criptorquidia e hipospadias.

CAPACIDAD INTELLECTUAL El coeficiente intelectual de estos individuos es, ligera pero significativamente, inferior que el de los varones con cromosomas normales. Dos tercios tienen problemas de aprendizaje, especialmente dislexia. El lenguaje expresivo, la capacidad de procesamiento auditivo y la memoria auditiva son deficientes, lo cual conlleva una menor habilidad para leer y escribir.

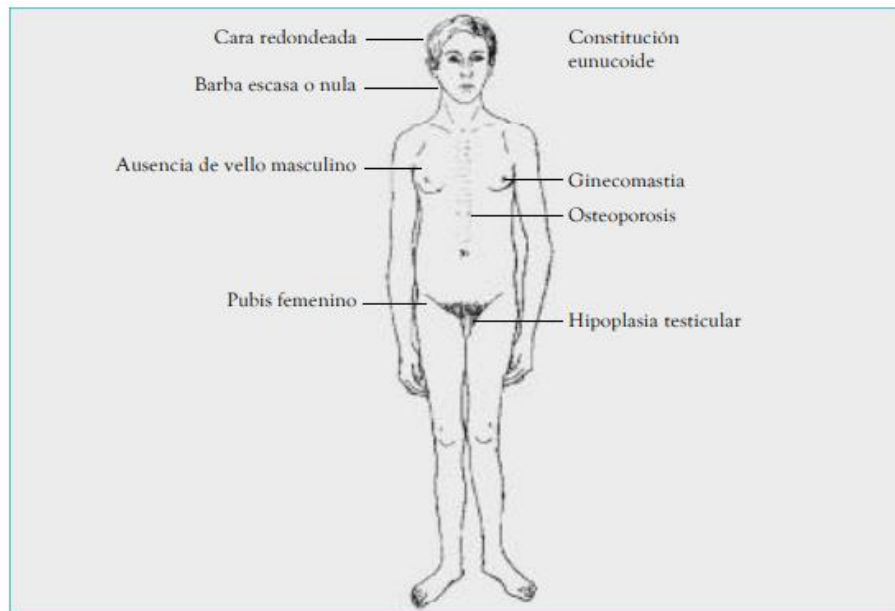
CARÁCTER Los trastornos del comportamiento son frecuentes, especialmente inmadurez, inseguridad, timidez, y poca capacidad de juicio. Les cuesta relacionarse con individuos de su grupo de edad y pueden tener problemas de adaptación social. La depresión es frecuente en estos individuos.

SISTEMA NERVIOSO Puede aparecer ataxia. Entre un 20 y un 50% pueden tener un temblor intencional.

SISTEMA VENOSO La enfermedad varicosa y las úlceras de extremidades inferiores pueden ser los primeros síntomas de los varones 47,XXY.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Existe un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como diabetes, artritis reumatoide, tiroiditis y el lupus eritematoso.

NEOPLASIAS Los varones XXY con ginecomastia tienen mayor riesgo de cáncer de mama. Se ha descrito una mayor incidencia de tumores germinales extragonadales con afectación principalmente mediastínica.



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 mas 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

1. Sotos JF. Genetic disorders associated with overgrowth. *Clin Pediatr* 1997;36:39-49
2. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:1309-1314