

- **Síndrome de Angelman**

se caracteriza clínicamente por rasgos físicos, alteraciones neurológicas y un perfil cognitivo y conductual muy específico. Incidencia de 1 por 15000 individuos.

Causa

Es un trastorno de base genética causado por una falta de expresión del gen UBE3A localizado en el cromosoma 15 de origen materno. La pérdida física o funcional puede tener cuatro orígenes distintos:

1. Deleción de 15q11-q13 de origen materno
2. Disomía uniparental de 15q11-q13 de origen paterno
3. Mutación de la impronta
4. Mutación del gen

- **Síndrome de Cornelia de Lange**

se caracteriza por una dismorfia facial característica (especialmente cejas arqueadas con sinofridia (confluyen), pestañas largas, narinas antevertidas, micrognatia y extremos de la boca hacia abajo con un labio superior fino), déficit intelectual de grado variable, retraso en el crecimiento que empieza antes del nacimiento y da lugar a una talla muy baja en el adulto, microcefalia (cabeza muy pequeña), manos y pies anormales, a veces oligodactilia (falta de dedos), y otras malformaciones (corazón, riñón, etc.). Tienen hirsutismo (exceso de pelo corporal). La prevalencia en la población general se estima entre 1/50.000. Es muy común en estos pacientes el reflujo gastroesofágico (vómitos del contenido del estómago) con lo que se agravan los problemas para alimentarse y el retraso del crecimiento. Para resolver el reflujo gastroesofágico a menudo se requiere de una intervención quirúrgica como la técnica anti-reflujo de Nissen. Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan epilepsia.

- **Síndrome de Kleefstra**

es una enfermedad genética muy poco frecuentes de prevalencia desconocida.

Este síndrome está causado bien por mutaciones puntuales en el gen EHMT1 localizado en 9q34.2, o bien por microdeleción en la región cromosómica 9q34.3. Más del 85% de los casos son debidos a microdeleción, lo que conduce a la pérdida de todo el gen.

- **Síndrome de Lennox Gastaut**

Es una forma severa de encefalopatía epiléptica crónica que se manifiesta habitualmente en la primera infancia, con un pico de inicio entre los 3 y 5 años.

Corresponde aproximadamente al 3 a 6% de los niños con epilepsia, con claro predominio masculino (5:1).

Causas

Trastornos genéticos, síndromes neurocutáneos (ej, esclerosis tuberosa), encefalopatías post lesiones hipóxico-isquémicas, meningitis, traumas cefálicos, lesiones cerebrales focales o difusas, e incluso se ha observado en pacientes sin lesión cerebral evidente. Además puede desarrollarse a partir de un síndrome de West en hasta un 20-30% de los casos.

- **Síndrome de Mowat Wilson**

El síndrome de Mowat-Wilson es un trastorno del desarrollo poco frecuente que probablemente está infradiagnosticado, descrito por primera vez en 1998 por Mowat et al.

Causas

Este síndrome es una enfermedad genética autosómica dominante causada por mutaciones del gen ZEB2 en 2q22.3, el cual juega un papel importante en la migración de las células de la cresta neural y en el desarrollo de las estructuras situadas en la línea media tales como el sistema gastrointestinal y el corazón.

- **Síndrome de Phelan-McDermid**

Es un muy poco frecuente y probablemente infradiagnosticado. Afecta por igual a hombres y a mujeres.

Causa

Es un síndrome de microdelección cromosómica. La pérdida de 22q13 puede provenir de una deleción simple, de una translocación, de la formación de un cromosoma en anillo o, con menor frecuencia, de anomalías estructurales en el brazo largo del cromosoma 22, en concreto de la región que contiene el gen SHANK3.

- **Síndrome de Pitt-Hopkins**

El síndrome de Pitt Hopkins se caracteriza por la asociación de déficit intelectual, dismorfia facial característica y un patrón de respiración anormal e irregular ocasional.

Causa

El síndrome está causado por mutaciones en el gen TCF4 en 18q21. La transmisión es autosómica dominante.

- **Síndrome de Rett. MECP2**

se caracteriza por un retraso global importante del desarrollo que afecta a las niñas, después de los primeros 6 a 12 meses de vida en que su desarrollo era aparentemente normal, hay un período como de estancamiento para después mostrar regresión en el lenguaje (pérdida total de lenguaje oral) y en el desarrollo motor, junto a una disminución del crecimiento de la cabeza (conduce a microcefalia) lo que se corresponde con una atrofia cerebral importante. La evolución sigue un patrón característico en las formas típicas, lo más específico son las estereotipias (movimientos repetitivos) con las manos, los patrones constan de torsión de la mano, lavado de manos, palmadas, caricias, u otro automatismos de manos, ello ocurre después de la pérdida de movimientos propositivos de las mismas.

Las características adicionales incluyen un comportamiento autista, ataxia de la marcha, convulsiones, apnea episódica y/o hiperpnea y bruxismo. Después de este período de rápido deterioro, la enfermedad se vuelve relativamente estable, pero los pacientes que llegan a la segunda o tercera década pueden mostrar anomalías neurológicas adicionales, tales como convulsiones, distonía, parkinsonismo, espasticidad, y cifoscoliosis. El síndrome de Rett se observa en 1/15,000 niñas.

Se ha establecido que el síndrome de Rett es debido a mutaciones en el gen MECP2, que codifica una proteína de unión a metilCpG y está localizado en el brazo largo del cromosoma X en Xq28, muy importante en desarrollo y mantenimiento de sinapsis. Es una alteración dominante por ello se expresa en niñas. Causa el 95-97% de las formas clásicas de síndrome de Rett.

- **Síndrome de Usher**

El síndrome de Usher es un trastorno genéticamente heterogéneo para el que existen 9 genes conocidos, y al menos tres entidades clínicas que asocian retinosis pigmentaria (RP), hipoacusia neurosensorial y, en ocasiones, afectación de la función vestibular, con una edad de inicio variable. Su tipo de herencia es autosómico recesiva. Prevalencia 3-4/100,000 en la población europea.

Los pacientes con USH1 que es el más grave, están afectados de manera congénita con sordera profunda sensorineural y ausencia de función vestibular, y la RP es de inicio prepuberal. El USH2 se distingue de USH1 por presentar una sordera congénita menos severa (pérdidas de entre 40 a 80 dB más intensas para sonidos agudos) con función vestibular preservada y con inicio de la RP generalmente en la segunda década de la vida. El USH3 se distingue de los tipos 1 y 2 por una progresiva pérdida auditiva y variable disfunción vestibular junto a RP de inicio también variable.

El 29% de los casos corresponde al USH1, 67% al USH2, el 3% al tipo 3 y un 1% restante se clasifica como USH atípico.

- **Autismo severo**

es una alteración que se da en el neurodesarrollo de competencias sociales, comunicativas y lingüísticas y, de las habilidades para la simbolización y la flexibilidad. 1 de cada 110 niños presentan un Trastorno del Espectro Autista. Entre el 30 y el 51% de las personas con trastorno del Espectro Autista tienen discapacidad intelectual asociada.

Causas

En la mayor parte de casos de autismo no es posible detectar una causa específica. Con el fin de poder clasificar de forma comprensible todos los casos, se definen dos grupos: el idiopático y el secundario (el autismo secundario ha sido denominado autismo sindrómico)