

# Genopatías relevantes

Int. Sofia Mansilla Alvarado  
Tutor: Dra. Álvarez

Seminarios Neonatología 2024



# Hoja de ruta

01 Generalidades

02 Evaluación

03 Síndromes relevantes

04 Síndrome de Down

05 Síndrome de DiGeorge

06 Síndrome de Edwards

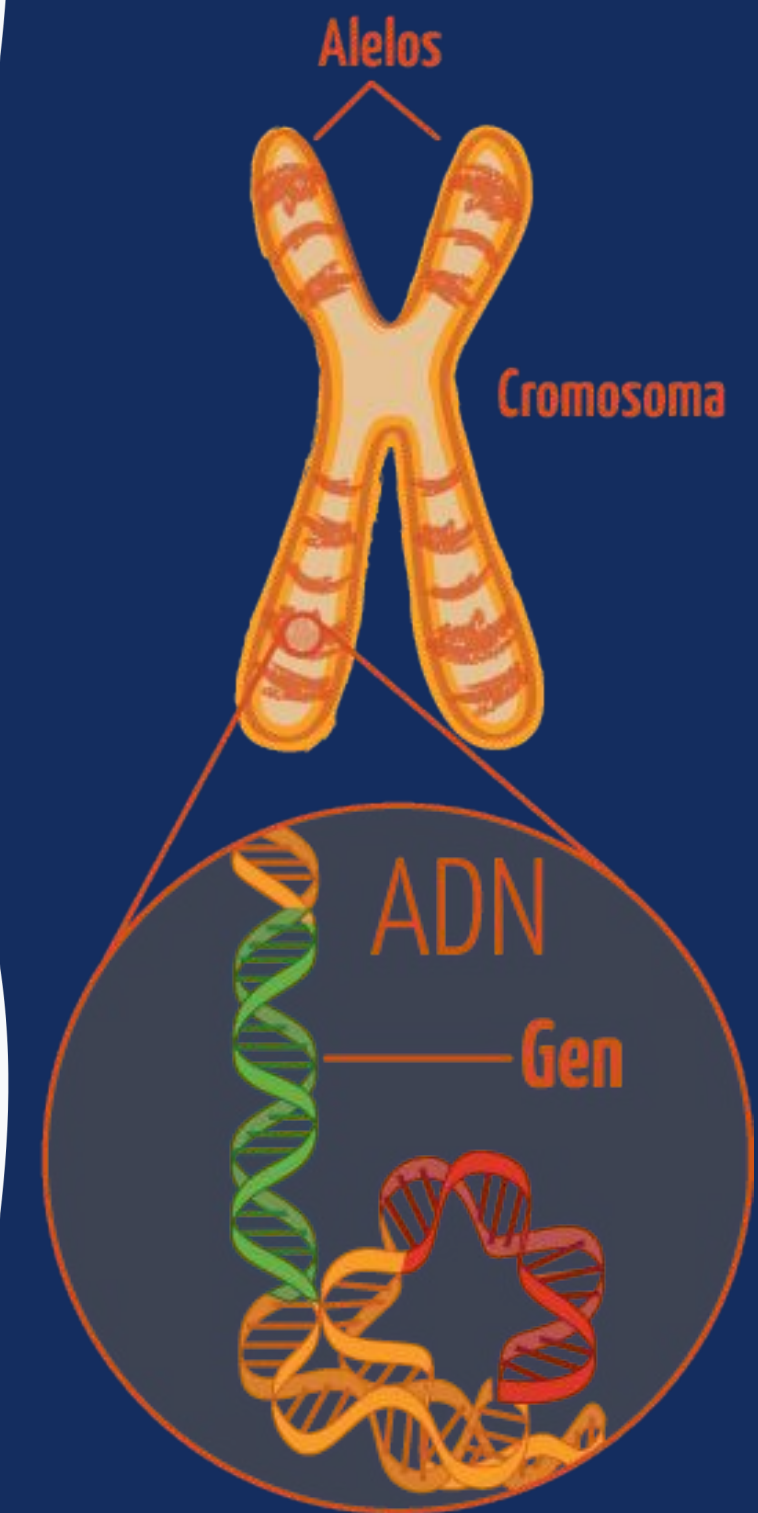
07 Síndrome de Patau

CASO CLINICO

# 01 Generalidades

## Definiciones:

- **Gen:** Secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios.
- **Cromosoma:** Estructura que se encuentran en el núcleo celular y que contienen los genes.
- **Genopatias:** Enfermedades causadas por alteración del genoma.
- **Genético:** Manifestaciones causadas por alteraciones en el genoma de un individuo.
- **Congénito:** Alteración estructural o funcional de algún órgano, sistema o parte del cuerpo que ocurre durante la vida intrauterina.
- **Malformación:** Defecto en la morfogénesis de un órgano o estructura mayor.



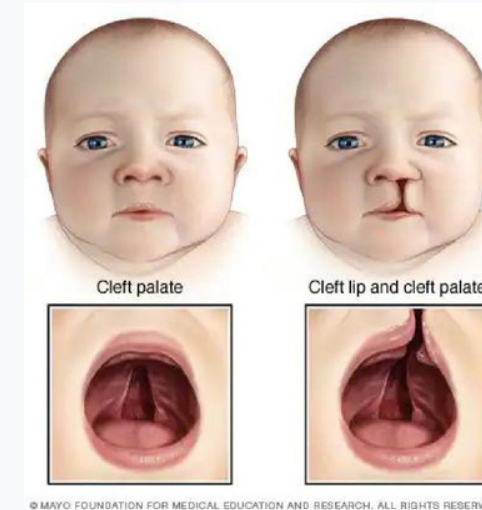
# Dismorfias

Son alteraciones estructurales que se producen antes de la 10<sup>o</sup> semana de gestacion.



## Menor

- Sin consecuencias medicas.
- Característica estética.



## Mayor

Repercuten en la función de un órgano

Requieren tratamiento médico y/o quirúrgico.



# 02 Evaluación

## Examen físico y genética

- Completo, sistemático
- Mediciones antropométricas
- Inspección es fundamental
- Detección de anomalías en tamaño y proporciones corporales
- Especial importancia: Cara, genitales, mano y pies
- Contrastar hallazgos con la familia Fotografía



La mayoría de los síndromes malformativos se definen por sus malformaciones menores y/o dismorfias



# ¿Cuándo sospechar?

Malformaciones, deformaciones u otras anomalías físicas visibles.

Vómitos, convulsiones, deshidratación o acidosis metabólica en RN.

Retraso o deterioro del desarrollo no explicable por factores ambientales.



# 03 Sindromes relevantes

**Sindrome de Down**

**Sindrome de DiGeorge**

**Sindrome de Edwards**

**Sindrome de Patau**



# Sindrome de Down



# ¿Qué es el Sd de Down?



- Trisomia 21. Anomalía cromosómica más común
- Chile es el país latinoamericano donde nace el mayor número de niños con síndrome de tasa de 2,5 por 1000 RNV .
- 94% es causado por no disyunción, 3 copias del cromosoma 21 en todas las celulas.
- La mayoría tiene un peso y talla normal al nacer pero tienen una apariencia característica.



# Etiología

1. Trisomía 21 → 95%
2. Translocación
3. Robertsoniana → 4%
- Mosaicismo → 1%





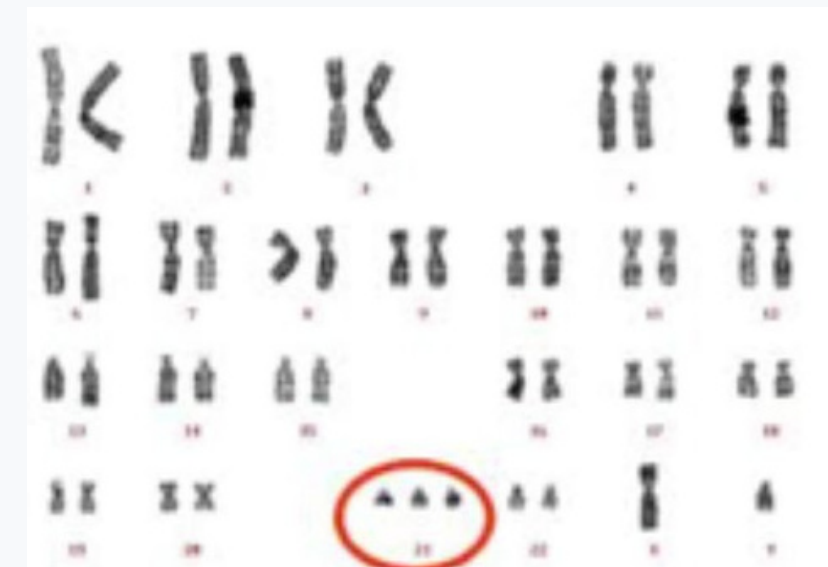
# Diagnóstico

## Prenatal

- FR maternos (> 35 años).  
Translucencia nucal + presencia o ausencia de huesos nasales +  
Hidrops fetal + polihidroamnios,  
signos de atresia duodenal y  
cardiopatía congénita.
- Confirmación diagnóstica prenatal:  
Estudio cromosómico con biopsia  
de vellosidades coriales o  
amniocentesis.

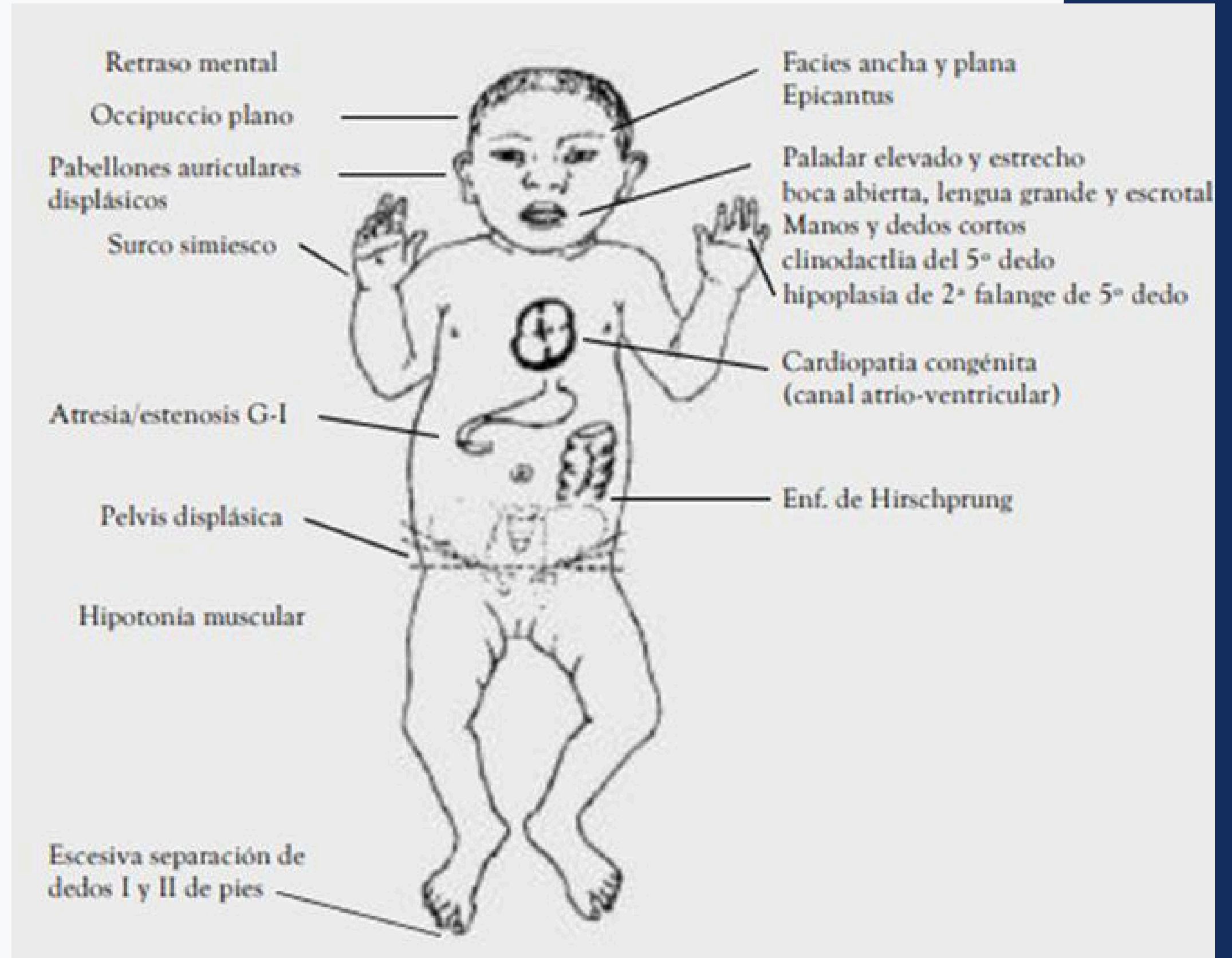
## Neonatal

- La gran mayoría de los diagnósticos.
- Examen físico
- Confirmación diagnóstica: Cariograma
- Importante descartar: Cardiopatía  
congénita (50%) Malformaciones  
digestivas (20%), Cataratas  
congénitas (2%).



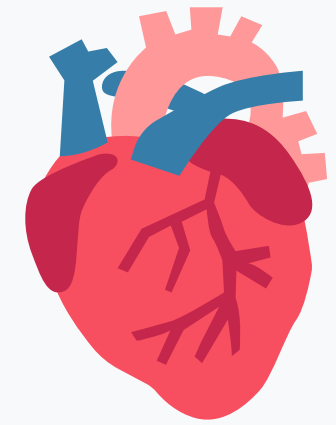
# Clinica

Amplia gama de características dismórficas, malformaciones congénitas y otras condiciones médicas

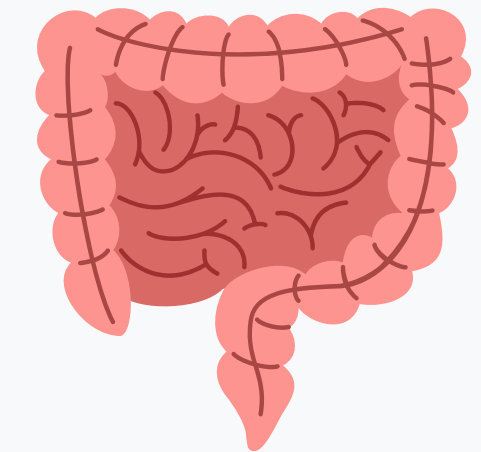


# Problemas de salud asociados

**Cardiopatías congénitas**, aprox en el 40%, defecto del canal AV, venticuloseptal, atrioseptal. Deben tener ecocardiograma previo al alta todos los RN.



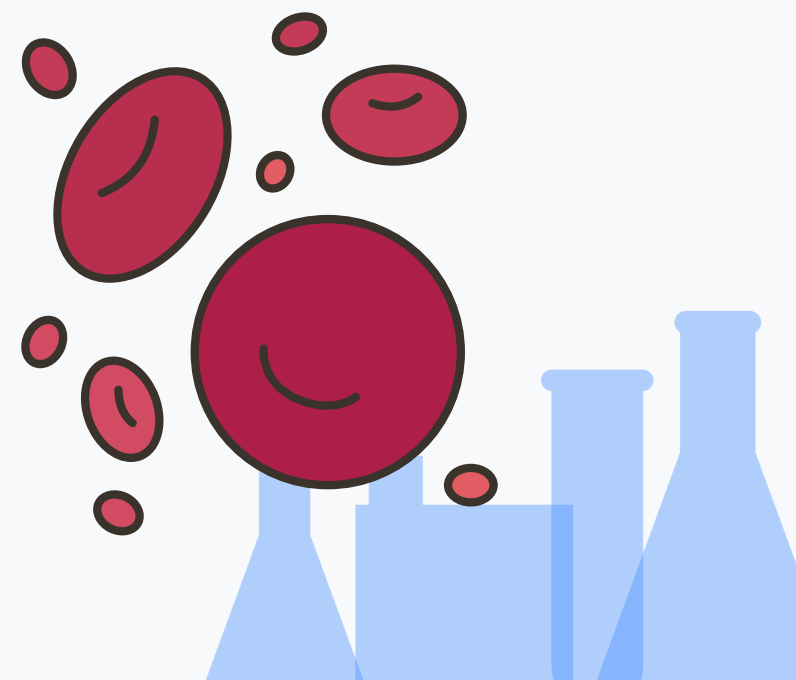
**Defecto gastrointestinal:** 5-10% tiene malformación obstructiva del intestino delgado, atresia duodenal es lo más común, también pueden presentar Hirschsprung.



**Hematológico:** más del 50% presenta policitemia, además presenta un riesgo aumentado de leucemia un 10-18x.

**Endocrino:** Hipotiroidismo es la alteración endocrina más frecuente por lo que se deben hacer controles periódicos de función tiroidea.

**Obesidad y diabetes**



# Problemas de salud asociados

Discapacidad intelectual y del desarrollo

Mayor riesgo de desarrollar convulsiones

Mayor susceptibilidad a infecciones

Oftalmológico: estrabismo, cataratas son más comunes que en la población general.

Otorrinolaringología: Apnea obstructiva,



### Manejo inicial

- Educación a los padres
- DSM más lento
- Estimulación precoz si comorbilidades lo permiten

### Evaluación nutricional

- Tablas específicas
- <2 años → Prevenir desnutricion
- >3 años → Prevenir obesidad

### Endocrinología

- Desarrollo puberal es más tardío
- (menarquia 13 años)
- Niñas → Fértiles
- Niños → Infértiles
- Talla adulta → H: 150 cm M: 140 cm
- Control hormonas tiroideas 1 vez al año

**Manejo  
multidisciplinario**

# Syndrome de DiGeorge





# ¿Qué es el Sd de DiGeorge?



- Enfermedad autosómica dominante
- Microdelección 22q11.2
- Defectos faciales, cardiopatías congénitas, hipoplasia timica, hipoparatiroidismo, alteraciones renales, inmunológicas y psiquiátricas.

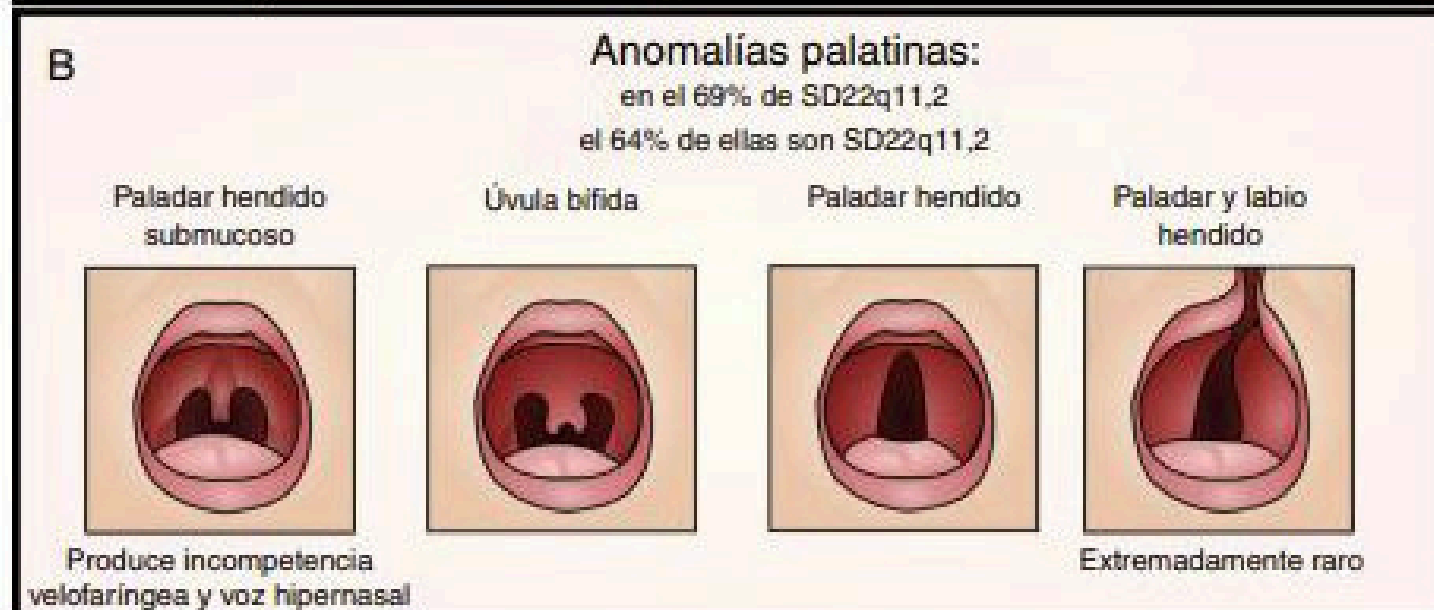
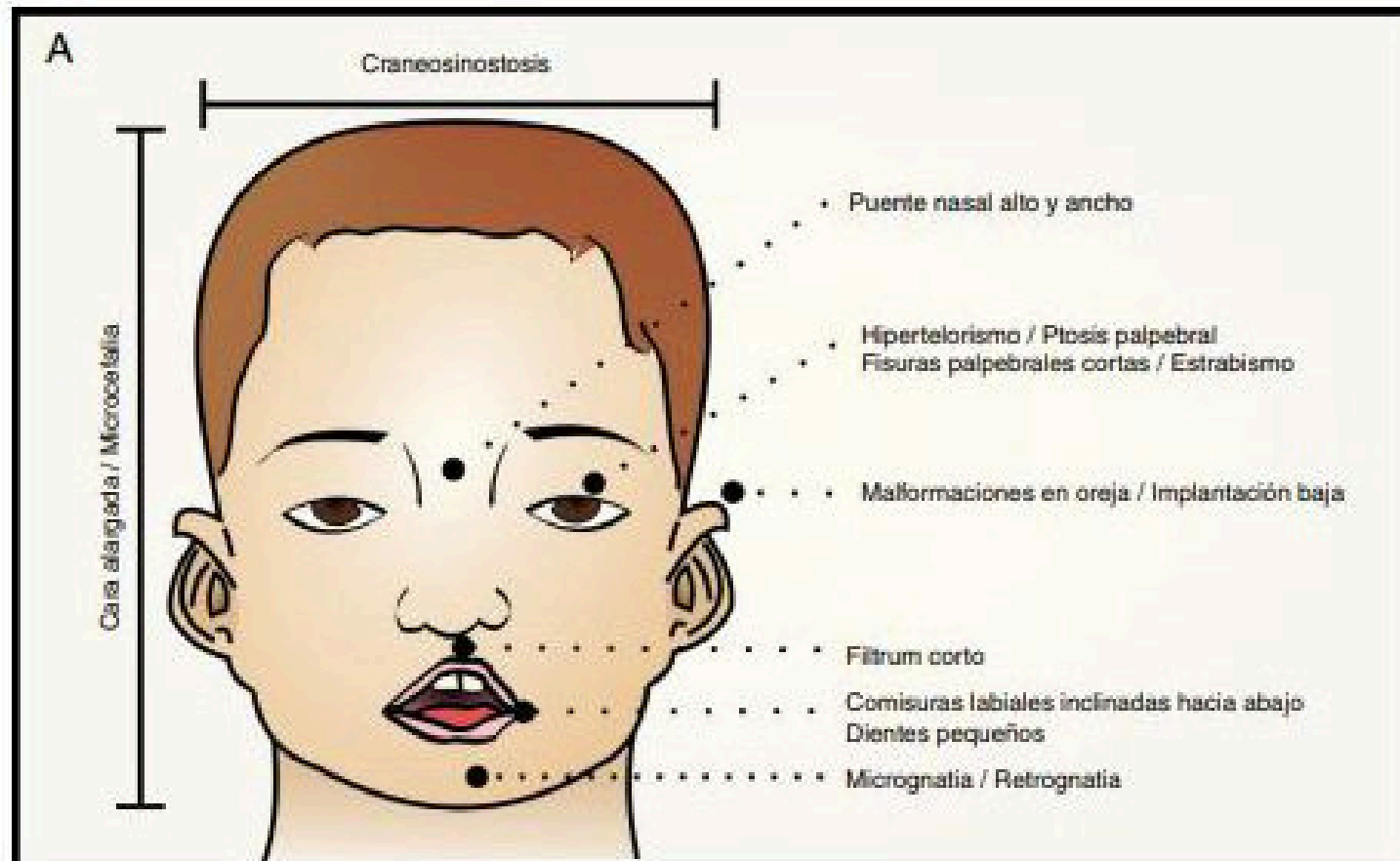
## Epidemiología

- 1 en 5950 población general
- 1 de cada 3800 en hispanos
- 1 de cada 8 → tetralogía de Fallot
- Prevalencia difiere enormemente en distintos estudios poblacionales.



# Clínica

## Craneofaciales:



## Cardiacas:

- Cardiopatías Congénitas: Patología Cono Troncal
- ECG y Ecocardiograma a todo paciente

## Inmunológicas:

- Hipoplasia / Aplasia del timo 75% presenta algún grado de inmunodeficiencia

## Hipocalcemia:

Ausencia total de paratiroides

# Diagnostico

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hipocalcemia neonatal</li><li>- Insuficiencia velofaríngea</li><li>- Arco aortico interrumpido</li><li>- Cardiopatía conotruncal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Enfermedad psiquiátrica</li><li>- Retraso en el desarrollo psicomotor</li><li>- Inmunodeficiencia</li></ul>



**FISH 22q**

# Manejo

## 1. Tratamiento:

- Depende de las manifestaciones clínicas
- Medidas médicas o quirúrgicas específicas
- Ej: Alimentación por SNG por insuficiencia labiopalatina

## 2. Seguimiento: Multidisciplinario

- Calcemia → Adaptar la suplementación
- Función tiroidea

## 3. Pronóstico:

- Variable
- Depende de la gravedad de los síntomas



# Syndrom de Edwards Trisomie 18





# ¿Qué es el Sd de Edwards?

Segunda trisomía más común en 1 de cada 3.000 a 1 de cada 8.000 nacidos vivos, con una proporción de mujeres a los varones de 3:1.

En alrededor de un 95% se produce aborto espontáneo.

Entre 25% - 40% de los RN sobreviven más allá del mes, y sólo entre el 2% y el 8% sobreviven más allá del primer año.

Entre los sobrevivientes, la discapacidad intelectual grave, junto con problemas médicos crónicos graves, es la regla.





# ETIOLOGIA

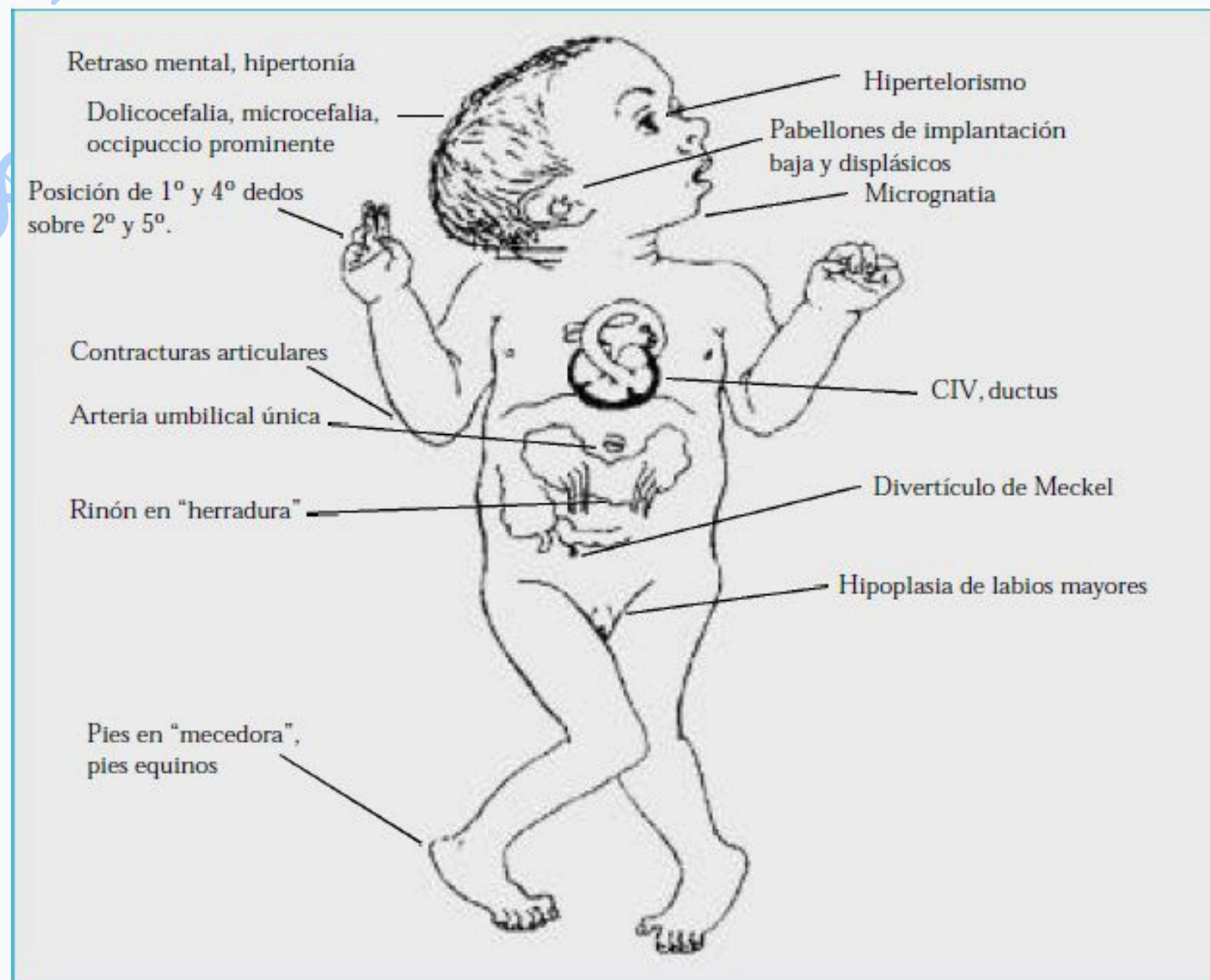
Prácticamente todos los casos se producen por una copia extra del cromosoma 18



Cariotipo con Trisomia 18



# Características



Pequeño para la edad gestacional con un fenotipo característico, dolicocefalia con un occipucio prominente

Micrognatia con mandíbula retraída.

Fisuras palpebrales cortas

Orejas malformadas de implantación baja.

Anomalías de los pies en mecedora y pies zambos.

Las manos son llamativas, con uñas hipoplásicas, dedos sostenidos en una postura apretada, y el segundo y quinto dígitos solapándose el tercer y cuarto dígito.



# Características



**Tórax-Abdomen:** mamilas hipoplásicas, hernias , onfalocelo

– **Urogenital:** testículos no descendidos, hipoplasia labios mayores con clítoris prominente, malformaciones uterinas, hipospadias, escroto bífido

– **Nefrourológicas:** riñón en herradura ectopia renal, hidronefrosis

**Cardiovascular:** cardiopatía congénita presente en 90% de casos (CIV,-DAP, coartación de aorta, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, arteria coronaria anómala)

– **Tracto GI :** divertículo de Meckel\*, páncreas ectópico\*, fijación incompleta del colon\*, ano anterior, atresia anal

– **SNC :** 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

# Evolución

- Mortalidad del 95% al primer año de vida
- Tasa de mortalidad de supervivientes es del 2% a los 5 años
- Niñas presentan mayor sobrevida.

**Causa principal de fallecimiento:  
Cardiopatías congénitas, apneas y  
neumonías.**

# Dificultades

- **Alimentación:** La mayoría requerirá sonda. Incluso gastrostomía
- **Escoliosis**
- **Estreñimiento:** Enemas
- **Infecciones**
- **Retraso del DSM**

# Syndrom de Patau



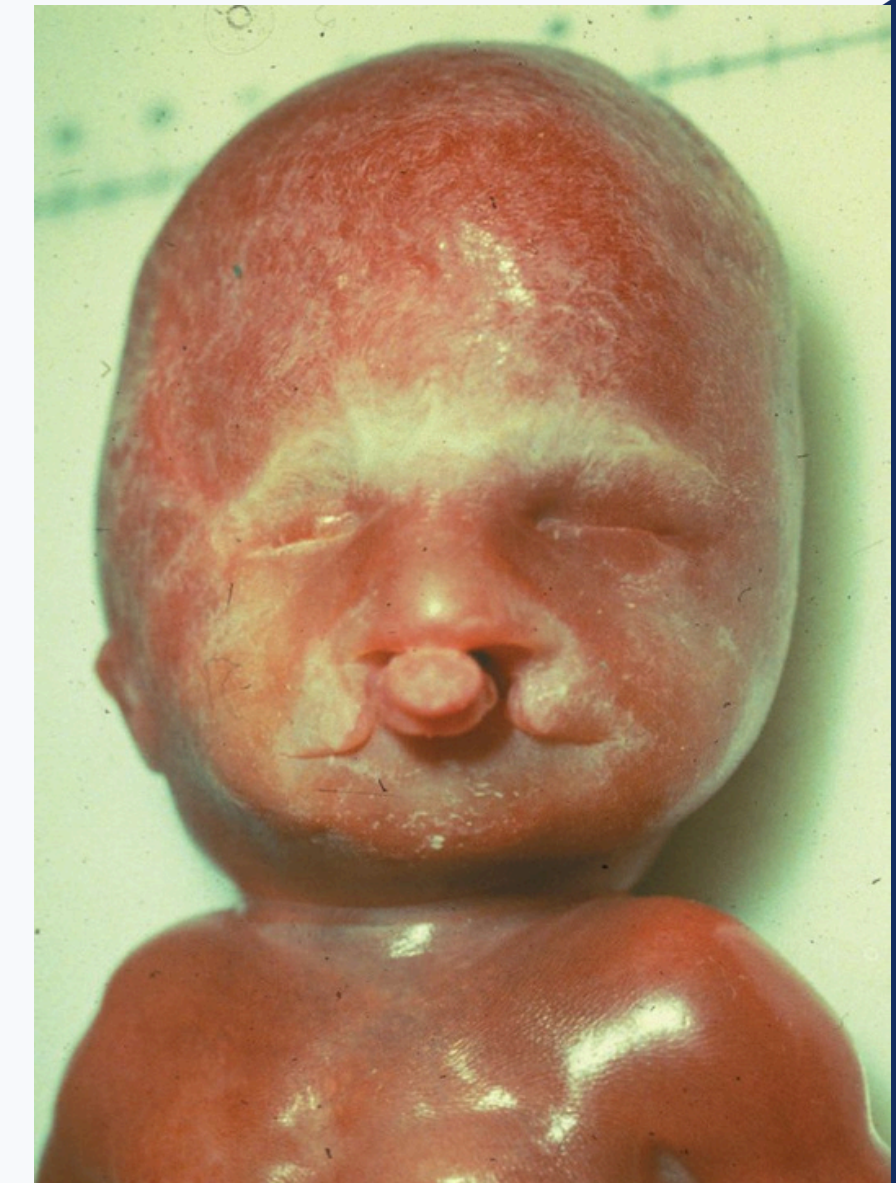


# ¿Qué es el Sd de Patau?

- Tercera trisomía más común
- Síndrome congénito polimalformativo grave
- Raramente superan el año de vida
- Mayoría → No disyunción cromosómica 20%
- de los casos se deben a traslocaciones → t(13q14)
- Mosaicismo (5%).

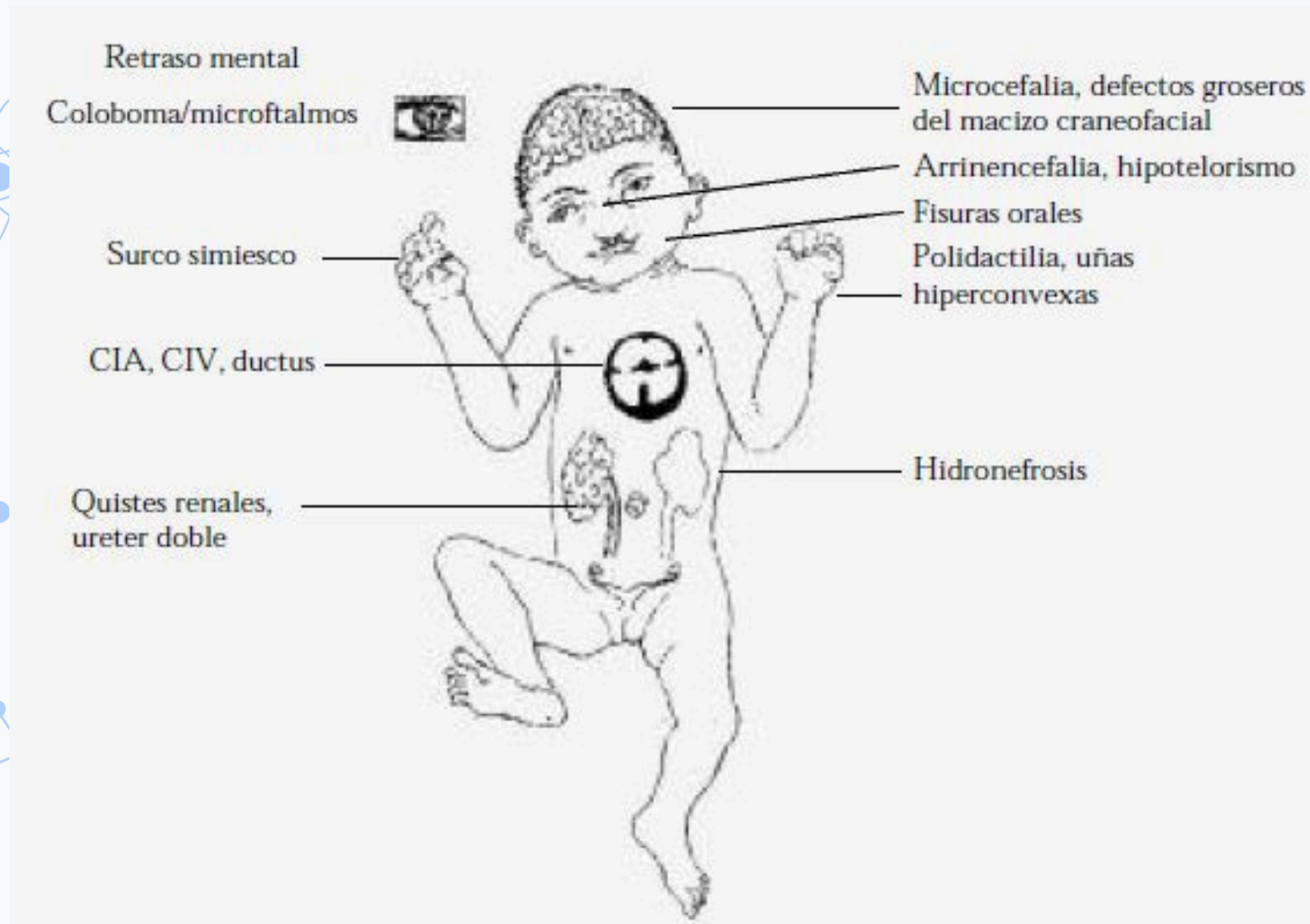
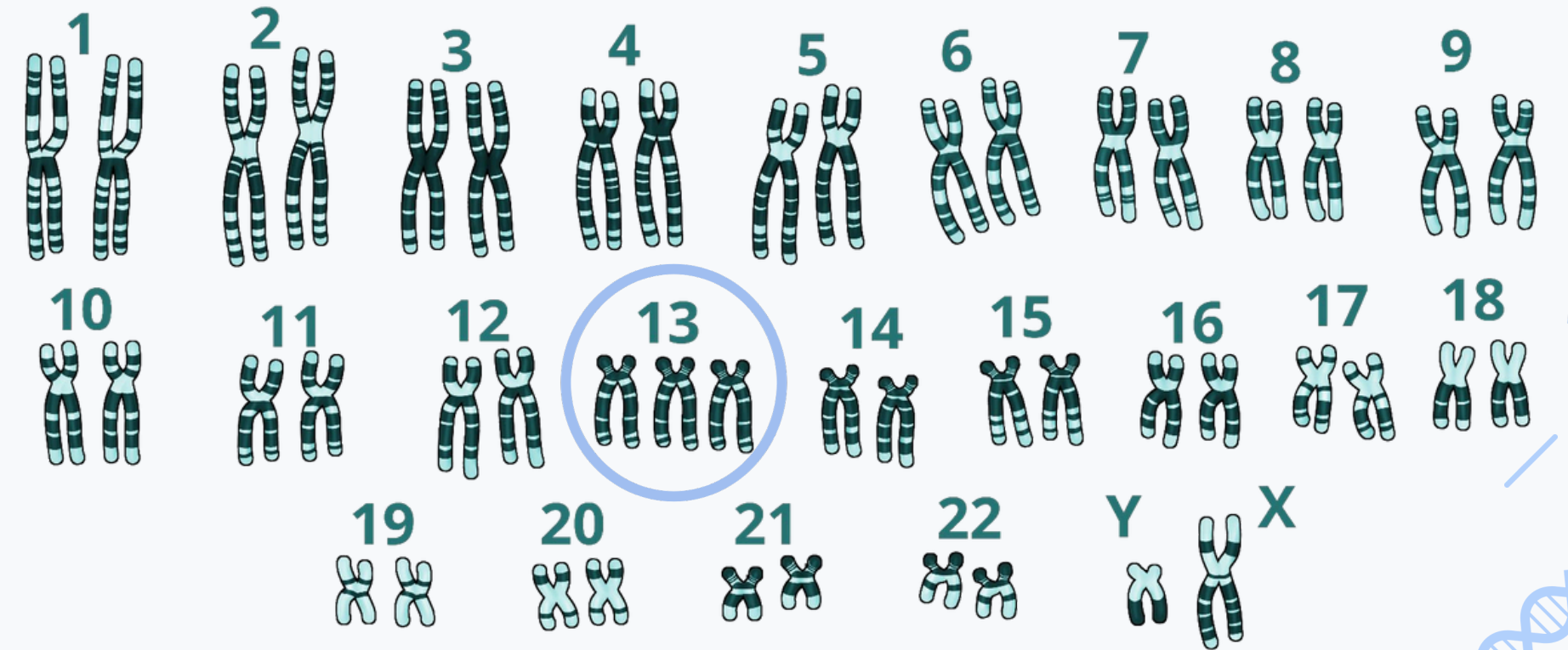
## Historia Prenatal:

- Anomalías múltiples → Ecografía
- Anomalías SNC: Holoprosencefalia.
- Malformaciones cardíacas, faciales y renales
- RCIU
- Amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales
- 30% → Polihidramnios o oligoamnios





- Prevalencia 1:12000 RN vivos
- Más prevalente en niñas que en niños.



## Clinica:

- Anomalia de la linea media: holoprosencefalia, ciclopia, labio leporino con o sin fisura y onfalocelo. Malformaciones cardiacas: CIV
- Anomalias de extremidades
- Malformaciones renales
- Criptorquidia
- Arteria umbilical unica
- Retraso del crecimiento y psicomotor grave

# Pronostico

- Principal causa de muerte:  
Cardiorrespiratoria
- Supervivencia media: 12 meses
- H = 4 meses. M = 20 meses
- 50% fallecen el 1er mes de vida
- 70% ya han fallecido a los 6 meses
- Mayor mortalidad en trisomía que en traslocación
- RDSM grave y CI bajo

## Riesgo de recurrencia:

- Trisomia → 1%
- Translocación → 5%
- 

# Manejo

- 2 / 3 APGAR < 7
- ¿Operar cardiopatía?
- Manejo multidisciplinar
- Entrenamiento a padres



# Caso clínico

Prematuro de extremo bajo peso de nacimiento presenta hallazgos dermatológicos inusuales, características del cabello atípicas y anomalías extremidades.

## Antecedentes

- Madre de 26 años, G3P2
- Screening de laboratorio prenatal normal.
- Padres provenientes de regiones similares de Centro América, sin consanguineidad conocida.
- Evolución destaca por cuidado prenatal limitado.
- RN femenina nacida a las 28+3 semanas por RPM, bradicardia fetal y desprendimiento de placenta.
- Nace por parto vaginal, con tono disminuido y distrés respiratorio, por lo que requiere ventilación con presión positiva y posterior intubación.
- Score Apgar 2-4-6-8 a los 1, 5, 10 y 15 minutos.
- Factores de riesgo para sepsis: estreptococo grupo B de status desconocido con tratamiento inadecuado.
- PN 860 grs (percentil 20). CC: 24cm (percentil 15)



5° día de vida



# Caso clínico

1º Dia postnatal

Al examen físico destaca

Cabeza: normocefalia, con hematomas importantes, fontanelas normales y planas, cejas prominentes hiperpigmentadas, alopecia del cuero cabelludo con hiperpigmentación y ojos fusionados.

Extremidades: dedos de los pies largos y anchos, dedos de las manos largos.

## Evolución

RN requirió mayor volumen total de líquidos debido a las elevadas pérdidas insensibles e hipernatremia persistente. La ecografía craneal no mostró ninguna anomalía. Se realizó una ecocardiografía a los 4 días de vida debido al aumento del trabajo respiratorio e hipotensión arterial los hallazgos fueron normales. Dado el empeoramiento del aspecto de su piel con el protocolo estándar de destete de la humedad de la incubadora, se la mantuvo en niveles altos de humedad (75 – 85%) durante la primera semana después del nacimiento. Se utilizaron emolientes tópicos, así como medicamentos antimicóticos tópicos y sistémicos para tratar los cambios eritematosos en la piel que avanzaban.

# Caso clínico

Se planteó como diagnóstico inicial una ictiosis congénita. .

Al haber varias formas de ictiosis congénita y limitados casos documentados de prematuros extremos , la paciente no entraba en un tipo específico.

El equipo de genetistas fue interconsultado a los 7 días y se realizó un microarray.

Los resultados del microarray de polimorfismo de un solo nucleótido se informaron a los 18 días de edad y demostraron la ausencia de heterocigosidad en un área de presencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

La secuenciación completa del exoma en trío reveló variantes patogénicas homocigóticas en EGFR, c.1631 + 1 G>A, en el intrón 13 del gen, que son nuevas variantes del sitio de empalme canónico. Los resultados confirmaron el diagnóstico de enfermedad inflamatoria de la piel y del intestino relacionada con EGFR autosómica recesiva. Durante el resto de su hospitalización, la piel de la bebé sufrió varios cambios inflamatorios, incluyendo descamación, desprendimiento, supuración y desarrollo de pústulas y sus cejas, que alguna vez fueron prominentes, comenzaron a “descascararse”



Cambios inflamatorios a los 21 días



Cambios inflamatorios de piel y de cejas a los 35 días de edad.



La paciente se sometió a múltiples tratamientos sistémicos con antibióticos y antimicóticos por infecciones presuntas e identificadas (incluyendo *Serratia marcescens* en los cultivos de sangre y tráquea y *Enterococcus fecalis* de un frotis de una lesión cutánea del tórax).

Necesitó mayores volúmenes totales de líquidos (hasta 260 ml/kg por día) por alteraciones electrolíticas persistentes, pero no tuvo problemas gastrointestinales. Tuvo hipotensión persistente y profunda que requirió apoyo inotrópico y se encontró que tenía insuficiencia suprarrenal tratada con hidrocortisona. Tuvo una disminución de la producción de orina y desarrolló insuficiencia renal aguda. A los 39 días de edad, desarrolló eventos bradicárdicos y apneicos significativos y requirió intubación. La resonancia magnética cerebral mostró una encefalomalacia severa progresiva devastadora, leucomalacia periventricular quística extensa y ventriculomegalia.

Finalmente murió de insuficiencia multiorgánica a las 6 semanas de edad.

# Referencias:

- Paul A. Levy, M. R. (2018). Trisomies. Pediatrics in Review.

Ricker, L. E. (Noviembre 2024). Hallazgos dermatológicos inusuales en un prematuro extremo: el diagnóstico genético. Neoreviews .

Asociación española de pediatría. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf> (Accessed: 13 July 2024).

Perez, A. (2020) SINDROME de EDWARDS (Trisomia 18) , Asociación española de pediatría. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5-edwards.pdf>. Ramos, F.J.

(2021) SINDROME de PATAU (Trisomia 13), Asociación española de pediatría. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/4-patau.pdf>. Galán, E. (2020)