

EPIGENÉTICA Y GENOPATÍAS RELEVANTES

Internas: Josefina Barriga, Kathalina Gómez.

Internado de Pediatría USS, Servicio de neonatología

Tutora: Dra. Álvarez.

Febrero, 2025

CONTENIDOS

1

**GENERALIDADES Y
DEFINICIONES**

2

EPIGENÉTICA

3

EVALUACIÓN

4

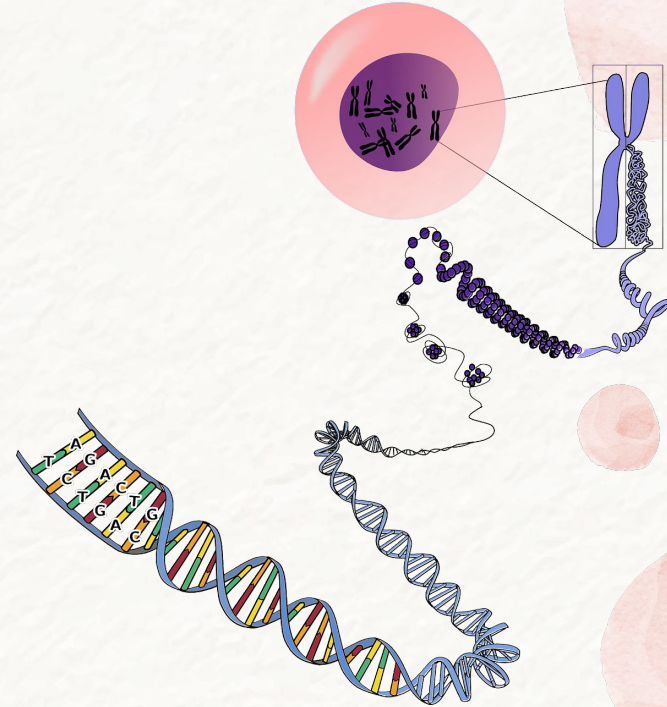
**SÍNDROMES
GENÉTICOS
RELEVANTES**

6

CONCLUSIÓN

GENERALIDADES

1. **Genoma:** es el conjunto completo de ADN en la célula
2. **Genes:** segmentos del ADN que se codifican para la fabricación de moléculas, principalmente proteínas.
3. **Regiones no codificantes:** algunos son encargados de la regulación de la expresión del ADN, a diferencia de los genes estos no son codificados.
4. **Cromosoma:** estructura ubicada en el núcleo que contiene el genoma
5. **Genopatía:** enfermedad producida por alguna alteración del genoma.
6. **Congénito:** alteraciones estructurales o funcionales del cuerpo del individuo que ocurren en la vida intrauterina.
7. **Malformación:** defecto en la morfogénesis de un órgano, se clasifica en menor o mayor.



MALFORMACIONES

Mayores: Requieren atención médica y quirúrgica

Menores: No tienen importancia médica, son estéticos, pero pueden repercutir en el sujeto.

TABLA 1
Equivalencias entre algunas malformaciones mayores y menores

MAYOR	MENOR
Fisura palatina	paladar hendido submucoso úvula bífida
anoftalmía, microftalmía	coloboma de iris
onfalocele	hernia umbilical
microsomía hemifacial	papiloma pre-auricular
agenesia de radio	falange distal del pulgar anormal
holoprosencefalia alobar	incisivo central superior único

Síndrome malformativo: Son un patrón de rasgos casualmente relacionados, un conjunto de malformaciones principalmente menores. No existen anomalías patognomónicas para cada síndrome en específico. Estos pueden ser de diversas etiologías, sea genética (cromosómica, monogénico, multifactorial), teratogénica o de etiología desconocida.

(2020). Anomalías congénitas múltiples frecuentes: síndromes, secuencias y asociaciones. Gomella T, & Eyal F.G., & Bany-Mohammed F(Eds.), *Gomella Neonatología: Tratamiento, procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos*, 8e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2928§ionid=249583793>

Cecilia Perret P., Carolina Pérez, I., María, V., & Poblete, J. (2020). MANUAL DE PEDIATRÍA. <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/09/Manual-de-Pediatria.pdf>. Páginas 84-94.

Guerra, P. (2022) Genética Clínica - Doctorpatricio guerra, doctorpatricio guerra. Recuperado de: <http://www.doctorpatricio guerra.cl/clases/Bibliografia%20Complementaria%20Clases%20Genetica%20EIM/semiologia%20genetica.pdf>

EPIGENÉTICA

La epigenética se considera como “los mecanismos modificadores de cromosomas que cambian la plasticidad genotípica de una célula u organismo”.

- Estos no solo controlan la diferenciación celular, sino también registran señales del medio ambiente en condiciones fisiológicas, patológicas y durante el envejecimiento.
- Hay evidencia creciente que muestra cómo modificaciones en patrones epigenéticos durante los primeros años de vida condicionan el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no heredables.

Las células tienen su ADN confinado en el nucleosoma, este está constituido además por histonas.

- Tanto el ADN como las histonas pueden modificarse para “**exponer**” o “**esconder**” regiones del ADN a la maquinaria transcripcional.

Los mecanismos moleculares considerados epigenéticos incluyen:

1. Metilación del ADN
2. Modificaciones post traduccionales de histonas
3. Modificación de la cromatina dependiente de ATP y ARN no codificantes.

EL DESARROLLO TEMPRANO COMO CONDICIONANTE A LARGO PLAZO DE LA SALUD: PROGRAMACIÓN FETAL Y PERINATAL

Durante 1980 en estudios epidemiológicos en Gran Bretaña se correlacionaron antecedentes perinatales como: bajo peso de nacimiento, restricción de crecimiento intrauterino, rápida ganancia de peso infantil con el desarrollo de enfermedades cardíacas, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 e hipertensión

El crecimiento fetal deficiente (RCIU) y macrosomía fetal se asocian a mayor riesgo de enfermedades crónicas. Un estudio comparó la metilación global del ADN al nacer en células progenitoras hematopoyéticas de **individuos controles, con RCIU y grandes para la edad gestacional (GEG)**.

- Tanto células de los RCIU como GEG presentaron mayor metilación a nivel del ADN, en distintos lugares.

Adicionalmente, un creciente número de estudios ha revelado la **presencia de marcadores epigenéticos principalmente asociados a la susceptibilidad de desarrollar diabetes tipo 2** en modelos animales con RCIU debido a programación hepática y pancreática, y metabolismo musculoesquelético.

EVALUACIÓN

ANAMNESIS

1. **Anamnesis familiar:** la información sobre la salud del resto de la familia se obtiene mediante preguntas directas sobre hermanos, hermanas, padres y abuelos. Se debe preguntar por lugar de origen de padres y abuelos, si provienen de una localidad muy cerrada es más probable que hayan ancestros comunes y se manifiesten condiciones autosómicas recesivas.
2. **Debe incluir historia prenatal, perinatal y postnatal:**
 - a. **Prenatal:** noxas en el embarazo, infecciones, exantemas, enfermedad materna, polihidramnios, menores movimientos fetales.
 - b. **Historia perinatal:** crecimiento intrauterino, presentación, tipo de parto, asfixia al nacer, antropometría.
 - c. **Postnatal:**
 - i. *Precoz:* alteraciones de la termorregulación, succión - deglución, rechazo alimentario, acidosis metabólica, convulsiones, ictericia neonatal, etc.
 - ii. *Tardía:* desarrollo psicomotor, curvas de crecimiento, morbilidad, existencia de deprivación sociocultural, conductas anormales.

EVALUACIÓN

EXAMEN FÍSICO Y GENÉTICA

- Completo, sistemático, discriminativo
- 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
- Fotografías (muy importantes, con el consentimiento de los tutores).

**Paciente con 3 o más malformaciones menores:
Siempre buscar malformaciones mayores**

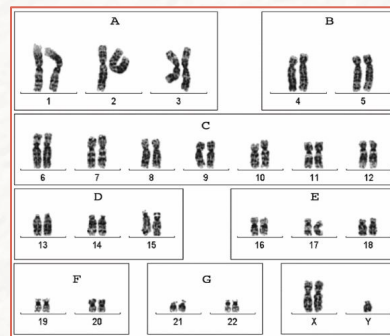
¿CUÁNDO SOSPECHAR?

1. Malformaciones, deformaciones u otras anomalías físicas visibles.
2. Dismorfias en áreas morfogenéticamente complejas
3. Trastornos de la diferenciación sexual
4. Vómitos, convulsiones, deshidratación o acidosis metabólica en RN.
5. Retraso o deterioro del desarrollo no explicable por factores ambientales.
6. Acumulación de un tipo de cáncer en una familia.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1. **Cariotipo:** Representación ordenada de los cromosomas en relación a su cantidad, morfología y tamaño, en busca de alteraciones cromosómicas.
2. **FISH:** Hibridación fluorescente in situ. Identifica la ubicación de un gen en un cromosoma, el número de copias del gen o cualquier anomalía en los cromosomas, mediante sondas de ADN marcadas con fluorescencia que se unen al ADN cromosómico.
3. **Exoma:** Identifica mutaciones en genes específicos que codifican proteínas.
4. **Genes específicos**
5. **Genoma completo**

cariotipo



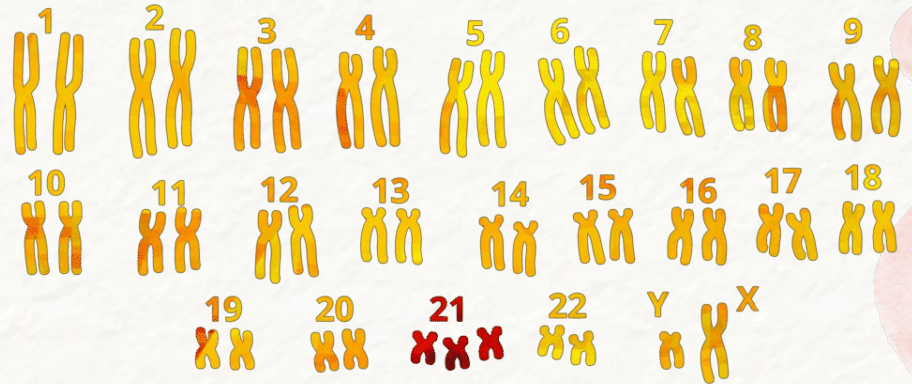
LABORATORIO CENTRO MED SAN JOAQUIN	
HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH)	
PARA DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22	
Se realizó FISH con la sonda LSI DiGeorge/velocardiofacial (VCFS), Uysis, Inc., que identifica el gen TUPLE1.	
MUESTRA	: SANGRE PERIFERICA
NUMERO INTERNO	: F461
INDICACION CLINICA	: Obs. DiGeorge.
NUMERO DE METAFASES ANALIZADAS:	: 30
NUCLEOS INTERFASICOS	: 300
COMENTARIO	: 2 señales en las metafases y 3 señales en 73% de los nucleos interfasicos.
RESULTADO	: ish 22q11.2(TUPLE 1x2) nuc ish 22q11.2(TUPLE 1x3)[73]/nuc ish 22q11.2(TUPLE 1x2)[27]
CONCLUSION	: En 73% de los nucleos interfasicos se observaron 3 señales TUPLE 1, lo que corresponderia a una duplicacion de esta region en uno de los alelos.
OBSERVACIONES	: Se sugiere realizar FISH cromosoma 22 a ambos padres.

FISH

SÍNDROMES CROMOSÓMICOS



SD. DE DOWN (TRISOMÍA 21)



SD. DE DOWN - Epidemiología

Epidemiología:

- **1º Trisomía más frecuente.**
 - 95% trisomía completa (no disyunción meiótica en el óvulo)
 - 4% traslocación (generalmente cromosoma 14 y 22).
 - 1% mosaico.
- **1 de 1.000 RN vivos**
- **2.5 de 1.000 RN vivos chilenos** ECLAMC (2001-2010). *Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas
- Incidencia ha aumentado con los años.
- A nivel internacional la opción de interrupción del embarazo influye en la tasa de nacimiento de RN con Sd. de Down. Esto no afecta las cifras chilenas.
- Mayores tasas de hospitalización que la población general (2-5 veces más)
- Mayor incidencia de anomalías congénitas y bajo peso.

Pacientes con Sd. de Down hospitalizados en Neonatología: Principal motivo de ingreso y tasa de fallecimiento.

Hospitalizados	N = 126
<i>Edad de hospitalización, en días</i>	
Mediana (p25-75)	1 (1-2)
Rango	0-27
<i>Días hospitalizados: mediana (p25-75)</i>	6 (4-11)
<i>Principal motivo de hospitalización</i>	N (%)
Poliglobulia	26 (18,6)
Distrés respiratorio	22 (15,7)
Hiperbilirrubinemia	17 (12,1)
Hipoglicemia	14 (10)
Cardiopatía congénita	13 (9,3)
Malformación tracto digestivo	11 (7,9)
Bajo peso de nacimiento	7 (5)
Prematurez	6 (4,3)
Hipertensión pulmonar	4 (2,9)
Otros:	6 (4,3)
Cianosis	1 (0,7)
Onfalitis	1 (0,7)
Dificultad para alimentarse	1 (0,7)
Estudio hidrops fetal	1 (0,7)
Hipotermia obs infección connatal	1 (0,7)
No especificada	1 (0,7)
<i>Fallecen en hospitalización N (%)</i>	4 (2,9)
No hospitalizados N (%)	14/140 (10)

SD. DE DOWN - Pronóstico

Pronóstico:

- La esperanza de vida ha aumentado en los últimos años.
- **Si no tienen cardiopatía la supervivencia suele ser hasta la 6ta década de la vida.**
- Los expone a adquirir enfermedades crónicas propias de los adultos y adultos mayores.

El hombre con síndrome de Down más viejo del mundo cumple 76 años



SD. DE DOWN - Diagnóstico

PRENATAL:

Sospecha:

FR maternos (> 35 años)

Marcadores ecográficos de riesgo de aneuploidias:

- **Translucencia nual**
- **Ausencia de hueso nasal**
- **Malformaciones congénitas** (cardiopatía congénita y/o malformaciones gastrointestinales).

Confirmación: Estudio cromosómico con biopsia de vellosidades coriales o líquido amniótico.



Translucencia nual > 3 mm.
Hueso nasal ausente.

RECIÉN NACIDO:

Sospecha:

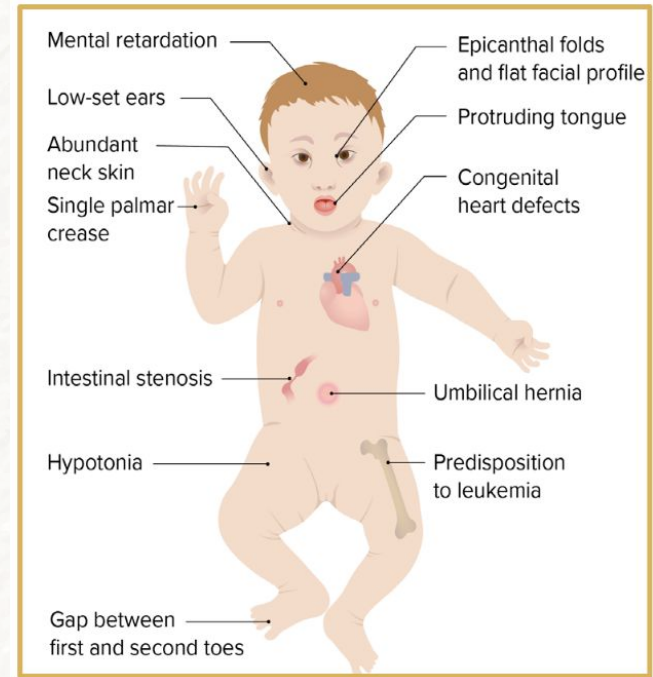
Exámen físico

* **Las características fenotípicas pueden no ser muy evidentes en el período neonatal inmediato.** Hallazgos como hipotonía pueden ser la clave del diagnóstico. Al poco tiempo se define el fenotipo característico.

Confirmación: Cariograma

SD. DE DOWN - Fenotipo

- **General:** talla baja.
- **Cráneo:** braquicefalia, 3º fontanela o confluyente.
- **Cara:**
 - **Ojos:** ojos almendrados, pliegue del epicanto, "manchas de Brushfield" en iris, estrabismo, cataratas, miopía.
 - **Nariz:** puente nasal plano.
 - **Boca:** macroglosia, protrusión lingual.
 - **Orejas:** de implantación baja.
- **Cuello:** piel abundante en cuello, cuello corto.
- **Manos:** surco palmar único ("palma simiana"), braquidactilia (metacarpianos y falanges cortas), clinodactilia 5to dedo (hipoplasia de la falange media del 5to dedo).
- **Pies:** "signo de la sandalia" (hendidura entre el 1er y 2do dedo con aumento de distancia entre estos).
- **Genitales:** pene y testículos de menor tamaño, criptorquidia.
- **Neurológico:** hipotonía, retraso mental.
- **Malformaciones:** cardiopatía congénita, malformaciones GI.



SD. DE DOWN - Fenotipo



SD. DE DOWN - Comorbilidades y controles

Tabla I. Principales problemas de salud en personas con síndrome de Down (excluida la etapa neonatal)

Problema	Prevalencia
Cardiopatía congénita	40-62%
Hipotonía	100%
Retraso del crecimiento	100%
Retraso mental	97,3%
Alteraciones de la audición	50%
Problemas oculares	
• Errores de refracción	50%
• Estrabismo	44%
• Cataratas	5%
Anormalidad vertebral cervical	10%
Alteraciones tiroideas (formas clínicas y subclínicas)	45%
Sobrepeso	Común
Trastornos convulsivos	5-10%
Problemas emocionales y de conducta	Común
Demencia prematura (5ª-6ª década)	18,8% -40,8%*
Problemas dentales (enfermedad periodontal, caries, maloclusión...)	60%
Disgenesia gonadal	40%
Enfermedad celíaca	3-7%
Apnea obstructiva del sueño	45%

* Datos no fiables, ausencia de estudios epidemiológicos amplios.

Tabla V. Guía de actividades preventivas en niños con SD

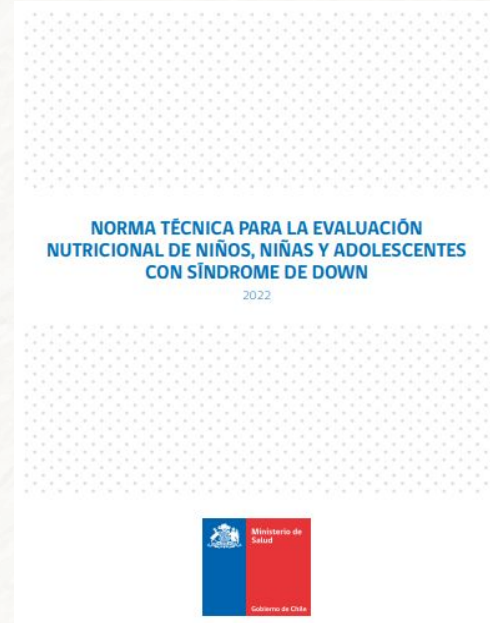
	RN	2 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años	
Cariotipo Consejo genético	+																			
Actividades Preventivas PAAS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Crecimiento Nutrición	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Evaluación cardíaca	ECO																			Ecocardiograma
Evaluación audición	PETC OEA	+	+	+	+	+	+	+		+		+		+				+		+
Evaluación oftalmológica	Reflejo rojo			+		+	+	+	+	+	+		+		+			+		+
Evaluación tiroides	TSH al nacer			+		+	+	+	+	+	+	+	+							Anticuerpos antitiroideos
Cribado de celiacía										Anticuerpos		Anticuerpos								
Evaluación bucodental							+					Control Sellado								Controles semestrales. Estudio de maloclusión bianual
Cribado columna cervical										Rx. columna cervical										
Desarrollo psicomotor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Coordinación con servicios educativos																				
	Atención temprana			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

SD. DE DOWN - Crecimiento y nutrición

- **Peso, longitud y CC de RN con Sd. de Down son menores.**
- Lactancia materna puede ser dificultosa al principio por hipotonía, macroglosia, trastorno succión-deglución.
- Pueden tener patología agregada (ej. CC, hipotiroidismo, enf celiaca) que generen retraso en el crecimiento.
- **Mayor prevalencia de talla baja.**
- **Mayor prevalencia de obesidad.**

Manejo:

- Fomentar la lactancia materna, mejorar técnica.
- **Trazar el crecimiento en curvas adaptadas para pacientes con Sd. de Down.**
- Controlar otras comorbilidades asociadas con retraso en el crecimiento.
- **Controlar la obesidad.** Debe recomendarse dieta y ejercicio adecuado.



SD. DE DOWN - Neuropsiquiátrico

- Discapacidad intelectual (variable)
- Retraso del desarrollo psicomotor
- Desarrollo lento del lenguaje
- Tr psiquiátricos y del comportamiento
- Depresión (25%)
- TDAH
- Tr conducta/oposicional
- Comportamiento agresivo
- TEA (7%), diagnóstico tardío
- Demencia/enfermedad de Alzheimer en 6ta década

Manejo:

- Educación diferencial
- Detección del RDSM y estimulación temprana
- Evaluación y manejo psiquiátrico
- Sospecha de TEA
- Sospecha de demencia a edades más tempranas

Base de Datos Estatal de Personas con Discapacidad (IMSERSO), España (2001)

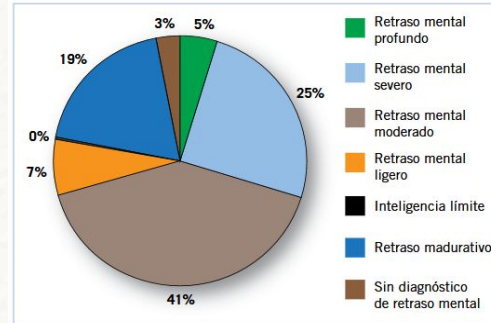


Figura 2. Distribución de las personas con síndrome de Down según el grado de retraso mental.



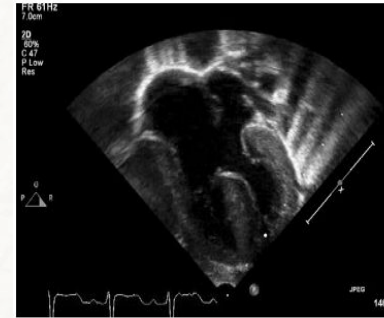
SD. DE DOWN - Cardiovascular

Cardiopatía congénita (CC): 50%

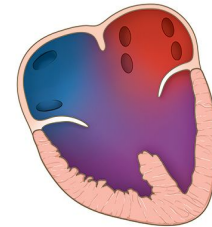
- **Canal AV o defecto del tabique AV (~40%):**
Completo (+fr) o parcial.
Aurículas se contactan con los ventrículos a través de una válvula AV común. Hay un defecto en el tabique auricular y ventricular (**CIA y CIV**). → **Shunt derecha-izquierda**, sobrecarga de presión y volumen del VD y HTP. Se vuelven sintomáticos en la infancia por ICC y retraso en el crecimiento.
- **CIV (31%)**
- **CIA**
- **DAP**
- **Tetralogía Fallot (5%)**

Patología valvular:

- Adolescentes o adultos asintomáticos sin CC pueden desarrollar **patología valvular:**
 - Prolapso válvula mitral (46 %)
 - Hipertensión pulmonar (28%)
 - Insuficiencia válvula mitral (17%)
 - Regurgitación aórtica (6%)



Atrioventricular (AV) Canal (Complete)



© 2015 Texas Children's Hospital

Manejo:

- Ecocardiograma.
- **Todos los RN con Sd. de Down deben ser evaluados por cardiología pediátrica para descartar cardiopatía congénita.**
- **Seguimiento por cardiología en adolescentes y adultos jóvenes para descartar patología valvular.**

SD. DE DOWN - Gastrointestinal

Malformaciones GI (5%):

Clinica de obstrucción intestinal (OI): Ausencia de meconio, gases o deposiciones en los primeros días de vida, distensión abdominal, vómitos biliosos.

Estreñimiento (Enf Hirschsprung, *otras causas: hipotonía, hipotiroidismo).

- **Atresia/ estenosis duodenal (2-5%): OI mecánica.**
- **Enfermedad de Hirschsprung (1%): OI funcional.**
Ausencia congénita del plexo autónomo de Meissner y de Auerbach (aganglionsis) intestinal.
- **Ano imperforado**
- **Atresia esofágica.**

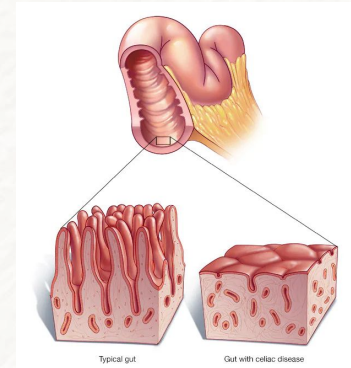
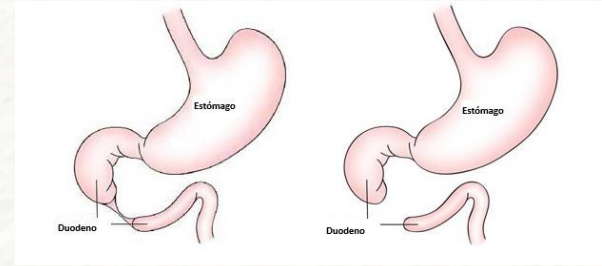
Enfermedad celíaca: 5 -16% (5-6 veces mayor que la población general)

Enfermedad inflamatoria del intestino delgado que genera una respuesta inmune al gluten de la dieta en individuos genéticamente predispuestos.

Clinica de malabsorción intestinal.

Manejo:

- Estudios según sospecha (Rx abdomen, ecografía abdominal, Ant antiendomiso (EMA), Ant IgA transglutaminasa tisular (tTG-IgA), EDA).
- **Resolución quirúrgica en malformaciones GI.**
- **Dieta sin gluten en Enf celíaca:** evitar estrictamente el trigo, centeno y cebada.



SD. DE DOWN - Hematológico

- **Trombocitopenia** suele ser autolimitada y se resuelve en las primeras semanas de vida, dando paso a una fase de **trombocitosis**.
- **Policitemia 8-64%** concentraciones elevadas de EPA en el cordón umbilical por hipoxemia intraútero (especialmente en casos de RCIU) y cardiopatías congénitas,
- **Macrocitosis**
- **Leucopenia,**
- **Neutrofilia**

Neoplasias hematológicas

- **Leucemia aguda congénita:**
Tienen 10-20 veces más riesgo de LMA10. «leucemia mieloblástica del síndrome de Down».
- **Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal, incidencia 10%**

Manejo:

- **Hemograma**
- Monitoreo de signos o síntomas sugerentes de **leucemia u otros trastornos mieloproliferativos.**

SD. DE DOWN - Endocrinología

Trastornos tiroideos:

- **Hipotiroidismo congénito neonatal:**
Más frecuente en RN con Sd. de Down que en la población general. Puede empeorar aún más su discapacidad intelectual.
1 cada 3.000 RN vivos,
1 cada 141 RN vivos con Sd. de Down.
- **Hipotiroidismo:** adultos: 3 - 54 %, niños 35%.
- **Hipertiroidismo:** adultos 2.5%, niños 2%

Diabetes mellitus:

- Mayor riesgo de DM tipo I (de 3 - 8 veces más).

Manejo:

- **Screening hipotiroidismo congénito neonatal con TSH.**
- Control con TSH a los 6, 12 meses y anualmente.
- **Controlar diabetes mellitus.**

SD. DE DOWN - Respiratorio

- El síndrome de Down, similar a otras anomalías craneofaciales están predispuestas al desarrollo de **SAHOS**.
- Clínica: ronquidos, apneas, respiración ruidosa, agitación, sudoración nocturna excesiva, posturas inusuales para dormir como la hiperextensión cervical,

Manejo:

- Detección de SAHOS

TABLA II
Factores contribuyentes al desarrollo de una obstrucción de la vía aérea en los pacientes con un síndrome de Down

Hipoplasia de estructuras esqueléticas-cartilaginosas
Hipoplasia maxilar
Hipoplasia mandibular
Paladar estrecho
Vía aérea nasal estrecha
Vía aérea faríngea estrecha
Atresia coanal
Ángulo agudo de la base del cráneo
Hipoplasia laríngea
Anomalías de la vía aérea inferior
Hiperplasia e hipotonía de tejidos blandos
Macroglosia relativa
Glosoptosis
Hipotonía generalizada
Hiperplasia adenoamigdalal
Aumento de secreciones respiratorias
Incremento de la susceptibilidad a las infecciones
Obesidad

SD. DE DOWN - Otros

TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA:

- Hipotonía y mayor laxitud ligamentosa: especial atención a la **luxación congénita de caderas** → maniobras (Ortolani y Barlow) e imágenes según corresponda.

INESTABILIDAD ATLANTO-AXIAL:

- **Mayor riesgo de compresión de la médula espinal por movilidad excesiva.**
- Controversial; la mayoría son asintomáticos, sin ninguna clínica de compresión medular.

FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN:

- Mujeres con SD generalmente son fértiles. La menarquía en las niñas con SD aparece algo más tarde pero luego se regulariza.
- Hombres con SD generalmente son infértiles. Genitales pequeños, y la erección y eyaculación son difíciles.

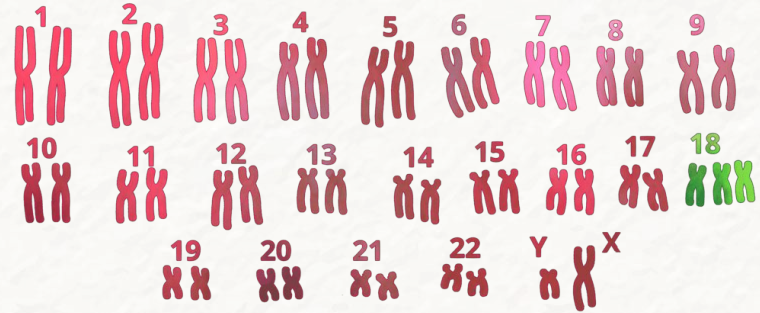
INMUNOLÓGICO:

- **Deficiencias inmunológicas.**
- **Mayor susceptibilidad a infecciones.**
- **Trastornos autoinmunes.**
- **Tumores malignos.**

OCULARES Y AUDITIVOS:

- **Vicios de refracción, estrabismo, nistagmo y cataratas.**
- **Hipoacusia neurosensorial, otitis media.**

SD. EDWARDS (TRISOMÍA 18)



SD. EDWARDS - Epidemiología y pronóstico

Epidemiología:

- 2° trisomía más frecuente.
 - 95-96% trisomía completa (no-disyunción meiótica)
 - 4-5% translocación
- 1 en 3.000-8.000 RN vivos.
- Más frecuente en mujeres que hombres (3:1)

Pronóstico:

- >95% termina en aborto espontáneo.
- Solo 25-40% sobrevive el primer mes y 2-8% sobrevive el primer año.
- Causa principal de fallecimiento: cardiopatía congénita, apneas, y neumonía
- Mayor mortalidad neonatal e infantil, discapacidad motora y retraso del desarrollo en sobrevivientes
- A pesar de su mal pronóstico el manejo de un paciente con trisomía 18 tiene que ser visto caso a caso junto a los deseos de sus padres.

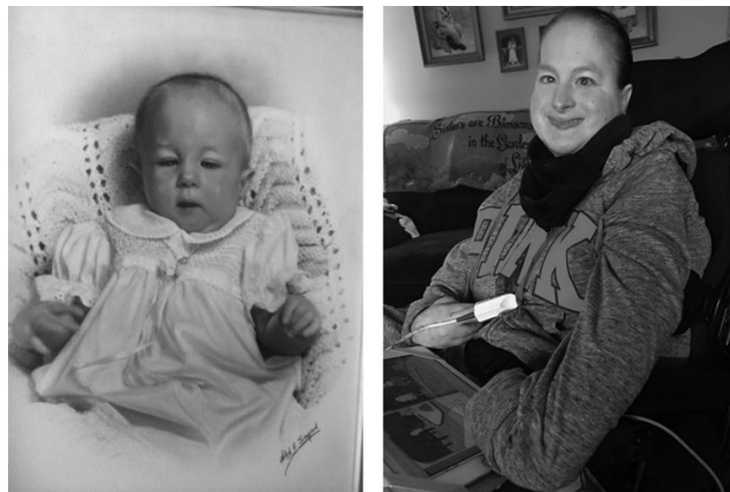


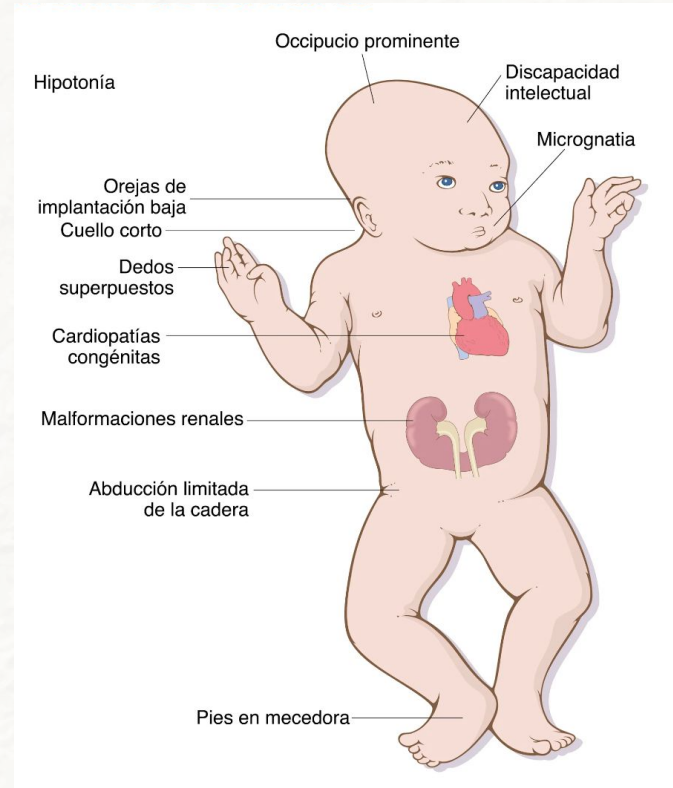
FIGURE 58.1 A girl with trisomy 18 as an infant of 10 months and as an adult of 36 years. This young lady is one of the oldest known surviving adults with full trisomy 18. (Courtesy of the mother of the person).

SD. EDWARDS - Fenotipo

- **Cráneo:** **microcefalia, dolicocefalia, occipucio prominente.**
- **Cara:** defectos oculares, micrognatia, paladar hendido, orejas displásicas, de implantación baja
- **Tórax:** esternón corto.
- **Manos:** **mano trisómica** (tendencia a puños cerrados con dificultad para abrirlos + dedos superpuestos 2do sobre 3ero y 4to sobre 5to), uñas hipoplásicas de manos y pies.
- **Pies:** **"pie en mecedora"** (pie corto, en equinvaro, talón prominente).
- **Neurológico:** **discapacidad intelectual.**

Malformaciones:

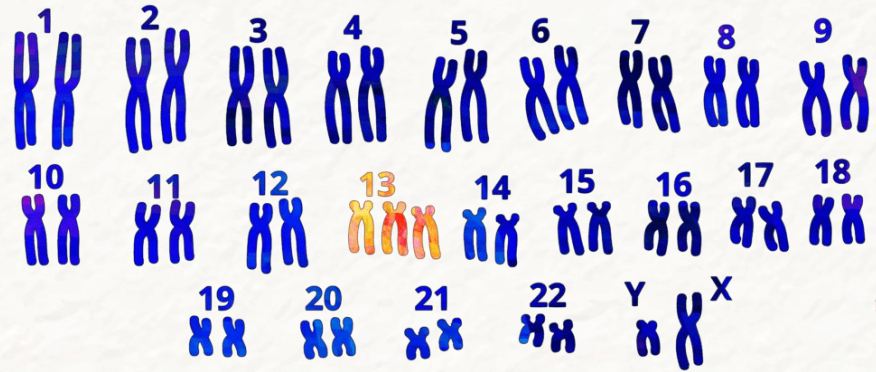
- **Cardiopatía congénita (90%):** CIV, DAP, estenosis pulmonar, coartación aórtica,
- **Anomalías urogenitales:** riñón en herradura, hidronefrosis.



SD. EDWARDS - Fenotipo



SD. PATAU (TRISOMÍA 13)



SD. PATAU - Epidemiología y pronóstico

Epidemiología:

- 3° trisomía más frecuente
- 1 en 12.000 RN vivos.

Pronóstico:

- Similar en pronóstico a la trisomía 18.
- Sobrevida promedio 2 semanas.
- La mayoría va a fallecer antes del año de vida, <10% sobrevive a su primer año de vida.
- Históricamente se ha asociado a la trisomía 13 a un trastorno letal, sin embargo en otros países se ofrecen intervenciones que pueden mejorar la supervivencia (**ej tubo de traqueostomía y la cirugía cardíaca**).



FIGURE 58.2 A girl with full trisomy 13 at age 1 week and 16 years. (Courtesy of the mother and Rick Guidotti, Positive Exposure).

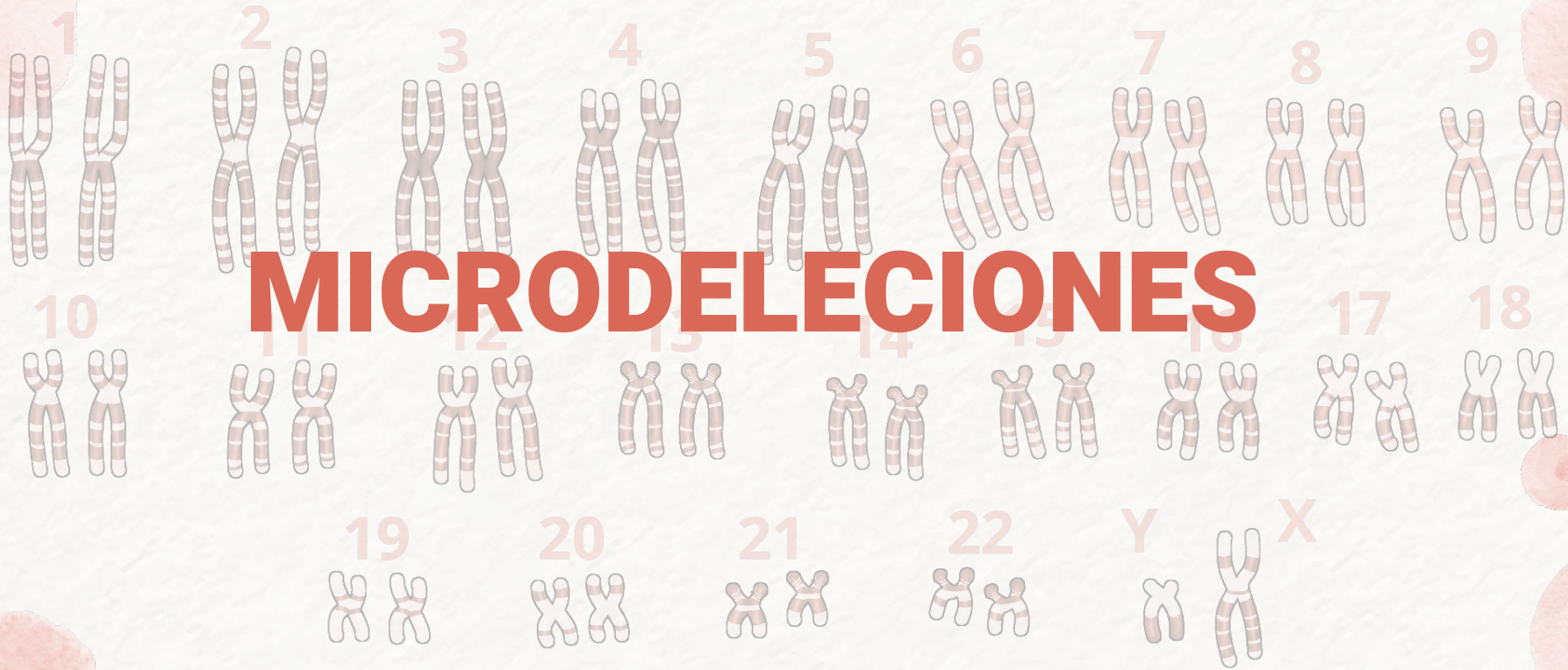
SD. PATAU - Fenotipo

En general el fenotipo es más notorio a simple vista (anomalías mayores múltiples) que la trisomía 18.

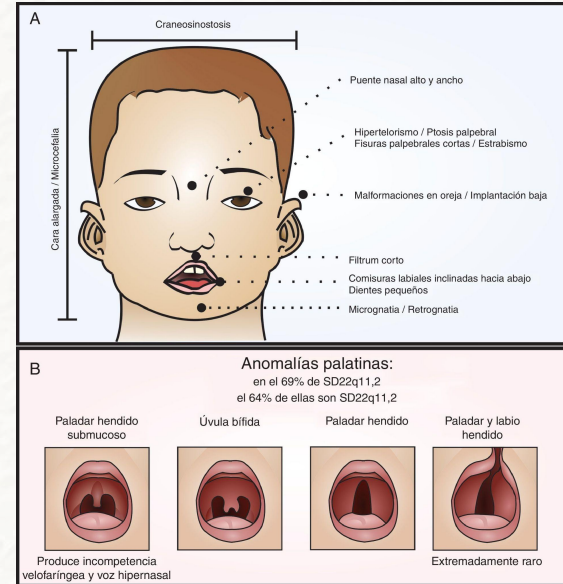
- **General:** RCIU, PEG
- **Cráneo y cara:** microcefalia, **defectos de la línea media del SNC y cara; holoprosencefalia alobar, ciclopía, coloboma, fisura palatina, cebofalia, microftalmia o anoftalmia, micrognatia.**
- **Manos y pies:** **polidactilia postaxial**



MICRODELECCIONES



SD. DIGEORGE (MICRODELECIÓN 22q11.2)



Sd. DIGEORGE (MICRODELECIÓN 22q11.2)

Es una **enfermedad autosómica dominante** causada por una microdelección 22q11.2 que codifica hasta 90 genes diferentes, pero solo algunos genes eliminados se asocian a las manifestaciones, teniendo una presentación heterogénea.

Epidemiología:

- La **incidencia** es de aproximadamente 1 por cada 4000/6000 nacidos vivos, aunque la prevalencia real podría ser mayor debido a la menor tasa de diagnóstico en los países en desarrollo
- **1 de cada 8 niños con tetralogía de Fallot.**

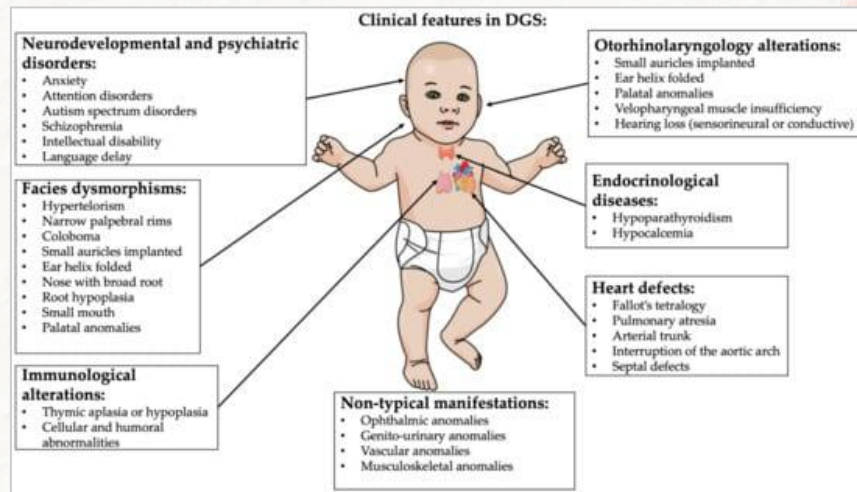


Figure 2. DGS typical clinical features

Características faciales: hipertelorismo, bordes palpebrales estrechos, coloboma, aurículas pequeñas implantadas hacia abajo y rotadas anteriormente, helix plegado, nariz con raíz ancha e hipoplasia radicular, boca pequeña y micrognatia que generalmente disminuye con la edad.

SDG: CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

- **Aplasia o hipoplasia tímica:** Infecciones recurrentes y los trastornos autoinmunes (trombocitopenia)
- **Hipoparatiroidismo/hipocalcemia neonatal** relacionada con el desarrollo anormal de las paratiroides
- **Cardiaco (40%):** interrupción del arco aórtico, tronco arterioso y tetralogía de Fallot
- **Anormalidades palatinas (50%):** incompetencia velofaríngea, paladar hendido
- **Pérdida auditiva** (tanto conductiva como neurosensorial)
- **Deficiencia de la hormona del crecimiento**
- **Anomalías renales (37%)**
- **Neuropsiquiátrico:** La esquizofrenia se desarrolla en un 25-30% de los casos en la edad adulta, pueden presentar trastornos de atención, trastornos del espectro autista. Convulsiones (con o sin hipocalcemia), déficits cognitivos.
- **Anormalidades esqueléticas.**
- **Parálisis facial unilateral:** hipoplasia del músculo depresor de la comisura bucal que provoca una asimetría del labio inferior, evidente durante el llanto.

El diagnóstico es genético mediante la realización de array-CGH, que puede realizarse durante el embarazo o tras el nacimiento en caso de sospecha clínica. La expectativa de vida de estos pacientes se ve reducida debido a las comorbilidades psiquiátricas y cardiológicas relacionadas con el síndrome

The background features a light pink, textured surface. Several DNA double helix structures are scattered across the scene, rendered in a semi-transparent, reddish-pink color. Some are in sharp focus, while others are blurred, creating a sense of depth. There are also some abstract, rounded shapes in the corners, possibly representing cells or molecular components.

OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS

SD. PRADER WILLI

Figura 1. Hallazgos fenotípicos craneofaciales: diámetro biparietal estrecho, ojos almendrados, labio superior fino y en forma de V invertida



Figura 2. Hipotonía neonatal con postura "en libro abierto". Criptorquidia bilateral con pene de tamaño y morfología normal. Dolicocefalia



SÍNDROME DE PRADER WILLI

Desorden genético asociado a succión débil, hipotonía y sobrealimentación, discapacidad cognitiva y bajos niveles de hormonas sexuales en la niñez. **Es causado por la pérdida del sector 15q11.2-q13 heredado de forma paterna**

- **Causas:** deleción (incluye gen OCA2, que pigmenta fanéreos), disomía maternal uniparental, impronta (mutación en el centro de sellado), genómico (mutación específica del sexo).

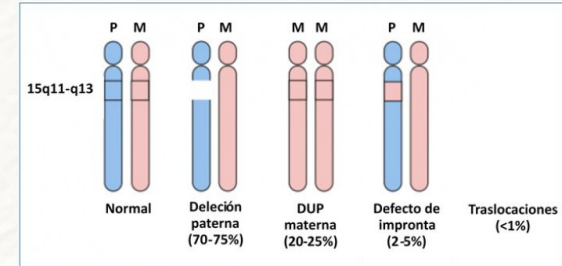
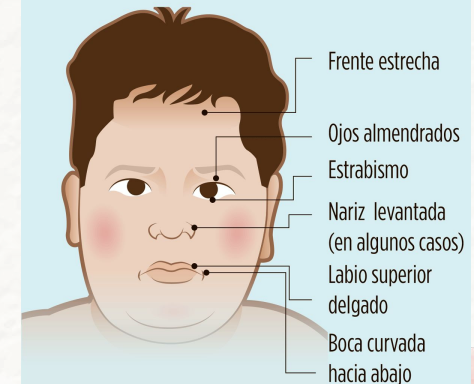


Figura 1. Genética del síndrome de Prader Willi.

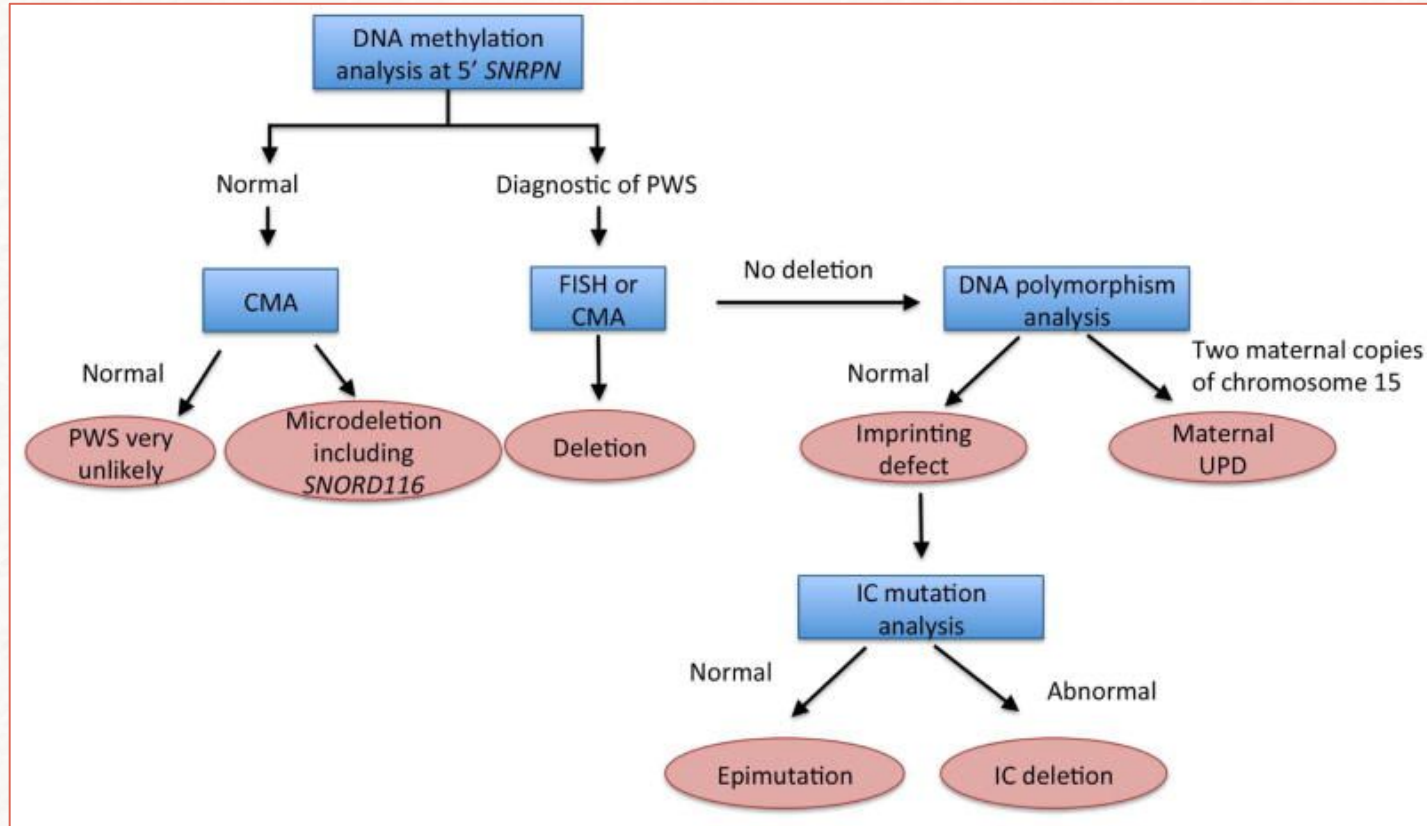
Características del síndrome de Prader-Willi

Consistentes (100%)	Frecuentes (80%)	Asociados (20-80%)
Hipotonía Retraso del crecimiento Dificultad en la alimentación Hipogonadismo Obesidad e hiperfagia	Hipopigmentación Trastornos de conducta Retraso del desarrollo Talla baja Fascie distintiva Trastornos del sueño Manos/pies pequeños	Defectos en la articulación del habla Autismo

RASGOS FACIALES DISTINTIVOS



SD. DE PRADER WILLI: DIAGNÓSTICO



SD. DE ANGELMAN

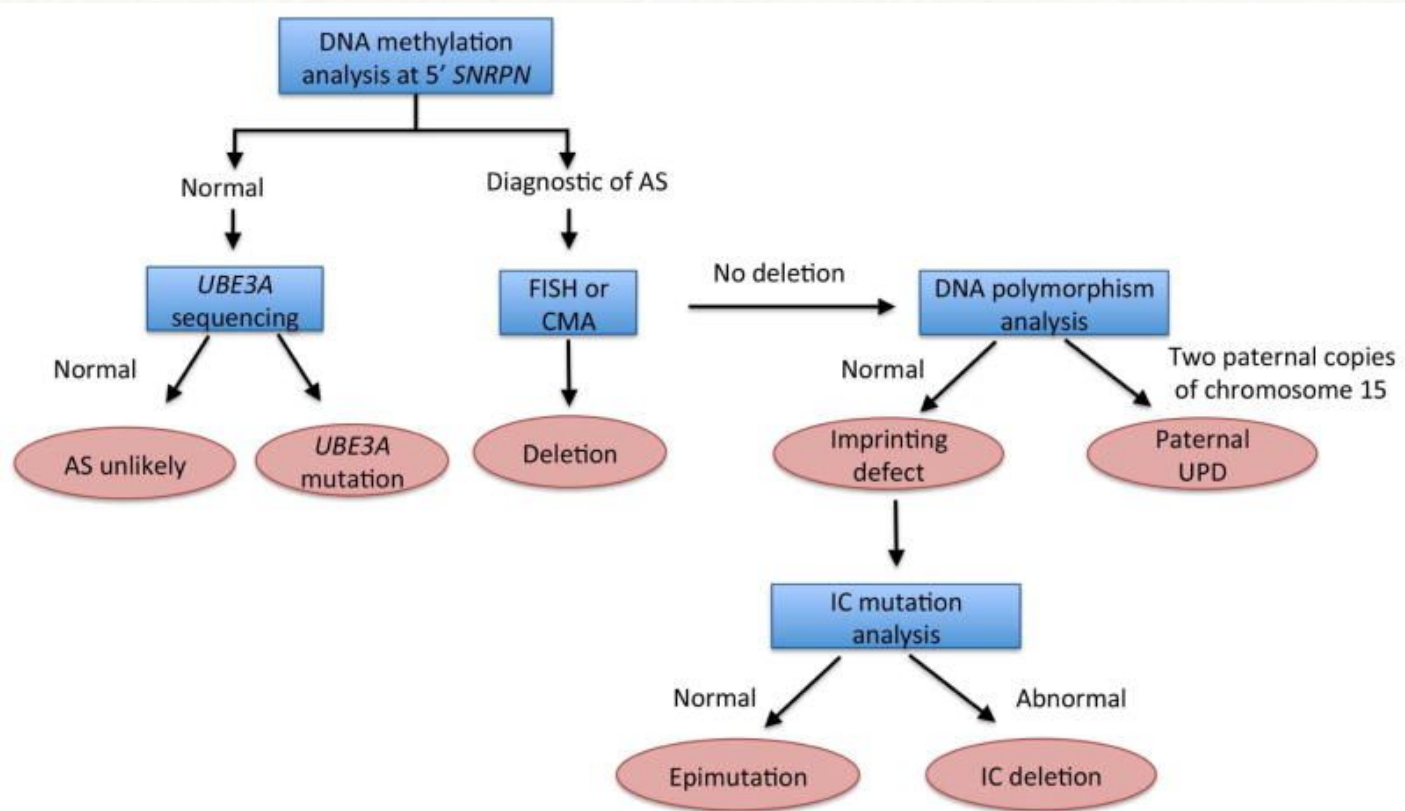


SD. ANGELMAN

- Se caracteriza por retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, ausencia de habla, convulsiones, marcha atáxica, actitud alegre y fácilmente excitable y facies característica
- Es causado por la **falta de función del UBE3A materno**. Esto surge debido a uno de cuatro mecanismos:
 1. La **deleción del 15q11.2-q13 materno** se encuentra en aproximadamente el 74% de los individuos con SA,
 2. La mutación de pérdida de función del UBE3A materno se encuentra en aproximadamente el 11% de los individuos con SA,
 3. La disomía uniparental paterna (UPD) se encuentra en aproximadamente el 8% de los individuos con SA
 4. El defecto de impronta se encuentra en aproximadamente el 7% de los individuos con SA

Características del síndrome de Angelman		
Consistentes (100%)	Frecuentes (80%)	Asociados (20-80%)
Retraso del desarrollo Ataxia y/o temblores Ausencia de habla Actitud alegre: incluye aleteo de manos y risas o sonrisas frecuentes	Convulsiones Microcefalia	Hipotonía Estrabismos Babeo, llevarse comida a la boca Lengua saliente o empujada Boca ancha Dientes espaciados Trastornos del sueño Fascinación por el agua Ansiedad

SD. ANGELMAN: DIAGNÓSTICO



CONCLUSIÓN

La epigenética no solo explica cómo el ambiente esculpe nuestro genoma, sino que también redefine la neonatología como una **ventana crítica** para intervenciones que impactarán para toda la vida. Al entender síndromes genéticos a través de este prisma, podemos transformar desafíos en oportunidades, asegurando que **cada recién nacido tenga un desarrollo óptimo** en base a sus características clínicas y pronóstico.

Un niño con un síndrome genético en general debe seguir los controles y vacunas como cualquier otro niño de su edad, pero además se debe prestar especial atención a las comorbilidades que pueden aparecer inherentes a su alteración genética.

BIBLIOGRAFÍA

- Christine A. Gleason. Taylor Sawyer. Avery's diseases of the newborn 11^o ed. (2024). Chapter 28 chromosome disorders. Senarathe N., Zackai E., Saitta S. p (335-361).
- Mahadevaiah, G., Gupta, (2015). Down Syndrome with Complete Atrioventricular Septal Defect, Hypertrophic Cardiomyopathy, and Pulmonary Vein Stenosis. *Texas Heart Institute Journal*, 42(5), 458-461. <https://doi.org/10.14503/thij-14-4256>
- Biblioteca de imágenes de cardiopatía congénita (CHD). Lesión: Canal auriculoventricular completo (canal AV). <https://pedecho.org>
- Capurro, N. N., Basualto, C. C. (2020). Anomalías congénitas y comorbilidad en neonatos con Síndrome de Down. *Revista Chilena de Pediatría*, 91(5), 732-742. <https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i5.1518>
- Trisomies. Paul A. Levy and Robert Marion. *Pediatrics in Review* 2018;39:104. DOI: 10.1542/pir.2016-0198
- Artigas, M. (2022) Síndrome de DOWN (Trisomía 21), Asociación española de pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf>.
- Perez, A. (2020) SÍNDROME de EDWARDS (Trisomía 18) , Asociación española de pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5-edwards.pdf>.
- Ramos, F.J. (2021) SÍNDROME de PATAU (Trisomía 13), Asociación española de pediatría. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/4-patau.pdf>.
- Stanislavsky A, Campos A, Goel A, et al. Características prenatales del síndrome de Down. Artículo de referencia, Radiopaedia.org <https://doi.org/10.53347/rID-13498> <https://revistamedica.com/diagnostico-prenatal-down-alteraciones-cardiacas/>
- Lizama, M., Barja, S. and Vildoso, M. (2022) NORMA TÉCNICA PARA LA EVALUACIÓN NUTRICIONAL DE NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE DOWN 2022. Disponible en: <http://www.umag.cl/facultades/salud/nutricion/wp-content/uploads/2021/11/Norma-Técnica-para-la-evaluación-Nutricional-de-niños-niñas-y-a-olescentes-con-Síndrome-de-Down-2022.pdf>
- Down syndrome: Clinical features and diagnosis. Uptodate
- H. Avellón Liaño, C. Mata Fernández. Anomalías hematológicas asociadas al síndrome de Down: síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal y leucemia mieloblástica congénita. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66(9): 459-463
- J. de Miguel Díez, a J.R. Villa Asensi. Características del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con un síndrome de Down
- Carey, J. C. (2020). TRISOMY 18 AND TRISOMY 13 SYNDROMES. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, 937-956. <https://doi.org/10.1002/9781119432692.ch58>
- J. Lirio Casero, J. García Pérez Protocolo de seguimiento del síndrome de Down. *Pediatr Integral* 2014; XVIII(8): 539-549

BIBLIOGRAFÍA

- (2020). Anomalías congénitas múltiples frecuentes: síndromes, secuencias y asociaciones. Gomella T, & Eyal F.G., & Bany-Mohammed F(Eds.), *Gomella Neonatología: Tratamiento, procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos*, 8e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2928§ionid=249583793>
- Cecilia Perret P., Carolina Pérez, I., María, V., & Poblete, J. (2020). MANUAL DE PEDIATRÍA. <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/09/Manual-de-Pediatria.pdf>. Páginas 84-94.
- Guerra, P. (2022) Genética Clínica - Doctorpatricioguerra, doctorpatricioguerra. Recuperado de: <http://www.doctorpatricioguerra.cl/clases/Bibliografia%20Complementaria%20Clases%20Genetica%20EIM/semiologia%20genetica.pdf>
- Krause, Bernardo J, Castro-Rodríguez, José A., Uauy, Ricardo, & Casanello, Paola. (2016). Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. *Revista chilena de pediatría*, 87(1), 4-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.002>
- Christine A. Gleason. Taylor Sawyer. Avery's diseases of the newborn 11^o ed. (2024). Chapter 28 chromosome disorders. Senarathe N., Zackai E., Saitta S. p (335-361).
- Cano del Águila, B, Ortiz Movilla, R, Iglesias Escalera, G, & Martínez Badás, I. (2017). Síndrome de Prader-Willi: diagnóstico en el periodo neonatal. *Pediatría Atención Primaria*, 19(74), 151-156. Recuperado en 18 de febrero de 2025, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322017000200008&lng=es&tlng=es.
- Louisa Katsner MDy Stormy J. Chamberlain PhD Prader Willi ,Angelman and 15q11-q13 duplication syndromes *Pediatric Clinics of North America*, 2015-06-01, Volumen 62, Número 3, Páginas 587-606
- Syndrome, P.-W. (s/f). *Síndrome de Prader Willi*. [Endocrinologiapediatrica.org](http://www.endocrinologiapediatrica.org). Recuperado el 18 de febrero de 2025, de <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E27/P1-E27-S1670-A485.pdf>



¡GRACIAS!