

Genopatías relevantes

Int. Alexis Oyarzún

Tutor: Dr. Gerardo Flores

Seminarios Neonatología 2025



Hoja de ruta

01 Generalidades

02 Evaluación

03 Síndromes relevantes

3.1 Síndrome de Down

3.2 Síndrome de DiGeorge

3.3 Síndrome de Edwards

3.4 Síndrome de Patau

3.5 Síndrome de Turner

3.6 Síndrome de Klinefelter

04 Conclusiones



01 Generalidades

Definiciones:

Genoma: Conjunto completo de ADN contenido en las células humanas (genes + regiones no codificantes).

Genes: Segmentos específicos de ADN que contienen las instrucciones para fabricar moléculas funcionales, principalmente proteínas.

Regiones no codificantes: Parte del genoma que regula la expresión de genes (y que a diferencia de los genes NO codifica).

Cromosoma: Estructura que se encuentra en el núcleo celular y que contiene los genes

Genopatía: Enfermedad que se produce por alteración del genoma

Genético: Manifestación causada por alteración del genoma del 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



Malformaciones



Menor

- Solo tienen implicancia estética.



Mayor

- Requieren tratamiento médico y/o quirúrgico.



- Orejas en asa
- Mamelones preauriculares
- Úvula bífida



- Fisura palatina
- Anoftalmia
- Espina bífida

02 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
- Fotografía



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

**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



01

Cariotipo → Representación ordenada de los cromosomas en relación a su cantidad, morfología y tamaño, en busca de alteraciones cromosómicas.

02

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.

03

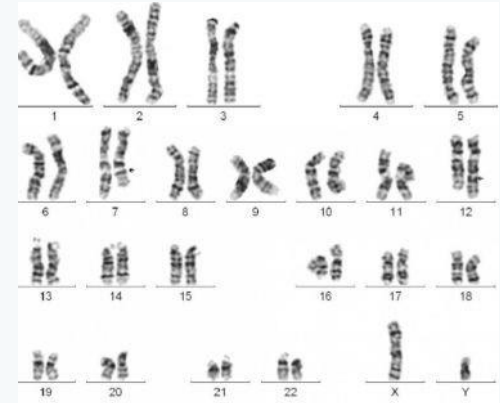
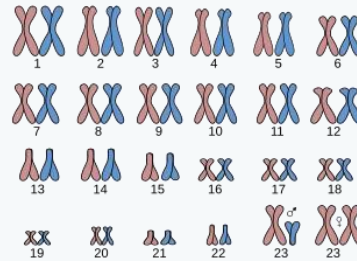
Exomas → Identifica mutaciones en genes específicos que codifican proteínas.

04

Genes específicos

05

Genoma completo



03 Syndromes relevantes

3.1 **Syndrome de Down**

3.4 **Syndrome de Patau**

3.2 **Syndrome de DiGeorge**

3.5 **Syndrome de Turner**

3.3 **Syndrome de Edwards**

3.6 **Syndrome de Klinefelter**

3.1

Sindrome de Down



¿Qué es el Sd de Down?



- Trisomía 21. Anomalía cromosómica más común en RN vivos.
- Chile es el país latinoamericano donde nace el mayor número de niños con síndrome de Down al año.
- 2.5 por cada 1000 habitantes
- Forma más frecuente de déficit cognitivo causada por una alteración cromosómica
- Sobrevive >35 años después del primer año de vida
- En países desarrollados sobrevive >65 años.



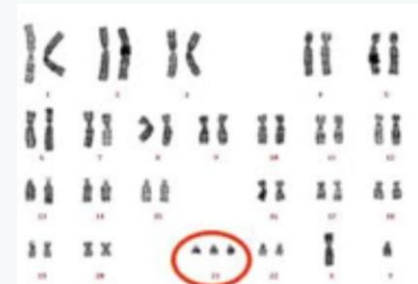
Diagnóstico

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.

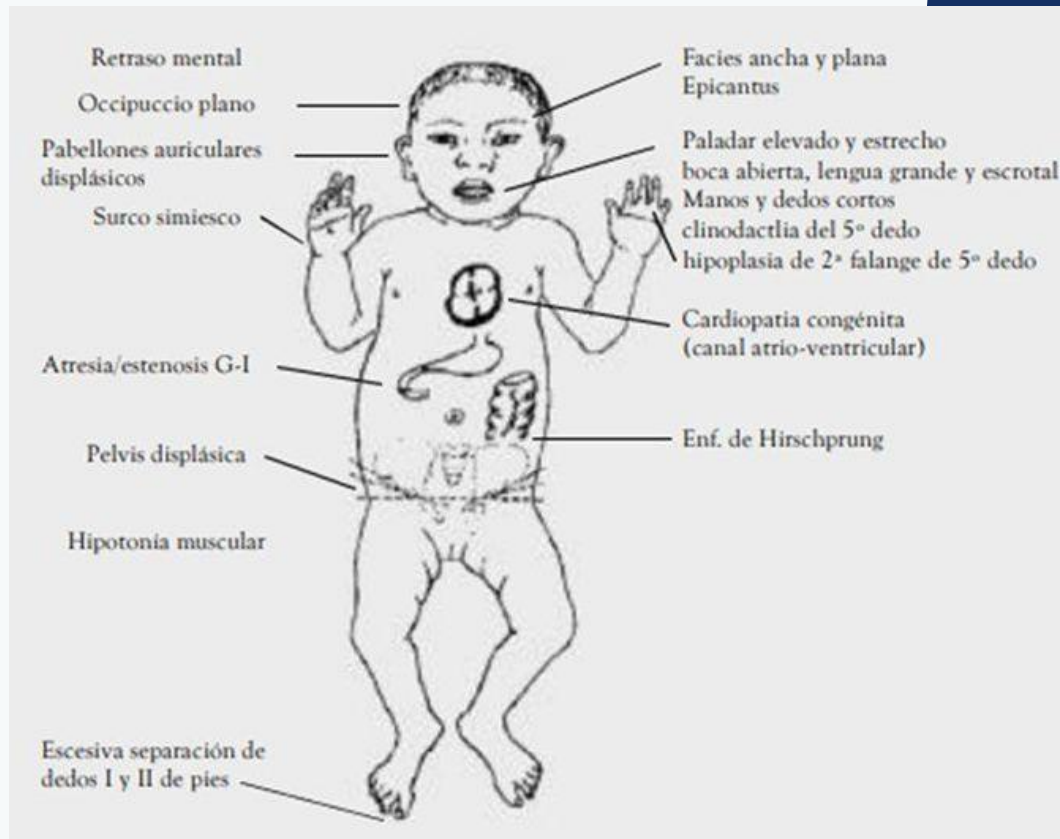
Neonatal

- 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

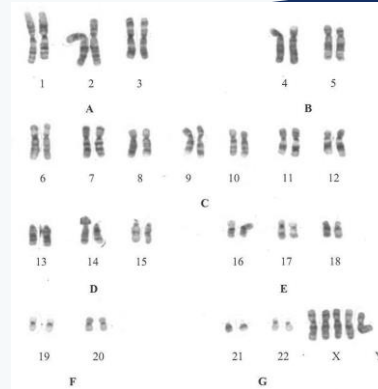
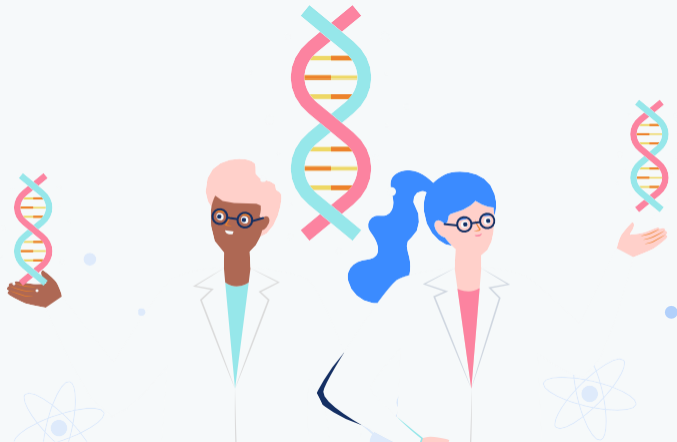


Etiología

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

Diagnósticos diferenciales

1. Hipotiroidismo
2. Pentasomía del cromosoma X



Riesgo de recurrencia

TABLA I

RIESGO DE RECURRENCIA EN SUCESIVOS EMBARAZOS, SEGUN EL
CARIOTIPO DEL PACIENTE AFECTO DE S. DOWN, (*)

HIJO PRECEDENTE	Cariotipo		RIESGO RECURRENCIA
	PADRE	MADRE	
Trisomia	Normal	Normal	Algo más elevado que en un embarazo normal, en una madre de igual edad
Mosaico	Normal	Normal	Bajo (?)
Traslocación	Normal	Normal	1% - 2%
	21/D	Normal	< 2%
	Normal	21/D	10-15%
	21/22	Normal	<2%
	Normal	21/22	33%
	21/21	Normal	100%
	Normal	21/21	100%

Manejo inicial

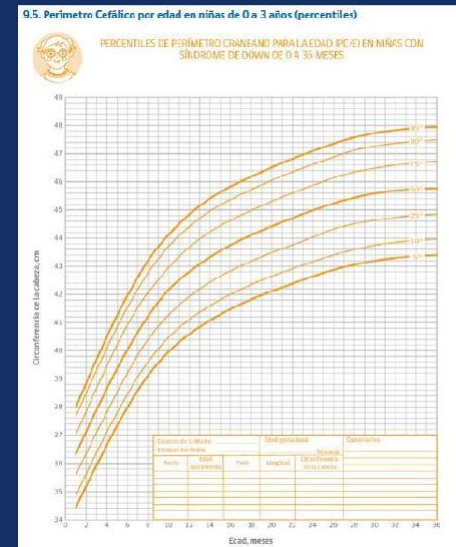
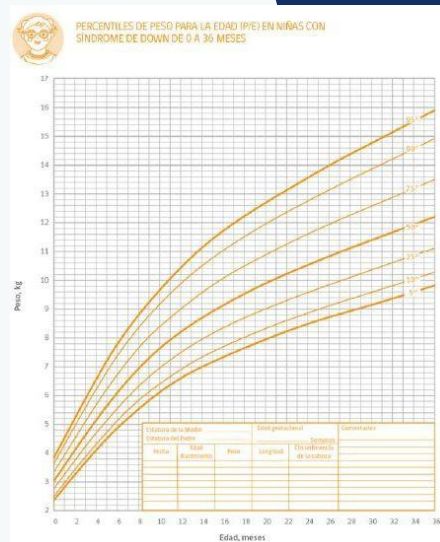
- Educación a los padres
- DSM más lento
- Estimulación precoz si comorbilidades lo permiten

Evaluación nutricional

- Tablas específicas
- <2 años → Prevenir desnutrición
- >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

Calificación nutricional de niños, niñas y adolescentes con síndrome de Down



TABLA 4: CALIFICACIÓN NUTRICIONAL DE NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE DOWN

Calificación Nutricional	< 1 año* (Zemel, 2015)	< 1 año* (OMS 2006)	Entre 1 año y 5 años 29 días (OMS 2006)	Entre 5 años 1 mes y 19 años (OMS 2007)**
Desnutrición	P/E < p10		P/T ≤ -2DE	IMC/E ≤ -2DE
Riesgo de desnutrir	P/E ≥ p10 y < p25		P/T ≤ -1DE y > -2DE	IMC/E ≤ -1DE y > -2DE
Normal o Eutrófico	P/E ≥ p25 y < p90		P/T > -1DE y < +1DE	IMC/E > -1DE y < +1DE
Sobrepeso	-----	P/T ≥ +1DE y < +2DE	P/T ≥ +1DE y < +2DE	IMC/E ≥ +1DE y < +2DE
Obesidad	-----	P/T ≥ +2DE	P/T ≥ +2DE	IMC/E ≥ +2DE y < +3DE
Obesidad Severa	-----	----- ---	-----	IMC/E ≥ +3DE

*En los niños y niñas menores de 1 año el indicador P/E es el que determina la calificación nutricional (Zemel, 2015), a excepción de que el indicador P/T (OMS, 2006) se mayor o igual a +1DE, situación en la cual primará este indicador para calificar sobrepeso u obesidad.

** En niños y niñas mayores de 5 años con síndrome de Down, no se recomienda la corrección de la edad biológica ni la evaluación del perímetro de cintura.

Fuente: consenso Grupo de Expertos en Nutrición; Departamento de Nutrición y Alimentos, DIPOL y Departamento de Ciclo Vital, DIPRECE. 2021

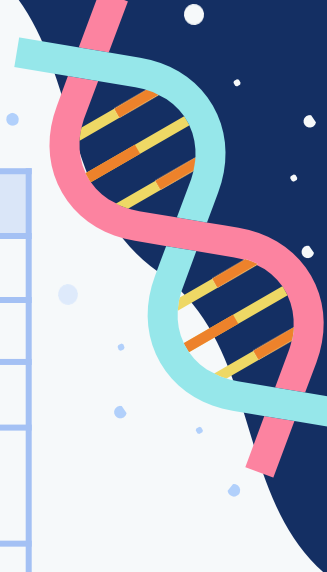
Entidades que amenazan la vida el primer año

- 01 Cardiopatías congénitas
- 02 IAAS
- 03 Hospitalizaciones frecuentes
- 04 Leucemias
- 05 Enfermedades respiratorias



Evaluaciones del RN con Sd de Down

Problema de salud	Evaluación
Confirmación diagnóstica	Cariograma
Hipotiroidismo	TSH, T4L, T3
Cataratas congénitas	Rojo pupilar
Poliglobulia, citopenias, trastorno mieloproliferativo transitorio del RN	Hemograma
Hipoacusia sensorineural	Tamizaje de audición
Cardiopatía congénita	Ecocardiograma doppler
Atresias intestinales	Corroborar indemnidad del tracto digestivo clínico
Trastorno succión-deglución	Evaluación del acople y transferencia de leche
Otras malformaciones congénitas sospechadas por ECO prenatal	Acorde con los hallazgos, confirmar con ecografía postnatal. Ej.: pielectasia renal, realizar ECO renal



3.2

Syndrom 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.

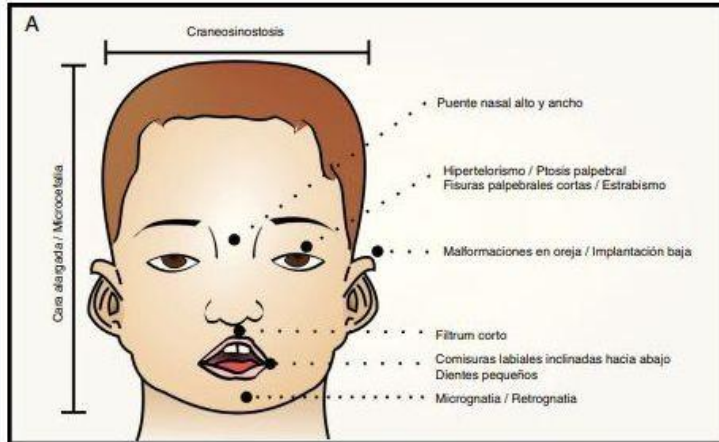
Epidemiología

- 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:

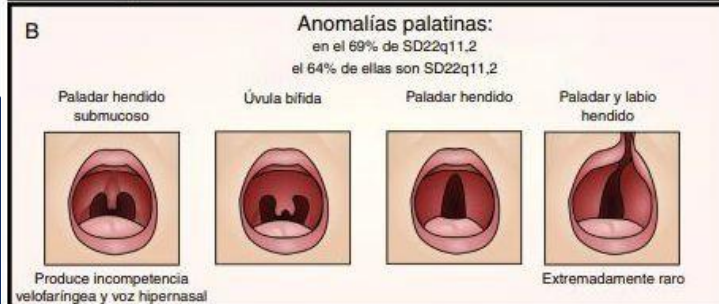
- Cardiopatías Congénitas: Patología Cono Troncal
- ECG y Ecocardiograma a todo paciente

Inmunológicas:

- Hipoplasia / Aplasia del timo
- Prevalencia aumentada en enfermedades autoinmunes

Hipocalcemia:

- Ausencia total de paratiroides



Diagnostico

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

↓

+

FISH 22q

X

Pronóstico:

- Variable
- Depende de la gravedad de los síntomas

3.3

Syndrom de Edwards

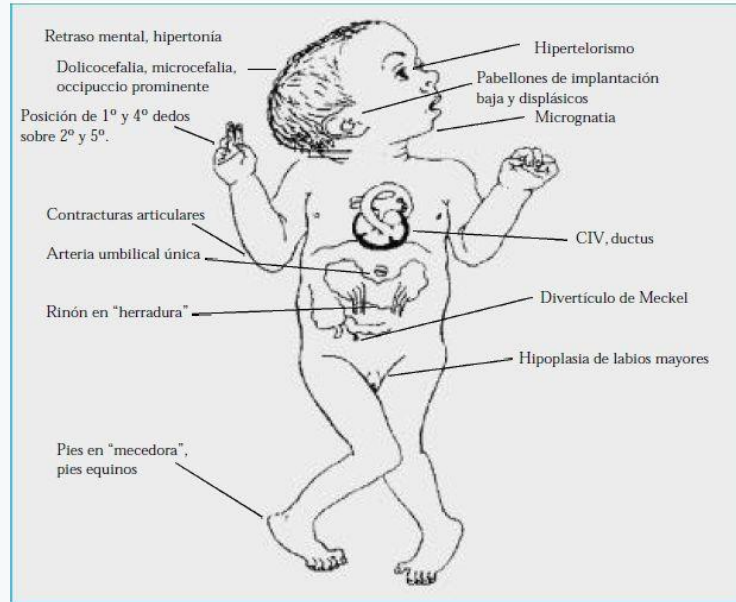


¿Qué es el Sd de Edwards?

- Sd. polimalformativo
- Trisomía 18
- 1/6000 - 1/13000 RN vivos

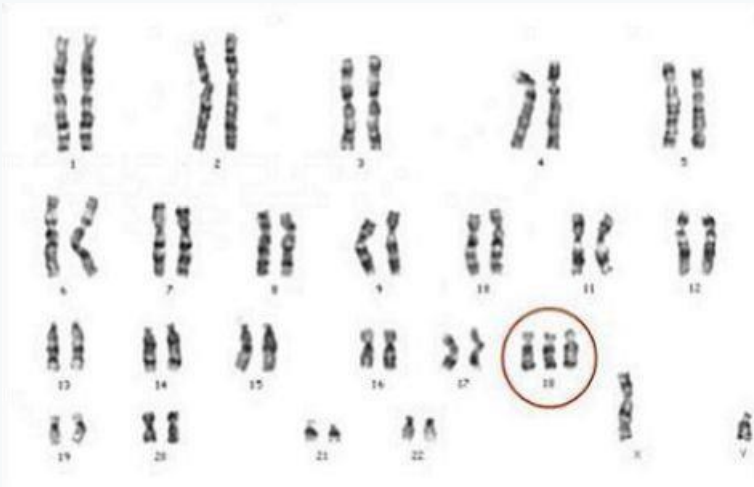
Clinica característica:

- Retraso del crecimiento
- Nacimiento posttermino
- Hipotonía que evoluciona a hipertonia
- Déficit cognitivo
- Craneofacial: microcefalia, orejas de implantación baja, micrognatia, etc.
- Cardiopatía congénita (90%)



Diagnóstico

Cariotipo con Trisomia 18



Diferenciales:

- Trisomía 13
- Síndrome de Akinesia fetal





Evolución




- **Mortalidad del 95% al primer año de vida**

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

Dificultades

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

Manejo: Educación a los padres

- Recurrencia: 0.55%
 - Estudio genético a padres
 - Mujeres >35 años o 2do embarazo : Amniocentesis.
- 
- 
- 

3.4

Syndrom de Patau

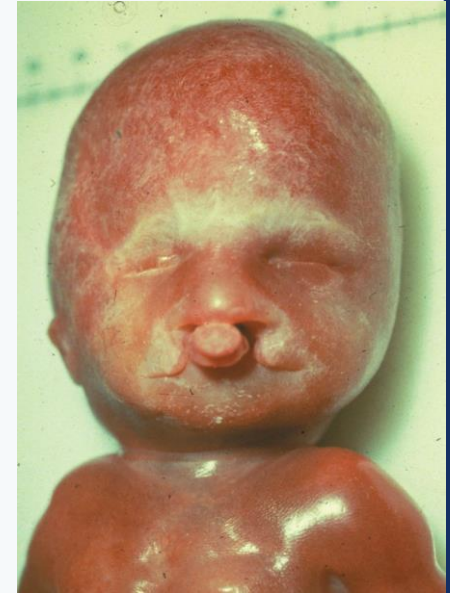


¿Qué es el Sd de Patau?

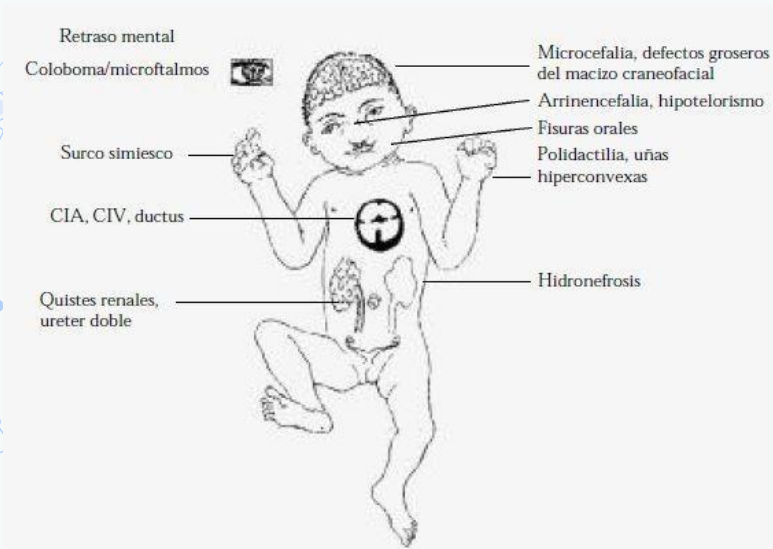
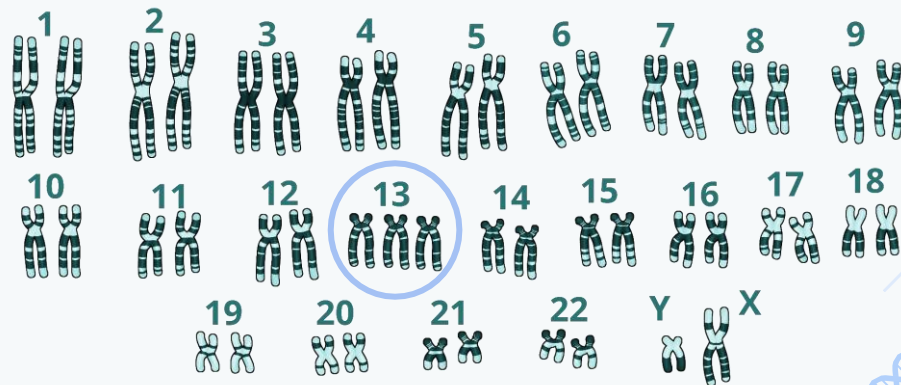
- Síndrome congénito polimalformativo grave
- Trisomía 13
- Supervivencia media de 1 año
- Mayoría → No disyunción cromosómica
- 20% de los casos se deben a traslocaciones → t(13q14)
- Mosaicismo (5%).

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
- 1% de abortos espontaneos



Clinica:

- Anomalia de la linea media: holoprosencefalia, 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 RDSM grave y CI bajo**

Riesgo de recurrencia:

- Trisomia → 1%
- Translocación → 5%
- Abortos espontaneos → 20%

Manejo

- ¿Operar cardiopatía?
- Manejo multidisciplinar
- Entrenamiento a padres



3.5

Syndrom de Turner



¿Qué es el Sd de Turner?

- Trastorno cromosómico por monosomía X
- Prevalencia 1/2000 - 1/5000 RN vivos mujeres.
- Mayoría abortos espontaneos en el 1º trimestre

Clinica: Amplio rango de anormalidades clinicas

- Talla baja, linfedema de manos y pies, cuello alado (pterigium colli), implantación baja del cabello y cúbito valgo.
- Soplo cardiaco y retraso puberal por disgenesia gonadal.
- Presentación clínica varía con la edad.

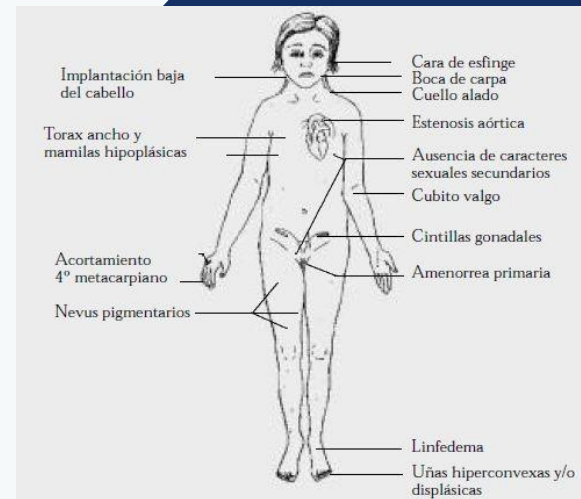
Diagnostico: Estudio de los cromosomas → Cariotipo

Tratamiento: Valoración y seguimiento a diferentes edades

1. Examen de pulsos periféricos y PA
2. Tratamiento hormonal del fallo gonadal → Estrógenos
3. Tratamiento de la talla baja → Gh
4. Cirugía plástica del cuello
5. Vigilar la dieta y control del peso → Evitar obesidad
6. Apoyo psicológico



Figura # 1. Cuello redundante con pterigion.



3.6

Syndrome de Klinefelter



¿Qué es el Sd de Klinefelter?

- Aneuploidía de los Cromosomas Sexuales.
- Ocorre solo en hombres.
- Cromosoma X extra → Cariotipo 47, XXY
- Fenomeno aislado, aparentemente sin FR.

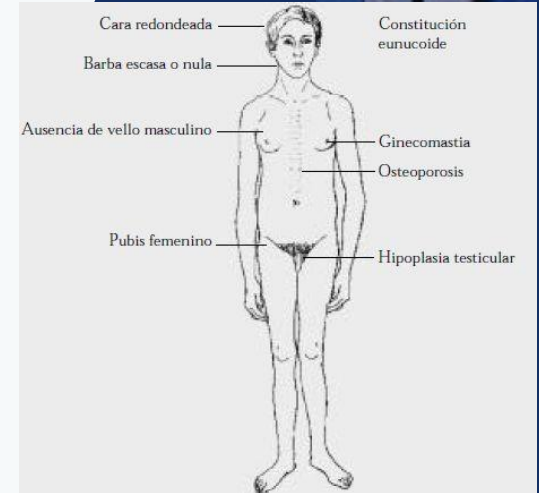
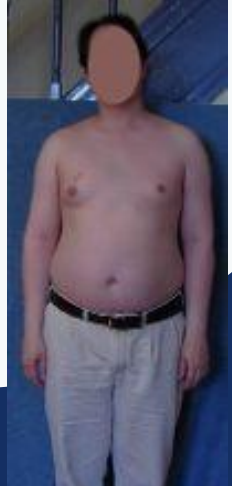
Clinica: Físicamente sin anomalías hasta la pubertad.

- Hipogonadismo, atrofia testicular, azoospermia, genitales externos pequeños, ginecomastia, tasa elevada de gonadotropinas y EEl largas.
- Adultos: Esterilidad

Diagnostico: Estudio de los cromosomas → Cariotipo

Tratamiento:

- Sin tratamiento → Mayor riesgo de problemas en el desarrollo
- Intervención precoz → ambiente positivo, soporte cognitivo y psicológico + seguimiento médico por especialista.
- Tratamiento hormonal con Testosterona → Desarrollo normal



04 Conclusiones

1. **Semiología:** Banderas rojas y malformaciones
2. **Métodos diagnósticos:**
 - Cariograma
 - FISH
3. **Sd. Down:**
 - Genopatía más frecuente
 - Conocer alteraciones y controles clínicos
4. **Otras genopatías:**
 - Microdelección 22q11.2
 - Trisomías 13 y 18
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Klinefelter
5. **Asesoramiento:** Riesgos de recurrencia



Referencias:

- Guerra, P. (2022) Genética Clínica - Doctorpatricioguerrea, doctorpatricioguerrea. Available at: <http://www.doctorpatricioguerrea.cl/clases/Bibliografia%20Complementaria%20Clases%20Genetica%20EIM/semiologia%20genetica.pdf> (Accessed: fi0 July 2024).
- Artigas, M. (2022) Síndrome de Down (trisomía 21), Asociación española de pediatría. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf> (Accessed: fi3 July 2024).
- Perez, A. (2020) SINDROME de EDWARDS (Trisomía 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 (Trisomía 13), Asociación española de pediatría. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/4-patau.pdf>.
- Galán, E. (2020) SINDROME de TURNER, Asociación española de pediatría. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7-turner.pdf>.
- Artigas, M. (2020) SINDROME de KLINEFELTER, Asociación española de pediatría. Available at: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8-klinefelter.pdf>.
- Subsecretaria de la niñez (ed.) (2021) Síndrome de down | chile crece contigo, Chile crece contigo. Available at: <https://www.crececontigo.gob.cl/tema/desarrollo-del-nino-y-la-nina/sindrome-de-down-2/>.
- Lizama, M., Barja, S. and Vildoso, M. (2022) Norma-Técnica-para-la-evaluación-Nutricional-de-niños- ..., norma técnica para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes con síndrome de down 2022. Available at: <http://www.umag.cl/facultades/salud/nutricion/wp-content/uploads/2021/fifi/Norma-Técnica-para-la-evaluación-Nutricional-de-niños-niñas-y-adolescentes-con-Síndrome-de-Down-2022.pdf>
- Santander, S. and Leyton, B. (eds.) (2021) Supervisión de Salud Integral Infantil, CAPÍTULO 3 SUPERVISIÓN DE SALUD INTEGRAL INFANTIL. Available at: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/fi2/Cap%C3%ADtulo-3.pdf>
- NeoPuertoMontt. (s.f.). *Inicio*. NeoPuertoMontt. <http://www.neopuertomontt.com/>

