

# Genopatías relevantes

Int. Javiera Rosas Jovanin  
Tutor: Dr. Gerardo Flores

Seminarios Neonatología 2024



# 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

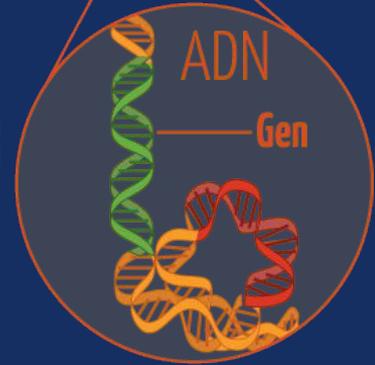
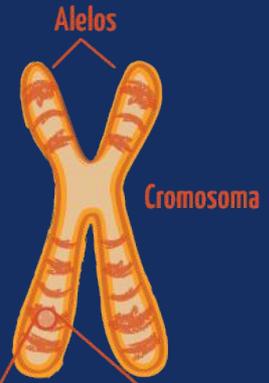
**04** Conclusiones



# 01 Generalidades

## Definiciones:

- **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.

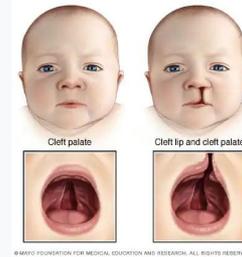


# Malformaciones



## Menor

- No afectan la salud del portador.
- Característica estética.



## Mayor

- Requieren tratamiento médico y/o quirúrgico.

### Equivalencias entre algunas malformaciones

Menores	Mayores
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Paladar hendido submucoso Úvula bífida</li><li>2. Coloboma del iris</li><li>3. Hernia umbilical</li><li>4. Papiloma preauricular</li><li>5. Falange distal de pulgar anormal</li><li>6. Incisivo central superior único</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fisura palatina</li><li>2. Anoftalmia, microftalmia</li><li>3. Onfalocele</li><li>4. Microsomía hemifacial</li><li>5. Agenesia de radio</li><li>6. Holoprosencefalia alobar</li></ol>

# 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

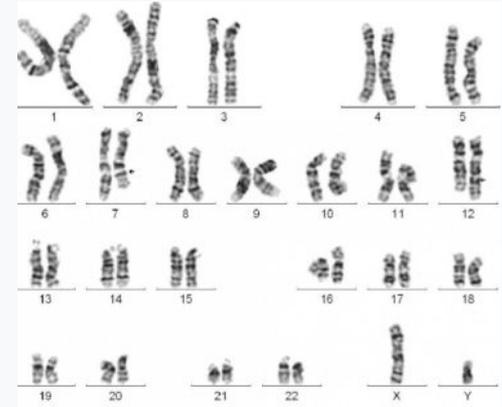
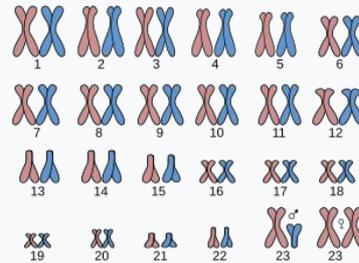
**Exomas** → Identifica mutaciones en genes específicos que codifican proteínas.

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
- Sobrevida >35 años después del primer año de vida
- En países desarrollados supervivencia >65 años.



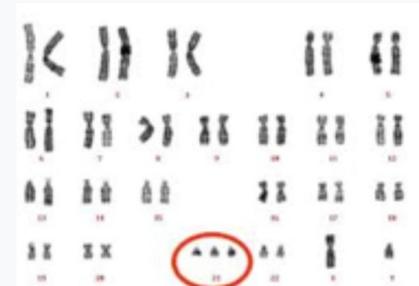
# Diagnóstico

## 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.

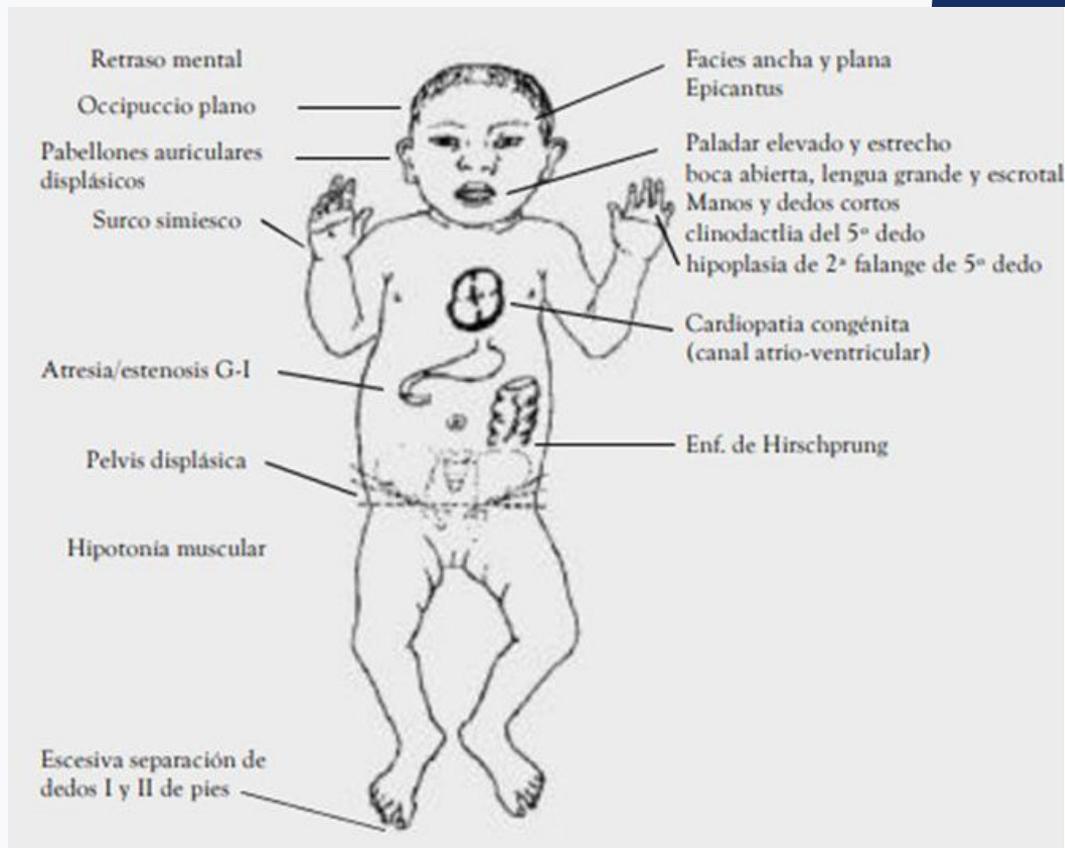
## Neonatal

- 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

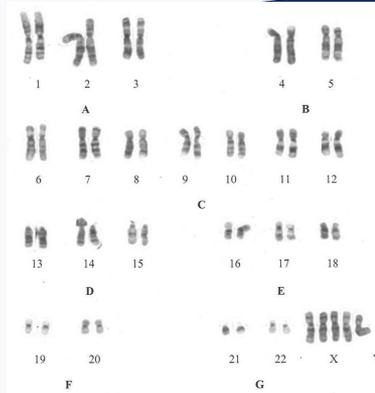
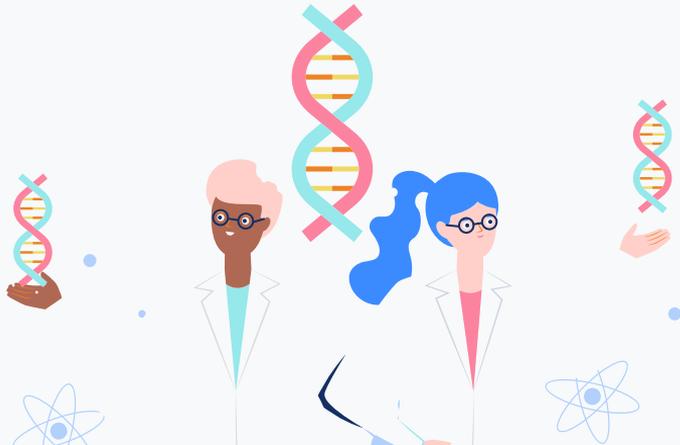


# Etiología

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

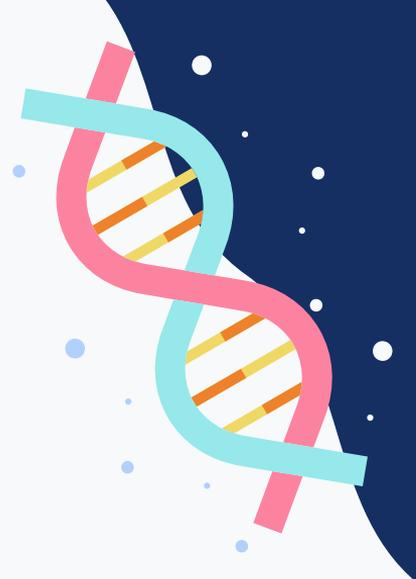
RIESGO DE RECURRENCIA EN SUCESIVOS EMBARAZOS, SEGUN EL  
CARIOTIPO DEL PACIENTE AFECTO DE S. DOWN, (\*)

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%



# 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



## Comenzando el camino junto a mi hijo/a con síndrome de Down

**Guía inicial para familias**

ACCIÓN PRESTACIÓN EN SALUD	PRENATAL	AL NACER	1 A 12 MESES	1 A 5 AÑOS	5 A 12 AÑOS	12 A 18 AÑOS
Educación para los padres	X (SS y MI)	X (SS y MI)	X	X	X	X
Cariotipo y genetista	X(IE)	X(IE)				
Historia y Examen físico		X(0)	X(0)	X(0)	X(0)	X(0)
Crecimiento y nutrición		X*	X*	X*	X*	X*
Evaluación del desarrollo		X(0)	X(0)	X(0) (A)	X(0)	X(0) (B)
Estimulación del desarrollo		X(AT)	X(AT)	X(AT)	X(IE)	X(IE)
Promover autonomía			X	X	X	X
Promover autoreconocimiento				X	X	X
Educación sexual				X	X	X
Cuidado del cuidador			X(E-d)	X(Z)	X(Z)	X(Z)
Vacunas*		X	X(VRS)	X(N)	X	X
Morbilidad asociada	Prenatal	Al nacer	1 a 12 meses	1 a 5 años	5 a 12 años	12 a 18 años
Cardiología	ECGF	ECG y (IE)				(E)‡
Gastrointestinal	ECF	MTD (0)	Co/(RGE)§	Co/(RGE)§ EC	Co§ EC	Co§ EC
Succión y deglución		X¶	X¶	X**		
Evaluación audición		EDA++	I-PEAT y (IE) 6 meses (IE) 6 y 12 meses	I y (E) anual	I-A y (E) c/ 2 años	I-A y (E) c/ 2 años
Evaluación visión				(E)	(E) anual	(E) anual
Evaluación dental				(E) desde el año	(E) anual	(E) anual
Hipotiroidismo		HT‡‡	HT‡‡ 6 y 12 meses	HT‡‡ anual	HT‡‡ anual	HT‡‡ anual
Citopenias		Hgma	Hgma 12 meses			Hgma anual en mujeres
Dislipidemia				PL desde los 2 años	PL	PL
Déficit de vitamina D				VD anual	VD anual	VD anual
Rx de columna cervical				3 a 5 años (SCC)		
Estudio del sueño§§				3 a 4 años	X (c/2 años)	X (c/2 años)

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.

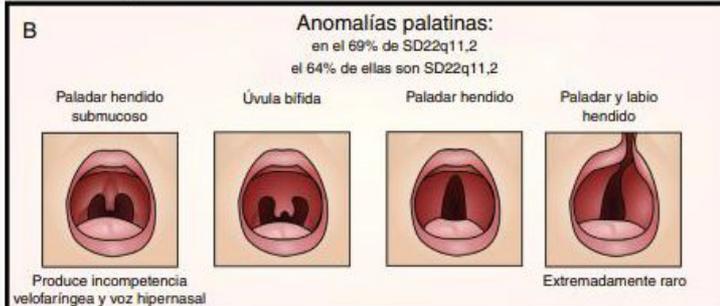
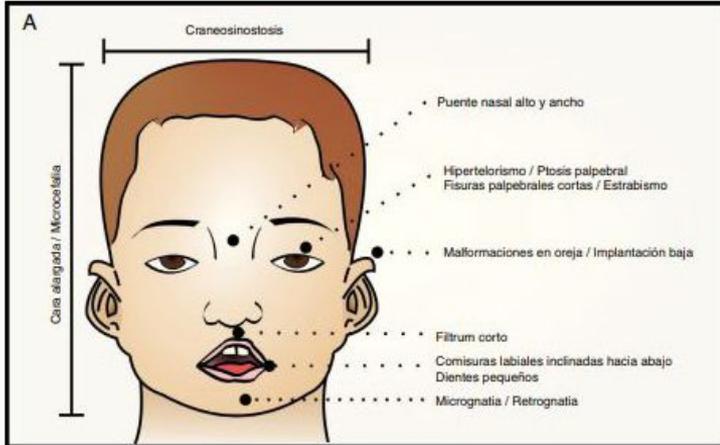
## Epidemiología

- 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 (disfunción de linfocitos T): Pneumocystis Jirovecii, Infecciones virales diseminadas
- Alteraciones en los linfocitos B: Hipogammaglobulinemia o Déficit selectivo de IgA
- Prevalencia aumentada en enfermedades autoinmunes
- Estudio de perfil inmunológico

## 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



Guia de manejo

CGH

# Manejo

## 1. Tratamiento:

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

## 2. Seguimiento: Multidisciplinario

- Calcemia → Adaptar la suplementación
- Función tiroidea

## 3. Pronostico:

- Variable
- Depende de la gravedad de los síntomas



3.3

# Syndrom de Edwards

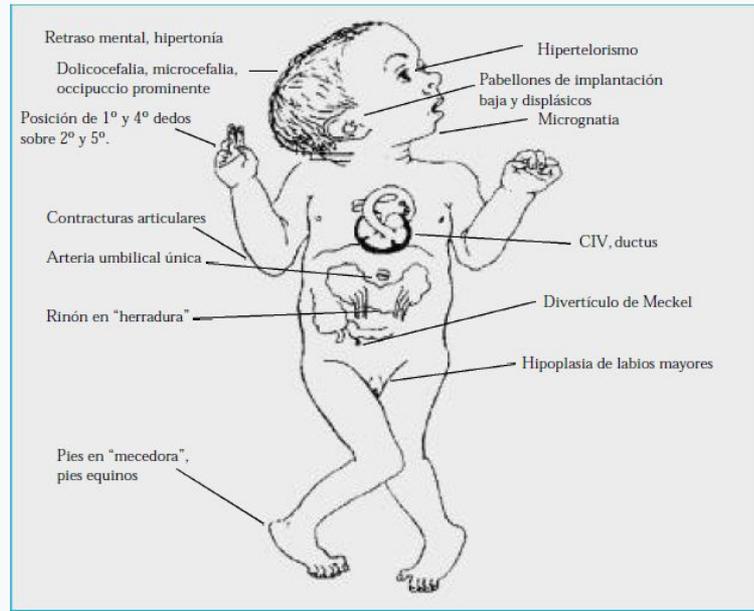


# ¿Qué es el Sd de Edwards?

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

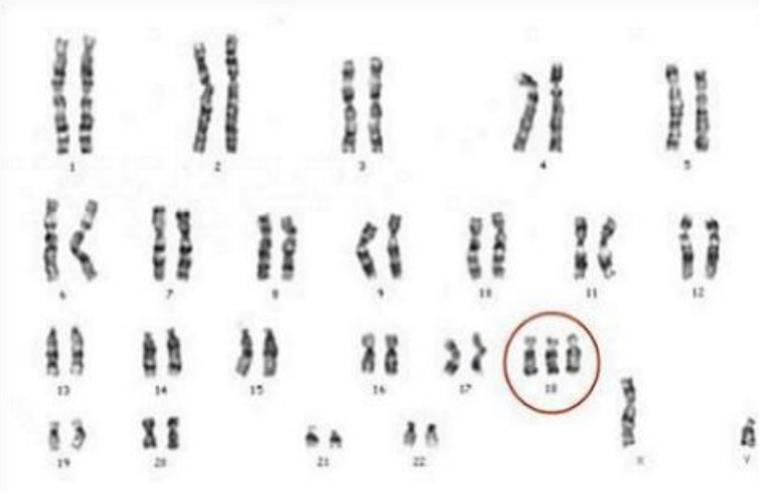
## Clinica característica:

- 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
- 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**

**Manejo: Educación a los padres**

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

3.4

# Syndrom de Patau

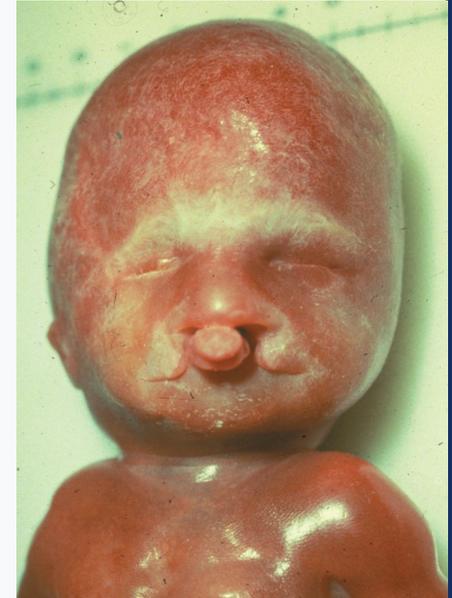


# ¿Qué es el Sd de Patau?

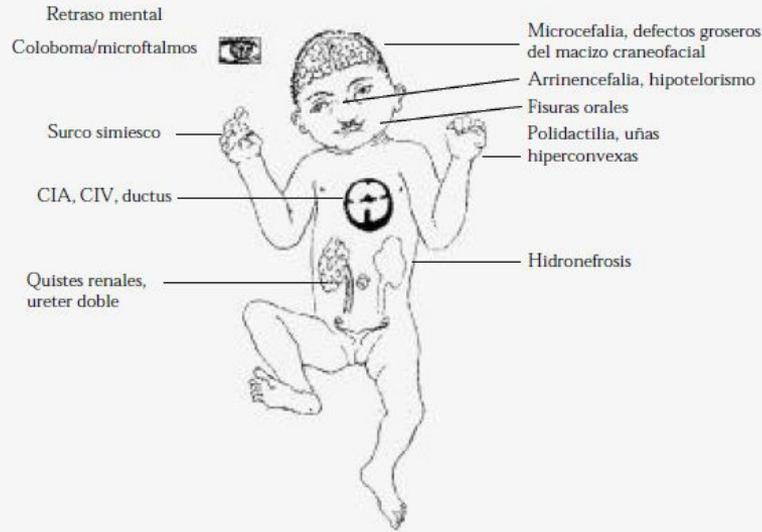
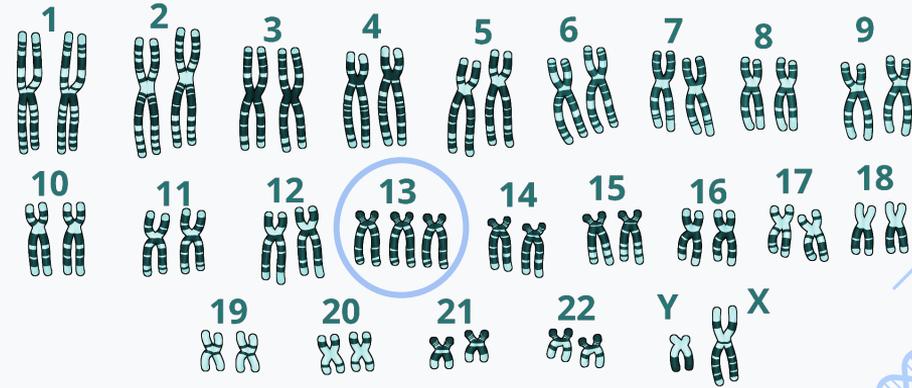
- Síndrome congénito polimalformativo grave
- Trisomía 13
- Raramente supera el año de vida
- Mayoría → No disyunción cromosómica
- 20% de los casos se deben a traslocaciones → t(13q14)
- Mosaicismo (5%).

## 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
- 1% de abortos espontaneos
- Más prevalente en niñas que en niños.



## Clinica:

- Anomalia de la linea media: holoprosencefalia, labio leporino con o sin fisura y onfalocele.
- 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%
- Abortos espontaneos → 20%

# Manejo

- 2 / 3 APGAR < 7
- ¿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 anomalías clínicas

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

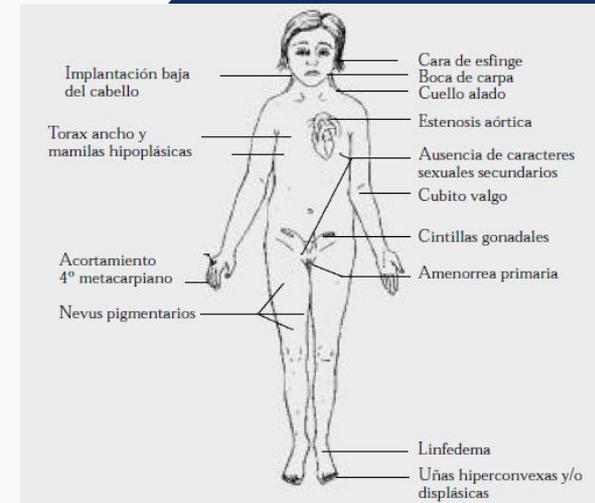
## Diagnostico: Estudio de los cromosomas → Cariotipo

## 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.
- Ocurre solo en hombres.
- Cromosoma X extra → Cariotipo 47, XXY
- Fenomeno aislado, aparentemente sin FR.

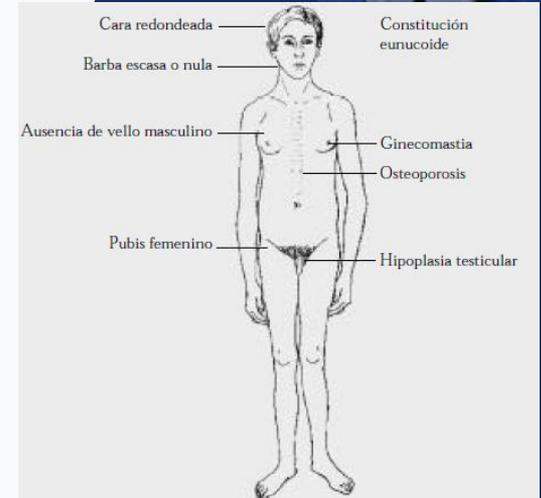
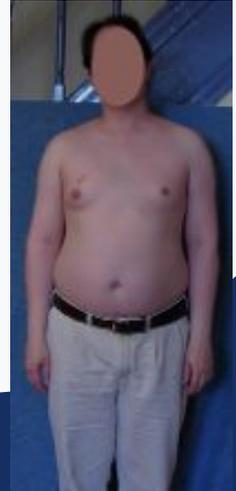
**Clinica:** Físicamente sin anomalías hasta la pubertad.

- 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: 10 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: 13 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/2021/11/Norma-Técnica\\_-para-la-evaluación-Nutricional-de-niños-niñas-y-adolescentes-con-Síndrome-de-Down-2022.pdf](http://www.umag.cl/facultades/salud/nutricion/wp-content/uploads/2021/11/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/2021/12/Cap%C3%ADtulo-3.pdf>

