

Genopatías Relevantes

Int. Javiera Villota - Dr. Flores
Agosto 2025

CONTENIDOS

01 Generalidades

02 Epigenética

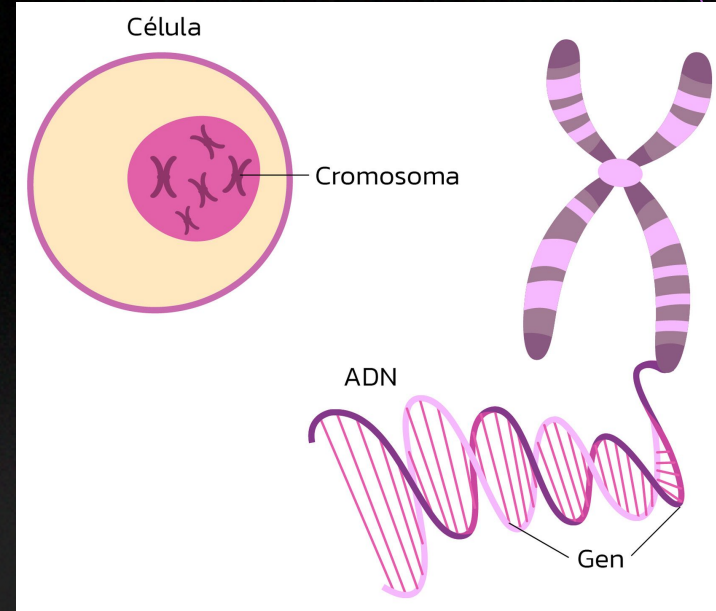
03 Evaluación

04 Sd. Genéticos Relevantes

Down
Edwards
Patau
DiGeorge
Prader Willi
Angelman

GENERALIDADES

- **Genoma:** conjunto completo de ADN.
- **Genes:** segmento de ADN que codifica para una molécula.
- **Regiones no codificantes:** Regulación de la expresión del ADN.
- **Cromosoma:** Estructura nuclear que contiene el genoma.
- **Genopatía:** Enfermedad dada por alteración en el genoma.
- **Congénito:** Alteraciones estructurales o funcionales que ocurren intrauterinamente.
- **Malformación:** Defecto en la morfogénesis de un órgano.



MALFORMACIONES

Menor

Malformación estética,
importancia médica.

- Clinodactilia del 5° dedo
- Papiloma preauricular
- Pliegue palmar único
- Pliegues epicánticos
- Úvula bífida



En paciente con 3 o más
malformaciones menores, siempre
buscar malformaciones mayores

Mayor

Importancia
médica y quirúrgica.
Alobar

TABLA 1
Equivalencias entre algunas malformaciones mayores y menores

MAYOR	MENOR
Fisura palatina	paladar hendido submucoso úvula bífida
anoftalmia, 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

Patrón de rasgos casualmente relacionados, un conjunto de malformaciones principalmente menores. No existen anomalías patognomónicas para cada síndrome en específico.

EPIGENÉTICA



“Mecanismos modificadores de cromosomas que cambian la plasticidad genotípica de una célula u organismo”

Registran señales del medio ambiente, y hay evidencia creciente que muestra cómo modificaciones en patrones epigenéticos durante los primeros años de vida condicionan el riesgo de por ej: 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.

Mecanismos moleculares epigenéticos:

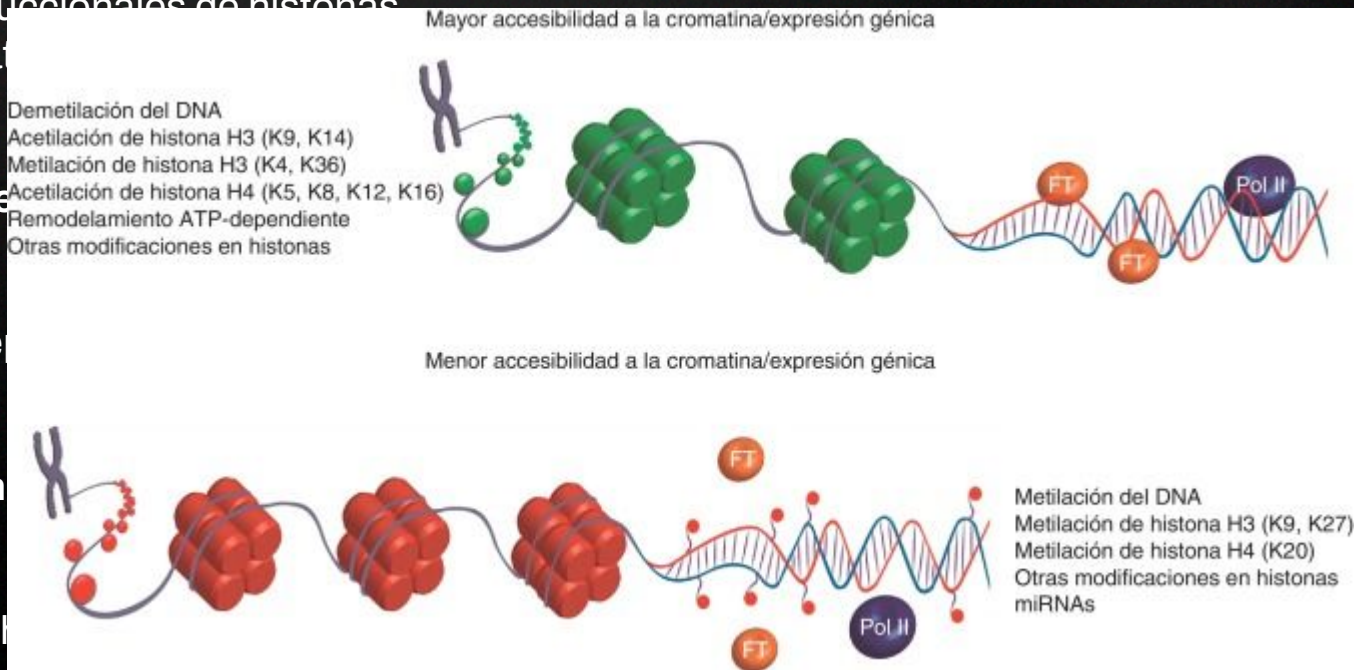
1. Metilación del ADN
2. Modificaciones post traduccionales de histonas
3. Modificación de la cromatina

Condiciones que favorecen

1. Desmetilación del ADN
2. Acetilación de histonas
3. Remodelamiento ATP de

Condiciones que generan

1. Metilación del ADN
2. Metilación de histonas
3. Otras modificaciones en l



A decorative, hand-drawn style purple line starts in the top left corner, loops around the title, and extends downwards.

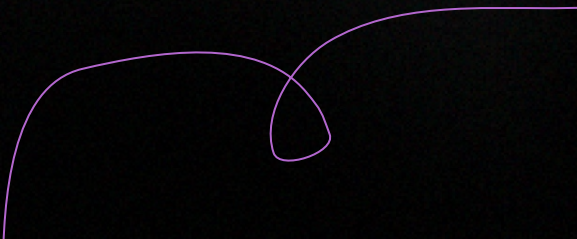
Desarrollo temprano como condicionante a largo plazo de la salud:

PROGRAMACIÓN FETAL Y PERINATAL

Asociación entre factores ambientales presentes durante el desarrollo embrionario/fetal y enfermedades que puedan presentarse a lo largo de la vida.

Estímulos ambientales inducen cambios funcionales, los cuales suponen una adaptación.

El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y macrosomía fetal se asocian a mayor riesgo de enfermedades crónicas (marcadores epigenéticos principalmente asociados a la susceptibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 debido a programación hepática y pancreática)

A decorative, hand-drawn style purple line starts in the bottom right corner and curves upwards and to the left.

EVALUACIÓN

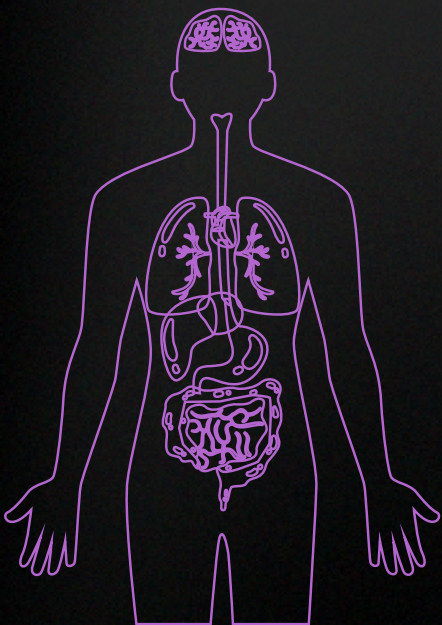
1. Anamnesis familiar:

- Preguntas directas sobre hermanos, hermanas, padres y abuelos.
- Lugar de origen de padres y abuelos

2. Anamnesis próxima:

- **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 privación sociocultural, conductas anormales.

EVALUACIÓN



EXAMEN FÍSICO Y GENÉTICA

- Completo, sistemático, **discriminativo**
- Especial importancia: Cara, genitales, mano y pies
- Mediciones antropométricas
- Contrastar hallazgos con fotografías familiares

Paciente con 3 o más malformaciones menores:

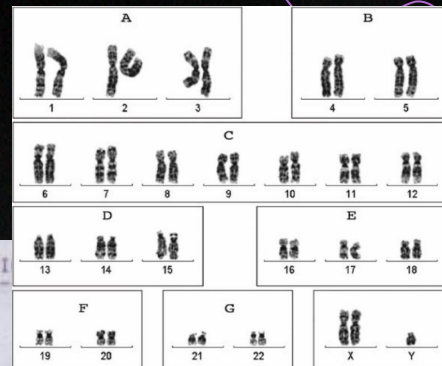
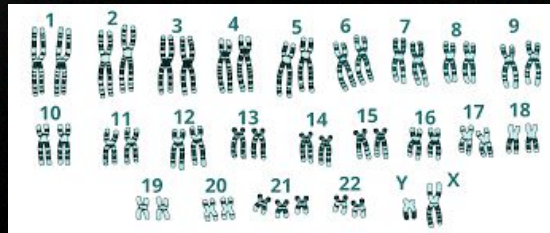
Siempre buscar malformaciones mayores

¿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
2. FISH
3. Exoma
4. Genes específicos
5. Genoma completo

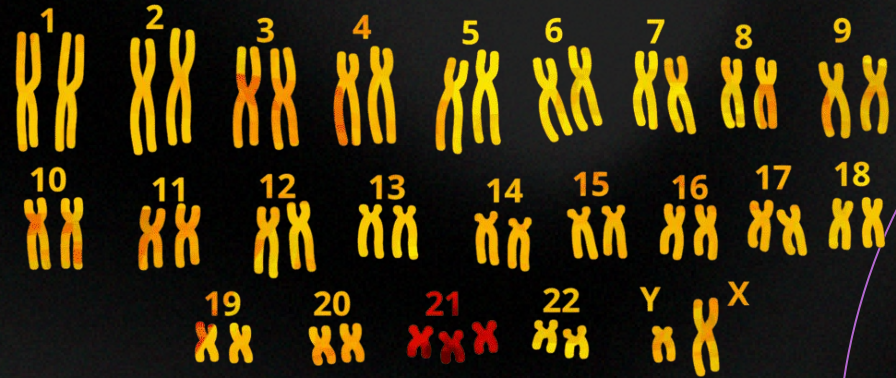


LABORATORIO	
HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH)	
PARA DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22	
Se realizó FISH con la sonda LSI DiGeorge/velocardiofacial (VCFS), Vysis, Inc., que identifica el gen TUPLE1.	
MUESTRA	: SANGRE PERIFÉRICA
NÚMERO INTERNO	: F481
INDICACIÓN CLÍNICA	: Obs. DiGeorge.
NÚMERO DE METAFASAS ANALIZADAS	: 30
NÚCLEOS INTERFÁSICOS	: 300
COMENTARIO	: 2 señales en las metafases y 3 señales en 73% de los núcleos interfásicos.
RESULTADO	: ish 22q11.2(TUPLE 1x2) nuc ish 22q11.2(TUPLE 1x3)[73]/nuc ish 22q11.2(TUPLE 1x2)[27]
CONCLUSIÓN	: En 73% de los núcleos interfásicos se observaron 3 señales TUPLE 1, lo que correspondería a una duplicación de esta región en uno de los alelos.
OBSERVACIONES	: Se sugiere realizar FISH cromosoma 22 a ambos padres.

SÍNDROME DE DOWN

Trisomía 21.

- Anomalía cromosómica más común en RN vivos
- 2.5 por cada 1000 habitantes (Chile +++)
- Forma más frecuente de déficit cognitivo causada por una alteración cromosómica
- Pronóstico:
- Sobrevida >35 años después del primer año de vida
- En países desarrollados sobrevida >65 años.
- Si no tienen cardiopatía la supervivencia suele ser hasta la 6ta década de la vida.



DIAGNÓSTICO

PRENATAL:

Sospecha:

FR, maternos (> 35 años)

Marcadores ecográficos:

- Translucencia nuchal
- Ausencia de hueso nasal
- Malformaciones congénitas

Confirmación:

**Estudio cromosómico con
biopsia de vellosidades
coriales o líquido amniótico.**

RECIÉN NACIDO:

Sospecha:

Características
fenotípicas pueden no
ser muy evidentes.

Hipotonía u otros
hallazgos sutiles.

Al poco tiempo se
define el fenotipo
característico.

**Confirmación:
Cariograma**



FENOTIPO

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

- General: talla baja.
- Cráneo y cara: braquicefalia, 3° fontanela .
 - Ojos almendrados, pliegue del epicanto, “manchas de Brushfield”, estrabismo, cataratas, miopía.
 - Puente nasal plano.
 - Macroglosia, protrusión lingual.
 - Orejas de implantación baja.
 - Piel abundante en cuello, cuello corto.
- Manos: surco palmar único, braquidactilia, clinodactilia 5to dedo.
- Pies: “signo de la sandalia”.
- Genitales: pene y testículos de menor tamaño, criptorquidia.
- Neurológico: hipotonía, retraso mental.
- Malformaciones: cardiopatía congénita, malformaciones GI.

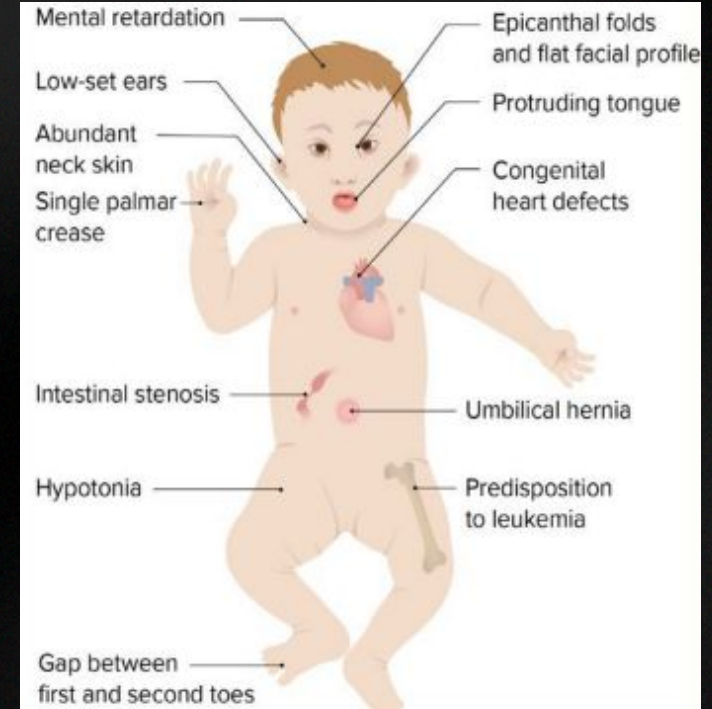




Tabla I. Principales problemas de salud en personas con síndrome de Down (excluida la etapa neonatal)

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 celiaca	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

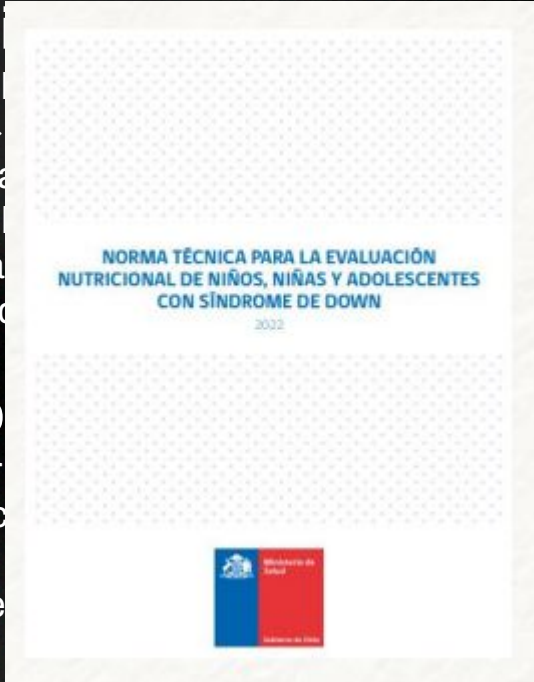
[illegible]

Crecim

- ★ Peso, talla y edad menores →
- ★ Lactancia
- ★ Comorbilidades
- ★ Talla baja
- ★ Obesidad

Manejo

- Fomentar
- Trazar el c
- Controlar
- retraso en e
- Controlar
- dieta y ejercicio adecuado



Neuropsiquiátrico

- 



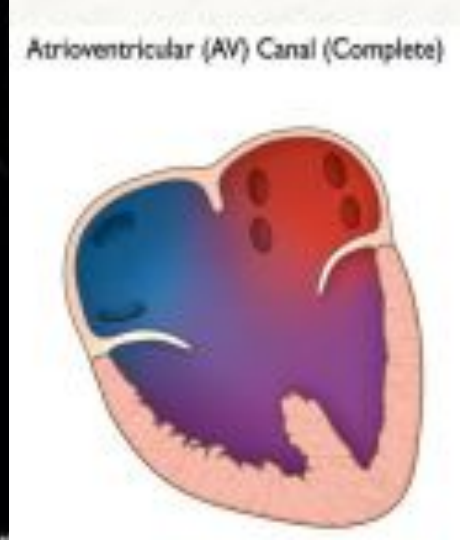
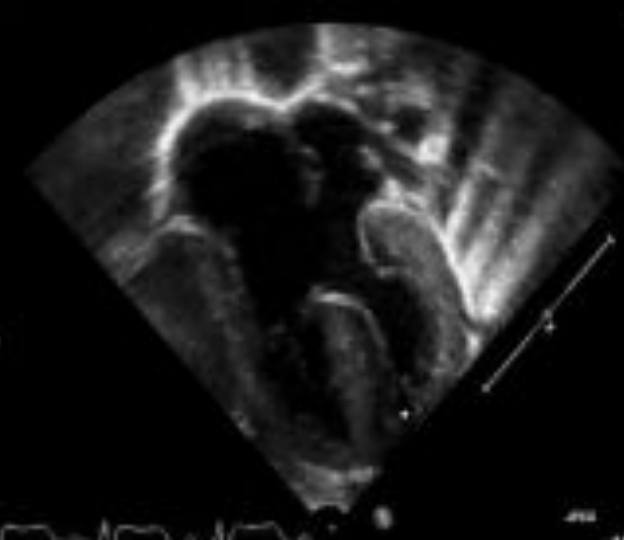
Ma

- Sospecha de demencia a edades más tempranas

Cardiovascular

Cardiopatía congénita (CC): 50%

- Canal AV • CIV • CIA • DAP • Tetralogía de Fallot
- Todos los RN con Sd. de Down deben ser evaluados por cardiología pediátrica para descartar cardiopatía congénita.

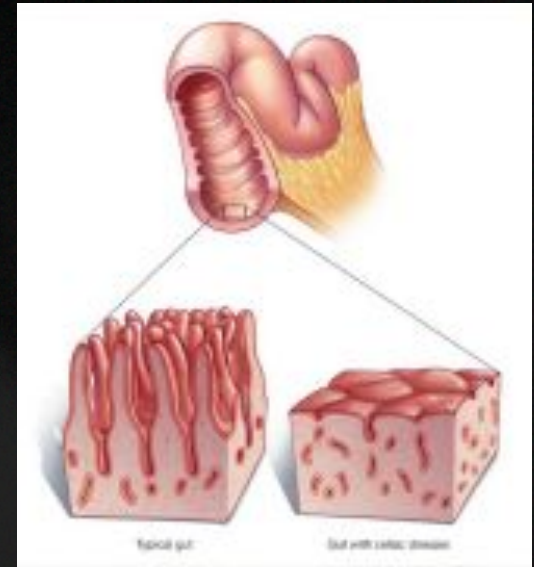
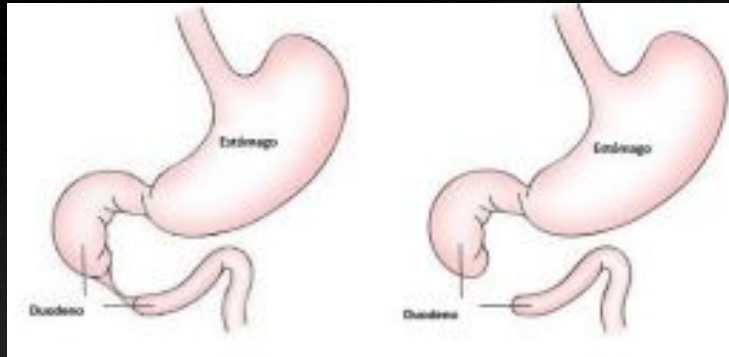


Gastrointestinal

Malformaciones GI 5%

Atresia/estenosis duodenal - Ano imperforado - Enf. Hirschprung - Atresia Esofagica.

- Clínica de obstrucción intestinal.
- Estreñimiento
- Enfermedad celíaca: 5 -16%



Hematológico

- Neoplasias hematológicas:
 - Leucemia aguda congénita: «leucemia mieloblástica del síndrome de Down».
 - Síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal.
 - Policitemia, trombocitopenia, macrocitosis, leucopenia, neutrofilia.

Respiratorio

- Anomalia craneofacial: predisposición a SAHOS.
- 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 adenoamigdalar
Aumento de secreciones respiratorias
Incremento de la susceptibilidad a las infecciones
Obesidad

SÍNDROME DE EDWARDS

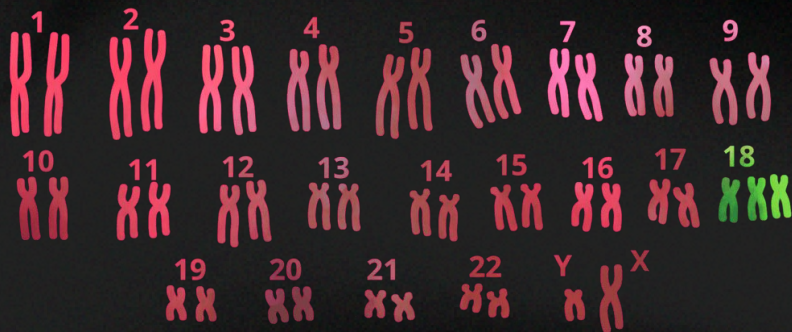
Trisomía 18

2º trisomía más frecuente

- 1 en 3.000-8.000 RN vivos.

Más frecuente en mujeres que hombres (3:1)

- Pronóstico:
 - > 95% termina en aborto espontáneo.
 - 25-40% sobrevive el primer mes y 2-8% sobrevive el primer año.
 - Causa principal de fallecimiento: cardiopatía congénita, apneas y neumonía.



CLÍNICA Y FENOTIPO

Clinica:

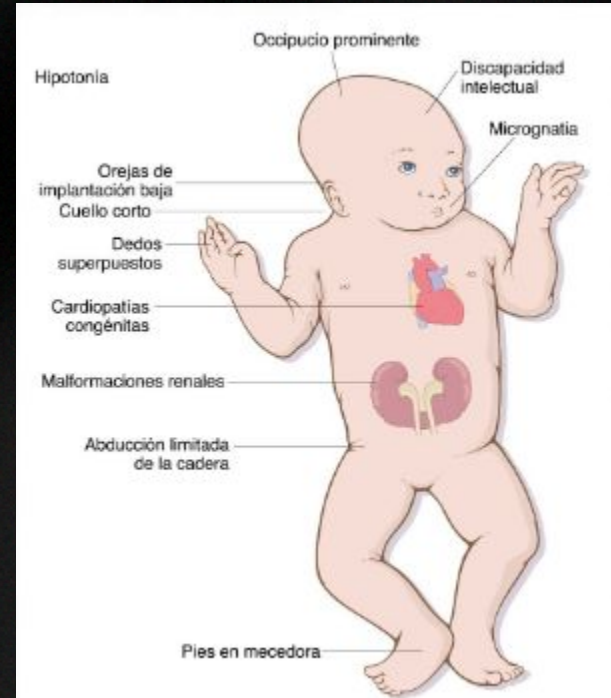
- Retraso del crecimiento
- Nacimiento posttermino
- Hipotonía → Hipertonía
- Déficit cognitivo

Malformaciones:

- Cardiopatía congénita (90%)
- Anomalías urogenitales

Fenotipo:

- Microcefalia, Occipucio prominente
- Micrognatia, Paladar hendido
- Orejas displásicas de implantación baja
- Esternón corto
- Mano trisómica, uñas hipoplásicas
- "Pie en mecedora"
- Discapacidad intelectual.



SÍNDROME DE PATAU

Trisomía 13

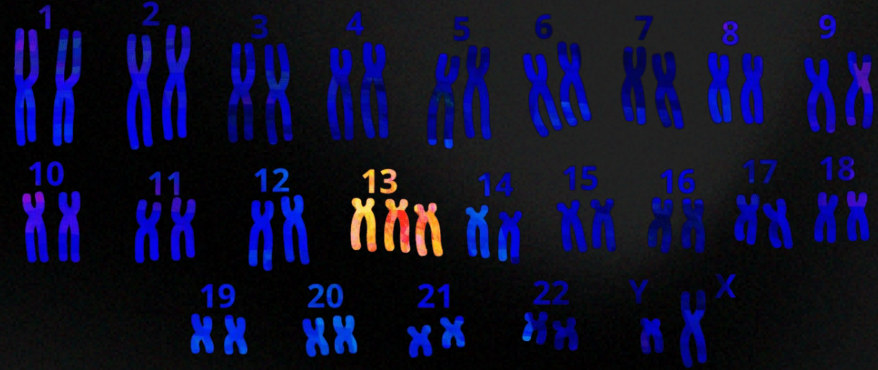
- 3° trisomía más frecuente
- 1 en 12.000 RN vivos.
- 30% → Polihidramnios u oligoamnios

Pronóstico:

- Sobrevida promedio 2 semanas.
- <10% sobrevive a su primer año de vida.

Fenotipo:

- RCIU
- PEG
- Microcefalia,
- Defectos de línea medio del SNC y cara
- Malformaciones cardíacas y renales
- Polidactilia



SÍNDROME DE DIGEORGE

Patología autosómica dominante → microdeleción 22q11.2

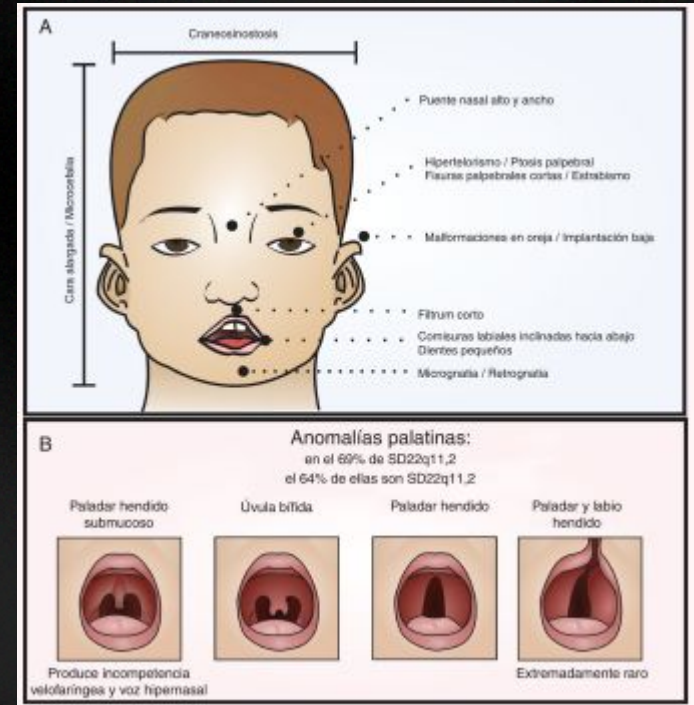
- Incidencia 1 por cada 6000 RN vivos
- Triada clásica:
Anomalías cardíacas + timo hipoplásico + hipocalcemia

Clínica:

- Anormalidades palatinas
- RDSM
- Pérdida auditiva
- Anomalías renales
- Neuropsiquiátrico
- Anormalidades esqueléticas.
- Parálisis facial unilateral



Fenotipo: hipertelorismo, bordes palpebrales estrechos, coloboma, orejas implantadas hacia abajo y rotadas, helix plegado, nariz ancha e hipoplasia radicular y micrognatia.



SÍNDROME DE PRADER WILLI

Desorden Genético → expresión ausente de los genes paternalmente activos en el cromosoma 15q11.2q13.

Clínica:

- **Hipotonía y dificultad para alimentarse en bebés**
- **Hiperfagia → obesidad de inicio temprano**
- **Hipogonadismo**
- **Retraso en el crecimiento**
- Comportamientos característicos
- Rasgos faciales característicos
- Trastornos del sueño
- Manos y pies pequeños
- Autismo

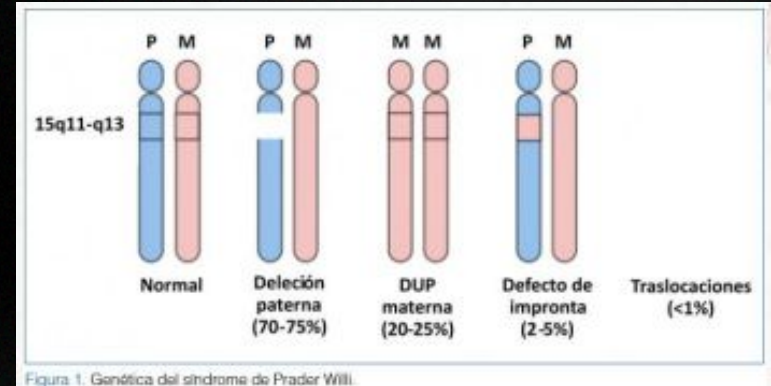


Figura 1. Genética del síndrome de Prader Willi.



SÍNDROME DE ANGELMAN

Falta de función del **UBE3A materno**:

1. Deleción del 15q11.2-q13 materno (74%)
2. Mutación de pérdida de función del UBE3A materno (11%)
3. Disomía uniparental paterna (UPD) (8%)
4. Defecto de impronta (7%)

Clínica:

- **Retraso en el desarrollo**
- **Discapacidad intelectual**
- **Ausencia de habla**
- **Marcha atáxica**
- **Actitud alegre y fácilmente excitable**
- Convulsiones
- Microcefalia
- Hipotonía
- Lengua saliente y dientes espaciados
- **Facies característica**

