

SMITH

Patrones reconocibles de malformaciones humanas

JONES

SIXTH EDITION

Revisión de la traducción
Miguel del Campo Casanelles



APORTE HECHO POR MD SEBAX PARA RINCON MEDICO

DR. VICTOR M. GONZALEZ &
PEDIATRA - HOSPITAL GENERAL
REG. NAL. 11773/89

www.rinconmedico.org

DR. VICTOR M. GONZALEZ &
PEDIATRA - HOSPITAL GENERAL
REG. NAL 11716189



SMITH

Patrones
reconocibles de
malformaciones
humanas

www.rinconmedico.org

APORTE HECHO POR MD SEBAX PARA RINCON MEDICO



Niña con síndrome de Apert

Dibujo original de Max Brödel, n.º 506. Propiedad del Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Art as Applied to Medicine.



Sexta Edición

SMITH

Patrones reconocibles de malformaciones humanas

Kenneth Lyons Jones, MD

Professor of Pediatrics
Chief, Division of Dysmorphology and Teratology
University of California, San Diego
School of Medicine
La Jolla, California

Traducción al español revisada por
Dr. Miguel del Campo Casanelles
Unidad de Genética
Universidad Pompeu Fabra
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona, España



ELSEVIER

Madrid - Barcelona - Amsterdam - Boston - Filadelfia
Londres - Orlando - París - Roma - Sídney - Tokio - Toronto

Es una publicación



ELSEVIER

Versión en español de la 6.^a edición de la obra original en inglés
Recognizable Patterns of Human Malformation
Kenneth Lyons Jones, MD

Copyright © MMVI, Elsevier Inc., an Elsevier Imprint

© 2007 Edición en español
Elsevier España, S.A.
Infanta Mercedes, 90 - 7.^a pl.
28020 Madrid. España

An Elsevier Imprint

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...).

El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones.

Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

Coordinación y producción editorial: EDI DE, S.L.

ISBN edición original: 0-7216-0615-6

ISBN edición española:

ISBN-13: 978-84-8174-947-2

ISBN-10: 84-8174-947-8

Depósito legal: M-31.637-2006

Impreso en España por Gráficas Muriel, S. A.

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

EL EDITOR

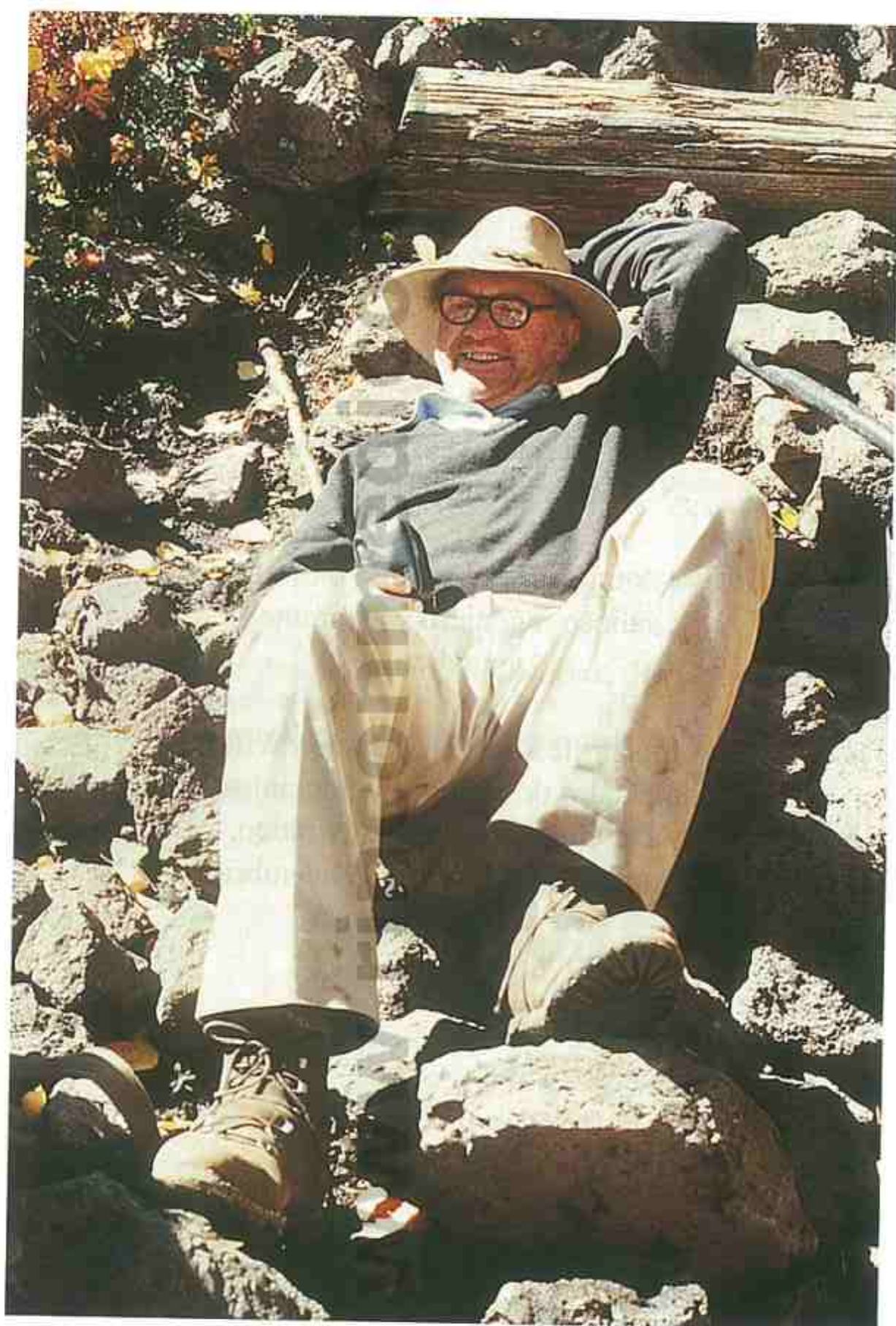
DR. VICTOR M. GONZALEZ G.
PEDIATRA - HOSPITAL GENERAL
REG. NAL. 11773/89

Dedicatoria de la primera edición

A mi querida esposa, Ann,
mi gran inspiración

A mi padre, William H. Smith,
valioso ingeniero y aspirante
a médico

A mis profesores, Dr. Lawson Wilkins,
moldeador de médicos y humanista,
y Dr. Gian Töndury, catedrático,
completo anatomista, que da a la embriología
una viva perspectiva



Dedicado a la memoria de
David W. Smith, MD
1926-1981

«Mucho mejor es atreverse a cosas inmensas,
ganar triunfos gloriosos, aun obstaculizados por
el fracaso, que alinearse con aquellos pobres
espíritus que ni disfrutan mucho ni tampoco sufren
mucho, porque viven en una gran penumbra que
no conoce ni la victoria ni la derrota.»

*Theodore Roosevelt, en una conferencia pronunciada
ante el Hamilton Club, Chicago, el 10 de abril de 1899*

www.rinconmedico.org

APOR



Agradecimientos

La información expuesta en este libro es una amalgama de conocimientos, compromiso y arduo trabajo de muchas personas. Quiero dar las gracias a todos quienes han participado en la elaboración de esta sexta edición:

Los amplios conocimientos, curiosidad intelectual, creatividad y entusiasmo del Dr. Kurt Benirschke me han servido de continuo estímulo.

La Dra. Marilyn C. Jones ha contribuido incansablemente con sus conocimientos, consejos, paciencia, aptitudes redactoras y amor. Ha hecho posible que la vida continúe durante la preparación de esta edición.

La sabiduría, creatividad y conocimientos de epidemiología de la Dra. Christina D. Chambers me han hecho abordar un enfoque totalmente nuevo en el conocimiento de las causas de los defectos congénitos.

Doy las gracias a los siguientes compañeros de dismorfología de la University of California, San Diego: Dra. Marilyn C. Jones, University of California, San Diego; Dr. H. Eugene Hoyme, Stanford University, Palo Alto; Dr. Luther K. Robinson, State University of New York, Buffalo; Dr. Ronald Lacro, Children's Hospital of Boston; Dr. Christopher Cuniff, University of Arizona, Tucson; Dr. Rick Martin, Washington University, St. Louis; Dr. Leah W. Burke, University of Vermont, Burlington; Dr. Stephen R. Braddock, University of Missouri, Columbia; Dr. Lynne M. Bird, University of California, San Diego; Dr. Kenjiro Kosaki, Keio University, Tokyo; Dr. Miguel del Campo, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, y Dr. Keith Vaux, University of California, San Diego. Cada uno ha hecho una aportación significativa al desarrollo de esta edición, y cada uno me ha servido de inspiración.

Muchos compañeros han colaborado con fotografías, información y experiencia. Han ayudado especialmente: Dr. John Carey, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City; Dr. John Opitz, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City;

Dr. Robert Gorlin, University of Minnesota Medical and Dental School, Minneapolis; Dr. Michael Cohen, Jr., Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia; Dra. Judith Hall, University of British Columbia, Vancouver; Dr. David Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles; Dr. Jaime Frías, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Dr. Jon Aase, University of New Mexico, Albuquerque; Dr. Bryan Hall, University of Kentucky, Lexington; Dr. James Hanson, National Institute of Child Health and Human Development, Rockville Maryland; Dr. Sterling Clarrén, University of Washington School of Medicine, Seattle; Dr. John Graham, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles; Dra. Margot Van Allen, University of British Columbia, Vancouver; Dra. Cynthia Curry, University of California, San Francisco; Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood, South Carolina; Dr. Buzz Chernoff, Sacramento; Dr. Jeffrey Golden, The Children's Hospital of Philadelphia; Dr. Mike Bamshad, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City; Dr. David Weaver, Indiana University School of Medicine, Indianapolis; Dr. Jules Leroy, Gent University Hospital, Gent, Belgium, y Dr. Mark Stephan, University of Washington School of Medicine, Seattle.

Brian Chen ha trabajado incansablemente para preparar la mayoría de las fotografías en color de esta edición. Su considerable aptitud, paciencia y buen humor son incalculables.

Estoy especialmente agradecido a Kathleen A. Johnson, mi ayudante administrativa en la University of California, San Diego, durante los últimos 25 años; a Kim Davis, director de desarrollo de Elsevier, y a Joan Vidal, director de producción; todos ellos han conseguido con su esfuerzo que esta edición finalizara con éxito.

También aprecio enormemente la inestimable ayuda de Robert Felix, Kelly Kao, Lyn Dick, Sonya Alvarado, Carmen Chávez, Diana Johnson y Lela Prewitt.

www.rinconmedico.org

APOR



Índice

Introducción: Dismorfología. Enfoque y clasificación	1
Capítulo 1: Patrones de malformaciones	7
A. SÍNDROMES DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	7
Síndrome de Down	7
Síndrome de la trisomía 18	13
Síndrome de la trisomía 13	18
Síndrome de la trisomía 8	22
Síndrome de la trisomía 9 en mosaico	26
Síndrome de triploidía y síndrome de mixoploidía diploide / triploide	28
Síndrome de delección 3p	32
Síndrome de duplicación 3q	34
Síndrome de delección 4p	36
Síndrome de delección 4q	38
Síndrome de delección 5p	40
Síndrome de delección 9p	44
Síndrome de duplicación 9p	46
Síndrome de duplicación 10q	49
Asociación aniridia-tumor de Wilms	52
Síndrome de delección 11q	54
Síndrome de delección 13q	56
Síndrome de duplicación 15q	58
Síndrome de delección 18p	60
Síndrome de delección 18q	62
Síndrome del ojo de gato	64
Síndrome XYY	66
Síndrome XXY, síndrome de Klinefelter	68
Síndromes XXXY y XXXXY	70
Síndromes XXX y XXXX	72
Síndrome XXXXX	74
Síndrome 45X	76
B. ESTATURA MUY BAJA, DISPLASIA NO ÓSEA	82
Síndrome de Brachmann-De Lange	82
Síndrome de Rubinstein-Taybi	88
Síndrome de Russell-Silver	92
Síndrome SHORT	95
Síndrome 3-M	96

Síndrome de enanismo mulibrey	98
Síndrome de Dubowitz	100
Síndrome de Bloom	102
Síndrome de Johanson-Blizzard	106
Síndrome de Seckel	108
Síndrome de Hallermann-Streiff	110
C. ESTATURA BAJA MODERADA, ANOMALÍAS FACIALES ± GENITALES	114
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	114
Síndrome de Kabuki	118
Síndrome de Williams	120
Síndrome de Noonan	124
Síndrome de Costello	128
Síndrome cardiofaciocutáneo	131
Síndrome de Aarskog	134
Síndrome de Robinow	136
Síndrome de Opitz G/BBB	140
Síndrome de Floating-Harbor	144
D. ASPECTO SENIL	146
Síndrome de progeria	146
Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch	150
Síndrome de Werner	152
Síndrome de Cockayne	154
Síndrome de Rothmund-Thomson	157
E. SOBRECRECIMIENTO PRECOZ CON DEFECTOS ASOCIADOS	160
Síndrome del cromosoma X frágil	160
Síndrome de Sotos	163
Síndrome de Weaver	168
Síndrome de Marshall-Smith	172
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	174
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	178
F. HALLAZGOS CEREBRALES Y/O NEUROMUSCULARES INFRECIENTES CON DEFECTOS ASOCIADOS	180
Amioplasia congénita secuencia disruptiva	180
Síndrome de artrogriposis distal, tipo 1	184
Fenotipo de Pena-Shokeir	188
Síndrome cerebrooculofacioesquelético (COFS)	190
Síndrome de pterigión múltiple letal	192
Síndrome de Neu-Laxova	194
Dermopatía restrictiva	196
Síndrome de Meckel-Gruber	198
Síndrome de Pallister-Hall	200
Espectro de hidrocefalia ligada al cromosoma X	202
Síndrome hidroletal	204
Síndrome de Walker-Warburg	206
Síndrome de Miller-Dieker	208

Síndrome de Smith-Magenis	210
Síndrome de ataxia-telangiectasia	213
Síndrome de Menkes	216
Síndrome de delección 22q13	218
Síndrome de Angelman	220
Síndrome de Prader-Willi	223
Síndrome de Cohen	228
Síndrome de Killian / Teschler-Nicola	230
Síndrome de delección 1p36	234
Síndrome de Fryns	236
Síndrome de Zellweger	238
Síndrome de Freeman-Sheldon	242
Síndrome de distrofia miotónica	244
Síndrome de Schwartz-Jampel	246
Síndrome de Marden-Walker	248
Síndrome de Schinzel-Giedion	250
Síndrome acrocalloso	252
Síndrome 3C	254
Síndrome de Hecht	256
G. DEFECTOS FACIALES COMO CARACTERÍSTICA MAYOR	258
Secuencia de Moebius	258
Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso	260
Secuencia de Robin	262
Secuencia del labio leporino	264
Síndrome de Van der Woude	266
Secuencia de displasia frontonasal	268
Síndrome de Fraser	270
Síndrome de Melnick-Fraser	272
Síndrome branquiooculofacial	274
Síndrome CHARGE	276
Síndrome de Waardenburg, tipos I y II	278
Síndrome de Treacher-Collins	280
Síndrome de Marshall	282
Síndrome cervicooculoacústico	284
H. DEFECTOS FACIALES Y DE LAS EXTREMIDADES COMO CARACTERÍSTICAS MAYORES	286
Síndrome de Miller	286
Síndrome de Nager	288
Síndrome de Townes-Brocks	290
Síndrome orofaciodigital	292
Síndrome de Mohr	296
Síndrome de delección 22q11.2	298
Síndrome oculodentodigital	302
Síndrome de microftalmía de Lenz	306
Síndrome otopalatodigital, tipo I	308
Síndrome otopalatodigital, tipo II	310

Síndrome de Coffin-Lowry	312
Síndrome de α -talasemia ligada al cromosoma X/retraso mental	314
Síndrome FG	316
Síndrome de Stickler	318
Síndrome de Catel-Manzke	322
Síndrome de Langer-Giedion	324
Síndrome tricornorinofalángico, tipo I	328
Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración	330
Síndrome de Hay-Wells con displasia ectodérmica	332
Síndrome de Roberts	334
I. DEFECTOS DE LAS EXTREMIDADES COMO MANIFESTACIONES PRINCIPALES	338
Síndrome de Grebe	338
Secuencia de Poland	340
Síndrome cubital-mamario (ulnar mamario)	342
Síndrome de pterigión poplíteo	344
Síndrome de Escobar	346
Síndrome CHILD	348
Síndrome de hipoplasia femoral-facies inusual	350
Síndrome de aplasia tibial-ectrodactilia	354
Síndrome de Adams-Oliver	356
Síndrome de Holt-Oram	358
Síndrome de Levy-Hollister	360
Síndrome de pancitopenia de Fanconi	362
Síndrome de aplasia radial-trombocitopenia	364
Síndrome de Aase	366
J. OSTEOCONDRODISPLASIAS	368
Acondrogénesis, tipos IA y IB	368
Acondrogénesis-hipocondrogénesis, tipo II	370
Fibrocondrogénesis	372
Atelosteogénesis, tipo I	374
Síndrome de costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan)	378
Síndrome de costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski)	380
Displasia tanatofórica	382
Distrofia torácica de Jeune	386
Displasia campomélica	388
Acondroplasia	390
Hipocondroplasia	398
Seudoacondroplasia	400
Displasia acromesomélica	404
Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Displasia de Kniest	410
Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen	412
Displasia espondilometafisaria, tipo Kozlowski	414
Displasia metatrópica	416
Displasia geleofísica	420

Displasia condroectodérmica	422
Displasia diastrófica	424
Displasia espondiloepifisaria recesiva tardía, ligada al cromosoma X	426
Displasia epifisaria múltiple	428
Displasia metafisaria, tipo Schmid	430
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432
Displasia metafisaria, tipo Jansen	434
Síndrome de Shwachman-Diamond	436
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
Hipofosfatasia	442
Síndrome de Hajdu-Cheney	444
Displasia craneometafisaria	448
Displasia frontometafisaria	450
K. OSTEOCONDRODISPLASIA CON OSTEOPETROSIS	453
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453
Esclerosteosis	456
Síndrome de hiperostosis de Lenz-Majewski	458
Picnodisostosis	460
Disostosis cleidocraneal	462
Síndrome de Yunis-Varon	466
L. SÍNDROMES DE CRANEOSINOSTOSIS	468
Síndrome de Saethre-Chotzen	468
Síndrome de Pfeiffer	472
Síndrome de Apert	474
Síndrome de Crouzon	478
Síndrome de sinostosis coronal asociada al FGFR3	480
Displasia craneofrontonasal	482
Síndrome de Carpenter	484
Síndrome de cefalopolisindactilia de Greig	486
Síndrome de Antley-Bixler	488
Síndrome de Baller-Gerold	492
M. OTRAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS	494
Síndrome de sinostosis múltiple	494
Síndrome de sinostosis espondilocarpotarsal	496
Síndrome de Larsen	498
Síndrome de exostosis múltiple	500
Síndrome ungueorrotuliano	504
Síndrome de Meier-Gorlin	508
Discondrosteosis de Leri-Weill	510
Displasia mesomélica de Langer	512
Acrodisostosis	514
Osteodistrofia hereditaria de Albright	516
N. TRASTORNOS POR DEPÓSITO	
Síndrome de gangliosidosis generalizada, tipo I (tipo infantil grave)	518
Síndrome de célula-I de Leroy	520

Síndrome de polidistrofia pseudo-Hurler	522
Síndrome de Hurler	524
Síndrome de Scheie	528
Síndrome de Hurler-Scheie	530
Síndrome de Hunter	532
Síndrome de Sanfilippo	536
Síndrome de Morquio	538
Síndrome de mucopolisacaridosis de Maroteaux-Lamy (tipos leve, moderado y grave)	542
Mucopolisacaridosis VII	544
O. TRASTORNOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO	546
Síndrome de Marfan	546
Síndrome de Beals	552
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	554
Síndrome de Ehlers-Danlos	558
Síndrome de osteogénesis imperfecta, tipo I	562
Síndrome de osteogénesis imperfecta, tipo II	565
Síndrome de fibrodisplasia osificante progresiva	568
P. HAMARTOSIS	572
Secuencia de Sturge-Weber	572
Secuencia de la melanosis neurocutánea	574
Secuencia del nevus sebáceo lineal	576
Síndrome de incontinencia pigmentaria	580
Hipomelanosis de Ito	584
Síndrome de esclerosis tuberosa	586
Síndrome de neurofibromatosis	590
Síndrome de McCune-Albright	594
Síndrome de Klippel-Trenaunay	598
Síndrome de Proteus	600
Lipomatosis encefalocraneocutánea	604
Síndrome de Maffucci	606
Síndrome de Peutz-Jeghers	608
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	610
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	612
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2B	614
Síndrome de Gorlin	616
Síndrome lentiginoso múltiple	620
Síndrome de Goltz	622
Síndrome de microftalmía y defectos cutáneos lineales	626
Q. DISPLASIAS ECTODÉRMICAS	628
Displasia ectodérmica hipohidrótica	628
Displasia ectodérmica de Rapp-Hodgkin	632
Síndrome tricodontoóseo	634
Síndrome de Clouston	636
Síndrome GAPO	638

	Síndrome de paquioniquia	640
	Síndrome de xerodermia pigmentosa	642
	Síndrome de Senter-Kid	644
R.	AGENTES AMBIENTALES	646
	Síndrome de alcoholismo fetal	646
	Síndrome de hidantoína fetal	652
	Síndrome del ácido valproico fetal	654
	Síndrome de warfarina fetal	656
	Síndrome de aminopterina / metotrexato fetal	658
	Embriopatía por ácido retinoico	660
	Síndrome de varicela fetal	662
	Defectos inducidos por hipertermia	664
S.	SÍNDROMES MISCELÁNEOS	666
	Síndrome de Coffin-Siris	666
	Síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann	668
	Síndrome de Alagille	670
	Síndrome de Melnick-Needles	674
	Síndrome de Bardet-Biedl	676
	Síndrome de McKusick-Kaufman	678
	Síndrome de Rieger	680
	Síndrome de Peters-plus	682
	Síndrome de Toriello-Carey	684
	Síndrome de Mowat-Wilson	686
	Síndrome cerebrocostomandibular	688
	Síndrome de Jarcho-Levin	690
	Displasia mandibuloacra	692
	Síndrome lipodistrófico de Berardinelli	694
	Síndrome de distiquiasis-linfedema	696
T.	SECUENCIAS MISCELÁNEAS	698
	Secuencias de lateralidad	698
	Secuencia de holoprosencefalia	701
	Secuencias de mielomeningocele, anencefalia, iniencefalia	704
	Secuencia de disrafismo de la columna dorsal	706
	Secuencia de displasia septoóptica	708
	Secuencia de hipotiroidismo atiroideo	710
	Secuencia de DiGeorge	714
	Secuencia de Klippel-Feil	716
	Secuencia de obstrucción uretral temprana	718
	Secuencia de extrofia vesical	720
	Secuencia de extrofia de la cloaca	722
	Secuencia de malformación del septo uorrectal	724
	Secuencia de oligohidramnios	726
	Secuencia de sirenomelia	728
	Secuencia de displasia caudal	730
	Secuencia de rotura del amnios	732
	Complejo extremidades-pared corporal	736

U.	ESPECTRO DE DEFECTOS	738
	Espectro oculoauriculovertebral	738
	Espectro oromandibular-hipogénesis de extremidades	742
	Complejo de microgastria congénita-reducción de extremidades	744
	Espectro de malformación esternal-displasia vascular	746
	Gemelos monocigotos y defectos estructurales (general)	748
V.	MISCELÁNEA DE ASOCIACIONES	756
	Asociación de VATERR	756
	Asociación MURCS	760
	Listado alfabético de síndromes	762
	Capítulo 2: Abordaje del paciente por grandes categorías de problemas: déficit de crecimiento, retraso mental, artrogriposis, genitales externos ambiguos	767
	Capítulo 3: Morfogénesis y dismorfogénesis	783
	Capítulo 4: Genética, asesoramiento genético y prevención	796
	Capítulo 5: Anomalías menores: claves para el reconocimiento de problemas graves y síndromes polimalformativos	817
	Capítulo 6: Estándares normales	835
	Apéndice I: Diagnóstico diferencial del patrón de las malformaciones según anomalías	865
	Apéndice II: Nomenclatura de los síndromes cromosómicos	937
	Índice alfabético	941



Introducción

Dismorfología. Enfoque y clasificación

No deberíamos dejar de lado estos trastornos con conceptos o palabras anodinos, como «curiosidades» o «accidentes». Ninguno de ellos carece de significado; no hay ninguno que no pueda convertirse en el punto de partida de un conocimiento importante, tan sólo con que podamos responder a la pregunta: «¿Por qué este trastorno es raro o, siendo raro, por qué ha ocurrido en este caso?».

JAMES PAGET, *Lancet* 1882; 2:1017

Las cuestiones planteadas por Paget son aún aplicables hoy en día. Todo defecto estructural constituye un error morfogenético congénito. De igual manera que el estudio de los trastornos metabólicos congénitos ha ampliado nuestros conocimientos de la bioquímica normal, también la acumulación de conocimientos sobre los defectos morfogenéticos puede ayudarnos a descubrir la historia del desarrollo de las estructuras. La parte principal del texto está dedicada a los tipos de malformaciones, lo que contrasta con los tipos de deformaciones debidos a factores mecánicos y que son objeto de un texto separado (*Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*). También hay capítulos significativos sobre morfogénesis normal y anormal, genética y asesoramiento genético, anomalías menores y su importancia, un abordaje clínico para el diagnóstico específico de ciertos trastornos y los valores de referencia para medir diversas características. Esperamos que el diseño del libro lo convierta en una aplicación clínica práctica, así como en un texto básico para formar a las personas interesadas en entender mejor las alteraciones morfogenéticas. Además, muchas de las gráficas han sido elaboradas para su utilización directa en el asesoramiento de los pacientes y de sus padres.

En el 0,7% de los recién nacidos con múltiples malformaciones, el diagnóstico preciso de un síndrome específico constituye un prerrequisito necesario para el pronóstico, el plan de tratamiento del niño y el asesoramiento genético a los padres.

ABORDAJE DE LA DISMORFOLOGÍA

A continuación, se expone el abordaje del autor en la evaluación de un paciente que presenta defectos múltiples:

- I. Recogida de información. Un aspecto esencial de la evaluación es la historia familiar. En ocasiones, es de gran utilidad hacer una pregunta como «¿Hay en la familia otras personas con un tipo de trastorno similar?». Por regla general la historia precoz incluye información sobre el inicio y el vigor de la actividad fetal, la cronología del embarazo, las indicaciones sobre una posible constricción uterina, el tipo de parto, las medidas del lactante al nacer, la adaptación neonatal y los problemas en el crecimiento posnatal y el desarrollo. La exploración física debe ser completa, y el médico debe buscar anomalías tanto menores como mayores. Cuando sea posible, hay que realizar mediciones para averiguar si una característica determinada es verdaderamente anormal (p. ej., un aparente hipertelorismo ocular o una oreja de aspecto pequeño). En este sentido, en el capítulo 6 hay unas gráficas sobre mediciones normales. Antes de decidir acerca de su importancia, una característica inhabitual ha de interpretarse en relación con los hallazgos observados en otros miembros de la familia.
- II. Interpretar las anomalías del paciente desde el punto de vista de la anatomía del desarrollo y esforzarse en contestar a las siguientes cuestiones:
 - A. ¿Qué anomalía representa el defecto morfogenético aparecido más precozmente? En el

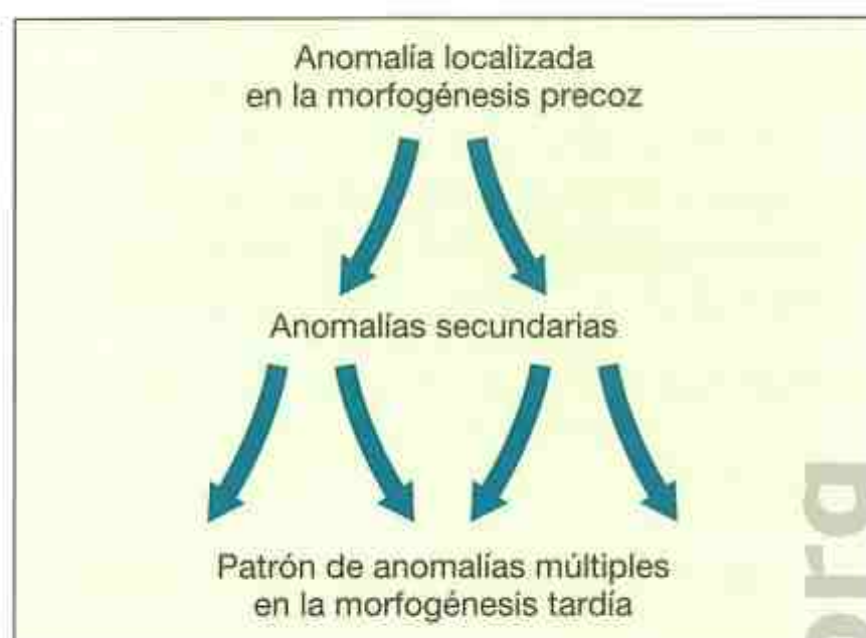


FIGURA 1. La secuencia designa una sola anomalía localizada y sus posteriores consecuencias estructurales derivadas.

capítulo 3 hay una tabla para responder a esta pregunta (ver tabla 3-1). A partir de esta información puede decidirse que el problema del desarrollo debe haber existido *antes* de una edad prenatal específica y, asimismo, que cualquier otro factor aparecido *después* de ese momento no pudo ser la causa de ese defecto estructural.

- B. ¿Pueden explicarse todas las anomalías del paciente a partir de un solo problema de la morfogénesis que causa la aparición de una cascada de posteriores defectos (tal como se muestra en la figura 1)? Tal como se muestra en la figura 2, desde el punto de vista de la patología del desarrollo, estos tipos de patrones de defectos estructurales, conocidos como *secuencias*, pueden dividirse en cuatro categorías. La primera es la *secuencia de malformación*, en la que existe una sola malformación localizada de tejido que inicia una cadena de posteriores defectos. Las secuencias de malformación ocurren en todas las gradaciones; así, las

manifestaciones van de ser casi normales a más graves, y tienen un riesgo de recurrencia, propio de la malformación primaria, que suele estar en un intervalo que va del 1 al 5%.

La segunda categoría es la *secuencia de deformación*, en la que no existe problema en el embrión o feto (conocido colectivamente como «feto» en el texto), aunque fuerzas mecánicas (p. ej., constricción uterina) causan un trastorno morfogenético, habitualmente de tipo moldeado. Un ejemplo es la secuencia de deformación del oligohidramnios, debida a una pérdida crónica de líquido amniótico; otra es la secuencia de deformación de nalgas, los múltiples efectos de una posición de nalgas prolongada al final de la vida fetal. Las deformaciones y secuencias de deformación se estudian en un texto titulado *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*. En contraste con lo que ocurre en muchas malformaciones, la mayoría de las deformaciones se asocian a un pronóstico muy bueno o excelente. A menos que la causa de la deformación sea un trastorno persistente (p. ej., un útero bicornue), el riesgo de recurrencia suele ser muy bajo.

La tercera categoría es la *secuencia de disrupción*, en la que el feto normal está sometido a un trastorno destructivo y a sus consecuencias. Este tipo de disrupciones pueden ser de origen vascular, infeccioso o incluso mecánico. Un ejemplo es la interrupción por bandas amnióticas de tejidos con un desarrollo normal. La gama de consecuencias se explican en la *secuencia de ruptura amniótica* (ver capítulo 1). En la categoría final, la *secuencia de displasia*, el defecto primario radica en la falta de organización normal de las células de uno o varios tejidos. Un ejemplo es la no migra-



FIGURA 2. Cuatro tipos de defectos estructurales que pueden causar una cadena de defectos (secuencia) al nacer.

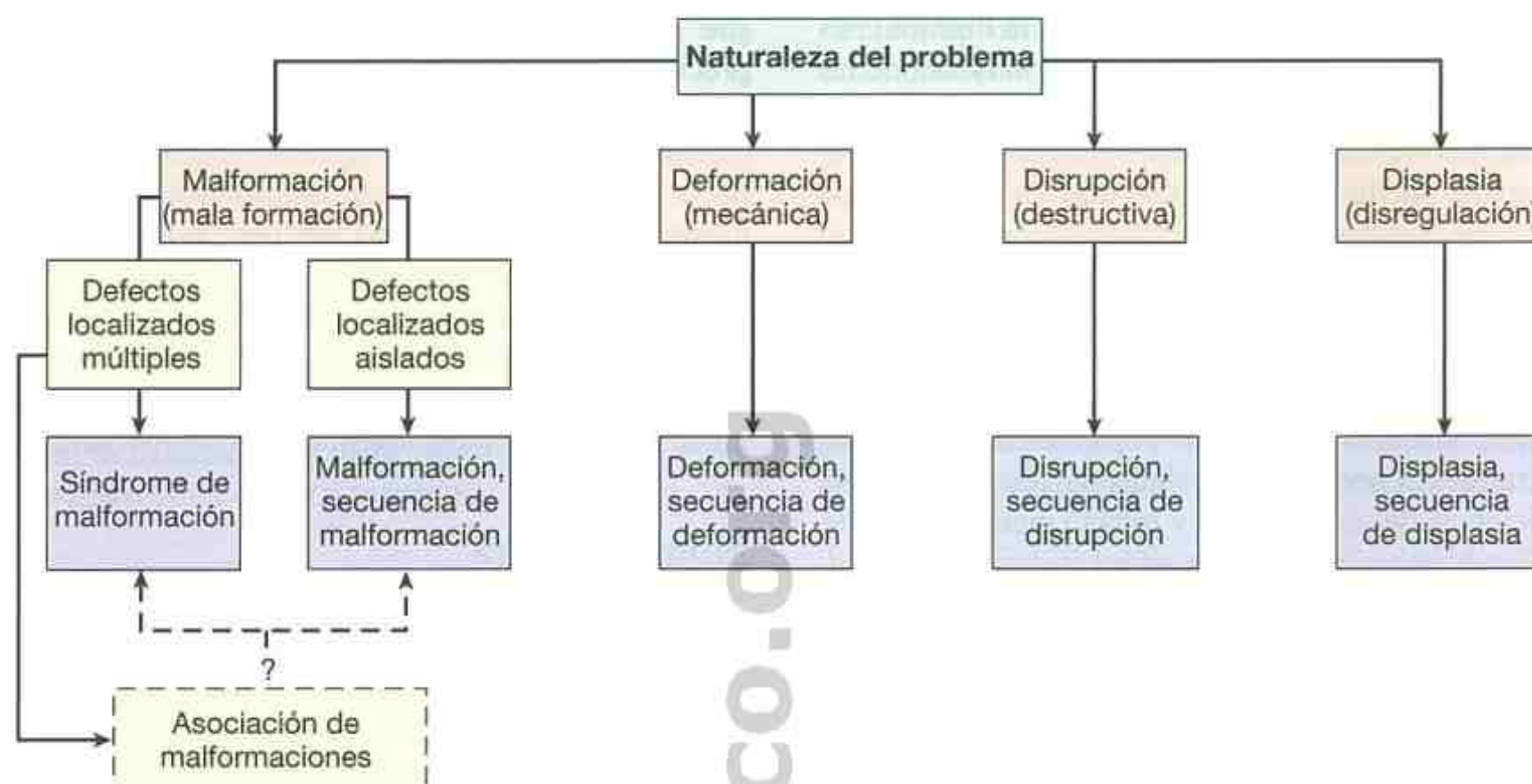


FIGURA 3. La mayor parte de los pacientes con múltiples defectos estructurales se halla en una de estas seis categorías. El pronóstico, el manejo y el asesoramiento sobre riesgo de recurrencia pueden variar mucho de una categoría a otra.

ción de los precursores melanoblásticos desde la cresta neural. La gama de consecuencias se conoce como *secuencia de melanosis neurocutánea* (ver capítulo 1), en la que hamartomas melanocíticos cutáneos se asocian con alteraciones similares en la piamadre y la aracnoides.

- C. ¿Presenta el paciente múltiples defectos estructurales que no pueden explicarse por un solo efecto iniciador más sus consecuencias, sino que más bien parecen ser la consecuencia de múltiples defectos en uno o más tejidos? Éstos se conocen como *síndromes de malformación*, y en su mayor parte parecen deberse a una sola causa. Las etiologías conocidas de los síndromes de malformación son las anomalías cromosómicas, los trastornos genéticos por mutación de un solo gen (trastornos monogénicos) y los teratógenos ambientales. Sin embargo, existen aún muchos para los que no se ha resuelto la etiología.

- III. Intentar llegar a un diagnóstico global específico, dentro de las categorías mostradas en la figura 3, confirmarlo cuando sea posible, y dar el asesoramiento más oportuno. Si es posible, el asesoramiento ha de incluir los siguientes elementos: entender por qué las estructuras alteradas han pasado a tener el aspecto actual, conocer la historia natural del trastorno y las medidas que pueden utilizarse para ayudar al niño, y saber la etiología y el asesoramiento genético (riesgo de recurrencia).

PRINCIPIOS GENERALES MÁS IMPORTANTES

A continuación, se expone la información y algunos de los principios más importantes que han de valorarse al evaluar a un paciente con múltiples defectos.

Inespecificidad de los defectos individuales

Con raras excepciones, el diagnóstico clínico de un patrón de malformación no puede hacerse teniendo en cuenta tan sólo un defecto (tal como se aprecia en el diagnóstico diferencial del apéndice). Incluso un defecto raro puede aparecer como manifestación en diversos síndromes de etiología diversa. Por regla general, un diagnóstico específico depende de la identificación del *patrón global de anomalías*; en este sentido, la detección de defectos menores puede ser tan útil como la detección de anomalías mayores.

Variación de la expresión

Es un fenómeno habitual observar una cierta variación en la gravedad de las anomalías (expresión) entre los individuos que presentan un mismo síndrome etiológico. A excepción de algunas manifestaciones generales inespecíficas, como el retraso mental y la estatura baja, es raro encontrar una anomalía determinada en el 100% de los pacientes que presentan el mismo síndrome etiológico. Por ejemplo, en el síndrome de Down o trisomía del 21 completa, sólo el retraso men-

tal se observa en todos los pacientes; la hipotonía es una manifestación frecuente, pero la mayoría de las manifestaciones clínicas restantes se encuentran en menos del 80% de los pacientes. Sin embargo, generalmente, puede hacerse un diagnóstico específico de síndrome de Down según el *patrón global de anomalías*. Es especialmente importante entender que los trastornos de origen ambiental ocurren en todas las gradaciones de gravedad. Por ejemplo, la exposición prenatal al alcohol causa una serie variada de defectos, como aborto espontáneo, el patrón de defectos estructurales conocido como síndrome alcohólico fetal, deficiencia del crecimiento y retraso mental.

También es frecuente la variabilidad *intraindividual* de la expresión, por ejemplo, con variación en la gravedad de la anomalía según el lado (derecho o izquierdo) del paciente.

Heterogeneidad

Unos fenotipos similares (similitud física global) pueden deberse a distintas etiologías. Estas entidades tan similares pueden diferenciarse tan sólo mediante una mejor distinción del fenotipo o bien del tipo de etiología. Por ejemplo, el síndrome de Marfan y la homocistinuria en un principio se diferenciaron por la homocistinuria, luego según una diferencia en la etiología (herencia autosómica dominante para el síndrome de Marfan, y autosómica recesiva para la homocistinuria) y, finalmente, mediante un examen más riguroso del fenotipo. Sirva como otro ejemplo la acondroplasia, diagnosticada a menudo de forma errónea en pacientes que presentan unas condrodistrofias que sólo muy superficialmente se asemejan a la acondroplasia verdadera. Debe establecerse un diagnóstico únicamente cuando exista un estrecho parecido del patrón global de la malformación entre el paciente y el trastorno en cuestión.

Etiología

La mayoría de los trastornos aquí estudiados tienen una base genética. En el capítulo 4 se ofrece una información general acerca del asesoramiento genético que se puede ofrecer en estos trastornos.

Además de los trastornos ya establecidos, aproximadamente, la mitad de los pacientes con defectos múltiples presenta procesos que todavía no han sido identificados como trastornos específicos. Un pequeño porcentaje de estos pacientes presenta una anomalía cromosómica estructural. En estos casos, el asesoramiento genético debe diferirse hasta haber determinado si uno de los padres es un portador por translocación equilibrada de la anomalía cromosómica. En ausencia de una anomalía cromosómica evidente o de datos familiares que sugieran una etiología específica, en los patrones no conocidos de malformación múlti-

ple, por regla general, es imposible definir un riesgo preciso de recurrencia. Consiguientemente, es presuntuoso informar a los padres de que «su hijo presenta un trastorno raro, y que, por lo tanto, es poco probable que éste reaparezca en futuros embarazos». En estos casos, el autor recomienda informar a los padres de que el riesgo de recurrencia mínimo es cero y el riesgo máximo en cada embarazo es del 25%. Este porcentaje implica la posibilidad de una herencia recesiva o la existencia de una anomalía cromosómica no detectable en un paciente con una translocación balanceada.

Nomenclatura

En este texto se utilizan algunas de las recomendaciones hechas por un comité internacional sobre «Clasificación y nomenclatura de los defectos morfológicos», publicadas en *Lancet* 1975; 1: 513. Sin embargo, también se han empleado las recomendaciones elaboradas más recientemente por un grupo internacional que se reunió en Metz, Alemania, bajo la dirección del profesor Jurgen Spranger (en noviembre de 1979, y de nuevo en Seattle, en febrero de 1980).

Ya se ha hecho alusión a los principales aspectos de esta nomenclatura; las siguientes recomendaciones hacen referencia a los nombres de defectos aislados y a los patrones de malformación.

Nombres de malformaciones aisladas

Debe utilizarse un adjetivo o término descriptivo junto con el nombre de la estructura o el equivalente clásico de uso más común (p. ej., mandíbula pequeña o micrognatia).

Nombres de los patrones de malformaciones

1. Cuando la etiología es conocida y se recuerda fácilmente, para designar el trastorno debe utilizarse el término apropiado que define su etiología.
2. Hay que continuar usando los términos de larga tradición, a menos que exista una buena razón para no hacerlo.
3. En ausencia de una designación razonablemente descriptiva, pueden utilizarse epónimos (algunos de ellos múltiples) hasta que se haya identificado el defecto básico del trastorno. Sin embargo, más adelante, el uso de un epónimo debe limitarse a un nombre propio.
4. No ha de utilizarse la forma posesiva del epónimo, puesto que el autor no presentaba el trastorno ni tampoco lo poseía.
5. La designación de un trastorno por una o más de sus manifestaciones no implica necesariamente que éstas sean específicas o que sean siempre componentes del trastorno.

6. Deben evitarse los nombres que tengan una connotación desagradable para la familia o el paciente.
7. El síndrome no debe designarse mediante las iniciales de los pacientes en los que fue descrito.
8. Para referirse a un síndrome específico, deben evitarse los nombres demasiado generales.
9. Hay que evitar el uso de acrónimos, a menos que sean muy apropiados o pertinentes.

Nomenclatura utilizada para describir los síndromes cromosómicos

Muchos de los trastornos que aparecen en este texto se deben a anomalías cromosómicas. Esta sección pretende familiarizar a los lectores no versados en citogenética con la nomenclatura empleada en la descripción de los síndromes cromosómicos. Se han ideado varios sistemas de descripción rápida. Los ejemplos mostrados emplean el llamado «sistema breve», que es el más utilizado en la bibliografía reciente. Comparando los ejemplos de cariotipo con los del texto, el lector puede descifrar la descripción citogenética. No se ha intentado incluir todas las posibles anomalías. Para un estudio exhaustivo de la nomenclatura, se remite al lector a: Mitelman (M) (ed.): *ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basilea: S Karger, 1995.

MÉTODO Y UTILIDAD DE LA PRESENTACIÓN DE LOS PATRONES DE MALFORMACIÓN

En este texto, la distribución de los trastornos se basa, predominantemente, en la similitud de las manifestaciones globales, o bien en una característica principal (tal como figura en el índice de materias). Por lo tanto, el orden de presentación de los trastornos está pensado para que resulte de utilidad en el diagnóstico del paciente en los casos en que todavía no se haya establecido. Con la excepción de los síndromes de anomalías cromosómicas (que comparten muchas características) y de los trastornos determinados por un agente ambiental, los trastornos no se organizan según la etiología. Cada trastorno incluye un listado de anomalías. Las características que en conjunto tienden a diferenciar un síndrome de otros trastornos se encuentran en letra cursiva. La lista principal está formada por defectos que ocurren en, por lo menos, el 25% de los pacientes, y habitualmente en más del 50%. En ocasiones, para cada anomalía se indica también el número o el porcentaje real, y, a continuación, los defectos que se observan con una frecuencia del 1-25% (principalmente, del 5 al 10%). La aparición de estas «anomalías ocasionales» es de interés y ha sido atri-

buida a un «ruido del desarrollo». En otras palabras, una influencia adversa que, por regla general, causa un patrón específico de malformación, en ocasiones, puede también causar otras anomalías. Posiblemente, son diferencias genéticas, ambientales o de ambos tipos las que permiten que algunas personas expresen estas anomalías «ocasionales». La característica más importante es que no son aleatorias para un síndrome específico. Por ejemplo, a los médicos que han visitado a muchos niños con síndrome de Down no les sorprende visitar a «otro» recién nacido con síndrome de Down y atresia duodenal, pterigion cervical o tetralogía de Fallot.

Las referencias bibliográficas ofrecidas para cada trastorno han sido seleccionadas entre las que lo describen mejor, las que ofrecen conocimientos adicionales recientes y las que constituyen su descripción original. Las referencias están ordenadas cronológicamente.

También hay que hacer una advertencia. Este texto no incluye algunos síndromes considerados como muy raros. Asimismo, en este texto tampoco se incluye la información publicada después de junio de 2004 y relativa a la identificación de los genes específicos responsables de los trastornos.

OTRAS FUENTES DE INFORMACIÓN

En <http://www.alliance.org> puede encontrarse información acerca de grupos de ayuda para trastornos específicos, así como otros datos generales y de utilidad para las familias.

La información sobre pruebas genéticas y su utilización en el diagnóstico, el manejo y el asesoramiento genético puede encontrarse en <http://genetests.org>, y en *McKusick's Mendelian Inheritance in Man*, disponible *on line* en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>.

Además de este texto, muchos de los libros que figuran en las referencias bibliográficas pueden ser también útiles para la identificación, el manejo y el asesoramiento genético de trastornos y patrones específicos.

Bibliografía

General

- Benirschke K, Kaufmann P: *Pathology of the Human Placenta*, 4th ed. New York: Springer-Verlag, 2000.
- Cassidy SB, Allison JE: *Management of Genetic Conditions*, 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 2004.
- Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A: *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York: Oxford University Press, 2004.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM: *Syndromes of the Head and Neck*, 4th ed. New York: Oxford University Press, 2001.
- Graham JM: *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2002.

Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM: Human Malformations and Related Anomalies. New York: Oxford University Press, 1993.

Stevenson RE, Schwartz CE, Schroer RJ: X-Linked Mental Retardation. New York: Oxford University Press, 2000.

Warkany J: Congenital Malformations. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1971.

Anomalías cromosómicas

Borgaonkar DS: Chromosomal Variations in Man: A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies. New York: Wiley-Liss, 1997. Available at: <http://www.wiley.com/legacy/products/subject/life/borgaonkar/>.

de Grouchy J, Turleau C: Clinical Atlas of Human Chromosomes. New York: John Wiley & Sons, 1984.

Schinzl A: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. New York: Walter de Gruyter, 2001.

Tejido conjuntivo y displasias esqueléticas

Beighton P: McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue, 5th ed. St. Louis: Mosby, 1993.

Ornoy A, Borochoy A, Lachman R et al: Atlas of Fetal Skeletal Radiology. Chicago: Year Book, 1988.

Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK: Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2002.

Staheli LT, Hall JG, Jaffe KM et al: Arthrogryposis: A text atlas. New York: Cambridge University Press, 1998.

Wynne-Davies R, Hall CM, Apley AG: Atlas of Skeletal Dysplasias. New York: Churchill Livingstone, 1985.

Sordera hereditaria y anomalías asociadas

Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ: Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2004.

Sobrecrecimiento

Cohen MM, Neri G, Weksberg R: Overgrowth Syndromes. New York: Oxford University Press, 2002.

Craneosinostosis

Cohen MM, MacLean RE: Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000.

Teratología

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation, 6th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002.

Shepard TH: Catalog of Teratogenic Agents, 9th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.

1

Patrones de malformaciones

A Síndromes de anomalías cromosómicas

SÍNDROME DE DOWN

(SÍNDROME DE LA TRISOMÍA 21)

Hipotonía, facies plana, fisuras palpebrales inclinadas, orejas pequeñas

En la clasificación étnica de los idiotas, en 1866, Down publicó que «un gran número de idiotas congénitos son típicos mongoles», estableciendo así la descripción clínica del síndrome de Down. El texto de Penrose y Smith ofrece una valoración global de este trastorno; su incidencia es de 1:660 recién nacidos vivos, lo que lo convierte en la malformación más frecuente en el hombre.

ANOMALÍAS

Generales. Hipotonía con tendencia a mantener la boca abierta y protruir la lengua, diástasis de los músculos rectos del abdomen, hiperflexibilidad articular, estatura relativamente baja con marcha desgarbada, aumento de peso en la adolescencia.

Sistema nervioso central. Deficiencia mental.

Craneofaciales. Braquicefalia con occipucio relativamente plano y tendencia a los remolinos de pelo en la línea parietal media; microcefalia leve, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba; cráneo delgado con cierre tardío de las fontanelas; hipoplasia o aplasia de los senos frontales; paladar duro corto; nariz pequeña con puente nasal bajo y tendencia a presentar pliegues epicanáticos internos.

Ojos. Moteado del iris (manchas de Brushfield) junto a hipoplasia periférica; opacidades del cristalino al examen con la lámpara de hendidura (59%); trastorno de la refracción, normalmente miopía (70%); nistagmo (35%); estrabismo (45%); bloqueo del conducto lagrimal (20%); cataratas adquiridas en los adultos (30-60%).

Orejas. Pequeñas; plegamiento excesivo del hélix superior; en ocasiones, prominentes; lóbulos auriculares pequeños o ausentes; pérdida de la audición (66%) de tipo conductivo, mixto o neurosensorial; acumulación de líquido en el oído medio (60-80%).

Dentición. Hipoplasia, colocación irregular, menos caries de lo habitual. Enfermedad periodontal.

Cuello. Corto.

Manos. Metacarpianos y falanges relativamente cortos; meñique: hipoplasia de la falange media del meñique (60%), con clinodactilia (50%), pliegue aislado (40%) o ambos; pliegue simiesco (45%); posición distal del tri-radio axial palmar (84%); patrón de cresta dérmica en bucle cubital en todos los dedos (35%).

Pies. Amplio espacio interdigital entre los dedos primero y segundo, con pliegue plantar entre ambos, patrón de cresta dérmica lineal en la zona palmar correspondiente al dedo gordo (50%).

Pelvis. Hipoplasia con expansión lateral de las alas ilíacas y ángulo acetabular poco profundo.

Cardíacas. Hay anomalías en, aproximadamente, el 40% de los casos: por orden de frecuencia decreciente, defecto de cojinetes endocárdicos, comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular y arteria subclavia aberrante; prolapso de la válvula mitral, con o sin prolapso de la válvula tricúspide, insuficiencia aórtica a los 20 años; riesgo de insuficiencia después de los 18 años.

Piel. Pliegues laxos en la nuca (infancia); cutis marmorata, especialmente en las extremidades (43%); piel seca e hiperqueratósica con el paso del tiempo.

po (75%); infecciones en la región perigenital, nalgas y muslos, que comienzan como pústulas foliculares en el 50-60% de los adolescentes.

Pelo. Fino, flexible y, a menudo, escaso; vello pubiano recto en la adolescencia.

Genitales. Pene relativamente pequeño y disminución del volumen testicular; es frecuente la deficiencia gonadal primaria, que es progresiva desde el nacimiento hasta la adolescencia y existe siempre en los adultos; aunque en las mujeres raras veces se han publicado casos de esterilidad, ningún hombre se ha reproducido.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Convulsiones (menos del 9%); queratocono (6%); cataratas congénitas (3%); baja implantación de las orejas; pterigión cervical; dos centros de osificación en el manubrio esternal; tórax en embudo o en pichón; estenosis traqueal, con tráquea en reloj de arena y ausencia de *pars* membranosa en la zona media; anomalías del tracto gastrointestinal (12%), como fístula traqueo-esofágica; atresia duodenal; onfalocele, estenosis pilórica, páncreas anular, enfermedad de Hirschsprung e imperforación anal. Fusión incompleta de los arcos vertebrales de la zona baja de la columna (37%); existencia de sólo 11 costillas; inestabilidad atlantoaxoidea (12%); hipermovilidad atlantooccipital posterior (8,5%); apófisis odontoides anormal (6%); hipoplasia del arco posterior de C1 (26%). Anomalías de la cadera (8%), como displasia, luxación, necrosis avascular o deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral; sindactilia del segundo y tercer dedos del pie; vientre en ciruela. La incidencia de leucemia es de, aproximadamente, 1:95 (cerca del 1%). Los trastornos del tiroides son también más frecuentes, incluidos la atireosis, el bocio simple y el hipertiroidismo. Se han publicado casos de hepatopatía perinatal mortal.

PRINCIPALES MANIFESTACIONES EN EL RECIÉN NACIDO. Por regla general, el diagnóstico se hace poco tiempo después del nacimiento, ya que se observan los diez rasgos del síndrome de Down mencionados por Hall, quien encontró al menos cuatro de estas anomalías en los 48 recién nacidos que examinó, así como seis o más anomalías en el 89% de ellos.

Hipotonía	80%
Trastorno del reflejo de Moro	85%
Hiperlaxitud articular	80%
Exceso de piel en la nuca	80%
Facies plana	90%
Fisuras palpebrales inclinadas	80%
Orejas anormales	60%
Displasia de la pelvis	70%
Displasia de la falange media del meñique	60%
Pliegue simiesco	45%

HISTORIA NATURAL. Mientras el tono muscular tiende a mejorar con la edad, la velocidad de progreso del desarrollo disminuye con el paso del tiempo. Por ejemplo, el 23% de un grupo de niños con síndrome de Down menores de 3 años presentó un cociente de desarrollo superior a 50; en cambio, ninguno de los niños del grupo de 3-9 años presentó cocientes de inteligencia (CI) superiores a 50. Aunque generalmente se dice que el intervalo del CI es de 25 a 50 (con algún caso excepcional en que es superior a 50), el CI medio en niños ya mayores es de 24. Por suerte, la función social suele ser mayor a lo esperado según la edad mental (en los niños ya mayores, por término medio, la edad social es $3\frac{1}{3}$ más alta de lo esperado). Habitualmente, los niños con síndrome de Down son «buenos», de aspecto feliz, con tendencia a la imitación; son amistosos, tienen un buen sentido del ritmo y disfrutan con la música. En ellos también son habituales las travesuras y la tozudez; asimismo, un 13% presenta problemas emocionales graves. Los niños presentan con frecuencia una mala coordinación y voz ronca. En los niños con síndrome de Down, los programas de estimulación del desarrollo se han asociado a mejoras de la velocidad de progreso durante los primeros 4-5 años de vida. Sin embargo, todavía debe determinarse si estos programas de entrenamiento modificarán de modo apreciable el nivel final de su funcionalidad.

En, aproximadamente, una tercera parte de los casos se observa una obstrucción de las vías aéreas superiores relacionada con el sueño.

El crecimiento es relativamente lento, y durante los primeros 8 años los centros de osificación secundarios se desarrollan a menudo tardíamente. Pese a todo, al final de la infancia la maduración ósea es ya más «normal», y los niños alcanzan la estatura final hacia los 15 años. En los adolescentes, el desarrollo sexual suele ser algo inferior a lo normal. Dado que la disfunción tiroidea es común y se omite fácilmente, deben realizarse periódicamente pruebas de función tiroidea.

La edad media de fallecimiento ha aumentado de 25 años en 1983 a 49 años en 1997. La principal causa de mortalidad precoz es la cardiopatía congénita. La mortalidad por enfermedad respiratoria, principalmente neumonía y también otras enfermedades infecciosas, es mucho más elevada que en la población general. Aunque en los certificados de defunción de los pacientes afectados se cita a menudo la leucemia, otras neoplasias se describen una décima parte menos frecuentemente de lo que cabría esperar. Otros trastornos menos significativos que también se observan a menudo son la rinitis crónica, la conjuntivitis y la enfermedad periodontal (ninguno de ellos es de fácil «curación»). En los pacientes se ha demostrado la presencia de disfunción inmunológica (trastornos de las

células T y de las células B), así como una frecuente incidencia de estado portador del antígeno de superficie de la hepatitis B. Por lo tanto, se aconseja la vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB).

La luxación atlantoaxoidea asintomática ocurre en el 12 al 20% de los pacientes con síndrome de Down, pero los síntomas atribuibles a compresión medular son raros. Por desgracia, la bibliografía relacionada con el cribado radiológico de este hallazgo es objeto de controversia. Hasta la fecha ningún estudio ha demostrado que los hallazgos radiológicos puedan predecir qué niños presentarán trastornos neurológicos. Cualquier niño con síndrome de Down que presente alteraciones de la función intestinal o vesical, postura del cuello anómala o pérdida de la capacidad para andar debe someterse a una meticolosa evaluación con radiografías simples de la columna cervical. La mayoría de los síntomas se presenta antes de los 10 años, edad en la que la laxitud ligamentosa es más acusada. El Committee on Genetics of the American Academy of Pediatrics ha publicado unas guías de supervisión sanitaria para niños con síndrome de Down en las que se encuentran unas recomendaciones para el seguimiento de los niños afectados.

ETIOLOGÍA. La etiología del síndrome de Down es una trisomía de todo el cromosoma 21 (o de gran parte del mismo). Los resultados combinados de 11 estudios no seleccionados (con un total de 784 casos) mostraron, para el síndrome de Down, las siguientes frecuencias relativas para tipos específicos de alteración cromosómica:

Trisomía del 21 completa	94%
Trisomía del 21/mosaicismo normal	2,4%
Casos de translocación (con incidencia casi igual de translocaciones D/G y G/G)	3,3%

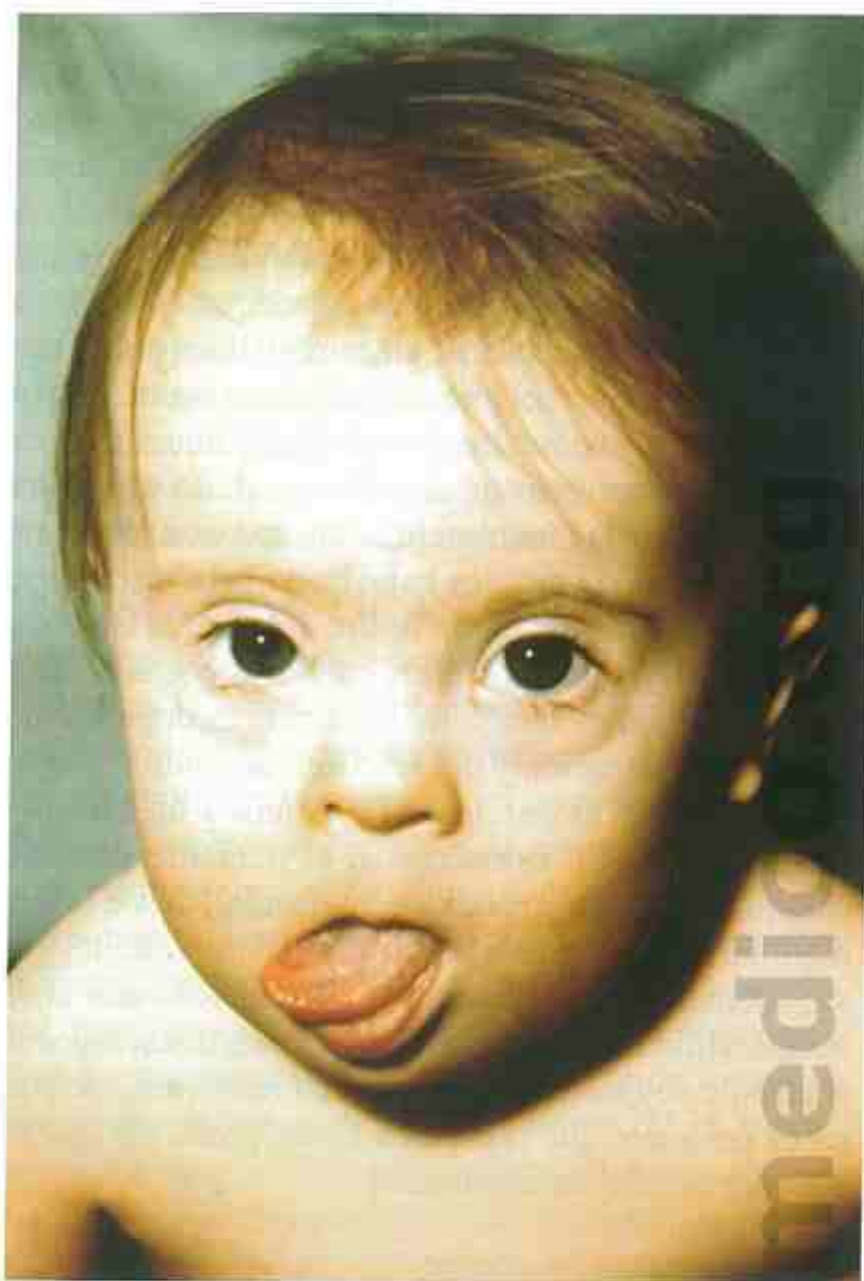
Una distribución defectuosa de los cromosomas que cause síndrome de Down es más probable a una edad avanzada de la madre; ello se comprueba en las siguientes cifras de incidencia del síndrome en el parto a término según edades específicas de la madre: de 15 a 29 años, 1:1.500; de 30 a 34 años, 1:800; de 35 a 39 años, 1:270; de 40 a 44 años, 1:100; y más de 45 años, 1:50.

Aunque la probabilidad general de recurrencia del síndrome de Down es del 1%, al dar unas cifras de recurrencia a los padres, el principal objetivo es determinar si el niño afectado es un caso de translocación con un progenitor que es portador de la misma y, por lo tanto, si existe o no un riesgo relativamente alto de recurrencia. La probabilidad de encontrar una translo-

cación en el hijo con síndrome de Down de una madre con menos de 30 años es del 6%; además, de estos casos en sólo uno de cada tres se hallará un progenitor portador de la translocación. En consecuencia, la probabilidad estimada de que cualquiera de los padres de un niño con síndrome de Down nacido de una madre con menos de 30 años sea portador de una translocación G/D o G/G es del 2%; en cambio, la probabilidad es del 0,3% cuando el paciente afectado con el síndrome es hijo de una madre de más de 30 años. Tras excluir que un progenitor es portador de la translocación, el riesgo de recurrencia es de, aproximadamente, el 1%. Aunque la cifra es baja, basta para justificar el diagnóstico prenatal en un futuro embarazo. En el caso singular en que uno de los padres es portador de la translocación, el riesgo de recurrencia depende del tipo de translocación y del sexo del progenitor. Por regla general el mosaicismo se asocia a un fenotipo menos grave. En estos casos, el paciente presenta cualquier grado de capacidad intelectual, desde la normalidad o casi normalidad hasta el retraso mental grave; además, ello no siempre se correlaciona con el fenotipo clínico. Los pacientes con manifestaciones de síndrome de Down y funcionalidad relativamente buena es probable que presenten mosaicismo (lo que no siempre es fácil de demostrar).

Bibliografía

- Down JH: Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lecture Reports, London Hospital* 3:259, 1866.
- Richards BW et al: Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols. *J Ment Defic Res* 9:245, 1965.
- Hall B: Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr* 5:4, 1966.
- Penrose LS, Smith GF: *Down's Anomaly*. Boston: Little, Brown, 1966.
- Smith DW, Wilson AC: *The Child with Down's Syndrome*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Baird PA, Sadovnick AD: Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr* 110:849, 1987.
- Davidson RG: Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: A fresh look at the evidence. *Pediatrics* 81:857, 1988.
- Pueschel SM: Atlantoaxial instability and Down syndrome. *Pediatrics* 81:879, 1988.
- Pueschel SM: Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet Suppl* 7:52, 1990.
- Ugazio AG et al: Immunology of Down syndrome: A review. *Am J Med Genet Suppl* 7:204, 1990.
- Pueschel SM et al: A longitudinal study of atlantodens relationships in asymptomatic individuals with Down syndrome. *Pediatrics* 89:1194, 1992.
- Cremers MJG et al: Risks of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. *Lancet* 342:511, 1993.
- American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 107:442, 2001.
- Yang et al: Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 359:1019, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Down. A-C, Lactante pequeño. Facies plana, pelo recto, protrusión de la lengua, pliegue único en el meñique.



A



B

FIGURA 2. A y B, Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba. Puente nasal bajo con narinas antevertidas. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



FIGURA 3. **A**, Manchas de Brushfield. **B**, Laxitud de la piel de la nuca. **C**, Amplio espacio interdigital entre los dedos primero y segundo del pie. **D**, Hipotonía. **E** y **F**, Acentuación de la facies típica con el llanto. (**E** y **F**, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE LA TRISOMÍA 18

Mano en garra, esternón corto, patrón de crestas dérmicas de arco bajo en la yema de los dedos

Este trastorno fue reconocido por vez primera como una entidad específica en 1960, al descubrir un cromosoma 18 extra en recién nacidos con malformaciones concretas (Edwards et al, Patau et al, y Smith et al). Es el segundo síndrome cromosómico de malformaciones múltiples más frecuente, con una incidencia de, aproximadamente, 0,3 por 100 recién nacidos vivos. Se observa un predominio 3:1 a favor de las mujeres. Existen varias revisiones de calidad en que se evalúa a fondo este síndrome. En la literatura sobre pacientes con síndrome de la trisomía 18 se han observado más de 130 anomalías distintas, por lo que la lista de anomalías se ha dividido en las que ocurren en el 50% o más de los pacientes, las que ocurren en el 10 al 50% de los pacientes, y las que aparecen en menos del 10% de los pacientes.

ANOMALÍAS OBSERVADAS EN EL 50% O MÁS DE LOS PACIENTES

Generales. Actividad fetal disminuida, llanto débil, alteración de la cronología de la gestación; un tercio son prematuros y un tercio son posmaduros; polihidramnios, placenta pequeña, arteria umbilical única, deficiencia de crecimiento; peso medio al nacer de 2.340 g; hipoplasia del músculo esquelético, tejido subcutáneo y tejido adiposo; deficiencia mental, hipertonía (después del período neonatal); disminución de la respuesta al sonido.

Craneofaciales. Occipucio prominente, diámetro bifrontal estrecho; orejas malformadas dismórficas y de implantación baja; fisuras palpebrales cortas; abertura oral pequeña, arco palatino estrecho; micrognatia.

Manos y pies. Mano en garra, tendencia a superponer el dedo índice sobre el anular y el meñique sobre el corazón; ausencia de pliegue distal en el meñique, con o sin pliegues distales en los dedos tercero y cuarto; patrón de crestas dérmicas en arcos bajos en la yema de seis o más dedos; hipoplasia de las uñas, especialmente del meñique y de los dedos del pie; dedo gordo corto, con frecuencia en dorsiflexión.

Tórax. Esternón corto, con disminución del número de centros de osificación; pezones pequeños.

Pared abdominal. Hernia inguinal o umbilical y/o separación de los músculos rectos del abdomen.

Pelvis y cadera. Pelvis pequeña, abducción limitada de la cadera.

Genitales. Varones: criptorquidia.

Piel. Redundante, hirsutismo leve en la frente y la espalda, cutis marmorata prominente.

Cardíacas. Comunicación interventricular, comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso.

ANOMALÍAS OBSERVADAS EN EL 10 AL 50% DE LOS CASOS

Craneofaciales. Fontanelas anchas, microcefalia, hipoplasia de las crestas orbitarias; epicanto interno, ptosis palpebral, opacidad corneal; labio leporino, paladar hendido o ambos.

Manos y pies. Desviación cubital o radial de la mano, pulgar hipoplásico o ausente, pliegue simiesco; pie equinovaro, pie en mecedora, sindactilia del segundo y tercer dedos del pie.

Tórax. Relativamente ancho, con o sin pezones muy espaciados.

Genitales. Femeninos: hipoplasia de los labios mayores con clítoris prominente.

Ano. Ano en malposición o en forma de embudo.

Cardíacas. Válvulas aórtica y/o pulmonar bicúspides, nódulos en las valvas, estenosis pulmonar, coartación de la aorta.

Pulmón. Segmentación anómala o ausencia del pulmón derecho.

Diafragma. Hipoplasia muscular, con o sin eventración.

Abdomen. Divertículo de Meckel, tejido pancreático y/o esplénico heterotópico, onfalocele. Rotación incompleta del colon.

Renales. Riñón en herradura, riñón ectópico, uréter doble, hidronefrosis, riñón poliquístico.

ANOMALÍAS OBSERVADAS EN MENOS DEL 10% DE LOS CASOS

Sistema nervioso central. Parálisis facial, mielinización escasa, microgiria, hipoplasia cerebelosa, defecto del cuerpo calloso, hidrocefalia, mielomeningocele.

Craneofaciales. Huesos wormianos craneales, silla turca alargada y superficial; fisuras palpebrales inclinadas, hipertelorismo, coloboma del iris, cataratas, microftalmía; atresia de coanas.

Manos. Sindactilia del tercer y cuarto dedos de la mano, polidactilia, quintos metacarpianos cortos, ectrodactilia.

Otras anomalías óseas. Aplasia del radio, osificación incompleta de la clavícula, hemivértebras, vértebras fusionadas, cuello corto, escoliosis, anomalías costales, *pectus excavatum*, luxación de cadera.

Genitales. Varones: hipospadias, escroto bífido; mujeres: útero bífido, hipoplasia de ovario.

Cardiovasculares. Arteria coronaria anómala, transposición, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, dextrocardia, arteria subclavia aberrante, proliferación de la íntima en las arterias con lesiones arterioscleróticas y calcificación de la media.

Abdominales. Estenosis pilórica, atresia de las vías biliares extrahepáticas, hipoplasia de la vesícula biliar, cálculos biliares, imperforación anal.

Renales. Hidronefrosis, riñón poliquístico (quistes pequeños), tumor de Wilms.

Endocrinas. Hipoplasia de tiroides o de suprarrenales.

Otras. Hemangiomas, hipoplasia del timo, fístula traqueoesofágica, trombocitopenia.

HISTORIA NATURAL. Los recién nacidos con síndrome de la trisomía 18 suelen ser débiles y presentar poca capacidad para la supervivencia. Con frecuencia, necesitan maniobras de reanimación al nacer, y en el período neonatal presentan episodios apnéicos. Estos lactantes succionan mal y en ocasiones precisan alimentación por sonda nasogástrica; no obstante, incluso con un manejo óptimo presentan trastornos del desarrollo. El 50% muere durante la primera semana, y muchos de los restantes durante los siguientes 12 meses. El tiempo medio de supervivencia es de 14,5 días. Sólo del 5 al 10% de los pacientes sobreviven durante el primer año con trastorno mental grave. Aunque la mayoría de los niños que llegan al año son incapaces de andar sin ayuda y, generalmente, articulan tan sólo unas pocas palabras, es importante saber que algunos niños con trisomía del 18 algo mayorcitos son capaces de sonreír, reír, interaccionar y relacionarse con sus familiares. Todos ellos alcanzan una cierta maduración psicomotora y continúan aprendiendo. Hay por lo menos diez casos publicados de niños que han llegado a los 10 años. Una vez hecho el diagnóstico, debe considerarse seriamente la limitación de métodos médicos extraordinarios para prolongar la vida de los pacientes. Sin embargo, deben también tenerse en cuenta los sentimientos de los padres y las circunstancias particulares de cada niño. Baty et al han documentado la historia natural de este trastorno. En un estudio, en los niños que sobrevivieron, el número medio de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 16,3, el número medio de días con ventilador fue de 10,1, y el 13,1% fue operado durante el período neonatal. No se observaron evidencias de aumento de las reacciones adversas a las inmunizaciones. En este estudio se ofrecen curvas de crecimiento para la estatura, el peso y el perímetro craneal.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es una trisomía de todo o gran parte del cromosoma 18. La gran mayoría de los casos presenta una trisomía del 18 completa, que es el resultado de una distribución cromosómica defectuosa, más probable sobre todo en madres ya mayores; la edad media de la madre al nacer estos niños es de 32 años. Los casos de translocación (por rotura cromosómica) se excluyen solamente mediante estudios cromosómicos. Cuando se encuentra un caso semejante también hay que hacer estudios cromosómicos en los padres para averiguar si uno de ellos es un portador de translocación y si existe un riesgo importante de recurrencia del trastorno en futuros hijos. No se observaron recurrencias en 170 mujeres que tuvieron hijos con trisomía del 18 completa y en las que se practicó la amniocentesis. En la trisomía del 18 completa, al parecer es seguro suponer que el riesgo de recurrencia será incluso más bajo que el 1% observado en los pacientes con síndrome de trisomía del 21 completa. Esta afirmación se hace sabiendo que la mayor parte de los pacientes con trisomía del 18 muere durante la vida embrionaria o fetal, tal como sugieren los hallazgos cromosómicos en los abortos espontáneos.

El *mosaicismo* para un cromosoma 18 adicional causa una expresión clínica parcial del patrón de la trisomía del 18, con una mayor supervivencia y cualquier grado de variación entre el patrón casi normal y el completo.

Trisomía del 18 parcial: la trisomía del brazo corto provoca un cuadro clínico muy inespecífico y asociado a deficiencia mental leve o ausente. Los casos con trisomía familiar del brazo corto del cromosoma, centrómero y tercio proximal del brazo largo presentan las manifestaciones clínicas de la trisomía del 18, pero no el cuadro clínico completo. Clínicamente, la trisomía de todo el brazo largo del cromosoma es indistinguible de la trisomía del 18 completa. La trisomía de un tercio o la mitad del brazo largo causa un cuadro clínico parcial de trisomía del 18, con mayor supervivencia y deficiencia mental menos acusada. Mientras en la primera infancia los pacientes se asemejan a casos de trisomía del 18, los adolescentes y adultos muestran un patrón de malformaciones más inespecífico, con crestas orbitales prominentes, puente nasal ancho y prominente, eversion del labio superior, retrognatía, orejas mal modeladas, cuello corto y dedos largos e hiperextensibles. El tono muscular tiende a estar disminuido, la deficiencia mental es acusada y, aproximadamente, un tercio de los pacientes presenta convulsiones.

Bibliografía

- Edwards JH et al: A new trisomic syndrome. *Lancet* 1:787, 1960.
- Patau K et al: Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1:790, 1960.
- Smith DW et al: A new autosomal trisomy syndrome. *J Pediatr* 57:338, 1960.
- Smith DW.: Autosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 90: 1055, 1964.

Taylor A, Polani PE: Autosomal trisomy syndromes, excluding Down's. *Guys Hosp Rep* 13:231, 1964.

Warkany J, Passarge E, Smith LB: Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child* 112:502, 1966.

Weber WW: Survival and the sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 19:369, 1967.

Rasmussen S, Wong LY, Yang Q, et al: Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 111:777, 2003.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de la trisomía 18. A y B, Obsérvese la hipertonia, evidente en las manos cerradas y las piernas cruzadas; nótese, asimismo, la pelvis estrecha del paciente. C y D, Crestas supraorbitarias hipoplásicas; occipucio prominente; pabellón auricular malformado, inclinado y de baja implantación.



A



B



C

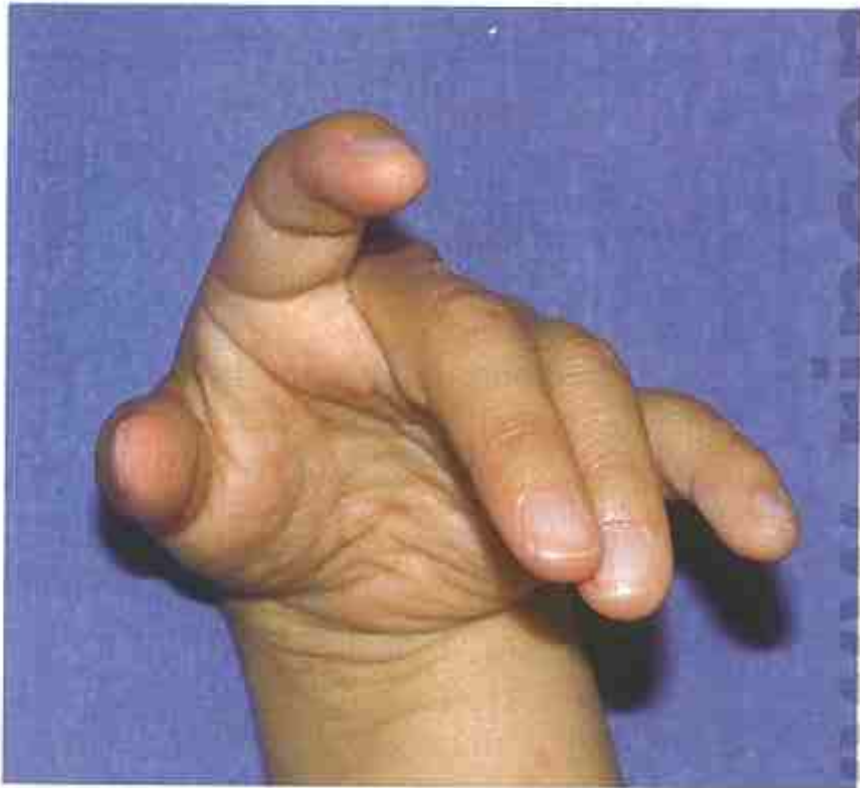
FIGURA 2. **A**, Mano cerrada, con el índice superpuesto sobre el corazón; hipoplasia de las uñas. **B**, Dedo gordo corto y en dorsiflexión. **C**, Calcáneo prominente y polidactilia postaxial.



A



B



C

FIGURA 3. A-C, Niña mayorcita con síndrome de la trisomía 18. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE LA TRISOMÍA 13

(SÍNDROME DE LA TRISOMÍA D₁)

Defectos en ojos, nariz, labio y prosencéfalo tipo holoprosencefalia; polidactilia; uñas de las manos estrechas e hiperconvexas; defectos de la piel en la región posterior del cuero cabelludo

Descrito, aparentemente, por Bartholin en 1657, por regla general no se reconoció la etiología trisómica de este síndrome hasta que lo describieron Patau et al en 1960. La incidencia es de, aproximadamente, 1:5.000 recién nacidos.

ANOMALÍAS OBSERVADAS EN EL 50% O MÁS DE LOS PACIENTES

Sistema nervioso central. Defecto de tipo holoprosencefalia, con grados variables de desarrollo incompleto del prosencéfalo y de los nervios óptico y olfatorio; convulsiones motoras menores, a menudo con un patrón hipsarrítmico en el electroencefalograma (EEG); períodos de apnea en la primera infancia; retraso mental grave.

Audición. Sordera aparente (defectos del órgano de Corti en los dos casos estudiados).

Cráneo. Microcefalia moderada con frente inclinada, fontanelas y sutura sagital amplias.

Ojos. Microftalmía, coloboma del iris o ambos; displasia retiniana, a menudo con islotes de cartílago.

Boca. Labio leporino (60-80%), paladar hendido o ambos.

Orejas. Hélices anormales, con o sin implantación baja de los pabellones.

Piel. Hemangiomas capilares, especialmente en la frente; defectos localizados en la zona parieto-occipital del cuero cabelludo; piel laxa en la región posterior del cuello.

Manos y pies. Trirradio axial palmar distal, cresta simiesca, uñas de las manos estrechas e hiperconvexas, flexión de los dedos (con o sin superposición) y camptodactilia, polidactilia de los dedos de las manos (y a veces también de los pies), prominencia posterior en el talón.

Otras anomalías óseas. Costillas posteriores delgadas (a veces con alguna costilla ausente), hipoplasia de la pelvis y ángulo acetabular aplanado.

Cardíacas. Anomalías en el 80% de los casos, con comunicación interventricular, persistencia del

conducto arterioso, comunicación interauricular y dextroposición (por orden de frecuencia).

Genitales. Varones: criptorquidia, escroto anormal; mujeres: útero bicorne.

Hematológicas. Aumento de la frecuencia de proyecciones nucleares en los neutrófilos; persistencia inhabitual de hemoglobina de tipo embrionario y/o fetal.

Otras. Arteria umbilical única, hernia inguinal o umbilical.

ANOMALÍAS OBSERVADAS EN MENOS DEL 50% DE LOS PACIENTES

Crecimiento. Inicio prenatal de deficiencia del crecimiento; peso medio al nacer de 2.480 g.

Sistema nervioso central. Hipertonía, hipotonía, agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, fusión de los ganglios basales, hipoplasia cerebelosa, mielomeningocele.

Ojos. Crestas supraorbitarias superficiales, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ausencia de cejas, hipotelorismo, hipertelorismo, anoftalmía, ciclopía.

Nariz, boca y mandíbula. Ausencia de filtro, paladar estrecho, lengua hendida, micrognatia.

Manos y pies. Pulgar retroflexible, desviación cubital en la muñeca, crestas dérmicas digitales de arco bajo, cresta dérmica en el dedo gordo con forma de S, sindactilia, hendidura entre los dedos primero y segundo del pie, uñas de los pies hipoplásicas, pie equinovaro, aplasia radial.

Cardíacas. Retorno venoso pulmonar anómalo, encaalgamiento de la aorta, estenosis pulmonar, aorta hipoplásica, atresia de las válvulas mitral y/o aórtica, válvula aórtica bicúspide.

Abdominales. Onfalocele, tejido esplénico o pancreático heterotópico, rotación incompleta del colon, divertículo de Meckel.

Renales. Riñón poliquístico (31%), hidronefrosis, riñón en herradura, duplicación ureteral.

Genitales. Varones: hipospadias; mujeres: duplicación y/o inserción anómala de las trompas de Falopio, quistes uterinos, ovarios hipoplásicos.

Otras. Trombocitopenia, *situs inversus* de los pulmones, quistes del timo, arteriolas pulmonares calcificadas, hipertrofia de la vesícula biliar, aplasia radial, deformidad por flexión de las grandes articulaciones, defecto diafragmático.

HISTORIA NATURAL. El tiempo medio de supervivencia de los niños afectados es de 7 días. El 91% muere durante el primer año de vida. Los supervivientes presentan retraso mental grave, a menudo convulsiones, y también trastorno del desarrollo. Se ha publicado un solo caso de un paciente adulto (33 años). Debido a la elevada mortalidad infantil, las intervenciones correctivas quirúrgicas u ortopédicas deben diferirse un cierto tiempo y ver cuál es el pronóstico durante los primeros meses. Asimismo, y teniendo en cuenta el defecto cerebral grave de estos niños, hay que considerar seriamente si deben limitarse o no los procedimientos extraordinarios para prolongarles la vida. Pese a todo, es importante destacar que cada caso ha de individualizarse. Así, deben conocerse bien las circunstancias personales de cada niño, así como los sentimientos de los padres. Baty et al han descrito la historia natural del trastorno. En los niños que en su estudio sobrevivieron, el número medio de días de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 10,8, el número medio de días con ventilador fue de 13,3, y el 23% fue operado durante el período neonatal. No se observaron evidencias de aumento de las reacciones adversas a las inmunizaciones. En este estudio se ofrecen curvas de crecimiento.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es una trisomía de todo el cromosoma 13 o gran parte de él. Se trata de un síndrome de aneuploidía en el que un factor de riesgo es la edad avanzada de la madre. Aunque actualmente no existen datos empíricos precisos sobre el riesgo de recurrencia, se supone que para los casos de trisomía del 13 completa la probabilidad de recurrencia es muy baja. Lo mismo que en el síndrome de Down, en los recién nacidos con síndrome de la trisomía 13 están indicados los estudios cromosómicos para detectar los raros casos en que uno de los padres (no afectado) presenta una translocación con aumento de la probabilidad de recurrencia.

Los casos con *mosaicismo de trisomía del 13* suelen mostrar un fenotipo clínico poco grave, muy variable, que va desde un fenotipo casi normal hasta el

patrón de malformación completo observado en la trisomía del 13. En estos casos, habitualmente la supervivencia es mayor. Asimismo, el grado de deficiencia mental es variable.

La *trisomía parcial del segmento proximal (13pter→q14)* se caracteriza por un patrón inespecífico, con hipertrofia de la nariz, labio superior corto, retrognatia, clinodactilia del meñique y, por regla general, deficiencia mental grave. El cuadro global muestra escasa similitud con el de la trisomía del 13 completa; asimismo, la supervivencia no está significativamente reducida.

La *trisomía parcial del segmento distal (13q14→qter)* cursa con un fenotipo característico asociado a deficiencia mental grave. La facies está caracterizada por hemangiomas capilares frontales, nariz corta y respingona, *philtrum* alargado, sinofris, cejas espesas, pestañas largas y curvadas, y antehélix prominente. Ocasionalmente, se observa también trigonocefalia y arrinencefalia. Aproximadamente, el 25% de estos niños muere en las primeras fases de la vida posnatal.

COMENTARIO. Al parecer, los defectos que se observan en grado variable en este síndrome (en la facies media, los ojos y el prosencéfalo) se deben a un único defecto del desarrollo precoz (3 semanas) del mesodermo precordial, que no sólo es necesario para la morfogénesis de la porción media de la facies, sino que también ejerce un rol inductor en el posterior desarrollo del prosencéfalo (la región anterior del cerebro). Este tipo de defecto ha sido denominado holoprosencefalia y arrinencefalia; su gravedad varía desde la ciclopia a la cebocefalia y formas menos graves.

Bibliografía

- Patau K et al: Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet* 1:790, 1960.
- Warburg M, Mikkelsen M: A case of 13-15 trisomy or Bartholin-Patau's syndrome. *Acta Ophthalmol* 41:321, 1963.
- Smith DW: Autosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 90:1055, 1964.
- Warkany J, Passarge E, Smith LB: Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child* 112:502, 1966.
- Schinzel A: Autosomale Chromosomenaberrationen. *Arch Genet* 52:1, 1979.
- Goldstein H, Nielsen KG: Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18: Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 34:366, 1988.
- Baty BJ et al: Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival and recurrence risk. *Am J Med Genet* 49:175, 1994.
- Baty BJ et al: Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development. *Am J Med Genet* 49:189, 1994.
- Rasmussen SA et al: Population-based analysis of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 111:777, 2003.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. A-F, Dos niños recién nacidos con síndrome de la trisomía 3. Obsérvese la frente inclinada y el trastorno variable del desarrollo facial.



A



B



C



D

FIGURA 2. A y B, Obsérvense las uñas hiperconvexas y la polidactilia postaxial. C, Aplasia del cutis congénita en el occipucio posterior. D, Escrotización del pene.

SÍNDROME DE LA TRISOMÍA 8 (GENERALMENTE, TRISOMÍA 8/MOSAICISMO NORMAL)

Labios gruesos, ojos hundidos, orejas prominentes, camptodactilia

Los pacientes con trisomía del autosoma del grupo C se conocen desde 1963. La mayor parte de los casos han sido mosaicismos de trisomía C/normal. El fenotipo tiende a ser similar; asimismo, más recientemente, mediante técnicas de bandeado cromosómico, se ha identificado el cromosoma adicional, antes no identificado, como el número 8. Se han publicado más de 100 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Variable; los pacientes pueden ser bajos o altos.

Función. Deficiencia mental leve o grave, con tendencia a la mala coordinación.

Craneofaciales. Tendencia a presentar una frente prominente, ojos hundidos, estrabismo, hipertelorismo con raíz nasal ancha y fosas prominentes, labios gruesos, eversión del labio inferior, micrognatia, paladar arqueado, paladar hendido, y orejas ahuecadas, prominentes y con hélix grueso.

Extremidades. Camptodactilia de los dedos del segundo al quinto de las manos y los pies; limitación de la supinación del codo; pliegues profundos en palmas y plantas; pliegue palmar transversal único; contracturas de grandes articulaciones; uñas anormales.

Otras. Tronco alargado y peludo; escápula anormal, esternón anormal, cuello corto o pterigión cervical; pelvis estrecha; displasia de cadera; pezo-

nes ampliamente espaciados; anomalías renales y ureterales; defectos cardíacos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Rótulas ausentes, *pili bifurcati*, sordera de conducción, convulsiones, anomalía vertebral (vértebras bífidas, vértebra lumbar adicional, espina bífida oculta), escoliosis, criptorquidia, duplicación yeyunal, agenesia del cuerpo calloso, anemia hipoplásica, leucopenia, deficiencia del factor VII de la coagulación, tumor mediastínico de células germinales, leiomioma gástrico.

HISTORIA NATURAL. La historia natural depende en gran medida de la gravedad de la deficiencia mental. Al parecer existe una falta de correlación entre el fenotipo y el porcentaje de células trisómicas.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es una trisomía del cromosoma 8; la mayor parte de los casos son mosaicismos. Aparentemente, una trisomía del 8 completa es un trastorno asociado a muerte precoz.

Bibliografía

- Stalder GR, Buhler EM, Weber JR: Possible trisomy in chromosome group 6-12. *Lancet* 1:1379, 1963.
- Schinzel A et al: Trisomy 8 mosaicism syndrome. *Helv Paediatr Acta* 29:531, 1974.
- Riccardi VM: Trisomy 8: An international study of 70 patients. *Birth Defects XIII(3C)*:171, 1977.
- Kurtyka ZE et al: Trisomy 8 mosaicism syndrome. *Clin Paediatr* 27:557, 1988.
- Breslau-Siderius LJ et al: Pili bifurcati occurring in association with the mosaic trisomy 8 syndrome. *Clin Dysmorph* 5:275, 1996.



FIGURA 1. Paciente de aspecto afable, a los 4 y a los 16 años, que presenta una trisomía de 8/mosaicismo normal, con cariotipo normal, según el cultivo de leucocitos, pero con trisomía 8 al analizar los fibroblastos de la piel. Presenta un déficit auditivo moderado y tiene un CI de 70-80. Es un muchacho muy activo, que practica el patinaje, la natación y juega a los bolos. Obsérvese la facies, los pezones pequeños y muy espaciados, y la postura general del cuerpo. Existe una ligera limitación a la extensión completa de los dedos de la mano (que presentan membranas, uniéndolos), así como una extensión limitada del codo derecho. Los músculos supraespinoso, trapecio y pectoral superior son hipoplásticos. (Cortesía del Dr. G. Howard Valentine, War Memorial Children's Hospital, London, Ontario)



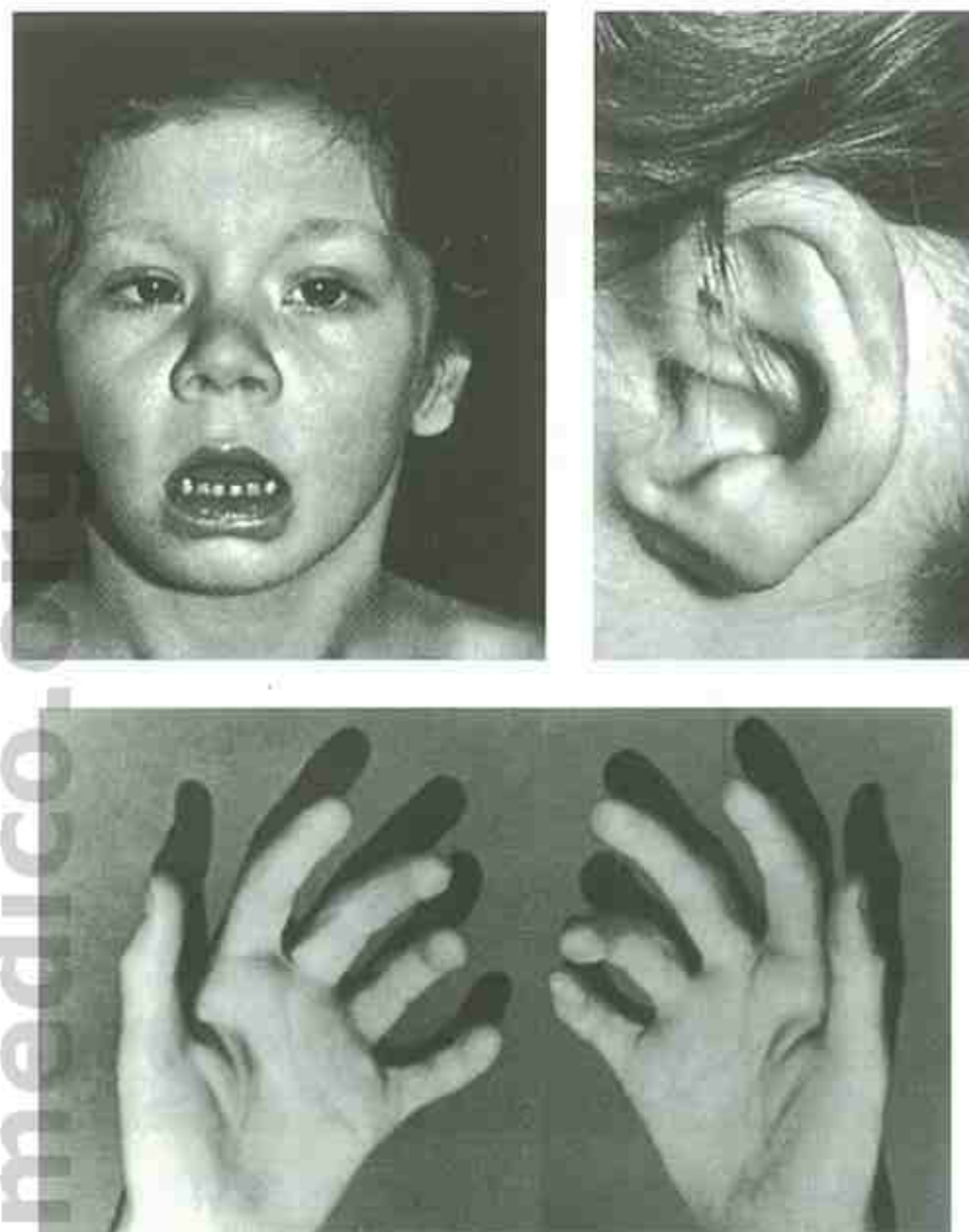


FIGURA 2. Muchacho con trisomía 8/ mosaicismo normal. (De Riccardi, VM et al: J Pediatr 1970; 77: 664; con permiso.)



FIGURA 3. Muchacho de 10 años de edad, con trisomía del 8/mosaicismo normal y deficiencia mental. Nótese la prominencia de las orejas. (De De Grouchy J et al: Ann Genet 1971; 14:69; con permiso.)



FIGURA 4. Obsérvense los pliegues profundos en palmas y plantas.

SÍNDROME DE LA TRISOMÍA 9 EN MOSAICO

Contracturas articulares, cardiopatías congénitas, orejas dismórficas y de implantación baja

En 1973, Haslam et al publicaron el primer caso de trisomía del 9 en mosaico. En el mismo año, Feingold et al publicaron el primer ejemplo de un niño con trisomía del 9 completa (en linfocitos sanguíneos).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal de deficiencia del crecimiento.

Función. Retraso mental grave.

Craneofaciales. Frente inclinada con diámetro bifrontal estrecho; fisuras palpebrales cortas e inclinadas hacia arriba, ojos hundidos; puente nasal prominente con raíz corta, pequeña punta carnosa y fosas con forma de grietas; labio superior prominente que cubre un labio inferior en recesión; micrognatia, orejas dismórficas, de implantación baja y rotadas hacia atrás.

Óseas. Anomalías articulares, incluyendo posición y/o función alterada de la cadera, las rodillas, los pies, los codos y los dedos; cifoscoliosis; tórax estrecho; hipoplasia del sacro, alas ilíacas y arco pubiano; hipoplasia de las falanges del pie.

Otras. Cardiopatías congénitas en, aproximadamente, dos tercios de los casos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Quiste subaracnoideo, quiste del plexo coroideo, dilatación quística del cuarto ventrículo con falta de fusión del cerebelo en la línea media, hidrocefalia, falta de circunvoluciones en los hemisferios cerebrales, meningocele, microftalmía, opacidades corneales, anomalía de Peters, ausencia de vías ópticas, excrecencias (acrocordones) preauriculares, cuello corto, labio leporino y/o paladar hendido, insuficiencia velofaríngea, proli-

feración de conductos biliares en ausencia de estenosis o atresia demostrables, reflujo gastroesofágico, mineralización puntiforme en el cartílago en desarrollo, 13 costillas y 13 vértebras torácicas. Hernia diafragmática. Edema sin fovea en piernas, pliegue simiesco, hipoplasia ungueal, anomalías genitourinarias (hipoplasia de genitales externos, criptorquidia, dilatación quística de los túbulos renales, divertículos vesicales, hidronefrosis e hidrouréter).

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los pacientes fallece durante el período posnatal inmediato. En los que sobreviven, lo normal son los trastornos del desarrollo y el retraso motor y mental graves. Mientras algunos pacientes permanecen encamados de por vida, otros llegan a andar y desarrollan un lenguaje mínimo.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es una trisomía del cromosoma 9. La incidencia y la gravedad de las malformaciones y de la deficiencia mental dependen del porcentaje de células trisómicas en los diferentes tejidos.

Bibliografía

- Feingold M et al: A case of trisomy 9. *J Med Genet* 10:184, 1973.
- Haslam RHA et al: Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalies. *J Med Genet* 10:180, 1973.
- Bowen P et al: Trisomy 9 mosaicism in a newborn infant with multiple malformations. *J Pediatr* 85:95, 1974.
- Akatsuka A et al: Trisomy 9 mosaicism with punctate mineralization in developing cartilages. *Eur J Pediatr* 131:271, 1979.
- Frohlich GS: Delineation of trisomy 9. *J Med Genet* 19:316, 1982.
- Kamiker CP et al: Mosaic trisomy 9 syndrome with unusual phenotype. *Am J Med Genet* 22:237, 1985.
- Levy I et al: Gastrointestinal abnormalities in the syndrome of mosaic trisomy 9. *J Med Genet* 26:280, 1989.

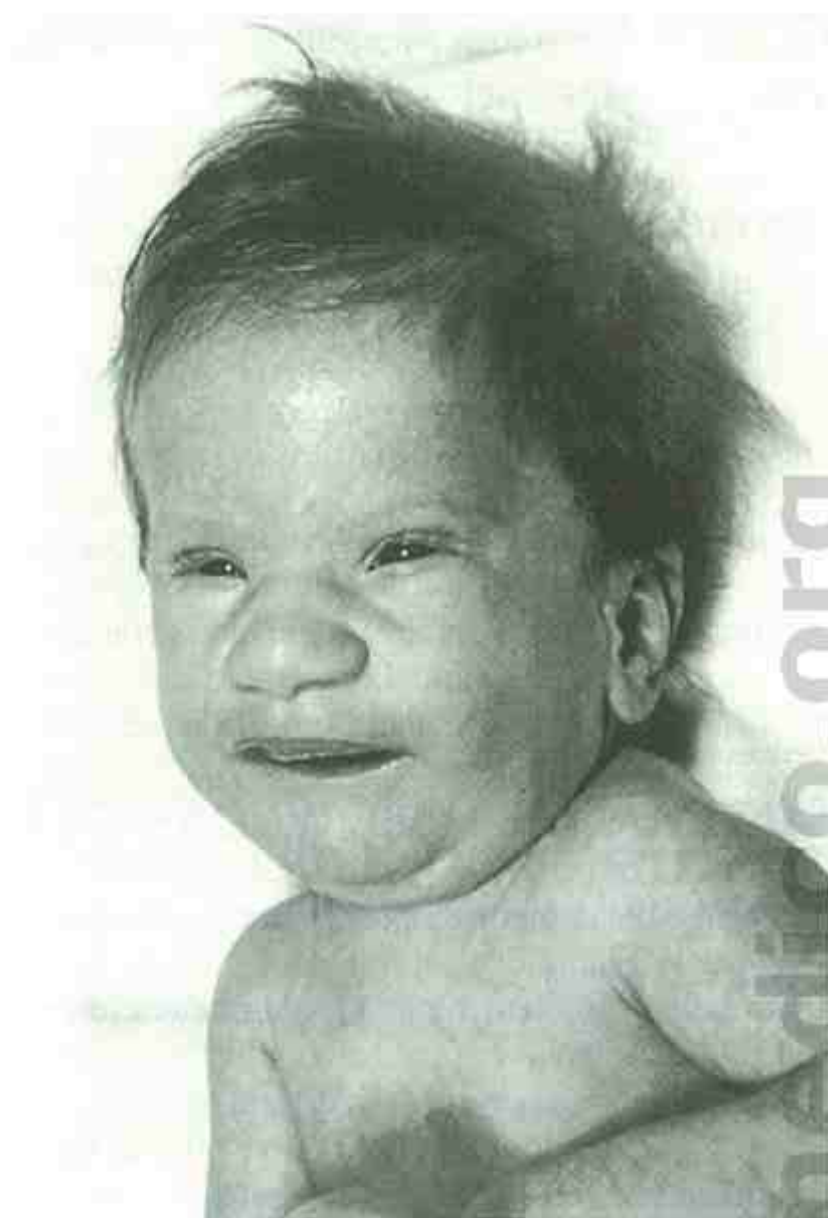


FIGURA 1. Síndrome de la trisomía 9 en mosaico en un lactante de 2 meses. Cara larga y estrecha, con párpados también estrechos, en posición mongoloide, nariz ancha y bulbosa con puente ancho y prominente, labio superior corto y cubriendo un labio inferior en recesión, mandíbula pequeña, hoyuelo preauricular izquierdo, cutis marmorata, incapacidad para permanecer tumbado de espaldas a causa de una cifosis torácica congénita, y posición de flexión en manos y dedos. (De Schinzel A et al: Humangenetik 1974; 25:171; con permiso.)

SÍNDROME DE TRIPLOIDÍA Y SÍNDROME DE MIXOPLOIDÍA DIPLOIDE / TRIPLOIDE

Placenta grande con alteraciones hidatiformes (mola parcial), deficiencia de crecimiento, sindactilia de los dedos tercero y cuarto de la mano

Se estima que la triploidía, un conjunto adicional completo de cromosomas, se observa en, aproximadamente, el 2% de los fetos. La mayor parte de estos niños se pierde como aborto (representan cerca del 20% del total de los abortos espontáneos secundarios a anomalías cromosómicas). Los embarazos triploides se acompañan de grados variables de toxemia. La pérdida del feto se debe a alteraciones hidatiformes de la placenta o bien a características citogenéticas específicas; sólo sobrevive el 3% de los fetos 69XYY. Las molas hidatiformes parciales suelen asociarse a un feto triploide y muy raramente muestran degeneración maligna. Las molas clásicas demuestran hiperplasia trofoblástica más pronunciada en ausencia de feto. Estas molas cursan con un cariotipo diploide y son de origen totalmente androgenético.

Aunque es poco frecuente, algunos lactantes triploides sobreviven hasta nacer, después de las 28 semanas de gestación, con un grave retraso del crecimiento intrauterino. Los casos de mixoploidía diploide/triploide son menos frecuentes. En los pacientes con mixoploidía, los rasgos diagnósticos más importantes son deficiencia del crecimiento, que es asimétrico, con sindactilia leve, y, en los pacientes 46XX/69XXY, ocasional ambigüedad genital.

ANOMALÍAS OBSERVADAS EN EL 50% O MÁS DE LOS CASOS

Placenta. Grande, con tendencia a las alteraciones hidatiformes.

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento prenatal desproporcionada, que afecta más al esqueleto que a la región cefálica; en los pacientes con mixoploidía, el crecimiento óseo es también asimétrico.

Craneofaciales. Bóveda craneal displásica y con gran fontanela posterior, hipertelorismo ocular con defectos que van desde el coloboma a la microftalmía, puente nasal bajo, orejas dismórficas y de implantación baja, micrognatia.

Extremidades. Sindactilia de los dedos tercero y cuarto de la mano, pliegue simiesco, pie equinovaro.

Cardíacas. Cardiopatía congénita (comunicación interauricular e interventricular).

Genitales. Varones: hipospadias, micropene, criptorquidia, hiperplasia de células de Leydig.

Otras. Anomalías cerebrales, como hidrocefalia y holoprosencefalia; hipoplasia suprarrenal; anomalías renales, como displasia quística e hidronefrosis.

ANOMALÍAS OBSERVADAS EN MENOS DEL 50% DE LOS CASOS.

Forma aberrante del cráneo; atresia de coanas; labio leporino y/o paladar hendido; heterocromía de iris; hiperpigmentación cutánea focal, hipopigmentación o una mezcla de ambas, conocida como displasia pigmentaria; mielomeningocele; macroglosia; onfalocele o hernia umbilical; anomalías de las vías biliares (incluida la aplasia de la vesícula biliar); rotación incompleta del colon, pulgar de implantación proximal; clinodactilia del meñique; dedos de los pies extendidos.

HISTORIA NATURAL. Los embarazos con mola hidatiforme parcial asociados a un feto triploide no deben preocupar, pues no se asocian a la posible aparición de un coriocarcinoma. Todos los casos de triploidía completa han muerto al nacer o bien precozmente en el período neonatal (la supervivencia más larga registrada ha sido de 5 meses). Por regla general, los pacientes con mixoploidía diploide/triploide sobreviven y presentan algún grado de retraso psicomotor. A causa de la asimetría corporal, los pacientes con mixoploidía precisan un alza en la pierna más corta para prevenir la aparición de escoliosis compensadora; algunos de estos pacientes se asemejan a los afectados por el síndrome de Russell-Silver. Si la estirpe celular triploide ha desaparecido de los leucocitos de la sangre periférica, habitualmente el diagnóstico de mixoploidía requiere hacer cultivos de fibroblastos cutáneos. El grado de asimetría ósea no parece corresponderse con las proporciones de células triploides presentes; en los cultivos de crecimiento, éstas presentan la misma variabilidad que las células diploides, excepto las que tienen el complemento XYY, que crecen mucho más lentamente.

ETIOLOGÍA. En el 69% de los casos, el conjunto adicional de cromosomas procede de los padres. Sin embargo, los dos mecanismos más comunes de origen son atribuibles a factores maternos: primero,

dispermia o doble fertilización debida a un fallo de la zona de reacción acrosómica, que normalmente impide la polispermia, y segundo, un fracaso de la meiosis II que origina un ovocito diploide. Aproximadamente, el 60% de los casos son XXY, y el resto, XXX. No es raro que en la triploidía siga activo más de un cromosoma X. La edad materna elevada no parece ser un factor de riesgo, y tampoco hay datos que indiquen un aumento del riesgo de recurrencia como el observado para los trastornos cromosómicos debidos a la falta de disyunción. En varios casos, el embarazo triploide se ha seguido o se ha visto precedido por un embarazo molar.

Bibliografía

Book JA, Santesson B: Malformation syndrome in man associated with triploidy (69 chromosomes). *Lancet* 1:858, 1960.

- Ferrier P et al: Congenital asymmetry associated with diploid-triploid mosaicism and large satellites. *Lancet* 1:80, 1964.
- Niebular E: Triploidy in man: Cytogenetical and clinical aspects. *Humangenetik* 21:103, 1974.
- Wertelecki W, Graham JM, Sergovich FR: The clinical syndrome of triploidy. *Obstet Gynecol* 47:69, 1976.
- Jacobs PA et al: The origin of human triploids. *Ann Hum Genet* 42:49, 1978.
- Poland BJ, Bailie DL: Cell ploidy in molar placental disease. *Teratol* 18:353, 1978.
- Jacobs PA et al: Late replicating X chromosomes in human triploidy. *Am J Hum Genet* 31:446, 1979.
- Graham JM et al: Diploid-triploid mixoploidy: Clinical and cytogenetic aspects. *Pediatrics* 68:23, 1981.
- Wulfsberg EA et al: Monozygotic twin girls with diploid/triploid chromosome mosaicism and cutaneous pigmentary dysplasia. *Clin Genet* 39:370, 1991.
- Zaragoza MV et al: Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: Predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet* 66:1807, 2000.



A



B

FIGURA 1. A y B, Neonato muerto, con triploidía, que muestra una región cefálica superior aparentemente grande, en relación con una cara más bien pequeña, así como sindactilia de los dedos de la mano tercero y cuarto.



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Feto de 20 semanas con retraso del crecimiento grave y cariotipo 69XXY. Obsérvese el mielomeningocele y la sindactilia de los dedos 3-4. Este fenotipo es compatible con dos copias cromosómicas paternas y una materna. Es la forma más común de triploidía y típicamente se asocia a un feto con retraso del crecimiento y una gran placenta hidatiforme.



A



B



C

FIGURA 3. A-C, Lactante con deficiencia del crecimiento asimétrica (el lado derecho es más pequeño), sindactilia de los dedos tercero y cuarto de la mano, y leve retraso del desarrollo. Presenta un síndrome de mixoploidía diploide/triploide evidente sólo en el cultivo de fibroblastos. (Cortesía del Dr. John M. Graham, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

SÍNDROME DE DELECCIÓN 3P

Retraso mental y del crecimiento, ptosis, polidactilia postaxial

La delección parcial de la zona distal del brazo corto del cromosoma 3 fue publicada por vez primera por Verjaal y De Nef en 1978. Posteriormente, se han publicado 15 casos más. En todos ellos, el segmento con delección ha sido 3p25→pter.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal de deficiencia del crecimiento, muy evidente en la fase posnatal.

Funcionalidad. Retraso mental grave-profundo, hipotonía.

Craneofaciales. Microcefalia con occipucio plano, sinofridia, epicanto, ptosis, fisuras palpebrales cortas, puente nasal prominente, nariz pequeña con anteversión de las fosas nasales, filtro alargado, orejas dismórficas, micrognatia, comisuras labiales vueltas hacia abajo.

Otras. Polidactilia postaxial de las manos, y menos frecuentemente, de los pies.

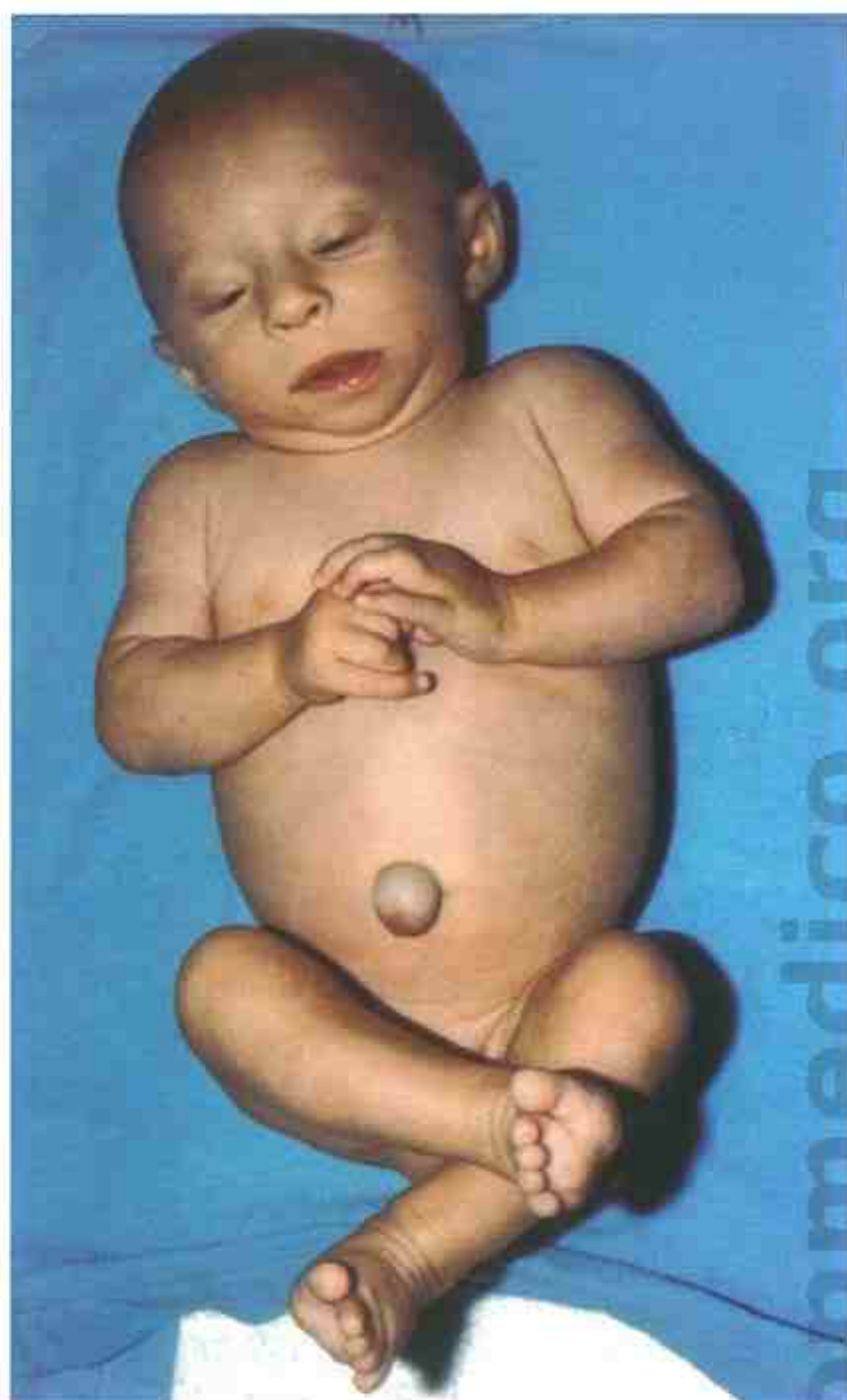
ANOMALÍAS OCASIONALES. Trigonocefalia con suturas metópicas prominentes, agenesia del cuerpo calloso, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, hipertelorismo ocular, fístula u hoyuelos preauriculares, paladar hendido, defectos cardíacos (incluida la comunicación interventricular en dos pacientes y un caso de válvula mitral doble, canal auriculoventricular y atresia tricúspide); hernia inguinal y/o umbilical, hernia hiatal, mesenterio común, ano de implantación anterior, anomalías renales (riñón pélvico, riñón quístico), criptorquidia, escoliosis.

HISTORIA NATURAL. La succión es mala, por lo que a menudo se requiere alimentación por sonda nasogástrica. Es común la apnea obstructiva y la apnea central persistente, con frecuentes neumonías. Asimismo, es frecuente el reflujo gastroesofágico y los trastornos del desarrollo graves. Murieron dos niños, uno a los 3 días (con un defecto cardíaco complejo) y otro a los 3 meses (a causa de una neumonía por aspiración). Los supervivientes (el mayor tiene 24 años) presentan todos retraso mental grave. Además, muchos son ciegos, sordos e interaccionan mínimamente con el ambiente.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es una delección parcial del brazo corto del cromosoma 3, del (3p25→pter). Excepto en un caso, en todos los pacientes la delección ha ocurrido de novo.

Bibliografía

- Verjaal M, De Nef J: A patient with a partial deletion of the short arm of chromosome 3. *Am J Dis Child* 132:43, 1978.
- Higginbottom MC et al: A second patient with partial deletion of the short arm of chromosome 3: Karyotype 46XY, del(3)(p25). *J Med Genet* 19:71, 1982.
- Tolmie JL et al: Partial deletion of the short arm of chromosome 3. *Clin Genet* 29:538, 1986.
- Schwytzer U et al: Terminal deletion of the short arm of chromosome 3, del(3pter-p25): A recognizable syndrome. *Helv Paediatr Acta* 42:309, 1987.
- Nienhaus H et al: Infant with del(3)(p25-pter): Karyotype-phenotype correlation and review of previously reported cases. *Am J Med Genet* 44:573, 1992.
- Mowrey PN et al: Clinical and molecular analysis of deletion 3p25-pter syndrome. *Am J Med Genet* 46:623, 1993.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de delección 3p. **A-C**, Niño afectado de 5 meses. Obsérvese la ptosis bilateral, filtro alargado, micrognatia y hernia umbilical. (De Higginbottom MC et al: J Med Genet 1982; 19:71; con permiso.)

SÍNDROME DE DUPLICACIÓN 3Q

Retraso mental y del crecimiento, raíz nasal ancha, hipertrichosis

Descrito por vez primera en 1966 por Falek et al, este trastorno en un principio se confundió con el síndrome de Brachmann-De Lange. En 1973, Hirschhorn et al realizaron unos estudios de bandeado cromosómico en los que asociaron la duplicación de la región 3q21→qter con un fenotipo distinto; con posterioridad, Francke y Opitz destacaron que el fenotipo era clínicamente diferenciable del síndrome de Brachmann-De Lange. Actualmente se han publicado ya más de 40 casos del síndrome de duplicación 3q.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Grave deficiencia de crecimiento posnatal (100%).

Funcionales. Retraso mental grave (100%) con anomalías cerebrales y convulsiones (83%).

Craneofaciales. Forma anormal de la cabeza, debida a menudo a craneosinostosis (92%); hipertrichosis y sinofris (86%); fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba (56%); raíz nasal ancha (100%); anteversión de las fosas nasales (91%); maxilar superior prominente (86%); filtro alargado (85%); comisuras labiales vueltas hacia abajo (82%); paladar arqueado (100%); paladar hendido (79%); micrognatia (100%); orejas dismórficas (79%); cuello corto con pterigión cervical (93%).

Extremidades. Clinodactilia del meñique (90%); uñas hipoplásicas (64%); pliegue simiesco (74%); pie equinovaro (64%); patrón de crestas dérmicas o patrón digital con pocas crestas (86%).

Otras. Defectos cardíacos (75%); deformidades torácicas (89%); anomalías renales o del tracto urinario (48%); anomalías genitales en el 61% de los casos (principalmente criptorquidia); hernia umbilical (50%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microftalmía, glaucoma, cataratas, coloboma, estrabismo,

sindactilia, polidactilia, camptodactilia, extremidades cortas, cúbito valgo, luxación de la cabeza del radio, desviación cubital de las manos (o peroneal de los pies), onfalocele, hemivértebras.

HISTORIA NATURAL. Muerte antes de los 12 meses en el 36% de los casos. En los supervivientes, el pronóstico es muy malo, con retraso mental grave, retraso del crecimiento e infecciones pulmonares de repetición.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es una duplicación de 3q21→qter. En la mayoría de los casos, la duplicación de 3q ocurre simultáneamente con la monosomía de otra región cromosómica, con frecuencia de 3p. Sin embargo, el fenotipo clínico de la duplicación 3q es el mismo con independencia de la monosomía asociada. Un 75% de los casos se ha originado a partir de la segregación de reordenamientos cromosómicos de los padres. Para que aparezca el fenotipo clásico lo más probable es que deba existir la delección de un gen o varios genes críticos en 3q26.31-q27.3.

COMENTARIO. Aunque existe un cierto parecido entre el síndrome de duplicación 3q y el síndrome de Brachmann-De Lange, en realidad son trastornos muy distintos y clínicamente bien diferenciados.

Bibliografía

- Falek A et al: Familial de Lange syndrome with chromosome abnormalities. *Pediatrics* 37:92, 1966.
- Hirschhorn K et al: Precise identification of various chromosomal abnormalities. *Ann Hum Genet* 36:3875, 1973.
- Francke U, Opitz J: Chromosome 3q duplication and the Brachmann-de Lange syndrome (BDLS). *J Pediatr* 95:161, 1979.
- Steinbach P et al: The dup (3q) syndrome: Report of eight cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 10:159, 1981.
- Wilson GN et al: Further delineation of the dup (3q) syndrome. *Am J Med Genet* 22:117, 1985.
- Van Essen AJ et al: Partial 3q duplication syndrome and assignment of D355 to 3q25→3q28. *Hum Genet* 87:151, 1991.
- Aqua M et al: Duplication 3q syndrome: Molecular delineation of the critical region. *Am J Med Genet* 55:33, 1995.



FIGURA 1. Síndrome de duplicación 3q. Lactante afectado de 3 meses. Obsérvese la hipertrichosis, el filtro alargado y las comisuras labiales vueltas hacia abajo.

SÍNDROME DE DELECCIÓN 4P

(SÍNDROME DE DELECCIÓN DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 4, SÍNDROME 4P)

Hipertelorismo ocular con nariz ancha o picuda; microcefalia y/o asimetría craneal; oreja simple, de implantación baja y con hoyuelo preauricular

Tras describir el síndrome del maullido de gato (*cri du chat*), se observó que algunos pacientes con delección del brazo corto de un cromosoma del grupo B no presentaban el llanto típico ni tampoco otras manifestaciones de este trastorno. Los estudios de marcaje autorradiográfico revelaron que el cromosoma deficiente era el número 4 y no el 5. Se han publicado más de 100 casos de este trastorno.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia acusada del crecimiento de inicio prenatal, microcefalia.

Funcionalidad. Actividad fetal débil, hipotonía, deficiencia mental grave, convulsiones.

Craneofaciales. Estrabismo, deformidad del iris, hipertelorismo ocular, cejas arqueadas altas, epicantero, glabella prominente, labio leporino y/o paladar hendido, boca en forma de pez y girada hacia abajo, filtro y labio superior cortos, micrognatia, defectos en la línea media del cuero cabelludo posterior, asimetría craneal, hoyuelo o excrecencia preauricular.

Extremidades. Crestas dérmicas hipoplásicas, bajo número de crestas dérmicas, pliegues simiescos, pie equinovaro, uñas de las manos hiperconvexas.

Otras. Hipospadias, criptorquidia, fístula u hoyuelo sacro, anomalía cardíaca, defecto del tabique cardíaco (sobre todo entre las aurículas), escoliosis.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Exoftalmía, ptosis, anomalía de Rieger, nistagmo, glaucoma, dientes fusionados, taurodontismo, defecto de la mitad media de las cejas, pérdida de la audición, hipodoncia de los dientes permanentes, línea de implantación del cabello baja con pterigión cervical, metatarso aducto, polidactilia, ectrodactilia, clinodactilia, luxación de cadera, centros de osificación accesoria en los metacarpios proximales, ausencia de rama púbica, extrofia vesical, retraso de la edad ósea, anomalías de los centros de osificación esternales, «deformidad en abridor de botellas» de las clavículas, pubertad precoz, anoma-

lía renal, malrotación del intestino delgado, *cavum septum pellucidum*, ausencia de tabique pelúcido, quistes interventriculares, síndrome mielodisplásico.

HISTORIA NATURAL. Aunque lo normal es la existencia de retraso mental profundo, en un estudio, el 40% de los pacientes fue capaz de andar, el 20% fue capaz de realizar tareas domésticas sencillas, y el 10% pudo controlar sus esfínteres. Las convulsiones inicialmente son difíciles de controlar, pero con la edad tienden a desaparecer. En la infancia, un problema significativo de estos pacientes son las dificultades para alimentarse, por lo que con frecuencia precisan gastrostomía. En esta etapa de la vida, la atención habitual debe incluir evaluaciones cardíaca, oftalmológica y auditiva, ecografía renal, EEG, estudios de la deglución y pruebas del desarrollo. Más adelante, están indicadas las pruebas de desarrollo intelectual, elegir un nivel de educación escolar adecuado y hacer EEG de seguimiento.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es una delección parcial del brazo corto del cromosoma 4. Aproximadamente, el 87% de los casos representa delecciones de novo; sin embargo, en el 13% uno de los padres es portador de la transposición. En los casos en que existe translocación familiar, se observa un exceso de delecciones 4p de origen materno de dos a uno; en cambio, en las delecciones que aparecen de novo el origen del cromosoma es paterno en cerca del 80% de los casos. El fenotipo no difiere según el tamaño de la delección, que varía desde casi la mitad del brazo corto del cromosoma hasta un fragmento muy pequeño e indetectable por citogenética. En los casos en que existe sospecha clínica del trastorno, pero los estudios cromosómicos estándares son normales, usando un análisis de hibridización fluorescente in situ (FISH), con frecuencia se detecta una delección molecular en el brazo corto del cromosoma 4 a nivel de 4p16.3, la región crítica para determinar este fenotipo.

Bibliografía

Leao JC et al: New syndrome associated with partial deletion of short arms of chromosome no. 4. JAMA 202:434, 1967.

Wolf U, Reinwein H: Klinische und cytogenetische Differentialdiagnose der Defizienzen an den kurzen Armen der B-Chromosomen. *Z Kinderheilkd* 98:235, 1967.

Guthrie RD et al: The 4p- syndrome. *Am J Dis Child* 122:421, 1971.

Lurie IW et al: The Wolf-Hirschhorn syndrome. *Clin Genet* 17:375, 1980.

Katz DS, Smith TH: Wolf syndrome. *Pediatr Radiol* 21:369, 1991.

Quarrell OWJ et al: Paternal origin of the chromosomal deletion resulting in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet* 28:256, 1991.

Estabrooks LL et al: Molecular characterisation of chromosome 4p deletions resulting in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet* 31:103, 1994.

Fagan-Bagic K et al: A practical application of fluorescent in situ hybridization to the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatrics* 93:826, 1994.

Battaglia A, Carey JC: Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 89:111, 1999.

Battaglia A et al: Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: Experience with 15 cases. *Pediatrics* 103:830, 1999.

Sharathkumar et al: Malignant hematological disorders in children with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 119:164, 2003.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome de delección 4p. A-F, Niños afectados en tres edades diferentes. Obsérvese el hipertelorismo ocular, glabella prominente, cresta supraorbitaria continua con borde del puente nasal, filtro corto, micrognatia y orejas simples. (E y F, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE DELECIÓN 4Q

Retraso mental y del crecimiento, paladar hendido, anomalías de las extremidades

La delección parcial del brazo largo del cromosoma 4 fue publicada inicialmente por Ockey et al en 1967. Townes et al propusieron la existencia de un síndrome 4q en 1981. El fenotipo fue descrito, posteriormente, por Mitchell et al en 1981, y por Lin et al en 1988.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio posnatal de deficiencia del crecimiento (83%).

Funcionalidad. Retraso mental de moderado a grave (92%), hipotonía (28%), convulsiones (17%).

Craneofaciales. Hipertelorismo ocular (56%); nariz corta (67%); puente nasal ancho (94%); paladar hendido (94%); micrognatia (94%); orejas de implantación baja y rotadas posteriormente (56%); pabellones auriculares anormales (67%).

Extremidades. Clinodactilia del meñique (44%), meñique afilado (50%), uña del meñique afilada/duplicada (33%), meñiques con pliegues de flexión hipoplásicos o ausentes (56%), implantación anormal del pulgar/dedo gordo (44%), pliegue simiesco (61%), dedos gordos superpuestos (22%).

Otras. Defectos cardíacos (61%), como comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar periférica, estenosis aórtica, atresia tricúspide, comunicación interauricular, coartación de la aorta, tetralogía de Fallot; defectos genitourinarios (50%); defectos gastrointestinales (22%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Facies asimétrica (17%), fisuras palpebrales pequeñas e inclina-

das (22%), epicanto (39%), anteversión de las fosas nasales (33%), labio leporino (39%), secuencia de Robin (28%), camptodactilia (17%), dedos ausentes (11%).

HISTORIA NATURAL. Un 50% de los pacientes con delección terminal (q31→qter) murió antes de los 15 meses a causa de trastornos respiratorios, como asfixia, apnea e insuficiencia cardíaca congestiva. De los pacientes que sobrevivieron, la inmensa mayoría presentó retraso mental moderado o grave. Un muchacho de al menos 15 años de edad presenta retraso mental profundo, trastornos de la conducta y convulsiones.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es una delección 4q31→qter. Prácticamente todos los casos representan defectos de novo.

COMENTARIO. Las delecciones de 4q32 parecen similares a las de 4q31. Otras delecciones distales en 4q33 y 4q34 se asocian con un fenotipo clínico menos grave. Los pacientes con delección intersticial de 4q difieren completamente de los que presentan delecciones completas.

Bibliografía

- Ockey CH et al: A large deletion of the long arm of chromosome no. 4 in a child with limb abnormalities. Arch Dis Child 42:428, 1967.
- Townes PL et al: 4q- syndrome. Am J Dis Child 133:383, 1979.
- Davis JM et al: Brief clinical report: The del (4) (q31) syndrome—a recognizable disorder with atypical Robin malformation sequence. Am J Med Genet 9:113, 1981.
- Mitchell JA et al: Deletions of different segments of the long arm of chromosome 4. Am J Med Genet 8:73, 1981.
- Lin AE et al: Interstitial and terminal deletions of the long arm of chromosome 4: Further delineation of phenotypes. Am J Med Genet 31:533, 1988.



A



B



D



C

FIGURA 1. Síndrome de delección 4q. A-D, Recién nacidos afectados. Obsérvense el hipertelorismo ocular, los pabellones auriculares anormales y la uña afilada del meñique. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE DELECIÓN 5P

(SÍNDROME DEL MAULLIDO, SÍNDROME DE DELECIÓN PARCIAL DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 5, SÍNDROME 5P)

Llanto parecido al maullido de un gato, microcefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo

Lejeune et al describieron este trastorno por vez primera en 1963. Publicaciones posteriores han aumentado a más de 100 el número de casos descritos.

ANOMALÍAS

Generales

Bajo peso al nacer (menos de 2,5 kg)	72%
Crecimiento lento	100%
Llanto parecido al maullido de un gato	100%

Funcionalidad

Retraso mental	100%
Hipotonía	78%

Craneofaciales

Microcefalia	100%
Facies redonda	68%
Hipertelorismo	94%
Epicanto	85%
Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo	81%
Estrabismo, con frecuencia divergente	61%
Orejas de implantación baja y/o dismórficas	58%
Asimetría facial	

Cardíacas

Cardiopatía congénita (de tipo variable)	30%
--	-----

Manos

Pliegue simiesco	81%
Trirradio axial distal	40%
Metacarpianos ligeramente cortos	

ANOMALÍAS OCASIONALES. Labio leporino y paladar hendido, miopía, atrofia óptica, apéndice preauricular, úvula bífida, maloclusión dental, cuello corto, clinodactilia, hernia inguinal, criptorquidia, riñón y bazo ausentes, hemivértebra, escoliosis, pies planos, encanecimiento prematuro del cabello.

HISTORIA NATURAL. Cuando son lactantes, los pacientes tienden a presentar una actitud de

contorsiones inusuales. El llanto tipo maullido (atribuido a un desarrollo anormal de la laringe) se hace menos acusado a medida que el paciente crece, lo que dificulta hacer el diagnóstico en los pacientes ya algo mayores. Un estudio hecho por Wilkins et al en 65 niños con este síndrome criados en casa sugiere que es posible conseguir en ellos una función intelectual muy superior a lo que apuntaban los estudios anteriores, realizados con pacientes institucionalizados. Si disponen de una escuela especial adecuada y de un medio familiar acogedor, algunos niños afectados alcanzan el nivel social y psicomotor de un niño normal de 5-6 años. La mitad de los niños de más de 10 años muestra un vocabulario y unas frases adecuadas para la comunicación. La escoliosis es frecuente.

ETIOLOGÍA. La aberración cromosómica subyacente es la delección parcial del brazo corto del cromosoma número 5. Mientras, aproximadamente, el 85% de los casos se debe a delecciones de novo esporádicas, en el 15% restante, las delecciones son secundarias a la segregación desigual de una translocación parental. Aunque el tamaño de la delección es variable, una región crítica para el llanto típico del síndrome se localiza en 5p15.3, mientras que la región cromosómica crítica para las manifestaciones restantes se encuentra en 5p12.2. Por lo tanto, los pacientes con delección que afecta solamente 5p15.3 presentan el llanto tipo maullido, pero las manifestaciones faciales y el grado de retraso del desarrollo son mucho menos graves. En el 80% de los casos en que el síndrome se debe a una delección de novo, el cromosoma con delección es de origen paterno.

Bibliografía

- Lejeune J et al: Trois cas de deletion partielle du bras court du chromosome 5. C R Acad Sci [D] (Paris) 257:3098, 1963.
 Berg JM et al: Partial deletion of short arm of a chromosome of the 4 and 5 group (Denver) in an adult male. J Ment Defic Res 9:219, 1965.
 Breg WR et al: The cri-du-chat syndrome in adolescents and adults. J Pediatr 77:782, 1970.
 Wilkins LE, Brown JA, Wolf B: Psychomotor development in 65 home-reared children with cri-du-chat syndrome. J Pediatr 97:401, 1980.

Overhauser J et al: Parental origin of chromosome 5 deletions in the cri-du-chat syndrome. Am J Med Genet 37:83, 1990.
Overhauser J et al: Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: Sublocalization of the critical

region of the cri-du-chat syndrome. Hum Mol Genet 3:247, 1994.

Gersh M et al: Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. Am J Med Genet 56:1404, 1995.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de delección 5p. **A-C**, Niña afectada a los 3 y a los 5 años. Obsérvese la facies redonda, el hipertelorismo ocular y el epicanto. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A

B

FIGURA 2. A y B, Niña afectada a los 13 meses y a los 8 años de edad. Obsérvese la facies redonda, el hipertelorismo ocular y el epicanto. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

www.rinconmedico.com

SÍNDROME DE DELECIÓN 9P

(MONOSOMÍA 9P, SÍNDROME 9P)

Craneostenosis con trigonocefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, crestas supraorbitarias hipoplásicas

Desde la descripción inicial de este trastorno en 1973 por Alfi et al, se han publicado unos 100 casos de pacientes afectados con 9p- como única anomalía cromosómica.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Por regla general, es normal.

Funcionalidad. El coeficiente intelectual (CI) medio es de 49, con un intervalo comprendido entre 33 y 73; la adaptación social suele ser buena.

Craneofaciales. Craneostenosis con afectación de la sutura metópica que causa trigonocefalia; occipucio plano; fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba; epicanto, ojos prominentes secundarios a crestas supraorbitarias hipoplásicas; cejas arqueadas altas; hipoplasia mediofacial con nariz corta, depresión del puente nasal, anteversión de las fosas nasales y *philtrum* alargado; boca pequeña, micrognatia; orejas malformadas dismórficas, de implantación baja y rotadas hacia atrás, con lóbulos hipoplásicos y adherentes; cuello corto y ancho con línea de implantación del cabello baja.

Extremidades. Falanges medias de los dedos cortas, con pliegues de flexión extra; falanges distales cortas con uñas también cortas; exceso de patrones en espiral en las puntas de los dedos; defectos de posición del pie; pliegue simiesco.

Cardiovasculares. Comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, y/o estenosis pulmonar en un tercio o la mitad de los pacientes.

Otras. Escoliosis, pezones ampliamente espaciados, separación de los músculos rectos del abdomen,

hernia inguinal y/o umbilical, micropene y/o criptorquidia en los varones; labios mayores hipoplásicos en las mujeres.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ptosis; paladar hendido; atresia de coanas; polidactilia postaxial; hernia diafragmática; hidronefrosis; anomalías radiológicas en costillas, clavículas y vértebras.

ETIOLOGÍA. Deleción de la porción distal del brazo corto del cromosoma 9. En la mayoría de los casos, el punto del defecto se localiza en la banda 9p22, y la deleción es de novo.

COMENTARIO. En los casos en que la deleción 9p se asocia con otro segmento cromosómico no equilibrado, el punto del defecto suele localizarse en 9p24. La mayoría de los casos son heredados a partir de un padre no afectado portador de la translocación. En estos casos, el CI medio es de 46, con un intervalo comprendido entre 33 y 57. Pese a la variabilidad del segmento cromosómico no equilibrado, por regla general los pacientes presentan trigonocefalia, filtro alargado, anomalías digitales y hernias.

Bibliografía

- Alfi OS et al: Deletion of the short arm of chromosome 9(46,9p-): A new deletion syndrome. *Ann Genet* 16:17, 1973.
Alfi OS et al: The 9p- syndrome. *Ann Genet* 19:11, 1976.
Mattei JF et al: Pericentric inversion, inv(9)(p22q32), in the father of a child with a duplication-deletion of chromosome 9 and gene dosage effect for adenylate kinase-I. *Clin Genet* 17:129, 1980.
Huret JL et al: Eleven new cases of del (9p) and features from 80 cases. *J Med Genet* 25:741, 1988.
Shashi V et al: Choanal atresia in a patient with the deletion (9p) syndrome. *Am J Med Genet* 49:88, 1994.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de delección 9p. A y B, Obsérvese la frente prominente con cresta metópica, trigonocefalia, pelo hacia atrás en la zona frontal, nariz corta, anteversión de las fosas nasales y orejas de implantación baja.

SÍNDROME DE DUPLICACIÓN 9P

(SÍNDROME DE TRISOMÍA 9P)

Hipoplasia falángica distal, cierre tardío de la fontanela anterior, hipertelorismo ocular

Comunicado por vez primera en 1970 por Rethoré et al, el patrón de la malformación fue publicado en 1975 por Centerwall y Beatty-DeSana. Se han documentado más de 130 pacientes con duplicación 9p completa o parcial.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso del crecimiento, sobre todo de inicio posnatal; retraso de la pubertad, de modo que algunos pacientes siguen creciendo hasta, aproximadamente, los 25 años de edad.

Funcionalidad. Retraso mental grave; el aspecto más afectado suele ser el lenguaje.

Craneofaciales. Microcefalia, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ojos hundidos, comisuras labiales vueltas hacia abajo, orejas con forma de copa.

Extremidades. Dedos de manos y pies cortos, con uñas pequeñas y falanges terminales cortas; clinodactilia del meñique con un solo pliegue de flexión; pliegue palmar simple.

Otras anomalías óseas. Cifoscoliosis (por regla general, aparece a los 10-20 años de edad); hipoplasia de los músculos periescapulares con hoyuelos acromiales profundos; osificación anormal del pubis, tuberosidad isquiática ancha; pseudopífisis de metacarpianos, metatarsianos y falanges medias de los meñiques; cierre tardío de las suturas craneales y de las fontanelas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Micrognatia; epicanto, cuello corto o pterigión cervical; sindactilia parcial de los dedos segundo y tercero del pie y sindactilia de los dedos tercero y cuarto de la mano, defectos congénitos en el 5-10% de los casos, y labio leporino y/o paladar hendido en el 5%; hidrocefalia,

agenesia del cuerpo calloso, malformaciones renales, micropene, criptorquidia, hipospadias, pie equinovaro y luxación congénita de cadera.

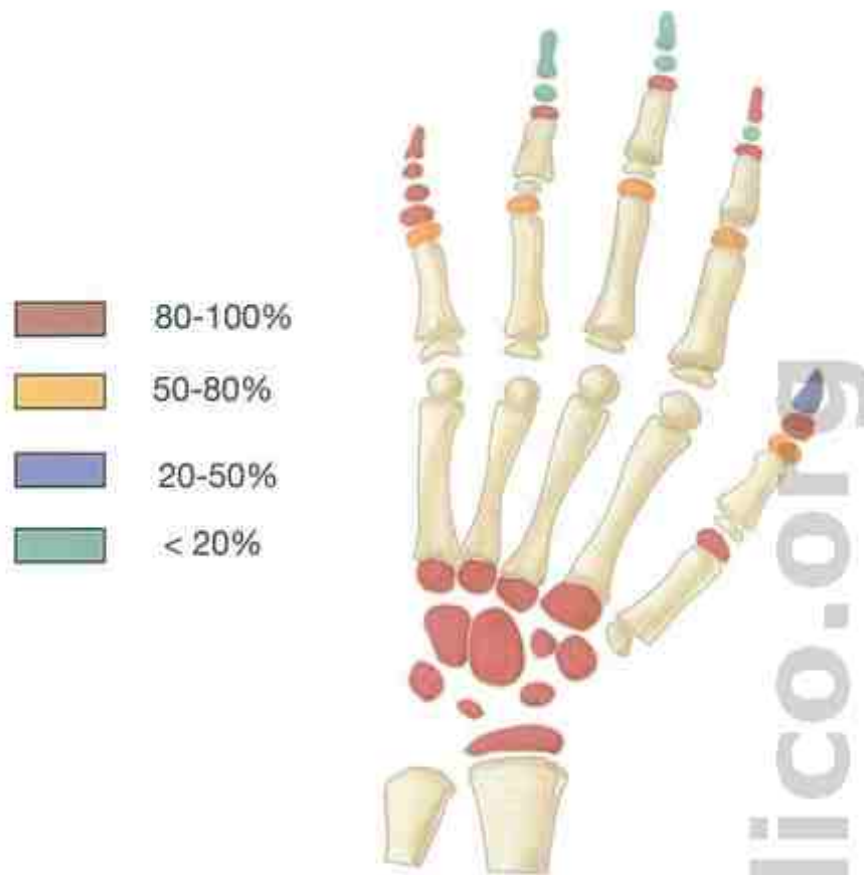
HISTORIA NATURAL. Aproximadamente, del 5 al 10% de los pacientes documentados han fallecido en la infancia.

ETIOLOGÍA. El grado de gravedad clínica se relaciona con la extensión del material triplicado. Sin embargo, el retraso mental se da en prácticamente todos los pacientes. La trisomía parcial 9pter→p21 se asocia a manifestaciones craneofaciales leves, así como a raros defectos óseos o viscerales. La trisomía parcial 9pter→p11 se asocia con manifestaciones craneofaciales típicas; en cambio, la trisomía parcial 9pter→q11-13 se asocia no sólo con las manifestaciones craneofaciales típicas, sino también con defectos óseos y cardíacos. La trisomía parcial 9pter→q22-32 se asocia con las típicas manifestaciones craneofaciales, retraso del crecimiento intrauterino, labio leporino/paladar hendido, micrognatia, anomalías cardíacas y luxación congénita de cadera. Si el segmento trisómico es mayor que (9pter→q31 o 32), las manifestaciones clínicas ya no son las del síndrome de trisomía 9p, sino que se parecen a las del síndrome de trisomía del 9 en mosaico.

Bibliografía

- Rethoré MO et al: Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9. Individualisation d'une nouvelle entité morbide. *Ann Genet* 13:217, 1970.
- Centerwall WR, Beatty-Desana JW: The trisomy 9p syndrome. *Pediatrics* 56:748, 1975.
- Centerwall WR et al: Familial "partial 9p" trisomy: Six cases and four carriers in three generations. *J Med Genet* 13:57, 1976.
- Schinzel A: Trisomy 9p, a chromosome aberration with distinct radiologic findings. *Radiology* 130:125, 1979.
- Wilson GN et al: The phenotypic and cytogenetic spectrum of partial trisomy 9. *Am J Med Genet* 20:277, 1985.

Trisomía 9p
RX de los dedos de la mano a los 9 años de edad



Trisomía 9p
RX de los dedos del pie a los 9 años de edad

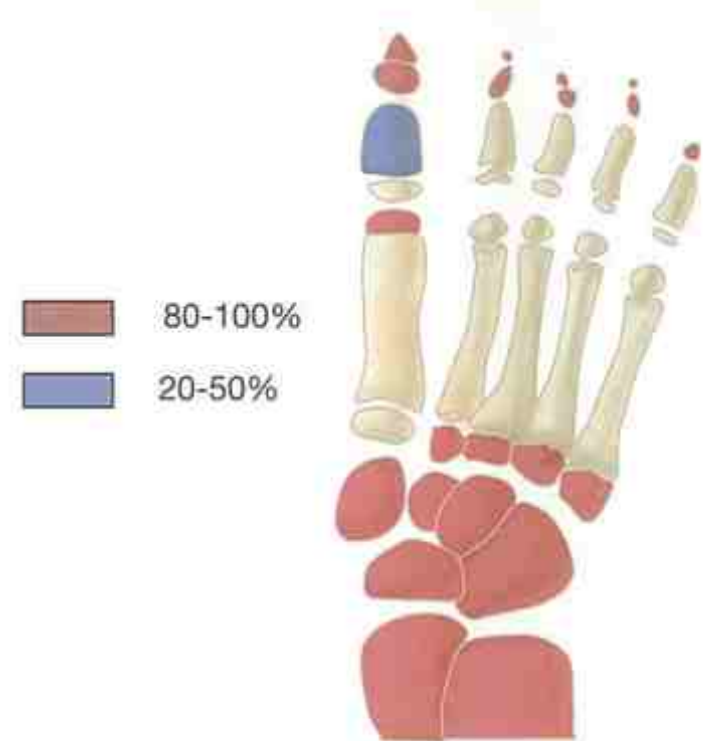


FIGURA 1. Síndrome de duplicación 9p. Esquema de los principales signos radiológicos en la mano y el pie de un paciente de 9 años de edad. Seudoeipífisis en los metacarpianos y metatarsianos del 2 al 5; melladuras en el metacarpiano 1, metatarsiano 1 y en las falanges proximal y media de los dedos de la mano; hipoplasia de la falange media del meñique, falanges terminales de los dedos de la mano, y falanges media y terminal de los dedos del pie; epífisis gruesas, especialmente en las falanges terminales del dedo gordo, pulgar y meñique; clinodactilia del meñique. (De Schinzel A: Radiology 1979; 130:125; con permiso.)



A



B

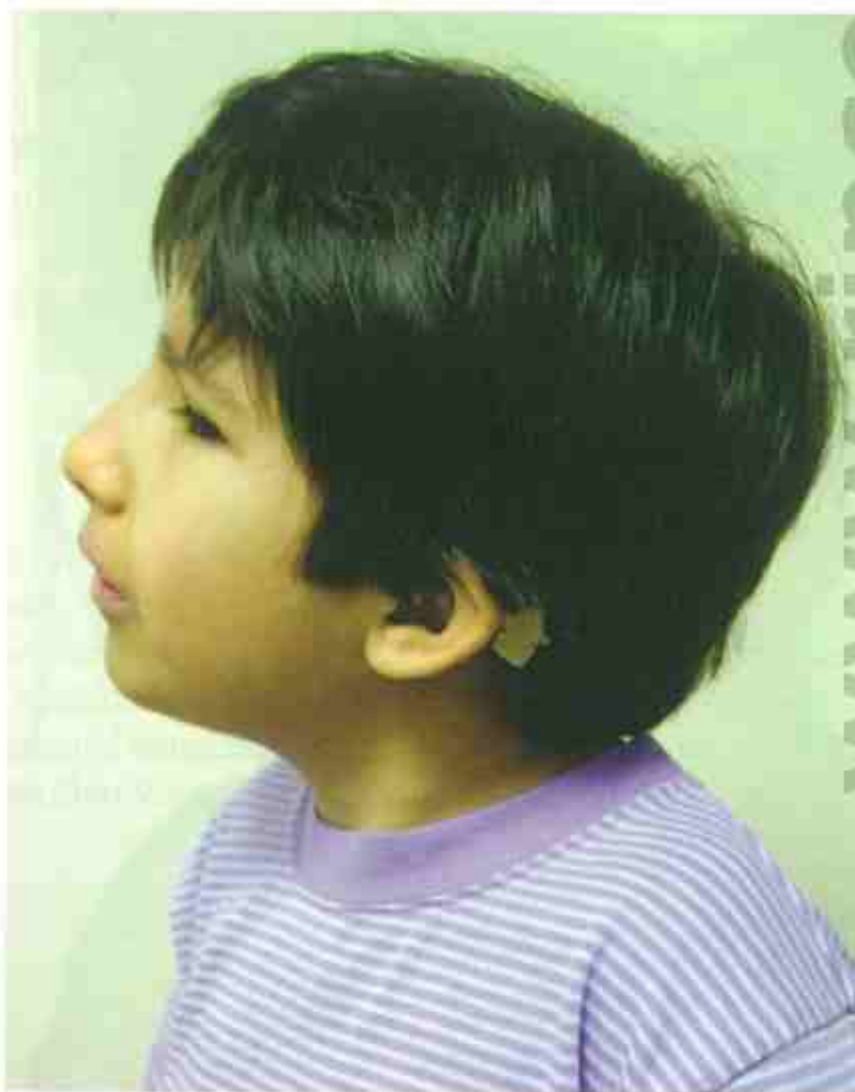
FIGURA 2. A y B, Recién nacido afectado.



A



B



C



D

FIGURA 3. A-D, Obsérvese el hipertelorismo ocular, la nariz prominente, las comisuras labiales vueltas hacia abajo, la oreja en forma de copa, los dedos de la mano cortos y la sindactilia 3-4.

SÍNDROME DE DUPLICACIÓN 10Q

Ptosis, fisuras palpebrales cortas, camptodactilia

Publicado por primera vez en 1974 por Yunis y Sánchez como un fenotipo específico, este trastorno fue descrito mejor por Klep-De Pater et al en 1979.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal de deficiencia del crecimiento; peso medio al nacer de 2,7 kg.

Funcionalidad. Retraso mental de moderado a grave, hipotonía.

Craneofaciales. Microcefalia; facies plana con frente alta y cejas arqueadas altas; ptosis; fisuras palpebrales cortas e inclinadas hacia abajo; microftalmía; puente nasal ancho y deprimido; anteversión de las fosas nasales, boca en forma de arco con labio superior prominente; paladar hendido; orejas dismórficas y rotadas hacia atrás.

Extremidades. Camptodactilia, pulgares de implicación proximal, sindactilia entre los dedos segundo y tercero del pie, anomalías de posición del pie, crestas dérmicas hipoplásicas.

Otras. Malformaciones cardíacas y renales (cada una en, aproximadamente, el 50% de los pacientes afectados); cifoscoliosis; *pectus excavatum*; 11 pares de costillas; luxación congénita de cadera; criptorquidia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Malformaciones cerebrales, anomalías oculares, malrotación intestinal, hipospadias, malformaciones vertebrales, polidactilia postaxial de las manos, gónadas veteadas.

HISTORIA NATURAL. Cerca de la mitad de los pacientes documentados han muerto durante el primer año de vida, por regla general a causa de cardiopatías congénitas y otras malformaciones. Los niños que sobreviven tienen retraso mental acusado y, generalmente, permanecen encamados y sin capacidad para comunicarse.

ETIOLOGÍA. Este trastorno está causado por una duplicación 10q24→qter; se trata del segmento distal del brazo largo del cromosoma 10. Los pacientes con duplicación 10q25→qter no presentan malformaciones mayores y en ellos el pronóstico es más favorable.

Bibliografía

- Yunis JJ et al: A new syndrome resulting from partial trisomy for the distal third of the long arm of chromosome 10. *J Pediatr* 84:567, 1974.
- Klep-de Pater JM et al: Partial trisomy 10q. A recognizable syndrome. *Hum Genet* 46:29, 1979.
- Briscoli V et al: Trisomy 10qter confirmed by in situ hybridization. *J Med Genet* 30:601, 1993.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de duplicación 10q. A-C, Lactante de 6 meses. Obsérvese la facies plana con frente alta, puente nasal ancho; anteversión de las fosas nasales; orejas dismórficas y rotadas en sentido posterior; camptodactilia, y pulgares con implantación proximal.



FIGURA 2. Obsérvese la ptosis, las cejas arqueadas altas y los pulgares con implantación proximal. (Cortesía del Dr. Bryan D. Hall, Universidad de Kentucky, Lexington.)

ASOCIACIÓN ANIRIDIA-TUMOR DE WILMS (SÍNDROME WAGR)

Se han publicado numerosos casos de asociación de tumor de Wilms y aniridia; además, se estima que uno de cada 70 pacientes con aniridia también tiene tumor de Wilms. En 1978, Riccardi et al identificaron una deleción intersticial de 11p en un grupo de pacientes con aniridia y tumor de Wilms, que también presentaban anomalías genitourinarias y retraso mental, una malformación conocida como síndrome WAGR. Las manifestaciones de este trastorno se enumeran más abajo.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso de crecimiento y microcefalia en al menos la mitad de los pacientes.

Funcionalidad. Retraso mental de moderado a grave en la mayoría de los pacientes.

Craneofaciales. Labios prominentes, micrognatia, orejas dismórficas.

Ojos. Aniridia en la mayoría de los pacientes; cataratas congénitas, nistagmo, ptosis, ceguera.

Genitales. Criptorquidia, hipospadias.

Otras. Tumor de Wilms en la mitad de los pacientes.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Glaucoma, anomalía del segmento anterior del ojo, microftalmía, cifoscoliosis, hernias inguinales, obesidad, genitales externos ambiguos, lesiones quísticas del riñón, gónadas en cintilla, gonadoblastoma, clinodactilia del meñique, defectos del tabique ventricular.

ETIOLOGÍA. La mayoría de los casos representan una deleción de novo de 11p13 que comprende, entre diversos genes contiguos, el gen de la aniridia (PAX6) y el gen supresor del tumor de Wilms (WT1). En casos individuales, las diferencias de tamaño del segmento con deleción (especialmente, el distal a 11p13) explican la variabilidad observada en las manifestaciones y en el grado de retraso mental y de retraso del crecimiento. Las deleciones de segmentos en 11p (sin incluir 11p13) no causan la asociación aniridia-tumor de Wilms. Se ha observado una incidencia

familiar debida a una transmisión no equilibrada de una translocación por inserción equilibrada. En el estudio citogenético de los pacientes con retraso mental y tumor de Wilms y/o aniridia, debe buscarse una deleción intersticial en 11p.

COMENTARIO. Se ha estimado que el tumor de Wilms aparece en un tercio de los pacientes con aniridia esporádica y en el 50% de los pacientes con aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental. En los pacientes con aniridia y una deleción de 11p13 detectable por estudios citogenéticos, el riesgo de tener tumor de Wilms aumenta hasta el 60%. Hay un análisis FISH (usando una sonda que cubre PAX6 y WT1) para determinar si existirá un tumor de Wilms en los pacientes con aniridia esporádica, cromosomas normales y fenotipo también normal. Aunque en los pacientes con un tumor de Wilms unilateral aislado el riesgo de padecer insuficiencia renal es normalmente inferior al 1%, la desarrollan al menos el 20% de los pacientes con este síndrome; por lo tanto, en estos pacientes hay que hacer un seguimiento de por vida de la insuficiencia renal.

Bibliografía

- Anderson SR et al: Aniridia, cataract and gonadoblastoma in a mentally retarded girl with deletion of chromosome 11. *Ophthalmologica* 176:171, 1978.
- Riccardi VM et al: Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 61:604, 1978.
- Francke U et al: Aniridia-Wilms' tumor association: Evidence for specific deletion of 11p13. *Cytogenet Cell Genet* 24:185, 1979.
- Hittner HM, Riccardi VM, Francke U: Aniridia caused by a heritable chromosome 11 deletion. *Ophthalmology* 86:1173, 1979.
- Yunis JJ, Ramsay NKC: Familial occurrence of the aniridia-Wilms tumor syndrome with deletion 11p13-14.1. *J Pediatr* 96:1027, 1980.
- Clericuzio CL: Clinical phenotypes and Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 21:182, 1993.
- Pavilack MA, Walton DS: Genetics of aniridia: The aniridia-Wilms' tumor association. *Int Ophthalmol Clin* 33:77, 1993.
- Breslow NE et al: Renal failure in the Denys-Drash and Wilms tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res* 60:4030, 2000.
- Gul D et al: Third case of WAGR syndrome with severe obesity and constitutional deletion of chromosome (11)(p12p14). *Am J Med Genet* 107:70, 2002.



A

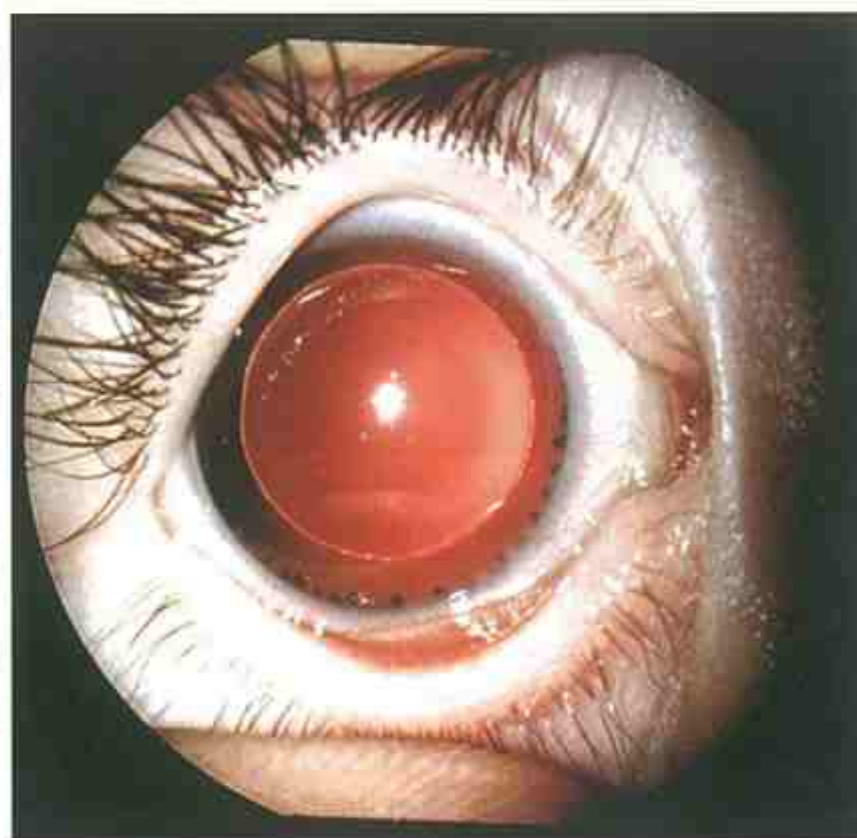


B

FIGURA 1. **A** y **B**, Labios prominentes y orejas dismórficas en una mujer con asociación aniridia-tumor de Wilms. (Cortesía de la Dra. Carol Clericuzio, Universidad de Nuevo México, Albuquerque.)



A



B

FIGURA 2. Asimetría periocular y fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (**A**) y con aniridia (**B**). (Cortesía de la Dra. Carol Clericuzio, Universidad de Nuevo México, Albuquerque.)

SÍNDROME DE DELECCIÓN 11Q

Hipertelorismo ocular; boca grande con forma de carpa; defectos cardíacos

Descrito inicialmente en 1973 por Jacobsen et al, en la actualidad se han publicado ya, aproximadamente, 90 casos de este trastorno. En la mayoría de ellos, la delección afecta a la banda 11q23→qter. Sin embargo, al parecer, el fenotipo clínico se debe a la delección de una subbanda 11q24.1.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal de deficiencia del crecimiento (76%).

Funcionalidad. Retraso mental (96%). Aunque se han publicado todos los grados, en, aproximadamente, la mitad de los pacientes, la gravedad es moderada; entre los restantes, la mayoría está afectada más gravemente. Un pequeño porcentaje de los pacientes se encuentra en el intervalo de la normalidad. Hipotonía en la infancia, que con frecuencia progresa a espasticidad, pérdida de la audición, trastorno del lenguaje.

Craneofaciales. Frente prominente (62%), microcefalia (40%), epicanto (60%), hipertelorismo ocular (70%), ptosis (67%), estrabismo (75%), puente nasal deprimido (93%), nariz corta y respingona (91%) y filtro alargado, boca grande con forma de carpa (78%) y labio superior delgado, micrognatia (77,7%), orejas de implantación baja y/o dismórficas (85%).

Otras. Contracturas articulares (65%); defectos cardíacos (60%), principalmente comunicación interventricular y defecto obstructivo en el hemicorazón izquierdo; hispospadias y/o criptorquidia (50%); síndrome de Paris-Trousseau (defecto del desarrollo plaquetario caracterizado por trombocitopenia neonatal y disfunción plaquetaria persistente).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Trigonocefalia, macrocefalia, hidrocefalia, holoprosencefalia, convulsiones, cataratas, coloboma ocular, atrofia óptica, reduplicación retiniana, displasia retiniana, atrofia cerebral, agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa, cuello corto, anomalías dentales, anomalías

digitales (como dedo gordo en martillo, sindactilia de los dedos del pie segundo y tercero, clinodactilia del meñique, braquidactilia, estenosis pilórica, imperforación anal, hernia inguinal, malformaciones renales, fístula vesicovaginal, hipoplasia de los labios y del clítoris, eccema, hipoplasia del hemicorazón izquierdo, deficiencia de IGF-1.

HISTORIA NATURAL. Se desconoce la esperanza de vida de estos pacientes. Las principales causas de morbilidad y de mortalidad son los defectos cardíacos y la hemorragia. Son frecuentes las dificultades para alimentarse; además, en casi la mitad de los casos existe estreñimiento crónico. Aunque son comunes los episodios recurrentes de otitis media y/o sinusitis, no se han demostrado evidencias de inmunodeficiencia.

ETIOLOGÍA. Delección parcial del brazo largo del cromosoma 11, con afectación 11q23→qter; en la mayoría de los casos, se trata de una delección simple y, en ocasiones, como parte de un cromosoma 11 anular. Las delecciones mayores (con extensión a 11q23 o q24.1) se asocian a grados moderados de retraso mental y a trastorno significativo del lenguaje; en cambio, en los pacientes con pequeñas delecciones terminales la afectación es más leve, y algunos de ellos presentan incluso una inteligencia normal.

Bibliografía

- Jacobsen PH et al: An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. *Hum Hered* 23:568, 1973.
- Schinzel A et al: Partial deletion of long arm of chromosome 11[del(11)(q23)]; Jacobsen syndrome. *J Med Genet* 14:438, 1977.
- O'Hare AE et al: Deletion of the long arm of chromosome 11 [46,XX,del(11)(q24.1→qtr)]. *Clin Genet* 25:373, 1984.
- Fryns JP et al: Distal 11q monosomy. The typical 11q monosomy syndrome is due to deletion of subband 11q24.1. *Clin Genet* 30:255, 1986.
- Wardinsky TD et al: Partial deletion of the long arm of chromosome 11[del(11)(q23.3→qtr)] with abnormal white matter. *Am J Med Genet* 35:60, 1990.
- Penny LA et al: Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Med Genet* 56:676, 1995.
- Grossfeld PD et al: The 11q terminal deletion disorder: A prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet* 129:51, 2004.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de delección 11q. A-D, Tres niños afectados. Obsérvese el hipertelorismo ocular, las orejas dismórficas y la boca con forma de carpa.

SÍNDROME DE DELECIÓN 13Q (SÍNDROME 13Q)

Microcefalia con puente nasal alto, defecto ocular, hipoplasia del pulgar

En 1963, Lele et al publicaron un caso de delección parcial del brazo largo de uno de los cromosomas del grupo D en un paciente con retinoblastoma, retraso mental y trastorno del crecimiento. Con posterioridad se han registrado más de 100 casos, y se piensa que el cromosoma con delección es el número 13. El fenotipo descrito es variable; no obstante, hay un patrón de malformación que debe hacer sospechar este trastorno. Se ha observado un fenotipo similar en los pacientes con cromosoma 13 en anillo en los que falta parte del brazo corto y también parte del brazo largo. Las manifestaciones descritas más adelante corresponden a los pacientes con del(13q).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso del crecimiento, por regla general de inicio prenatal.

Sistema nervioso central. Retraso mental, microcefalia con tendencia a los defectos cerebrales tipo trigonocefalia y holoprosencefalia.

Faciales. Puente nasal prominente, hipertelorismo, ptosis, epicantero, microftalmía, coloboma, retinoblastoma, por regla general bilateral; maxilar superior prominente, micrognatia, orejas prominentes, inclinadas y de implantación baja.

Cuello. Corto, pterigión cervical.

Extremidades. Pulgares pequeños o ausentes, clinodactilia del meñique, fusión de los metacarpianos 4 y 5, pie equinovaro, dedo gordo corto y grande.

Cardíacas. Defecto cardíaco.

Genitales. Hipospadias, criptorquidia.

Otras. Agenesia lumbar focal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Displasia retiniana y del nervio óptico, asimetría facial, hoyuelos auriculares posteriores, paladar estrecho, imperforación anal, enfermedad de Hirschsprung, enfermedad celíaca, escroto bífido, anomalía pélvica, anomalía renal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno está causado por la delección de parte del brazo largo del cromosoma 13. Los pacientes con el cromosoma 13 en anillo presentan a veces un patrón similar de malformaciones.

COMENTARIO. La historia natural del trastorno depende del segmento de delección. Los pacientes con delecciones proximales que no se extienden hasta q32 presentan un retraso mental leve o moderado, anomalías menores variables y retraso del crecimiento. Si se afecta la región q14, existe un riesgo significativo de retinoblastoma. Los pacientes con delecciones más distales que incluyen al menos parte de q32, habitualmente presentan retraso mental grave, retraso del crecimiento y malformaciones mayores, como microcefalia y defectos del SNC, anomalías de las extremidades distales, defectos oculares y malformaciones gastrointestinales. Los pacientes con las delecciones más distales, con afectación de q33-q34, presentan retraso mental grave, aunque habitualmente no muestran retraso de crecimiento ni malformaciones estructurales francas.

Aunque la mayoría de los pacientes con delecciones del cromosoma 13 que afectan la región q14 desarrolla retinoblastoma, se estima que del 13 al 20% permanecen sin afectar. Por lo tanto, parece justificado hacer estudios cromosómicos en todos los pacientes con retinoblastoma.

Bibliografía

- Lele KP, Penrose LS, Stallard HB: Chromosome deletion in a case of retinoblastoma. *Ann Hum Genet* 27:171, 1963.
- Allerdice PW et al: The 13q-deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 21:499, 1969.
- Taylor AI: Dq-, Dr and retinoblastoma. *Humangenetik* 10:209, 1970.
- Yunis JJ, Ramsay N: Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13. *Am J Dis Child* 132:161, 1978.
- Riccardi VM et al: Partial triplication and deletion of 13q: Study of a family presenting with bilateral retinoblastoma. *Clin Genet* 18:332, 1979.
- Wilson WG et al: Deletion (13) (q14.1q14.3) in two generations: Variability of ocular manifestations and definition of the phenotype. *Am J Med Genet* 28:675, 1987.
- Tranebjaerg L et al: Interstitial deletion 13q: Further delineation of the syndrome by clinical and high-resolution chromosome analysis of five patients. *Am J Med Genet* 29:739, 1988.
- Brown S et al: Preliminary definition of a «critical region» of chromosome 13 in q32: Report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature. *Am J Med Genet* 45:52, 1993.
- Talvik I et al: Boy with celiac disease, malformations, and ring chromosome 13 with deletion 13q32-qter. *Am J Med Genet* 93:399, 2000.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de delección 13q. A-D, Dos recién nacidos afectados. Obsérvese la ptosis, trigonocefalia, cresta metópica y dedo gordo corto. (A, Cortesía del Dr. Bryan D. Hall, Universidad de Kentucky, Lexington.)

SÍNDROME DE DUPLICACIÓN 15Q

Nariz prominente con puente nasal ancho, camptodactilia, defectos cardíacos

Descrito inicialmente por Fujimoto et al, la duplicación del 15q distal se ha publicado en al menos 28 casos adicionales. Los puntos de interrupción (*break-points*) han ocurrido todos entre las bandas 15q21 y 15q23, excepto en dos pacientes con puntos en 15q25 y en otras dos familias con puntos en 15q15. El fenotipo clínico es uniforme y reconocible.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso del crecimiento prenatal (15%), retraso del crecimiento posnatal (60%), estatura alta (11%).

Funcionalidad. Retraso mental de grave a profundo (92%); dos pacientes con duplicación de 15q25→qter presentaban sólo retraso leve.

Craneofaciales. Microcefalia (37%), frente inclinada (71%), fisuras palpebrales cortas (78%), fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (71%), ptosis (56%), nariz prominente con puente nasal ancho (96%), filtro alargado y bien definido (77%); cresta en la línea media del labio inferior (86%); micrognatia (88%); mejillas hinchadas (70%).

Óseas. *Pectus excavatum* (46%); escoliosis (60%); cuello corto con o sin anomalías vertebrales (68%).

Manos. Aracnodactilia (75%); camptodactilia (100%).

Otras. Defectos cardíacos (69%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Anomalías genitales, con criptorquidia e hipoplasia de labios mayores, hoyuelo preauricular.

HISTORIA NATURAL. En un tercio de los pacientes, se produce la muerte, relacionada principalmente con cardiopatías congénitas, infecciones respiratorias recurrentes y neumonía por aspiración. El superviviente de mayor edad conocido es un hombre de 27 años.

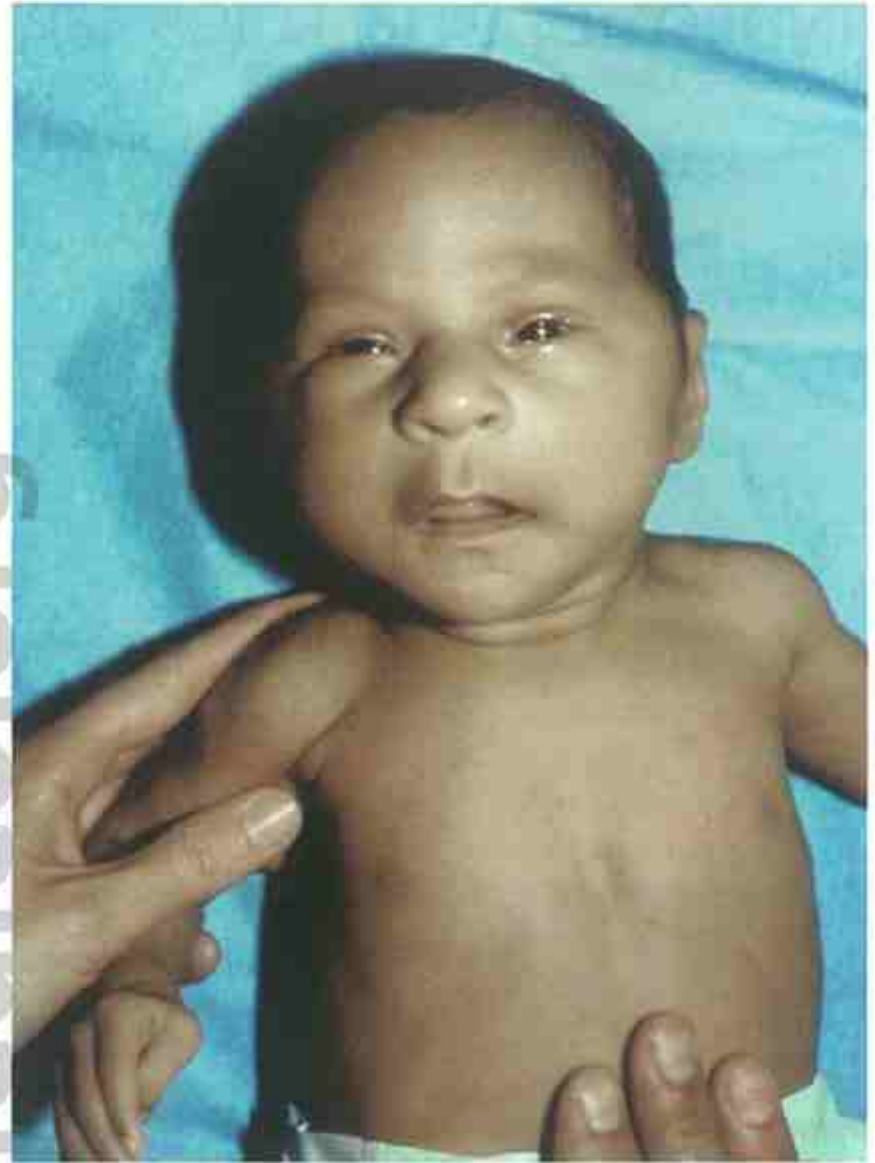
ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es la duplicación del 15q distal. La mayoría de los casos se deben a translocaciones no equilibradas; en todos los casos (menos en uno) los afectados eran hijos de un padre portador equilibrado. Pese al hecho de que el segundo cromosoma afectado en la translocación recíproca ha variado, el fenotipo clínico es uniforme.

Bibliografía

- Fujimoto A, et al: Inherited partial duplication of chromosome no. 15. *J Med Genet* 11:287, 1974.
Lacro RV et al: Duplication of distal 15q: Report of five new cases from two different translocation kindreds. *Am J Med Genet* 26:19, 1987.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de duplicación 15q. **A**, Niña recién nacida afectada. Obsérvese la frente inclinada, las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, y la nariz prominente con puente nasal ancho. Niña afectada al nacer (**B**) y a los 41 meses (**C**). (**A-C**, De Lacro RV et al: Am J Med Genet 1987; 26:719; Con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME DE DELECIÓN 18P (SÍNDROME 18P)

Retraso de crecimiento y retraso mental, ptosis o epicanto, orejas prominentes

La delección de brazo corto del cromosoma 18 fue advertida por primera vez por De Grouchy et al en 1963. Con posterioridad se han publicado más de 100 casos. Existe bastante variabilidad en el fenotipo.

ANOMALÍAS. Las siguientes son las manifestaciones más comunes.

Crecimiento. Retraso del crecimiento leve o moderado.

Sistema nervioso central. Retraso mental, tendencia a la hipotonía, microcefalia (leve) (29%).

Faciales. Ptosis (38%), epicanto (40%), puente nasal bajo, hipertelorismo (41%), facies redondeada, micrognatia (25%), boca ancha, comisuras labiales vueltas hacia abajo, orejas grandes y prominentes.

Dentales. Elevada frecuencia de caries (29%).

Extremidades. Manos y pies relativamente pequeños.

Otras. *Pectus excavatum*.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Inmunológicas. Deficiencia o ausencia de IgA, por regla general asintomática.

Sistema nervioso central y faciales. Defecto de tipo holoprosencefalia-arrinencefalia (12%).

Piel y pelo. Alopecia (tres casos), hipopigmentación.

Otras. Cataratas, estrabismo (15%), pterigión cervical, tórax ancho, paladar hendido, cifoscoliosis, clinodactilia del meñique (21%), sindactilia (11%), cresta simiesca, cúbito valgo, *pectus excavatum* (17%), hernia inguinal, luxación de cadera (9%), pie equinovaro (13%), anomalías genitales (18%), síntomas y signos similares a los de la artritis reumatoide, polimiositis, defectos cardíacos (10%), uleritema ofriógeno (eritema reticular, pequeñas pápulas córneas, atrofia y pérdida permanente de los pelos en las mitades externas de las cejas, a veces con extensión a la piel, el cuero cabelludo y las mejillas), deficiencia de hormona del crecimiento.

HISTORIA NATURAL. Existe un retraso mental entre leve y severo. El CI de los pacientes oscila entre 25 y 75, con una media de, aproximadamente, 45-50. Existe disociación entre el lenguaje y las habilidades prácticas; muchos pacientes no pronuncian frases sencillas antes de los 7-9 años. Son típicos de este trastorno rasgos como intranquilidad, labilidad emocional, miedo a los extraños y falta de capacidad para concentrarse. La mejor forma de ayudar a estos pacientes es en pequeños grupos, dedicados especialmente a los que presentan retraso mental. En los pacientes con defecto de tipo holoprosencefalia el pronóstico es malo. Por lo demás, la esperanza de vida no parece estar acortada. Si existe, la alopecia aparece durante la infancia. Algunos pacientes se han adaptado al trastorno y son incluso capaces de reproducirse.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es una delección del brazo corto del 18, en ocasiones como parte de un cromosoma 18 en anillo. Hay que hacer un estudio cromosómico a los padres para determinar si son portadores de una translocación equilibrada o bien si presentan la propia delección 18p no equilibrada.

La relación por sexos (mujeres:varones) es 3:2. Las edades medias son de 32 años para las madres y de 38 para los padres (unas edades superiores a las habituales).

Bibliografía

- De Grouchy J et al: Dysmorphie complexe avec oligophrénie: Déletion des bras courts d'un chromosome 17-18. D R Acad Sci 256:1028, 1963.
- Uchida IA et al: Familial short arm deficiency of chromosome 18 concomitant with arhinencephaly and alopecia congenita. Am J Hum Genet 17:410, 1965.
- Reinwein H et al: Defizienz am kurzen Arm eines Chromosoms Nr. 18 (46,XX,18p-): Ein einheitliches Missbildungssyndrom. Monatsschr Kinderheilkd 116:511, 1968.
- Schinzel A et al: The 18p- syndrome. Arch Genet 47:1, 1974.
- Movahhedian HR et al: Heart disease associated with deletion of the short arm of chromosome 18. Del Med J 63:285, 1991.
- Tsukahara M et al: Familial del(18p) syndrome. Am J Med Genet 99:67, 2001.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de delección 18p. **A y B,** Dos niños afectados. Obsérvese la ptosis, el hipertelorismo, la facies redondeada y la boca ancha con comisuras labiales vueltas hacia abajo. (**A,** Cortesía del Dr. Bryan D. Hall, Universidad de Kentucky, Lexington; **B,** Cortesía de la Dra. Cynthia Curry, Universidad de California, San Francisco.)

DR. VICTOR M. GONZALEZ &
PEDIATRA - HOSPITAL GENERAL
REG. MAL 11773/89

SÍNDROME DE DELECIÓN 18Q

(SÍNDROME DE DELECIÓN DEL BRAZO LARGO DEL 18, SÍNDROME 18Q)

Hipoplasia mediofacial, antehélix prominente, patrón de espirales en las yemas de los dedos

Aunque este trastorno fue descrito originalmente por De Grouchy et al en 1964, actualmente se han publicado ya más de 100 casos. Ocurre, aproximadamente, en 1 de cada 40.000 recién nacidos vivos.

ANOMALÍAS. Las siguientes son las anomalías más comunes.

Crecimiento. Retraso del crecimiento de inicio posnatal, con estatura baja secundaria a una disminución del segmento anterior.

Funcionalidad. Retraso mental con hipotonía, mala coordinación, nistagmo, sordera de conducción, convulsiones.

Craneofaciales. Microcefalia, hipoplasia mediofacial con ojos hundidos, fisuras palpebrales cortas, boca en forma de carpa, paladar estrecho.

Orejas. Prominencia de antehélix, antitrago o ambos; conducto auditivo externo estrecho o atrésico.

Extremidades. Manos largas, dedos afilados, primer metacarpiano corto con pulgar proximal, patrón de espirales en la yema de los dedos, trirradio axial distal, pliegue simiesco, clinodactilia del meñique, implantación anormal del dedo gordo, astrágalo vertical con o sin pie equinovaro, pies pequeños.

Genitales. Mujeres: labios menores hipoplásicos; varones: criptorquidia con o sin pene y escroto pequeños, hipospadias.

Otras. Hoyuelos sobre el acromion y los nudillos, defecto cardíaco.

Otras. Paladar hendido (30%), labio leporino, frenillo corto, pezones ampliamente espaciados, venas abdominales prominentes, costilla adicional, riñón en herradura, enfermedad celíaca, lipomas en el borde externo de los pies, hemihipertrofia, escoliosis, anomalías vertebrales, anomalías de la cabeza femoral, movimientos coreoatetósicos, eccema, niveles de IgA bajos o ausentes, deficiencia de hormona del crecimiento, atrofia de los nervios óptico y olfatorio, trastornos de la mielinización de las vías centrales de sustancia blanca junto a una mielinización relativamente normal del cuerpo calloso, hidrocefalia, porencefalia, hipoplasia cerebelosa.

HISTORIA NATURAL. El reflujo ureteral y la infección del tracto urinario pueden ser un problema significativo. El retraso mental (CI de 40 a 85) y del crecimiento, junto con diversos trastornos visuales y auditivos, convierte a estos pacientes en discapacitados. En ocasiones, aparecen trastornos de la conducta, como irritabilidad o conducta autista. Sin embargo, algunos pacientes con esta delección no están gravemente afectados. Por ejemplo, un niño de 10 años estudiado por Wertensteck y Gerald no presentaba anomalías obvias.

ETIOLOGÍA. Deleciones variables de parte del brazo largo del cromosoma 18, desde 18q21.3 o 18.q22.2 a qter. En general, el tamaño de la delección se relaciona con la gravedad del fenotipo.

Bibliografía

- De Grouchy J et al: Délétion partielle du bras long du chromosome 18. *Pathol Biol (Paris)* 12:579, 1964.
- Wertensteck W, Gerald PS: Clinical and chromosomal studies of the 18q- syndrome. *J Pediatr* 78:44, 1971.
- Miller G et al: Neurologic manifestations in 18q- syndrome. *Am J Med Genet* 37:128, 1990.
- Kline AD et al: Molecular analysis of the 18q- syndrome and correlation with phenotype. *Am J Hum Genet* 52:895, 1993.
- Cody JD et al: Congenital anomalies and anthropometry of 42 individuals with deletion of chromosome 18q. *Am J Med Genet* 85:455, 1999.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Ojos. Epicanto interno, fisuras palpebrales inclinadas, hipertelorismo ocular, microftalmía, anomalía corneal, hipoplasia del iris, coloboma, cataratas, defecto retiniano, papila óptica anormal, miopía, atrofia óptica.

Orejas. Zona media de la oreja atrésica, orejas de implantación baja, microtia.

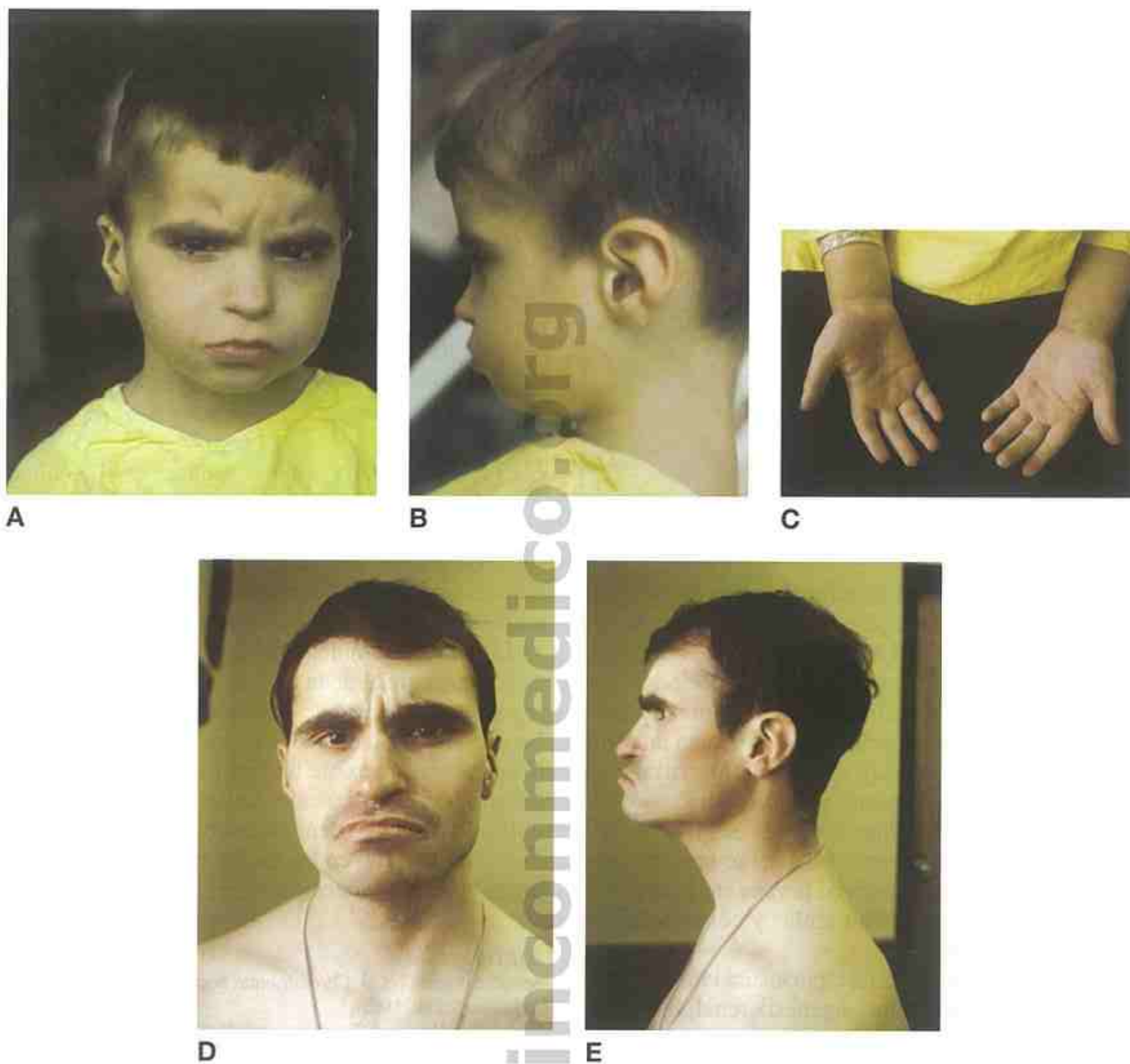


FIGURA 1. Síndrome de delección 18q. **A-E,** Paciente afectado, en la infancia y en la vida adulta. Obsérvese la hipoplasia facial media, los ojos hundidos, la boca en forma de carpa y el antehélix prominente. (Cortesía del Dr. Wladimir Wertelecki, Universidad de South Alabama, Birmingham.)

SÍNDROME DEL OJO DE GATO

(SÍNDROME DE COLOBOMA DEL IRIS-ATRESIA ANAL)

Coloboma del iris, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, atresia anal

La atresia anal y los colobomas del iris, inicialmente considerados como las manifestaciones clave de este trastorno, se observan tan sólo en una minoría de los pacientes afectados. Se han publicado más de 100 casos, aunque sólo el 9% presentó todas las manifestaciones clínicas.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Normal en la mayoría de los casos.

Funcionalidad. Por regla general, los pacientes presentan retraso mental leve, aunque algunos muestran inteligencia normal y retraso emocional.

Craneofaciales. Hipertelorismo leve; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo; coloboma inferior del iris, coroides y/o retina; micrognatia, hoyuelos y/o excrecencias preauriculares.

Cardíacas. Defectos cardíacos en más de un tercio de los casos, con anomalía total del retorno venoso pulmonar, persistencia de la vena cava superior, comunicación interauricular y comunicación interventricular.

Ano. Atresia anal con fístula rectovestibular.

Urogenitales. Hipospadias, agenesia renal, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental grave (7%); microcefalia; microftalmía; trastornos de la movilidad ocular; pérdida de la audición; dilatación ventricular; EEG anormal; convulsiones; espasticidad; atrofia cerebral o cerebelosa; ataxia; parálisis del nervio facial; orejas dismórficas y de implantación baja con estenosis de los conductos auditivos externos; atresia biliar; luxación de cadera; aplasia radial; escoliosis; defectos vertebrales; anomalía costal o esternal; paladar hendido; malrotación in-

testinal; agenesia del útero y de las trompas de Falopio; riñón displásico o poliquístico; defectos de la vejiga urinaria; aganglioneosis del intestino delgado y del intestino grueso; ano ectópico; vólvulo; divertículo de Meckel.

ETIOLOGÍA. Por regla general, es el resultado de un cromosoma adicional derivado de dos segmentos idénticos del cromosoma 22, formados por los satélites, todo el brazo corto, el centrosoma y un diminuto fragmento del brazo largo (22pter→q11). Por lo tanto, este fragmento está presente por cuadruplicado.

El fenotipo también puede proceder de una duplicación intersticial de la región 22q11. En este caso, el segmento está presente por triplicado, lo que explica los pocos casos publicados de síndrome del ojo de gato en los que no existe un cromosoma adicional. Los estudios de hibridización fluorescente in situ se han utilizado con éxito para demostrar los casos típicos y los casos atípicos, en los que sólo se encuentran unas pocas manifestaciones.

Bibliografía

- Schachenmann G et al: Chromosomes in coloboma and anal atresia. *Lancet* 2:290, 1965.
- Darby CW, Hughes DT: Dermatoglyphics and chromosomes in cat-eye syndrome. *BMJ* 3:47, 1971.
- Balci S et al: The cat-eye syndrome with unusual skeletal malformations. *Acta Paediatr Scand* 63:623, 1974.
- Schinzel A et al: The "cat eye syndrome": Dicentric small marker chromosome probably derived from a No. 22 (tetrasomy 22pter q11) associated with a characteristic phenotype. Report of 11 patients and delineation of the clinical picture. *Hum Genet* 57:148, 1981.
- McDermid HE et al: Characterization of the supernumerary chromosome in cat eye syndrome. *Science* 232:646, 1986.
- Liehr T et al: Typical and partial cat eye syndrome: Identification of the marker chromosome by FISH. *Clin Genet* 42:91, 1992.
- Rosias PPR et al: Phenotypic variability of the cat-eye syndrome, case report and review of the literature. *Genet Counsel* 12:273, 2001.



A



B

FIGURA 1. Síndrome del ojo de gato. **A** y **B**, Niño mostrando coloboma del iris e hipertelorismo ocular. (Cortesía del Dr. Bryan D. Hall, Universidad de Kentucky, Lexington.)

SÍNDROME XYY

Estatura alta, conducta anormal

Pese a una incidencia de 1 por cada 840 varones recién nacidos, el paciente XYY raramente se detecta durante la infancia o en la vida adulta. Según estudios de recién nacidos no seleccionados con anomalías del cromosoma sexual sometidos a un seguimiento longitudinal, actualmente se sabe que la mayoría de los varones XYY presenta un fenotipo normal. Sin embargo, debe establecerse un patrón de anomalías variables que permita la sospecha clínica del síndrome XYY en la infancia.

ANOMALÍAS. Entre las manifestaciones variables encontramos las siguientes:

Crecimiento. Aceleración en la fase media de la infancia.

Funcionalidad. Retraso mental; el CI se encuentra dentro de los límites normales, aunque por regla general es más bajo que el de los hermanos (intervalo de 80 a 140); debilidad relativa, con trastornos de la coordinación motora fina y, a veces, temblor intencional; es frecuente el trastorno del lenguaje; incapacidad para el aprendizaje (50%).

Dentición. Dientes grandes.

Facies. Glabella prominente, asimetría, orejas grandes.

Óseas. Aumento de la longitud frente a la anchura, evidente en la bóveda craneal, las manos y los pies; *pectus excavatum* leve.

Piel. Acné noduloquístico grave en la adolescencia.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Óseas. Sinostosis radiocubital.

Genitales. Criptorquidia, pene pequeño, hipospadias.

Otras. Alteraciones del EEG, prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG), malformación de Dandy-Walker, agenesia del cuerpo calloso, agrandamiento de los ventrículos laterales.

HISTORIA NATURAL. Aunque, ocasionalmente, al nacer, los pacientes son ya altos, la tendencia a mostrar una estatura alta no suele ser evidente hasta los 5 o 6 años de edad. Pese a su gran hábito corporal, estos muchachos no suelen ser fuertes ni coordinan bien sus movimientos; además, tienden a presentar un mal desarrollo de la musculatura pectoral

y de los hombros. En la infancia y en los primeros años de la adolescencia presentan trastornos de conducta (se distraen con facilidad, son hiperactivos y hacen rabietas). Habitualmente, no son agresivos y al crecer aprenden a controlar la ira. El inicio de la pubertad se retrasa, aproximadamente, 6 meses. La actividad heterosexual es normal. La mayoría de los varones 47XYY son fértiles y tienen hijos con cromosomas normales. No obstante, se ha sugerido un aumento del riesgo de tener hijos con anomalías cromosómicas, así como de abortos y muerte perinatal.

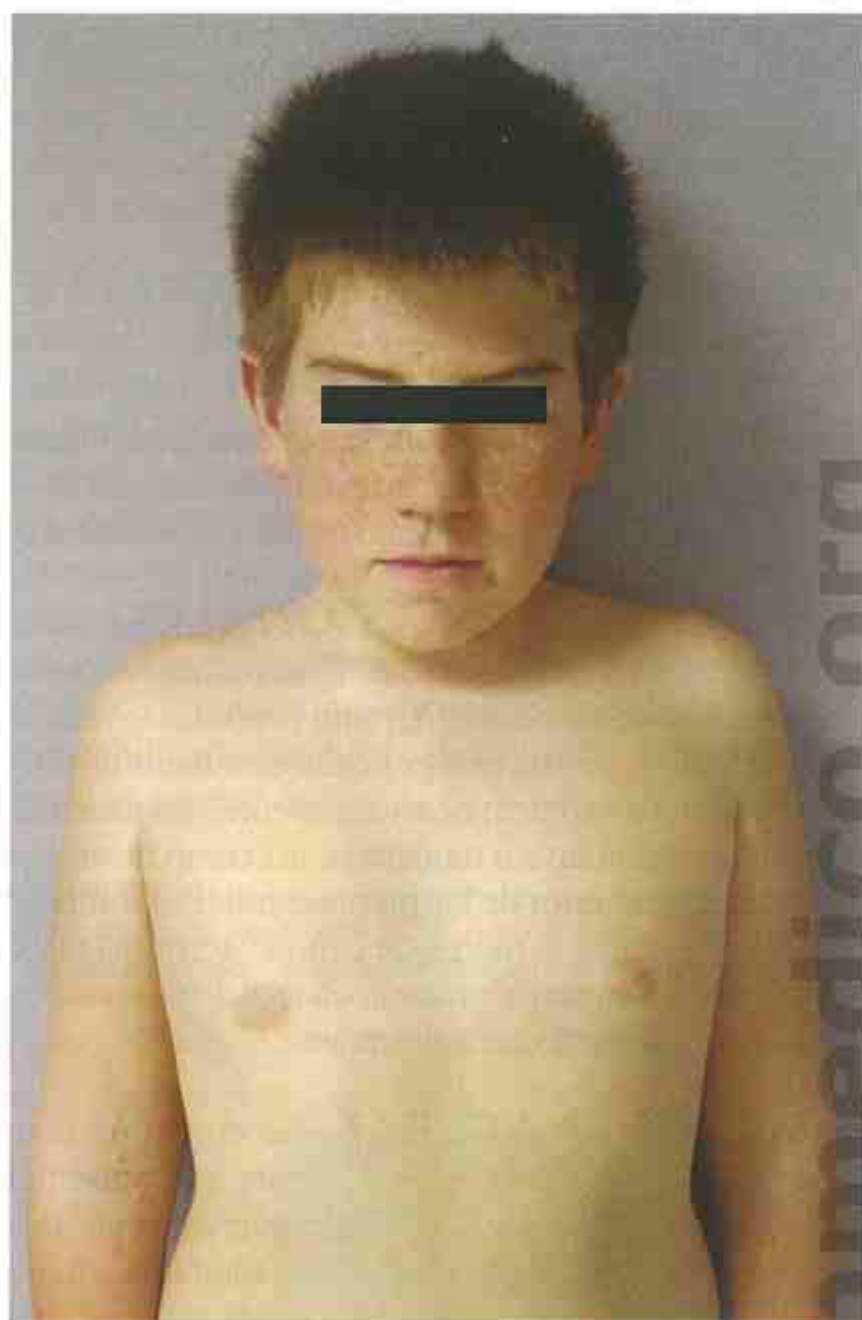
Aunque las primeras publicaciones sugerían que existía un mayor porcentaje de pacientes 47XYY en los delincuentes juveniles institucionalizados, estudios prospectivos hechos en varones 47XYY no seleccionados apuntan que los trastornos de la conducta no constituyen un problema significativo para ellos en las etapas de la infancia y de la adolescencia.

COMENTARIO. Según las biopsias testiculares normales hechas en siete varones con 47XYY para descartar un carcinoma in situ, se cree que los hombres con un cariotipo 47XYY no presentan un aumento del riesgo de tumores gonadales.

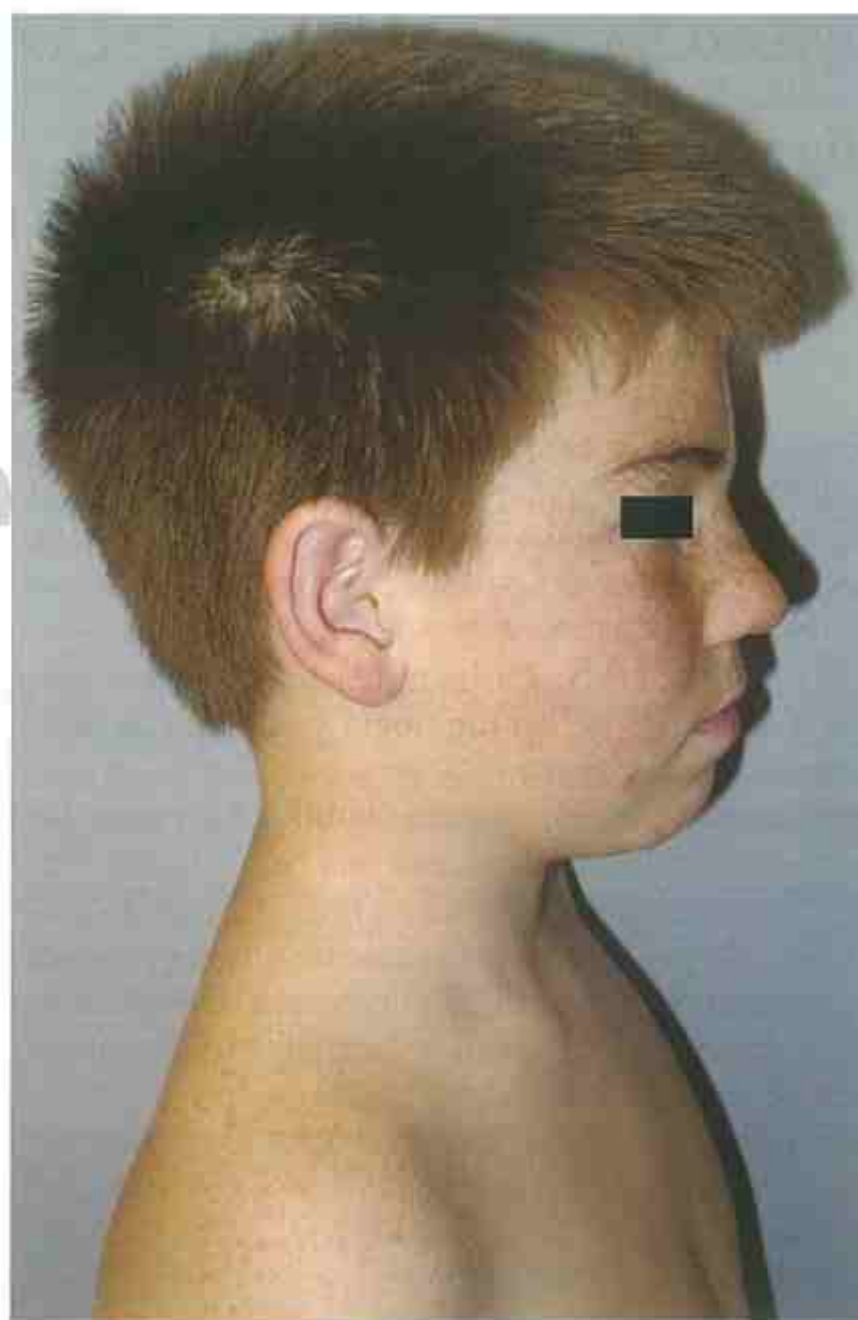
ETIOLOGÍA. El diagnóstico se confirma por análisis cromosómico (cariotipo 47XYY).

Bibliografía

- Sandberg AA et al: XYY human male. *Lancet* 2:488, 1961.
- Daly RF: Neurological abnormalities in XYY males. *Nature* 221:472, 1969.
- Sundequist U, Hellstrom E: Transmission of 47,XYY karyotype. *Lancet* 2:1367, 1969.
- Nielsen J, Friedrich U, Zeuthen E: Stature and weight in boys with the XYY syndrome. *Humangenetik* 14:66, 1971.
- Voorhees JJ et al: Nodulocystic acne as a phenotypic feature of the XYY genotype. Report of five cases, review of all known XYY subjects with severe acne, and discussion of XYY cytodiagnosis. *Arch Dermatol* 105:913, 1972.
- Grass F et al: Reproduction in XYY males: Two new cases and implications for genetic counseling. *Am J Med Genet* 19:533, 1984.
- Muller J, Skakkeback ND: Gonadal malignancy in individuals with sex chromosome anomalies. *Birth Defects* 26(4):247, 1991.
- Robinson A et al: Sex chromosome aneuploids: The Denver prospective study. *Birth Defects* 26(4):59, 1991.
- Robinson A et al: Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. *Birth Defects* 26(4):225, 1991.
- Maymon R et al: Brain anomalies associated with 47XYY karyotype detected on a prenatal scan. *Prenat Diagn* 22:487, 2002.



A



B

FIGURA 1. Síndrome XYY. **A y B,** Niño de 8 años, evaluado a causa de trastornos de la conducta y mal rendimiento escolar. Obsérvese la cara relativamente larga y las orejas grandes.

SÍNDROME XXY, SÍNDROME DE KLINEFELTER

*Hipogenitalismo e hipogonadismo,
con o sin piernas largas, mentalidad torpe
y/o trastornos de la conducta*

Descrito, inicialmente, por Klinefelter et al en 1942, actualmente se cree que este trastorno es la principal causa aislada de hipogonadismo y esterilidad; afecta, aproximadamente, a 1 de cada 500 varones.

ANOMALÍAS. Las manifestaciones son variables y dependen de la cronología y el grado de deficiencia de andrógenos.

Crecimiento. Tendencia desde la infancia a tener las extremidades largas, con una baja relación segmento superior-segmento inferior, aspecto delgado y estatura relativamente alta; la estatura varía del percentil 25 al percentil 99 (media de percentil 75); peso y perímetro craneal en el percentil 50.

Funcionalidad. Aunque se ha observado un amplio intervalo de valores del CI (desde muy por debajo a muy por encima de la media), el CI medio es de 85-90. El CI verbal suele ser superior al funcional; los pacientes presentan problemas significativos en el lenguaje expresivo, las capacidades de procesamiento auditivo y la memoria auditiva, lo que causa una disminución de la habilidad para leer y escribir. Entre el 20 y el 50% de los pacientes presentan un temblor intencional fino o moderado. Tendencia a trastornos de la conducta, especialmente inmadurez, inseguridad, timidez, poco sentido común y actitud presuntuosa y no realista; dificultad para establecer relaciones de amistad. Aunque aumentan los problemas de ajuste psicosocial, con frecuencia no se encuentran trastornos psiquiátricos significativos.

Hipogonadismo e hipogenitalismo. Infancia: testículos y pene relativamente pequeños. Adolescencia y vida adulta: los testículos siguen siendo pequeños; por regla general, miden menos de 2,5 cm de largo. Con raras excepciones, la producción de testosterona suele ser inadecuada (los niveles séricos medios de testosterona en el adulto son inferiores a la mitad del nivel normal). La norma es la esterilidad; la hialinización y la fibrosis de los túbulos seminíferos (secundarios al exceso de gonadotropinas) desarrollan unos testículos de consistencia firme. La virilización es parcial e inadecuada, con ginecomastia en un tercio de los adolescentes.

Otras. Displasia leve del codo, clinodactilia del meñique, taurodontismo (aumento de tamaño de la pulpa con adelgazamiento de la superficie dental).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Acné grave; genitales: criptorquidia, hipospadias; pubertad precoz central; escoliosis durante la adolescencia; en la vida adulta son frecuentes la diabetes mellitus (8%) y la bronquitis crónica; ocasionalmente, los pacientes presentan ataxia leve o moderada, así como úlceras en la superficie anterior de las piernas; varices; trombosis venosa profunda; tumores de células germinales extragonadales; cáncer de mama; cáncer de pulmón; osteoporosis; enfermedad autoinmune.

HISTORIA NATURAL. La mayor parte de los niños 47XXY llega normalmente a la pubertad. Los niveles de testosterona disminuyen al final de la adolescencia y comienzo de la vida adulta. La mayoría de ellos requieren un poco de ayuda en la escuela, sobre todo para aprender a leer y a escribir bien. Algunos pacientes han asistido a programas educativos especiales. Actualmente, cabe esperar que un número significativo de estos pacientes finalice estudios universitarios. Aunque la incidencia del cáncer de mama es 20 veces más común en los pacientes con síndrome de Klinefelter que en la población masculina normal, aparece sólo en 1 caso por cada 1.000 afectados, lo que no justifica un cribado por mamografía. La edad media de presentación de los tumores de células germinales extragonadales es de los 15 a los 30 años.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO. El diagnóstico se confirma por análisis cromosómico (cariotipo 47XXY). Mientras los errores paternos de meiosis tipo I explican cerca de la mitad de los casos en varones 47XXY, el resto son debidos a errores maternos de meiosis tipo II y, en un pequeño número de casos, a un error mitótico poscigótico. Los estudios iniciales no mostraron que el aumento de edad de los padres se asociase con cariotipos 47XXY de origen paterno; sin embargo, un acusado aumento de la edad materna se asoció a varones 47XXY de origen materno (el aumento se observó en los errores maternos de meiosis tipo I, pero no en los de tipo II). No obstante, evidencias más recientes sugieren que los padres de más edad producen una mayor frecuencia de esperma XY, lo que aumenta

el riesgo de tener hijos con síndrome de Klinefelter. Los pacientes con mosaicismo XXY/XY presentan un mejor pronóstico respecto a la función testicular, mientras que en los pacientes XXYY son más frecuentes el retraso mental y los trastornos de conducta.

TRATAMIENTO. El diagnóstico durante la infancia del síndrome XXY (o XXYY o XXXY) permite instaurar un tratamiento sustitutivo con testosterona ya a los 11 o 12 años, siempre que los estudios muestren una disminución de los niveles de testosterona y un aumento de los niveles de gonadotropinas respecto a la edad de maduración. Todo ello se asocia con un aspecto físico más masculino, aumento del vello facial y pubiano, pensamiento dirigido por objetivos, mejora de la autoestima, disminución de la fatiga y de la irritabilidad, y aumento de la libido, la fuerza y la densidad mineral ósea.

Bibliografía

Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism

and increased secretion of follicle-stimulating hormone (gynecomastia). *J Clin Endocrinol Metab* 2:615, 1942.

Caldwell PD, Smith DW: The XXY syndrome in childhood: Detection and treatment. *J Pediatr* 80:250, 1972.

Baughman FH, Higgin JV, Mann J: Sex chromosome anomalies and essential tremor. *Neurology* 23:623, 1973.

Graham JM et al: Oral and written language abilities of XXY boys: Implications for anticipatory guidance. *Pediatrics* 81:795, 1988.

Jacobs PA et al: Klinefelter's syndrome: An analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 52:93, 1988.

Mandocki MW, Summer GS: Klinefelter syndrome: The need for early identification and treatment. *Clin Pediatr* 30:161, 1991.

Muller J, Skakkeback NE: Gonadal malignancy in individuals with sex chromosome anomalies. *Birth Defects* 26(4):247, 1991.

Robinson A et al: Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. *Birth Defects* 26(4):225, 1991.

Smyth CM, Bremner WJ: Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 158:1309, 1998.

Lowe X et al: Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 69:1046, 2001.

Swerdlow AJ et al: Mortality and cancer incidence in persons with chromosome abnormalities: A cohort study. *Ann Hum Genet* 65:177, 2001.



A



B

FIGURA 1. Síndrome XXY. A, Adolescente XXY de 16 años sin tratamiento; obsérvese la ginecomastia. B, Niño de 9 años; obsérvese el pene pequeño y los largos brazos y piernas. (A y B, Cortesía del Dr. Mark Stephan, Madigan General Hospital, Tacoma, Washington.)

SÍNDROMES XXY y XXXY

Hipogenitalismo, limitación de la pronación del codo, bajo recuento de crestas dérmicas en la yema de los dedos

Cuanto mayor es la aneuploidía (de XXY a XXXY), más graves son el retraso del crecimiento, el retraso mental, el hipogenitalismo y otras manifestaciones. Las anomalías enumeradas más abajo corresponden al síndrome XXXY; las manifestaciones del síndrome XXY van desde las leves (XXY) hasta las más graves.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Retraso mental; CI de 20 a 78 (media de 35); trastorno del lenguaje; hipotonía, laxitud articular o ambas (en un tercio de los casos).

Crecimiento

Tendencia a presentar bajo peso al nacer, estatura baja, retraso de maduración ósea 53%

Craneofaciales

Suturas craneales escleróticas 57%

Ojos grandes 80%

Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba 79%

Epicanto interno 82%

Estrabismo 59%

Puente nasal ancho; punta nasal ancha y respingona 95%

Prognatismo mandibular 50%

Anomalía auricular (orejas dismórficas, grandes y de implantación baja) 70%

Cuello

Corto 72%

Extremidades

Limitación de la pronación del codo 95%

Sinostosis radiocubital 42%

Clinodactilia del meñique 90%

Coxa valga 25%

Genu valgum 50%

Pie plano 73%

Displasia epifisaria, normalmente leve —

Otras anomalías óseas

Esternón grueso e hiposegmentado 75%

Luxación congénita de cadera —

Degeneración precoz del cartílago articular —

Genitales

Pene pequeño 80%

Testículos pequeños, túbulos hipoplásicos, disminución de las células de Leydig 94%

Criptorquidia 28%

Escroto hipoplásico 80%

ANOMALÍAS OCASIONALES. Obesidad, occipucio plano, microcefalia, arrinencefalia, hipoplasia del cuerpo calloso, convulsiones, inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales, iris con manchas de Brushfield, miopía, paladar hendido, labio leporino, dientes pequeños y puntiagudos, retraso de la dentición, taurodontismo y defectos del esmalte dental con pérdida prematura de los dientes deciduales anteriores, pterigión cervical (12%), hoyuelos preauriculares, *pectus excavatum*, costilla cervical, ginecomastia, cardiopatía congénita (14%), aumento de la frecuencia de la persistencia del conducto arterioso, hernia umbilical y/o inguinal, escoliosis, pliegues simiescos, pie zambo, dedos del pie anormales, hueco ancho entre el primer y el segundo dedos del pie, ureteroceles intravesicales, hipospadias, escroto bífido, deficiencia de hormona del crecimiento.

HISTORIA NATURAL. Frecuentes problemas de adaptación perinatal; crecimiento lineal lento, con una estatura final moderadamente baja. Cabe esperar esterilidad y virilización inadecuada. Según la etapa de la vida, debe plantearse el tratamiento hormonal con testosterona a los 11 o 12 años. El aumento de la edad se asocia con una disminución de la función intelectual. Existen trastornos de la conducta, con irritabilidad, agitación, hiperactividad, desobediencia y lenguaje inadecuado. Mal desarrollo del lenguaje, con gran discrepancia entre las habilidades de expresión y las de comprensión.

ETIOLOGÍA. El diagnóstico se confirma por estudio cromosómico (cariotipo XXY o XXXY). Los métodos moleculares han indicado que los cromosomas X proceden de la madre. No existe asociación con la edad materna avanzada.

COMENTARIO. El CI medio de 35 puede ser inadecuadamente bajo. Hace poco se han publicado casos de varios pacientes con CI de rango umbral o normal bajo.

Bibliografía

Fraccaro M, Kaijser K, Lindsten J: A child with 49 chromosomes. *Lancet* 2:899, 1960.

Zaleski WA et al: The XXXY chromosome anomaly: Report of three new cases and review of 30 cases from the literature. *Can Med Assoc J* 94:1143, 1966.

Schmid R, Pajewski M, Rosenblatt M: Epiphyseal dysplasia: A constant finding in XXXY syndrome. *J Med Genet* 15:282, 1978.

Borghgraef M et al: The 49 XXXY syndrome: Clinical and psychological follow-up data. *Clin Genet* 33:429, 1988.

Plaha DS et al: Origin of the X chromosomes in a patient with the 49 XXXY syndrome. *J Med Genet* 27:203, 1990.

Lomelino CA, Reiss AL: 49 XXXY syndrome: Behavioral and developmental profiles. *J Med Genet* 28:609, 1991.

Peet J et al: 49XXXXY: A distinct phenotype: Three new cases and review. *J Med Genet* 35:420, 1998.



FIGURA 1. A y B, Muchachos adolescente y preadolescente con síndrome XXY; ambos son de estatura baja y mentalidad torpe. Obsérvese la dismorfia facial, las aberraciones del codo y el hipogonadismo.

SÍNDROMES XXX y XXXX

Descrito inicialmente por Jacobs et al, en 1959, en una mujer con inteligencia normal y amenorrea secundaria, actualmente se sabe que el síndrome XXX ocurre en 1 de cada 1.000 recién nacidas. Este cariotipo no se asocia a un patrón concreto de malformaciones. Según estudios de recién nacidos no seleccionados con anomalías de los cromosomas sexuales sometidos a un seguimiento longitudinal, en relación con las pacientes con un cariotipo 47XXX, puede afirmarse lo siguiente: las mujeres suelen ser más altas de lo normal (estatura media de 172 cm). El perímetro occipitofrontal medio es de, aproximadamente, el percentil 20. El desarrollo puberal es normal, con una edad media de menarquia a los 12 años (intervalo de 8 a 12 años). Probablemente, la fertilidad es normal. Son frecuentes los retrasos en los avances motores, la mala coordinación y la torpeza. El CI se encuentra en el intervalo 85-90 (por regla general, es más bajo que el CI observado en los hermanos de las pacientes). Son frecuentes los problemas con el aprendizaje verbal y el lenguaje expresivo. En el 60% de los casos las pacientes necesitan clases especiales en la escuela secundaria. En el 30% aparecen problemas conductuales, como depresión leve, trastornos de la conducta o bajo nivel de socialización. No obstante, la mayoría de las pacientes afrontan los problemas y se adaptan a la vida adulta sin excesivas dificultades.

Todo lo dicho hasta ahora contrasta con el síndrome XXXX, descrito inicialmente por Carr et al en 1961; hasta ahora se han publicado sólo 40 casos. Las pacientes con síndrome XXXX presentan un fenotipo variable, en varios casos con una facies sugestiva de síndrome de Down.

ANOMALÍAS EN EL SÍNDROME XXXX. Aparte del retraso mental, todas las otras manifestaciones son variables. Las pacientes suelen tener una estatura normal o alta.

Funcionalidad. CI de 30 a 80 (media de 55); lo más afectado es el desarrollo del lenguaje.

Facies. Hipoplasia facial media, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, hipertelorismo leve, epicanto, micrognatia leve.

Extremidades. Clinodactilia del meñique ocasional, sinostosis radiocubital, disminución del número total de crestas en la yema de los dedos.

Otras. Estatura alta, cintura escapular estrecha, taurodontismo, amenorrea variable, menstruación irregular.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Convulsiones, anomalías variables del EEG, ligero agrandamiento del ventrículo en la TC, pterigión cervical.

HISTORIA NATURAL. Además del retraso mental, en el síndrome XXXX son frecuentes los trastornos del lenguaje y de la conducta. La paciente descrita originalmente por Carr et al tiene ahora 56 años, goza de buena salud y no muestra deterioro intelectual. Su CI es de 56. Aunque son frecuentes los trastornos menstruales y la fertilidad está disminuida, los hijos de estas pacientes suelen ser normales.

ETIOLOGÍA. El diagnóstico se confirma por estudio cromosómico (cariotipo XXX o XXXX). La causa más común de 47XXX es la no disyunción en la meiosis materna de tipo I. Aunque no es un efecto tan sorprendente como en la trisomía del 21, en las pacientes 47XXX se ha observado un aumento de la edad materna.

Bibliografía

- Jacobs PA et al: Evidence for the existence of the human «super female.» *Lancet* 2:423, 1959.
- Carr DH, Barr ML, Plunkett ER: An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females. *Can Med Assoc J* 84:131, 1961.
- Telfer MA et al: Divergent phenotypes among 48,XXXX and 47,XXXX females. *Am J Hum Genet* 22:326, 1970.
- Gardner RJM, Veale AMO, Sands VE: XXXX syndrome: Case report, and a note on genetic counselling and fertility. *Humangenetik* 17:323, 1973.
- Berg JM et al: Twenty-six years later: A woman with tetra-X chromosomes. *J Mental Defic Res* 32:67, 1988.
- Robinson A et al: Sex chromosome aneuploidy: The Denver prospective study. *Birth Defects* 26(4):59, 1991.
- Robinson A et al: Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. *Birth Defects* 26(4):225, 1991.
- Liebezeit BU et al: Tall stature as presenting symptom in a girl with triple X syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:233, 2003.



FIGURA 1. Niña de seis años y medio de edad con síndrome XXXX.

SÍNDROME XXXXX

(SÍNDROME PENTA-X)

Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, persistencia del conducto arterioso, manos pequeñas con clinodactilia de los meñiques

La primera descripción de una paciente con el síndrome XXXXX la hicieron Kesaree y Wooley en 1963.

ANOMALÍAS. Retraso mental moderado o grave; inicio prenatal de deficiencia de crecimiento, trastorno del desarrollo, estatura baja, microcefalia; fisuras palpebrales ligeramente inclinadas hacia arriba (mongoloides); puente nasal bajo, cuello corto; hipertelorismo; epicanto; línea de implantación del pelo baja; maloclusión dental; taurodontismo y defectos del esmalte dental, que causan pérdida prematura de los dientes deciduales anteriores; manos pequeñas con ligera clinodactilia de los meñiques; cardiopatía congénita (persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Malformación de Dandy-Walker; colobomas del iris; orejas de implantación baja; apéndices preauriculares; macroglosia; paladar hendido; micrognatia; numerosas crestas dérmicas aplanadas en las yemas de los dedos; pliegues simiescos; pie equinovaro; dedos de los pies superpuestos; luxaciones articulares múltiples (hombro, codo, caderas, muñecas y dedos de la mano); displasia renal; riñón en herradura; agenesia ovárica.

HISTORIA NATURAL. El CI oscila entre 20 y 75. La paciente conocida de mayor edad (16 años)

presentaba pezones pequeños, genitales externos prepuberales y frotis vaginal atrófico. No hay datos sobre la fertilidad de estas pacientes.

COMENTARIO Y ETIOLOGÍA. En las pacientes XXXXX merece destacarse la incidencia de muchas de las anomalías inespecíficas del síndrome de Down (un diagnóstico en el que en un principio se pensó para algunas de ellas). El diagnóstico se confirma por estudio cromosómico (cariotipo XXXXX). Los análisis moleculares señalan que los cromosomas X proceden de la madre.

Bibliografía

- Kesaree N, Wooley PV: A phenotypic female with 49 chromosomes, presumably XXXXX: A case report. *J Pediatr* 63:1099, 1963.
- Sergovich F, Uilenberg C, Pozsonyi J: The 49,XXXXX condition. *J Pediatr* 78:285, 1971.
- Dryer FR et al: Pentasomy X with multiple dislocations. *Am J Med Genet* 4:313, 1979.
- Funderburk SJ et al: Pentasomy X: Report of a patient and studies of X-inactivation. *Am J Med Genet* 8:27, 1981.
- Deng HX et al: Parental origin and mechanism of formation of polysomy X: An XXXXX case and four XXXXY cases determined with RFLPs. *Hum Genet* 86:541, 1991.
- Myles TD et al: Dandy-Walker malformation in a fetus with pentasomy X (49XXXXX) prenatally diagnosed by fluorescent in situ hybridization technique. *Fetal Diag Ther* 10:333, 1995.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome XXXXX. A-C, Obsérvese el hipertelorismo ocular, los apéndices preauriculares, el pliegue simiesco y la clinodactilia del meñique.

SÍNDROME 45X

(SÍNDROME XO, SÍNDROME DE TURNER)

Mujer de estatura baja, tórax ancho con pezones muy espaciados, linfedema congénito (o sus lesiones residuales)

La asociación entre estatura baja y desarrollo ovárico anormal había sido ya observada por Rossle en 1922, quien clasificó el trastorno como «enanismo sexógeno». En 1938, Turner describió en siete mujeres un síndrome más completo, con estatura baja, infantilismo sexual, pterigión cervical y cúbito valgo. La mayoría de los fetos 45X fallecen precozmente. Se estima que está afectada, aproximadamente, 1 de cada 2.500 recién nacidas con el fenotipo. Rosenfeld et al han elaborado y publicado las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y manejo de las pacientes.

ANOMALÍAS. A continuación se enumera la lista completa de las anomalías, con el porcentaje aproximado de cada una de ellas, para el síndrome X monosómico completo. Por regla general las malformaciones son menos importantes en las pacientes con mosaicismo (mosaicos XX/X, mosaicos XY/X con grados variables de genitales de tipo masculino) o en las que falta sólo una parte de un cromosoma X (X isocromosoma X o X con delección X). Para el grupo en conjunto, las manifestaciones más uniformes son la estatura baja y la disgenesia gonadal. Dado que esta última manifestación no es evidente durante la infancia, está indicado un estudio cromosómico en cualquier niña con estatura baja de causa desconocida y que presente un fenotipo clínico no incompatible con el síndrome 45X. Asimismo, debe determinarse el cariotipo que a los 13 años de edad presente ausencia de desarrollo mamario, detención de la pubertad o amenorrea (primaria o secundaria) con aumento de los niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH).
Crecimiento. Estatura baja, a menudo evidente al nacer; tendencia a la obesidad.

Funcionalidad. CI medio de, aproximadamente, 90, normalmente con función por debajo de las puntuaciones verbales. Aunque el desarrollo precoz suele ser normal, son frecuentes los retrasos de las habilidades motoras (mala coordinación). Estos son algunos déficits neuropsicológicos específicos: déficit de organización visuoespacial (dificultades para conducir); déficit de la cognición social (falta de apreciación de signos sociales sutiles); dificultades con la resolución de problemas no verbales (matemáticas); déficit psicomotor (torpeza); tendencia a tener una baja autoestima y a la depresión (en adolescentes y adultos jóvenes).

Gónadas. Disgenesia ovárica con hipoplasia o ausencia de elementos germinales (+ 90%).

Vasos linfáticos. Linfedema congénito, con hinchazón residual sobre el dorso de los dedos de manos y pies (+ 80%). Puede verse a cualquier edad; se asocia a menudo con el inicio de un tratamiento con hormona del crecimiento y/o estrógenos.

Tórax. Tórax ancho con pezones ampliamente espaciados que pueden ser hipoplásicos, invertidos o ambas cosas (+ 80%); con frecuencia, se observa *pectus excavatum* leve.

Pabellones de la oreja. Anormales, con frecuencia muy prominentes (+ 80%).

Facies. Maxilar superior (paladar) estrecho (+ 80%), mandíbula relativamente pequeña (+ 70%), epicantero interno (+ 40%).

Cuello. Línea de implantación posterior del cabello baja, cuello corto (+ 80%), pterigión cervical posterior (50%).

Extremidades. Cúbito valgo u otra anomalía del codo (+ 70%); anomalías de la rodilla, como exostosis tibial interna (+ 60%); cortedad del cuarto metacarpiano, cuarto metatarsiano o ambos (+ 50%).

Otras anomalías óseas. Displasia ósea con patrón trabecular tosco, visible sobre todo en los extremos de las metáfisis de los huesos largos (+ 50%); luxación de cadera.

Uñas. Estrechadas, hiperconvexas y/o de implantación profunda (+ 70%).

Piel. Excesivo número de nevus pigmentados (+ 50%); trirradio axial palmar distal (+ 40%); piel laxa, especialmente alrededor del cuello en la infancia; tendencia a la formación de queloides.

Renales. Con frecuencia, riñón en herradura, pelvis renal doble o hendida, y alteraciones menores (+ 60%).

Cardíacas. Defectos cardíacos, en su mayor parte válvula aórtica bicúspide (30%), coartación de la aorta (10%), estenosis aórtica, prolapso de la válvula mitral, y disección de la aorta (en fases posteriores de la vida).

Sistema nervioso central. Trastorno de la audición (percepción) (+ 50%).

ANOMALÍAS OCASIONALES

Óseas. Angulación anormal del radio a los huesos del carpo, deformidad de Madelung, falange media

corta del meñique, metacarpianos y/o metatarsianos del tercero al quinto cortos, escoliosis, cifosis, espina bífida, fusión vertebral, costilla cervical, silla turca anormal.

Ojos. Ptosis (16%), estrabismo, ambliopía, escleróticas azules, cataratas.

Sistema nervioso central. Retraso mental. Agenesia o reducción de la rodilla del cuerpo calloso, protuberancia y lóbulos VI-VII del vermis cerebeloso, con aumento de la zona del cuarto ventrículo.

Otras. Hemangiomas, raramente del intestino; pelo largo en los brazos; hipertensión idiopática; diabetes mellitus; colitis ulcerosa; enfermedad celíaca; enfermedad de Crohn; hipotiroidismo primario (del 10 al 30%); agenesia del cuerpo calloso (dos casos); retorno venoso pulmonar anormal; hemicorazón izquierdo hipoplásico; persistencia de la vena cava superior izquierda.

HISTORIA NATURAL. El linfedema congénito habitualmente remite en la primera infancia, dejando sólo una hinchazón en el dorso de los dedos de manos y pies; no obstante, el linfedema puede aumentar si se hace un tratamiento hormonal sustitutivo con hormona del crecimiento o con estrógenos. Al nacer, la piel tiende a ser laxa, especialmente en la zona posterior del cuello, donde el exceso de piel persiste en forma de pterigión cervical. Las pacientes tienden a presentar un bajo peso al nacer (media de 2.900 g). Aunque desde el nacimiento hasta los 3 años la velocidad de crecimiento es normal, existe un retraso de la maduración ósea. Entre los 3 y los 12 años la progresión de la edad ósea es normal, pero entonces disminuye la velocidad de la estatura. Después de los 12 años, la velocidad de crecimiento está reducida, existe deceleración de la progresión de la edad ósea, y aumento relativo del peso. En las mujeres con síndrome de Turner no tratadas, la estatura final media es de 143 cm, es decir, 20 cm menos que la población femenina normal. Por lo que respecta al tratamiento de la estatura baja, 99 mujeres con síndrome de Turner participaron en un estudio multicéntrico hecho en Estados Unidos con hormona del crecimiento y estrógenos a dosis bajas. En el grupo tratado con hormona del crecimiento se demostró una mejora significativa de la estatura (las pacientes que recibieron 0,36 mg/kg por semana, con o sin estrógenos, alcanzaron unas estaturas de $149,9 \pm 6,0$ cm y $150 \pm 6,0$ cm, respectivamente). Los factores que influyeron sobre la respuesta al tratamiento fueron la edad (jóvenes), disminución de la relación edad ósea/edad cronológica, disminución del peso al inicio, y mayor estatura inicial al comienzo del tratamiento. Aun a dosis bajas, el tratamiento con estrógenos no modificó la estatura final.

Los estudios de abortos XO han descubierto un desarrollo casi normal de los ovarios al comienzo de

la vida fetal. Por lo visto, estos ovarios no fabrican folículos primarios y degeneran bastante rápidamente. En la mayoría de las pacientes afectadas, al llegar a la adolescencia raramente existe tejido ovárico funcional. Sin embargo, es importante saber que del 10 al 20% de las pacientes presentará un desarrollo puberal normal y que del 2 al 5% tendrá menstruaciones espontáneas, aunque por regla general ello es transitorio; se conocen varias pacientes 45X que han sido fértiles. Está indicado un tratamiento sustitutivo con estrógenos a partir de los 13 o los 14 años en las pacientes hipogonadotrópicas. El tratamiento antes de los 12 años puede alterar la estatura adulta final. En algún momento entre los 8 años y la adolescencia hay que decir a estas pacientes que, probablemente, sus ovarios no se desarrollarán de modo completo y que han de plantearse la adopción y que, una vez llegadas a la adolescencia, deberán tomar «el mismo tipo de sustancias que el ovario fabrica».

No se conoce la incidencia real de mortalidad precoz por cardiopatía congénita. En las pacientes adultas se ha registrado un aumento del riesgo de disección de la aorta. La dilatación de la raíz aórtica ocurre con una prevalencia estimada del 8 al 42%. Por lo tanto, en las pacientes afectadas con ecocardiograma normal hay que hacer un estudio cada 5 años, y cada año si éstos son anormales. Además, también se ha registrado aumento de la morbilidad secundaria a diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral. Por regla general los tipos de anomalía renal que presentan estas pacientes no suponen ningún problema para su salud. No obstante, con la edad se ha documentado un aumento del riesgo de osteoporosis, enfermedad tiroidea autoinmune y hepatopatía crónica. Antes de que la paciente vaya a la escuela debe plantearse seriamente la posibilidad de someterla a cirugía plástica para reparar el epicanto interno, los pabellones auriculares prominentes y, sobre todo, el pterigión cervical. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que en estas pacientes existe un acusado aumento de la incidencia de formación de queloides.

Aproximadamente, el 6% de pacientes con síndrome de Turner presenta un mosaicismo 45X/46XY. En estos casos estaría indicada una laparotomía exploradora para extirpar un eventual gonadoblastoma (cuyo riesgo es más alto en ellas).

Si la paciente presenta retraso mental, hay que descartar la existencia de una anomalía en otro cromosoma, además del cromosoma sexual. Por ejemplo, en las pacientes con translocación autosómica X es más probable la deficiencia mental. Asimismo, el retraso mental es también más común en las pacientes con un cromosoma X en anillo y pequeño.

ETIOLOGÍA. Mala disyunción cromosómica que ocasiona un patrón 45X. El cromosoma X que

falta más a menudo es el paterno. No se ha observado que el aumento de la edad materna sea un factor importante para este síndrome de aneuploidía. Aunque por regla general es un suceso esporádico, hasta el momento no se dispone de datos adecuados sobre el riesgo de recurrencia. El mosaicismo no implica una supervivencia a término. Sin embargo, la incidencia de mosaicismo del cromosoma sexual es más elevada entre las recién nacidas que en los abortos 45X.

Bibliografía

- Rossle RI: Wachstum und Altern. München, 1922.
 Turner HH: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 23:566, 1938.
 Weiss L: Additional evidence of gradual loss of germ cells in the pathogenesis of streak ovaries in Turner's syndrome. *J Med Genet* 8:540, 1971.
 Kastrup KW: Oestrogen therapy in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 343:43, 1988.

- Rosenfeld RG: Update on growth hormone therapy for Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 356:103, 1989.
 Chang HJ et al: The phenotype of 45X/46XY mosaicism: An analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 46:156, 1990.
 Robinson A et al: Sex chromosome aneuploidy: The Denver prospective study. *Birth Defects* 26(4):59, 1991.
 Hassold T et al: Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45X conceptuses. *Hum Genet* 89:647, 1992.
 Rosenfeld RG et al: Recommendations for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner syndrome. *Endocrinologist* 4:351, 1994.
 Gravholt CH et al: Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 51:147, 1998.
 Guarneri MP et al: Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14(Suppl 2):959, 2001.
 Elsheikh M et al: Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 23:120, 2002.
 Quigley CA et al: Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: Results of a United States multicenter trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2033, 2002.



FIGURA 1. Lactante con síndrome 45X. Obsérvense las orejas protuberantes y la piel laxa de la nuca.



A



B



C

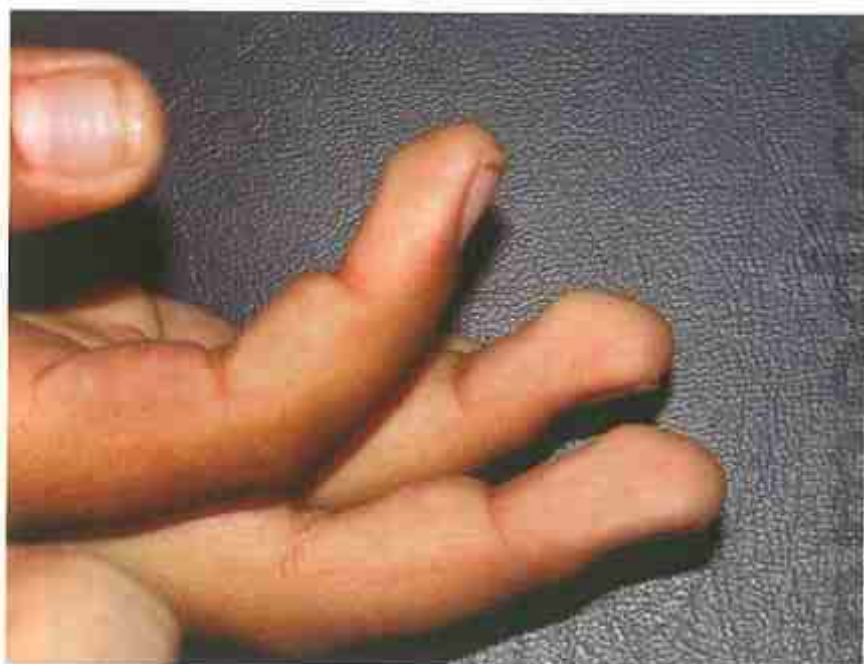
FIGURA 2. Síndrome de Turner. A-C, Obsérvense las orejas protuberantes, la piel laxa de la nuca con línea de implantación del cabello baja y el tórax ancho con pezones muy separados. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C



D

FIGURA 3. Obsérvese la hinchazón sobre el dorso de manos y pies (A), la implantación profunda de las uñas de la mano (B), la elevación de los pulpejos de los dedos (C) y la cortedad del cuarto metatarsiano (D).



FIGURA 4. Feto de 20 semanas con síndrome de Turner. Obsérvese el edema masivo.

B Estatura muy baja, displasia no ósea

SÍNDROME DE BRACHMANN-DE LANGE

(SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE, SÍNDROME DE DE LANGE)

Sinofridia, labio superior fino, comisuras labiales hacia abajo, micromelia

El síndrome fue publicado, originalmente, en 1933, por Cornelia de Lange. En 1916, Brachmann describió un niño con características similares en la autopsia.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento de inicio prenatal (en relación con la estatura y el peso).

Retraso de la maduración ósea 100%

Llanto débil y de tono bajo (gruñido) en la infancia 74%

Funcionalidad. Retraso mental y enlentecimiento de la actividad física. El coeficiente de inteligencia (CI) medio varía desde menos de 30 a 86 (media = 53). Los pacientes con un CI superior tienden a presentar un peso al nacer y un perímetro craneal más altos.

Hipertonía inicial 100%

Llanto débil y de tono bajo (gruñido) en la infancia 74%

Cráneo

Microbraquicefalia 93%

Ojos

Cejas espesas y sinofridia 98%

Pestañas largas y rizadas 99%

Nariz

Depresión del puente nasal 83%

Anteversión de las fosas nasales 85%

Boca

Filtro alargado, labio superior delgado, y comisuras labiales vueltas hacia abajo 94%

Paladar arqueado 86%

Erupción tardía de los dientes, que están ampliamente espaciados 86%

Mandíbula

Micrognatia 84%

Espolones en el ángulo anterior de la mandíbula, sínfisis prominente 66%

Piel

Hirsutismo 78%

Cutis marmorata y «cianosis» (palidez) perioral 56%

Ombigo y pezones hipoplásicos 50%

Manos y brazos

Micromelia 93%

Focomelia y oligodactilia 27%

Clinodactilia de los meñiques 74%

Pliegue simiesco 51%

Implantación proximal de los pulgares 72%

Contractura por flexión de los codos 64%

Pies

Micromelia 93%

Sindactilia de los dedos del pie segundo y tercero 86%

Genitales masculinos

Hipoplasia 57%

Testículos no descendidos 73%

Hipospadias 33%

Radiológicas. Espolón mandibular presente hasta los 3 meses de vida, luxación/hipoplasia de la cabeza del radio, hipoplasia del primer metacarpiano y de la falange media del quinto dedo, esternón corto con fusión precoz y 13 costillas.

Otras anomalías. Anomalías oculares, como miopía, ptosis y nistagmo en el 57% de los casos; línea de implantación del cabello baja (92%); cuello corto (66%); trastornos gastrointestinales, como reflujo gastroesofágico (30%) y diversas formas de obstrucción (duplicación intestinal, malrotación del colon con vólvulo y estenosis pilórica); pérdida de la audición (60%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Convulsiones (23%), microcornea, astigmatismo, atrofia óptica, coloboma del nervio óptico, estrabismo, proptosis, atresia de coanas, orejas de implantación baja, paladar hendido, cardiopatía congénita (con frecuencia, comunicación interventricular), hernia de hiato, hernia diafragmática, braquiesófago, hernia inguinal, labios mayores pequeños, hipoplasia del radio,

ausencia del trirradio interdigital segundo y tercero, trombocitopenia.

HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO.

Estos pacientes presentan un acusado retraso de crecimiento (evidente ya al nacer) y, por regla general, también un importante trastorno del desarrollo. Después de los 6 meses, los pacientes siguen presentando trastornos alimentarios, como regurgitación, vómitos en proyectil y dificultades para masticar y deglutir. Aunque un elevado porcentaje de niños afectados presenta un retraso mental grave, un número significativo muestra un potencial muy superior a lo que sugerían estudios previos. Asimismo, es frecuente la pérdida auditiva asociada al retraso del lenguaje. Su marcha tiende a ser de base amplia. En ocasiones, presentan rasgos autistas con tendencias autolesivas. A veces, los pacientes evitan y rechazan las interacciones sociales y el contacto físico. Aunque el movimiento rápido parece resultarles agradable, raras veces demuestran emociones faciales y tienden a presentar una conducta estereotipada. La mayoría de los pacientes seguidos iniciaron la pubertad después de los 13 años; asimismo, en varias pacientes se observaron menstruaciones normales. En estos pacientes, los principales riesgos de supervivencia están relacionados con los episodios de aspiración en la infancia, la apnea, las complicaciones relacionadas con la obstrucción intestinal y los defectos cardíacos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico dominante; las mutaciones responsables se producen en el *Nipped-B homolog (Drosophila)* (NIPBL), localizado en 5p13. El gen *Drosophila Nip-*

ped-B es un facilitador de la comunicación *enhancer-promoter* y desempeña una función en las señales *Notch* y otras vías de desarrollo de *Drosophila*. La mayor parte de los casos son esporádicos. El bajo riesgo de recurrencia representa muy probablemente la incapacidad de reproducirse de los pacientes más afectados. Lo mismo que en otros trastornos de herencia autosómica dominante, se ha observado una gran variabilidad de expresión.

Bibliografía

- Brachmann W: Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch ulnaredefekt mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbeugen, sowie anderen Abnormitäten (Zwerghaftigkeit, Halsrippen, Behaarung). *Jahrb Kinderheilk* 84:224, 1916.
- de Lange C: Sur un type nouveau de génération (typus Amstelodamensis). *Arch Med Engant* 36:713, 1933.
- Ptacek LJ et al: The Cornelia de Lange syndrome. *J Pediatr* 63:1000, 1963.
- Vischer D: Typus degenerativus Amstelodamensis (Cornelia de Lange syndrome). *Helv Paediatr Acta* 20:415, 1965.
- Johnson HG et al: A behavioral phenotype in the de Lange syndrome. *Pediatr Res* 10:843, 1976.
- Robinson LK, Wolfsberg E, Jones KL: Brachmann-de Lange syndrome: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 22:109, 1985.
- Jackson L et al: de Lange syndrome: A clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet* 47:940, 1993.
- Braddock SR et al: Radiological features in Brachmann-de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 47:1006, 1993.
- Berney TP et al: Behavioral phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Dis Child* 81:333, 1999.
- Krantz ID et al: Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of the *Drosophila Nipped-B* gene. *Nat Genet* 36:631, 2004.
- Gillis LA et al: NIPBL mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 75:610, 2004.



A



B

(Continúa)

FIGURA 1. Síndrome de De Lange. **A-D**, Cuatro pacientes afectados. Obsérvese la sinofridia, el labio superior delgado y vuelto hacia abajo, el filtro alargado, el hirsutismo, las manos y los pies pequeños, y los graves defectos de las extremidades.



C



FIGURA 1. (Cont.)



A



B

FIGURA 2. A y B, Obsérvese la clinodactilia del meñique y la implantación proximal del pulgar.



A



B

FIGURA 3. A y B, Madre ligeramente afectada y sus hijos (con afectación grave).

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

Pulgares y dedos del pie anchos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipoplasia del maxilar superior

Rubinstein y Taybi publicaron esta entidad clínica en 1963. Desde entonces se han publicado más de 550 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento de inicio posnatal; en los adultos, estatura media de 153 cm en los hombres y 147 cm en las mujeres; peso medio de 48 kg en los hombres y 55 kg en las mujeres.

Retraso de la maduración ósea 74%

Funcionalidad. CI de 30-79, con una media de 51; el 52% de los pacientes tiene un CI inferior a 50.

Trastornos del lenguaje 90%

Anomalías del EEG 57%

Convulsiones 23%

Marcha rígida e inestable 85%

Hipotonía 67%

Hiperreflexia 40%

Cráneo

Microcefalia 35%

Gran fontanela anterior 41%

Retraso del cierre de la fontanela 24%

Protuberancia frontal 33%

Facies

Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (50% en pacientes de menos de 5 años) 88%

Hipoplasia del maxilar superior con paladar estrecho 100%

Abertura estrecha de la boca 56%

Nariz prominente o picuda, con o sin tabique nasal extendiéndose por debajo de las alas de la nariz, y columella corta 90%

Desviación del tabique nasal 71%

Cabello frontal hacia arriba 20%

Orejas de implantación baja, deformes o ambas anomalías 84%

Línea anterior de implantación del pelo baja 24%

Línea posterior de implantación del pelo baja 42%

Micrognatia 49%

Oculares

Cejas espesas 76%

Cejas arqueadas altas 73%

Pestañas largas 87%

Estenosis del conducto nasolagrimal 43%

Ptoxis 36%

Epicanto 55%

Estrabismo 69%

Enoftalmía 22%

Manos y pies

Pulgares anchos con angulación radial 87%

Dedos gordos del pie anchos 100%

Otros dedos de la mano anchos 87%

Clinodactilia del meñique 62%

Persistencia de las almohadillas del pulpejo fetales 31%

Pliegue plantar profundo entre el primer y el segundo dedos del pie 33%

Pies planos 72%

Otras anomalías óseas

Escoliosis 42%

Espina bífida oculta 47%

Hipercifosis cervical 37%

Alas ilíacas pequeñas y abiertas 26%

Genitourinarias

Criptorquidia 78% de los hombres

Anomalías renales 52%

Piel

Hirsutismo 75%

Hemangioma capilar 25%

Formación de queloides 22%

Cardíacas. En aproximadamente un tercio de los casos hay defectos cardíacos; los más frecuentes son persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular y comunicación interauricular.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Óseas. Gran foramen occipital, agujeros parietales, micrognatia, anomalías esternales, sindactilia, polidactilia.

Otras. Cataratas, glaucoma, coloboma ocular, ptoxis palpebral, nistagmo, miopía, síndrome de retracción de Duane, exoftalmía, defectos de la conducción cardíaca, camptodactilia, polidactilia, pliegue simiesco, trirradio axial distal, duplicación del dedo gordo del pie, luxación de la rótula, luxación de la cabeza del radio, enfermedad

de Perthes, útero bífido, cistadenoma paratubárico, *pectus excavatum*, pene angulado, hipospadias, escroto en chal, enfermedad de Hirschsprung, ausencia de cuerpo calloso, manchas café con leche, movimientos estereotipados, movimientos especulares, médula ahusada, anillo vascular mediastínico, telarquia prematura.

HISTORIA NATURAL. En la infancia son frecuentes las infecciones respiratorias, el estreñimiento y las dificultades en la alimentación. Está justificada una valoración y un tratamiento intenso del reflujo gastroesofágico. El estreñimiento ocurre en el 40 a 74% de los casos. Éstas son las edades medias de aparición de los avances psicomotores infantiles: gatear, 15 meses; sentarse, 11 meses; caminar, 30 meses; pronunciar la primera palabra, 25 meses, y continencia de esfínteres, 62 meses. Además del tratamiento para el lenguaje, la mayor parte de los niños afectados requieren también fisioterapia; aunque el 67% de los pacientes de 6 o más años de edad son capaces de leer, la mayor parte de los afectados no llegan más allá de un nivel escolar de primaria. Son frecuentes las infecciones óticas recurrentes (con leve pérdida de la audición) y los trastornos dentales, sobre todo los secundarios al apiñamiento de las piezas. La cirugía de manos y/o pies mejora a menudo la prensión, la función de oposición y el bienestar. Se han publicado reacciones inhabituales a la anestesia (disnea y arritmias cardíacas). Además, también aparecen anomalías en las vías aéreas, anomalías óseas y aumento del riesgo de aspiración. La apnea obstructiva durante el sueño contribuye a la hipertensión. Están justificados el tratamiento de

la uña encarnada, así como el tratamiento precoz de la paroniquia.

ETIOLOGÍA. La mayor parte de los casos son esporádicos. El locus de este trastorno se encuentra en 16p13.3, una región que contiene el gen de la proteína de fijación CREB humana (CBP), una proteína nuclear que participa como coactivadora en la expresión genética regulada por el AMP cíclico. El 4-25% de los casos son consecuencia de deleciones submicroscópicas detectables mediante hibridización fluorescente in situ (FISH). Se ha demostrado la existencia de mutaciones puntuales en el gen CBP en el resto de los pacientes.

Bibliografía

- Rubinstein JH, Taybi H: Broad thumbs and toes and facial abnormalities: A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 105:588, 1963.
- Rubinstein JH: The broad thumbs syndrome—progress report 1968. *Birth Defects* 5:25, 1969.
- Simpson NE, Brissenden JE: The Rubinstein-Taybi syndrome: Familial and dermatoglyphic data. *Am J Hum Genet* 25:225, 1973.
- Hannekam RCM et al: Rubinstein-Taybi syndrome in the Netherlands. *Am J Med Genet Suppl* 6:17, 1990.
- Stevens CA et al: Growth in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 6:51, 1990.
- Stevens CA et al: Rubinstein-Taybi syndrome: A natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 6:30, 1990.
- Breuning MJ et al: Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Med Genet* 52:249, 1993.
- Petri F et al: Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 346:348, 1995.
- Allanson JE, Hennekam RCM: Rubinstein-Taybi syndrome: Objective evaluation of craniofacial structure. *Am J Med Genet* 71:414, 1997.
- Wiley S et al: Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet* 119:101, 2003.



FIGURA 1. Lactante (A y B), niño de 21 meses (C) y niño de 10 años (D y E) con síndrome de Rubinstein-Taybi. Obsérvese el hirsutismo, las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, la hipoplasia del maxilar superior, la nariz prominente con tabique nasal extendiéndose por debajo de las alas de la nariz, y las orejas bajas y rotadas en dirección posterior. (A-E, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones. Children's Hospital, San Diego.)



FIGURA 2. A-C, Pulgares anchos con angulación radial y persistencia de las almohadillas del pulpejo. D y E, Dedos del pie anchos.

SÍNDROME DE RUSSELL-SILVER

(SÍNDROME DE SILVER)

Estatura baja de inicio prenatal, asimetría ósea, meñique pequeño e incurvado

Esta malformación fue descrita por separado por Silver et al y por Russell en 1953 y 1954, respectivamente. Como característica del trastorno, Silver destacó la asimetría ósea. En cambio, este rasgo fue un hallazgo variable en los pacientes descritos por Russell. Los criterios diagnósticos de este trastorno son inconsistentes, y la mayoría refleja su heterogeneidad etiológica.

ANOMALÍAS

Crecimiento y óseas. Estatura baja de inicio prenatal; desarrollo óseo inmaduro en la primera y la segunda infancias, con cierre tardío de la fontanela anterior; asimetría, sobre todo de las extremidades; meñique corto o incurvado.

Facies. Facies pequeña y triangular, con prominencia frontal y un perímetro craneal normal (macrocefalia relativa); comisuras labiales vueltas hacia abajo; en la primera infancia las escleróticas son, a veces, azuladas; micrognatia.

Piel. Manchas café con leche.

Otras. Tendencia a la sudoración excesiva, especialmente en la cabeza y la zona superior del tronco (durante la infancia); predisposición a la hipoglucemia en ayunas desde los 10 meses hasta los 2-3 años de edad.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso del desarrollo; sindactilia de los dedos del pie segundo y tercero; camptodactilia; deformidad de Sprengel; anomalía renal; válvulas uretrales posteriores; hipospadias; hernia inguinal; defectos cardíacos; neoplasias malignas (craneofaringioma, seminoma testicular, carcinoma hepatocelular y tumor de Wilms); anomalías gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, esofagitis y aversión a los alimentos); deficiencia de hormona del crecimiento.

HISTORIA NATURAL. En la primera infancia, los pacientes suelen ser delgados y con bajo peso en relación con la estatura. Al final de la infancia, y especialmente en la adolescencia, tienden a mejorar gradualmente en peso y en aspecto. Por lo tanto, el paciente adulto afectado tiene un aspecto más «normal» que el niño. La estatura final llega a los 152 cm.

En la infancia los pacientes tienden a presentar debilidad, dificultades para la alimentación y lentitud en el progreso motor. Aproximadamente, un tercio de los pacientes muestra dificultad para el aprendizaje. Debido a la facies pequeña, la zona superior de la cara puede *parecer* grande, aun con un perímetro craneal normal. Este aspecto, junto a las fontanelas relativamente grandes que presentan estos niños en la primera infancia, da en ocasiones una falsa impresión de hidrocefalia (que realmente no presentan). Desde los 6 meses a los 3 años (el período de mayor predisposición a la hipoglucemia en ayunas), deben asegurarse las ingestiones frecuentes y una toma adecuada de glucosa. Si la velocidad de crecimiento alcanza un valor meseta, hay que descartar una deficiencia de hormona del crecimiento.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es desconocida. La mayoría de los casos son esporádicos. Un estudio hecho por Saal et al señala la acusada heterogeneidad de este trastorno. Se ha demostrado una disomía uniparental materna (UPD)7 con una frecuencia de, aproximadamente, el 10%. Además, inicialmente las anomalías de los cromosomas 8, 15, 17 y 18 se asemejan, a veces, al síndrome de Russell-Silver.

COMENTARIO. Los niños con síndrome de Russell-Silver y matUPD(7) comprenden un fenotipo leve y distinto de los pacientes no matUPD(7). En ellos son frecuentes la deficiencia de crecimiento pre y posnatal; ausencia de características craneofaciales (o rasgos leves) formadas por triangularidad facial leve o ausente, micrognatia, y comisuras labiales vueltas hacia abajo; retraso del lenguaje; trastornos de la alimentación; sudoración excesiva sin episodios de hipoglucemia, y aumento de la edad paterna.

Bibliografía

- Silver HK et al: Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotrophins. *Pediatrics* 12:368, 1953.
- Russell A: A syndrome of "intra-uterine" dwarfism recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies. *Proc R Soc Med* 47:1040, 1954.
- Silver HK: Asymmetry, short stature, and variations in sexual development: A syndrome of congenital malformations. *Am J Dis Child* 107:495, 1964.

- Garesis FJ, Smith DW, Summitt RL: The Russell-Silver syndrome without asymmetry. *J Pediatr* 79:775, 1971.
- Haslam RHA, Berman W, Heller RM: Renal abnormalities in the Russell-Silver syndrome. *Pediatrics* 51:216, 1973.
- Nishi Y et al: Silver-Russell syndrome and growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 71:1035, 1982.
- Saal HM, Pagon RA, Pepin MG: Reevaluation of Russell-Silver syndrome. *J Pediatr* 107:733, 1985.
- Price SM et al: The spectrum of Silver-Russell syndrome: A clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 36:837, 1999.
- Hannula K et al: Do patients with maternal uniparental disomy for chromosome 7 have a distinct mild Silver-Russell phenotype? *J Med Genet* 38:273, 2001.
- Anderson J et al: Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome: A pilot study. *Am J Med Genet* 113:15, 2002.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Russell-Silver. A y B, Obsérvese la facies pequeña y triangular con prominencia frontal. C, Niño de 3,5 años con su hermana de 2 años (no afectada). (Cortesía del Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.) D y E, Niño de 2 años. Obsérvese la facies pequeña, la delgadez y la «postura laxa».

SÍNDROME SHORT

Publicado por vez primera en 1975 por Gorlin et al y por Sensenbrenner et al, el acrónimo SHORT hace referencia a las principales manifestaciones del síndrome, que son estatura baja (*Short*), *Hiperextensibilidad* de las articulaciones o *Hernia* (inguinal) (o ambas), depresión *Ocular*, anomalía de *Rieger*, y retraso de la dentición (*Teething*). Se han publicado, aproximadamente, 15 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Leve retraso del crecimiento intrauterino, deficiencia de crecimiento posnatal, retraso de la edad ósea.

Funcionalidad. Retraso del lenguaje, con desarrollo mental y motor normales.

Craneofaciales. Facies triangular, orejas prominentes, puente nasal ancho, telecanto (desplazamiento lateral del canto medial), ojos hundidos, hipoplasia de las alas nasales, micrognatia.

Óseas. Articulaciones hiperextensibles; clinodactilia del meñique; signos radiológicos (epífisis grandes, diáfisis gráciles, y epífisis cuneiformes).

Otras. Retraso de la dentición, anomalía de Rieger, hernia inguinal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Pérdida de la audición neurosensorial, glaucoma congénito, hoyuelo en el mentón, microcefalia.

HISTORIA NATURAL. Aunque la mayor parte de los niños afectados presenta retraso del crecimiento intrauterino, el retraso (en peso y estatura) es más grave después del nacimiento. Durante los 2 primeros años de vida son frecuentes los trastornos como vómitos crónicos, diarrea y dificultades para alimentarse; asimismo, durante la infancia son frecuentes las hospitalizaciones y los trastornos del desarrollo. Se ha observado una disminución de la grasa subcutánea de la cara ya a los 3 meses de edad. El inicio del lenguaje se retrasa hasta los 36 meses. En dos pacientes se ha observado diabetes mellitus resistente a la insulina, a los 16 y a los 13 años, respectivamente; el último recibía tratamiento con hormona del crecimiento.

ETIOLOGÍA. Aunque lo más probable es la herencia autosómica dominante, también se han descrito hermanos afectados que eran hijos de padres normales.

Bibliografía

- Gorlin et al: Rieger anomaly and growth retardation (The SHORT syndrome). *Birth Defects Orig Artic Ser* 11(2):464, 1975.
 Sensenbrenner et al: CC—A low birthweight syndrome, Rieger syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 11(2): 423, 1975.
 Toriello HV et al: Report of a case and further delineation of the SHORT syndrome. *Am J Med Genet* 22:311, 1985.
 Lipson et al: The SHORT syndrome: further delineation and natural history. *J Med Genet* 26:473, 1989.
 Schwingshandl et al: SHORT syndrome and insulin resistance. *Am J Med Genet* 407:907, 1993.



A



B

FIGURA 1. Síndrome SHORT. A y B, Hermanos con «facies de forma triangular», ojos hundidos, hipoplasia de las alas nasales y micrognatia. (De: Gorlin RJ et al: *Birth Defects* 1975; 11: 46.)

SÍNDROME 3-M

Deficiencia de crecimiento prenatal y posnatal, cuello corto, huesos largos delgados

Descrito inicialmente por Fuhrmann et al en 1972, este trastorno fue denominado síndrome 3-M debido a las iniciales de los tres primeros autores (Miller et al, 1975). Se han publicado más de 30 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento prenatal, con una talla media al nacer de 40,5 cm, y un peso medio al nacer (a término) de 2.120 g; acusada deficiencia del crecimiento lineal posnatal, con un peso por debajo del tercer percentil respecto a la edad cronológica, pero alto en relación con la edad; ligero aumento de la relación segmento superior-segmento inferior; retraso de la edad ósea.

Craneofaciales. Dolicocefalia; protuberancia frontal; facies triangular; hipoplasia malar; mentón lleno y afilado; punta de la nariz carnosa; nariz corta con anteversión de las fosas nasales; filtro alargado; labios carnosos.

Óseas. Cuello corto con músculo trapecio prominente y clavículas horizontales (hombros de aspecto cuadrado), tórax corto con *pectus carinatum* o *pectus excavatum*, articulaciones hiperextensibles, hiperlordosis lumbar, meñiques cortos.

Radiológicas. Diáfisis delgadas de los huesos largos, costillas delgadas, cuerpos vertebrales altos con reducción del diámetro anteroposterior, sobre todo en la región lumbar, pelvis pequeña, alas ilíacas pequeñas, cuellos del fémur cortos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental leve; cejas espesas; orejas displásicas y prominentes; arcada dental con forma de «V», con apiñamiento anterior y maloclusión; caries dental; escápulas prominentes; separación de los músculos rectos del abdomen; luxación articular; disminución de la extensión del codo; luxación congénita de cadera; frecuentes fracturas; clinodactilia del meñique; surcos transversos en el tórax anterior; pie plano; talones prominentes; pezón supernumerario; hipospadias; aneurisma intracerebral.

HISTORIA NATURAL. Durante el primer año, son frecuentes los trastornos de la alimentación. Aunque por regla general la función gonadal femenina es normal y la menarquia ocurre en su momento habitual, los hombres presentan, en ocasiones, disfunción gonadal y subfertilidad o infertilidad. En seis pacientes afectados, la estatura final adulta por término medio fue entre cuatro y cinco desviaciones estándar por debajo de la media.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva.

Bibliografía

- Fuhrmann W et al: Familiärer Minderwuchs mit unproportioniert hohen Wirbeln. Humangenetik 16:271-282, 1972.
Miller JD et al: The 3-M syndrome: A heritable low birth weight dwarfism. Birth Defects Orig Artic Ser 11(5):39-47, 1975.
Hennekam RCM et al: Further delineation of the 3-M syndrome with review of the literature. Am J Med Genet 28:195-209, 1987.
van der Wal G et al: 3-M syndrome: Description of six new patients with review of the literature. Clin Dysmorphology 10:241-252, 2001.



FIGURA 1. Síndrome 3-M. Obsérvense las cejas completas, la región malar aplanada, la punta nasal carnosa, la anteversión de las fosas nasales y el filtro alargado. (Cortesía del Dr. Raoul Hennekan, Universidad de Amsterdam.)

SÍNDROME DE ENANISMO MULIBREY (SÍNDROME DE PERHEENTUPA)

*Estatura baja, constricción pericárdica,
puntos amarillos en el fondo de ojo*

Perheentupa et al describieron este trastorno en 1970, y desde entonces se han publicado más de 50 casos. El término «mulibrey» es un acrónimo usado para referirse a los órganos afectados con mayor frecuencia: músculo, hígado (*liver*), cerebro (*brain*) y ojos (*eyes*).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento de inicio prenatal; el peso medio y la estatura media al nacer son de 2,4 kg y 45 cm, respectivamente; la estatura adulta es de 136-161 cm en los hombres, y de 126-151 cm en las mujeres; las manos y los pies parecen relativamente grandes en relación con el cuerpo.

Craneofaciales. Dolicocefalia con silla turca en forma de «J», facies triangular con protuberancia frontal, depresión del puente nasal, lengua relativamente pequeña, apiñamiento dental, senos frontales y/o esfenoidales pequeños o ausentes.

Ojos. Disminución de la pigmentación retiniana con dispersión y acúmulos de pigmento, así como puntos amarillentos en la región periférica media del fondo de ojo, hipoplasia de la coroides.

Otras. Desarrollo de un grueso pericardio adherente, con hepatomegalia y venas cervicales prominentes; displasia fibrosa variable, especialmente en la tibia; hipotonía muscular; voz de timbre alto; hipodoncia del segundo bicúspide; nevus cutáneos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Engrosamiento de la cortical de los huesos largos; estrabismo; retraso mental leve; grandes ventrículos cerebrales; huesos hioides de situación elevada; eosinofilia; ede-

ma de las cuerdas vocales; coloboma del iris; hipoplasia del esmalte dental; hidropesía fetal; tumor de Wilms; tumor ovárico; hipoglucemia; hiperamoniemia; inmunodeficiencia humoral, con trastorno de la respuesta de anticuerpos y de la opsonización; retraso de la pubertad; hipotiroidismo; deficiencia de hormona del crecimiento; hipoadrenocorticismos.

HISTORIA NATURAL. En la mayoría de los casos la inteligencia es normal; inicio de constricción pericárdica en la primera o la segunda infancia; aún no se sabe si la hepatomegalia es secundaria a la constricción pericárdica; los pacientes presentan infecciones pulmonares e insuficiencia cardíaca precoz (esta última debida a constricción pericárdica), fibrosis subendocárdica o infarto de miocardio.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo. El gen, localizado en 17q22-q23, codifica un nuevo miembro de la familia de proteínas con cinc RING-B-box-Coiled-coil (RBCC), que participa en el desarrollo y la oncogénesis.

Bibliografía

- Perheentupa J et al: Mulibrey-nanism: Dwarfism with muscle, liver, brain and eye involvement. *Acta Paediatr Scand* 50(Suppl. 206):74, 1970.
- Voorhees ML, Husson GS, Blackman MS: Growth failure with pericardial constriction. *Am J Dis Child* 130:1146, 1976.
- Tarkkanen A, Raitta C, Perheentupa J: Mulibrey nanism: An autosomal recessive syndrome with ocular involvement. *Acta Ophthalmol* 60:628, 1982.
- Lapunzina P et al: Mulibrey nanism: Three additional patients and a review of 39 cases. *Am J Med Genet* 55:349, 1995.
- Avela A et al: Gene encoding a new RING-B-box-coiled-coil protein is mutated in mulibrey nanism. *Nat Genet* 25:298, 2000.
- Karlberg N et al: Mulibrey nanism: Clinical features and diagnostic criteria. *J Med Genet* 41:92, 2004.

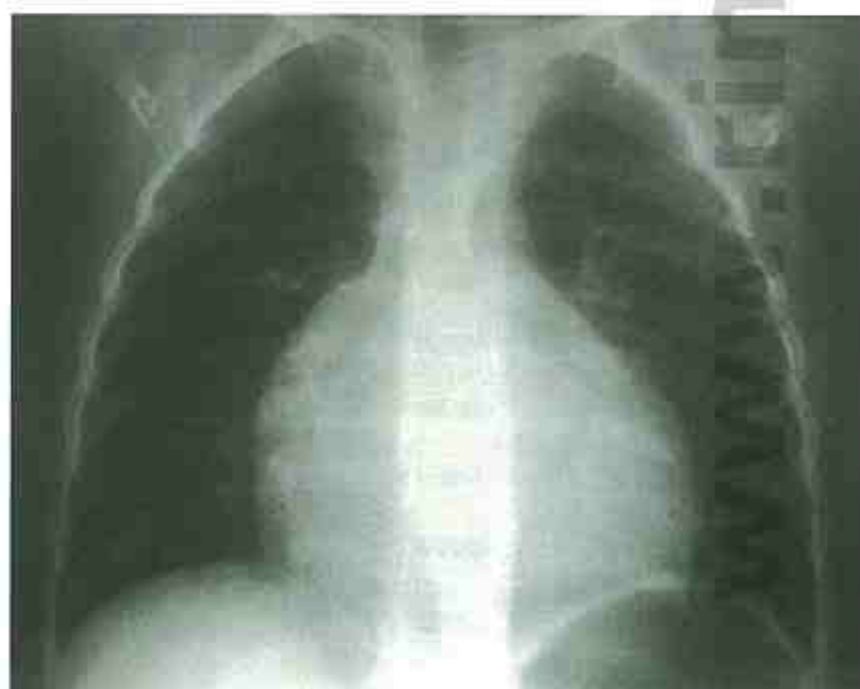
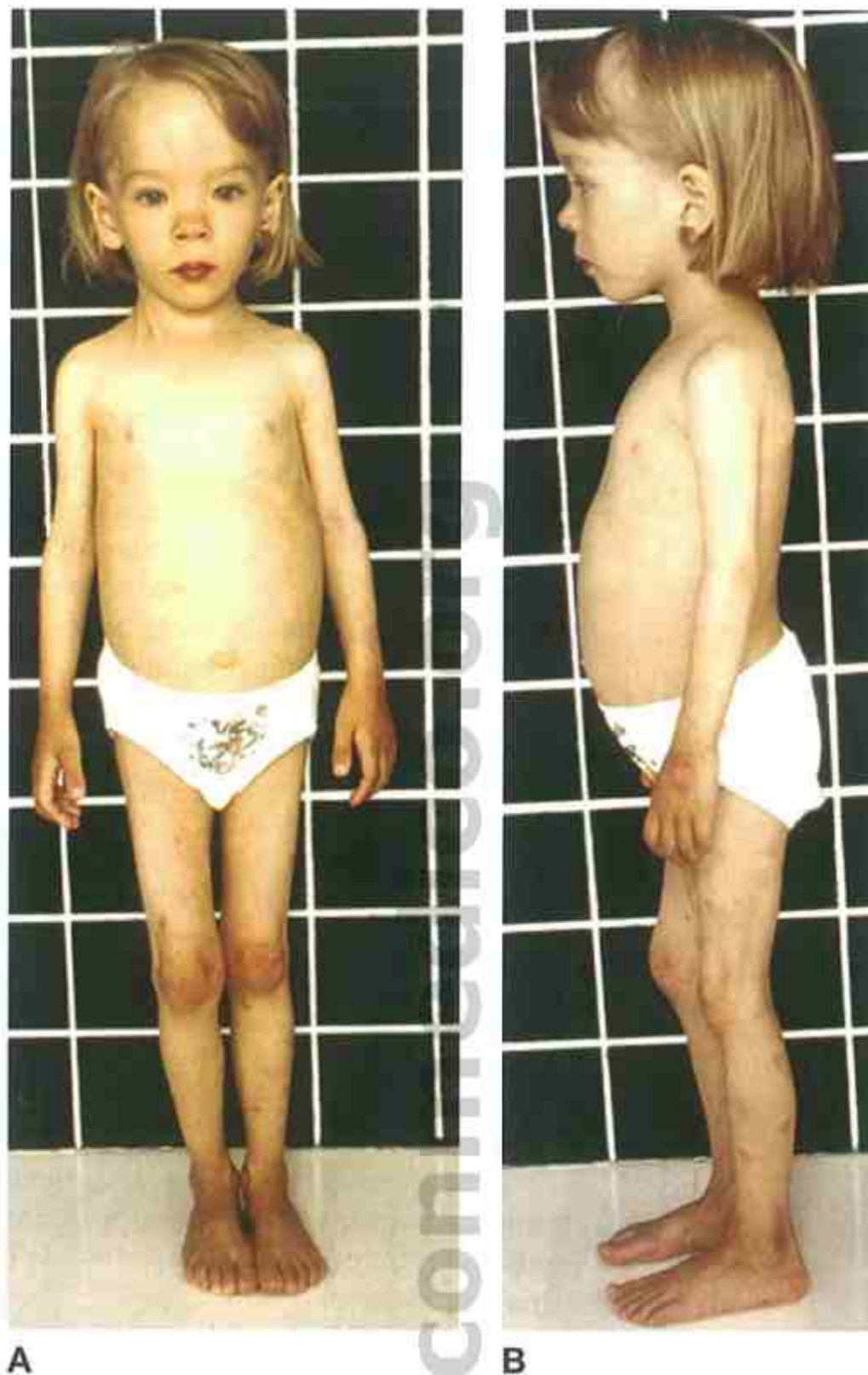


FIGURA 1. A-D, Niña con síndrome de enanismo Mulibrey. Obsérvese la facies triangular con protuberancia frontal, la silueta cardíaca anormal, la hepatomegalia secundaria a constricción pericárdica, y la displasia fibrosa del fémur. (Cortesía del Dr. M. Lipsanen-Nyman, Universidad de Helsinki.)

SÍNDROME DE DUBOWITZ

Facies peculiar, eccema infantil, estatura baja, microcefalia leve

Este trastorno fue publicado inicialmente por Dubowitz en 1965, y, en 1978, Wilroy et al resumieron 21 casos (ocho estudiados por su grupo). Se han descrito ya más de 140 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. En la mayoría de los casos existe deficiencia de crecimiento prenatal, con un peso medio al nacer de 2,3 kg, una talla al nacer de 44 cm, y un perímetro craneal de 30,6 cm; retraso de la maduración ósea; deficiencia de crecimiento posnatal (86%).

Funcionalidad. Retraso mental (72%) que puede ser leve (51%), moderado (14%) o grave (10%), hiperactividad (67%), intervalo de atención breve, obstinación, timidez; llanto ronco y de timbre alto, retraso del lenguaje (67%); hipotonía muscular (40%).

Craneofaciales. Microcefalia, frente inclinada, puente nasal ancho, facies pequeña, cresta supraorbitaria superficial con puente nasal, aproximadamente, al mismo nivel que la frente, punta nasal ancha, fisuras palpebrales cortas con telecanto y aparición de hipertelorismo, ptosis variable y blefarofimosis, epicanto, orejas prominentes o ligeramente displásicas, micrognatia.

Piel y pelo. Trastorno cutáneo eccemático en la cara y las flexuras, escasez de cejas en la parte más externa y también de cuero cabelludo.

Dentición. Retraso de la erupción, caries, dientes ausentes.

Otras. Braquiclinodactilia de los meñiques; sindactilia de los dedos del pie segundo y tercero; criptorquidia; anomalías oculares (estrabismo, microftalmía, hiperopia, megalocórnea, hipoplasia del iris y coloboma); anomalías del fondo de ojo, como venas anormales, degeneración tapetoretiniana, y albinismo ocular.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Inteligencia normal; paladar hendido submucoso; boca grande; insuficiencia velofaríngea; pie plano; metatarso aducto; articulaciones hiperextensibles; hipospadias; seno pilonidal; retraso de la edad ósea; hipoparatiroidismo; hipoplasia de la médula ósea; criptorquidia; hipospadias; hernia inguinal; reflujo vesicoureteral; neoplasias malignas (linfoma, neuroblastoma y leucemia linfática aguda); anemia aplásica mortal; defecto cardíaco; convulsiones; gran fontanela anterior; pulgares anchos; escoliosis.

HISTORIA NATURAL. El eccema se observa en, aproximadamente, la mitad de los pacientes y suele desaparecer en 2-4 años. En cerca de un tercio de los casos existen dificultades para la alimentación. Los pacientes presentan vómitos y estreñimiento crónico. Son frecuentes las infecciones respiratorias y gastrointestinales, lo que suscita la posibilidad de una inmunodeficiencia. Los dientes tienden a presentar caries, y son frecuentes la rinorrea y la otitis media. También existen trastornos de la conducta con falta de desarrollo del lenguaje.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo, con hermanos (varón y mujer) afectados y padres no afectados.

COMENTARIO. La facies puede parecer similar a la observada en el síndrome alcohólico fetal.

Bibliografía

- Dubowitz V: Familial low birth weight dwarfism with an unusual facies and a skin eruption. *J Med Genet* 2:12, 1965.
- Opitz JM et al: The Dubowitz syndrome: Further observations. *Z Kinderheilkd* 116:1, 1973.
- Kuster W, Majewski F: Dubowitz syndrome. *Eur J Pediatr* 144:574, 1986.
- Winter RM: Dubowitz syndrome. *J Med Genet* 23:11, 1986.
- Tsukahara M, Opitz JM: Dubowitz syndrome: Review of 141 cases including 36 previously unreported patients. *Am J Med Genet* 63:277, 1996.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Dubowitz. A-C, Obsérvense las fisuras palpebrales cortas, la ptosis asimétrica, las crestas supraorbitarias superficiales, y una micrognatia leve (Cortesía del Dr. John M. Opitz, Universidad de Utah, Salt Lake City.)

SÍNDROME DE BLOOM

Estatura baja, hipoplasia malar, eritema telangiectásico de la cara

Desde su descripción original por Bloom en 1954, se han publicado más de 130 casos de pacientes afectados por este trastorno.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento de inicio prenatal; la estatura media del hombre adulto es de 151 cm, y la de la mujer adulta es de 144 cm.

Craneofaciales. Microcefalia leve con dolicocefalia; hipoplasia malar, con o sin nariz pequeña.

Piel. El eritema telangiectásico facial afecta a la región media de la cara (en mariposa) y empeora tras la exposición al sol; por regla general aparece durante el primer año de vida; grandes y pequeñas zonas de hiper e hipopigmentación.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental leve; intervalo de atención breve durante la infancia, junto con dificultades para el aprendizaje (incapacidad para la lectura); eritema telangiectásico en el dorso de las manos y en los antebrazos; voz de timbre alto; manchas coloides en la membrana de Bruch del ojo; ausencia de incisivos laterales superiores; orejas prominentes; piel ictiósica, hipertrichosis, quiste pilonidal, fosa sacra; sindactilia, polidactilia, clinodactilia del meñique; extremidad inferior corta, pie zambo; manchas café con leche; deficiencia de inmunoglobulina, con disminución de los niveles séricos y alteración de la respuesta de proliferación linfocítica a los mitógenos; propensión a desarrollar neoplasias malignas; diabetes mellitus no insulín dependiente.

HISTORIA NATURAL. Estos pacientes muestran un ritmo de crecimiento lento. Durante la infancia son frecuentes los problemas de alimentación. La susceptibilidad a la infección disminuye con la edad. Sin embargo, la enfermedad pulmonar crónica ha sido responsable de tres muertes (a los 18, 19 y 24 años). El eritema facial raramente está presente al nacer y, por regla general, aparece durante la infancia, tras la exposición a la luz solar; aunque puede excoriarse, mejora después de la infancia. La diabetes mellitus no

insulín dependiente se observa en, aproximadamente, el 8% de los pacientes, al final de la adolescencia o comienzos de la vida adulta. Aunque los afectados presentan dificultades para el aprendizaje, la mayoría tiene una inteligencia normal.

La principal causa conocida de muerte son las neoplasias malignas, que aparecen en, aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes. Aunque la leucemia es frecuente, el tipo más común de neoplasia son los tumores sólidos (de diversos tipos histológicos y de orígenes también diversos). En los pacientes con neoplasias malignas, la edad media al diagnóstico es de 24,8 años, con un intervalo que va de los 4 a los 44 años. Después de los 30 años son frecuentes las neoplasias malignas gastrointestinales. En los hombres es común la esterilidad por ausencia de espermatogénesis. Asimismo, en las mujeres es también frecuente la subfertilidad.

En los leucocitos y los fibroblastos de todos los pacientes estudiados se ha observado un aumento de la frecuencia de rotura cromosómica y de intercambio con cromátides hermanas; sin embargo, este hallazgo no ha sido tan fiable en los heterocigotos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo; la mayoría de los pacientes son descendientes de judíos ashkenazis. El gen se ha mapeado en el cromosoma 15q26.1, y el producto del gen es homólogo a helicasas RecQ. En la población de judíos ashkenazis, se estima que la frecuencia del portador del gen es como mínimo de 1:100. Probablemente, el exceso de hombres afectados es más aparente que real, puesto que en las mujeres las lesiones cutáneas tienden a ser más leves y, por lo tanto, el trastorno se diagnostica menos.

COMENTARIO. Actualmente no se entiende bien todavía la relación de la rotura cromosómica in vitro con la aparición de neoplasias malignas.

Bibliografía

- Bloom D: Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs. *Am J Dis Child* 88:754, 1954.
- Bloom D: The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth. *J Pediatr* 68:103, 1966.
- Sawitsky A, Bloom D, German J: Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectatic erythema and stunted growth. *Ann Intern Med* 65:487, 1966.

- German J, Bloom D, Passarge E: Bloom's syndrome VII: Progress report for 1978. Clin Genet 15:361, 1979.
- German J, Bloom D, Passarge E: Bloom's syndrome XI: Progress report for 1983. Clin Genet 25:166, 1984.
- German J, Passarge E: Bloom's syndrome XII: Report from the Registry for 1987. Clin Genet 35:57, 1989.
- German J et al: Bloom syndrome: An analysis of consanguineous families assigns the locus mutated to chromosome band 15q26.1. Proc Natl Acad Sci USA 91:6669, 1994.
- Ellis NA: The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ Helicases. Cell 83:655, 1995.



FIGURA 1. Síndrome de Bloom. Obsérvese el eritema telangiectásico facial que afecta la región media de la cara (en mariposa). (De: Passarge E: Color Atlas of Genetics. New York: George Thieme Medical Publishers, 1995, pág. 338; con permiso.)

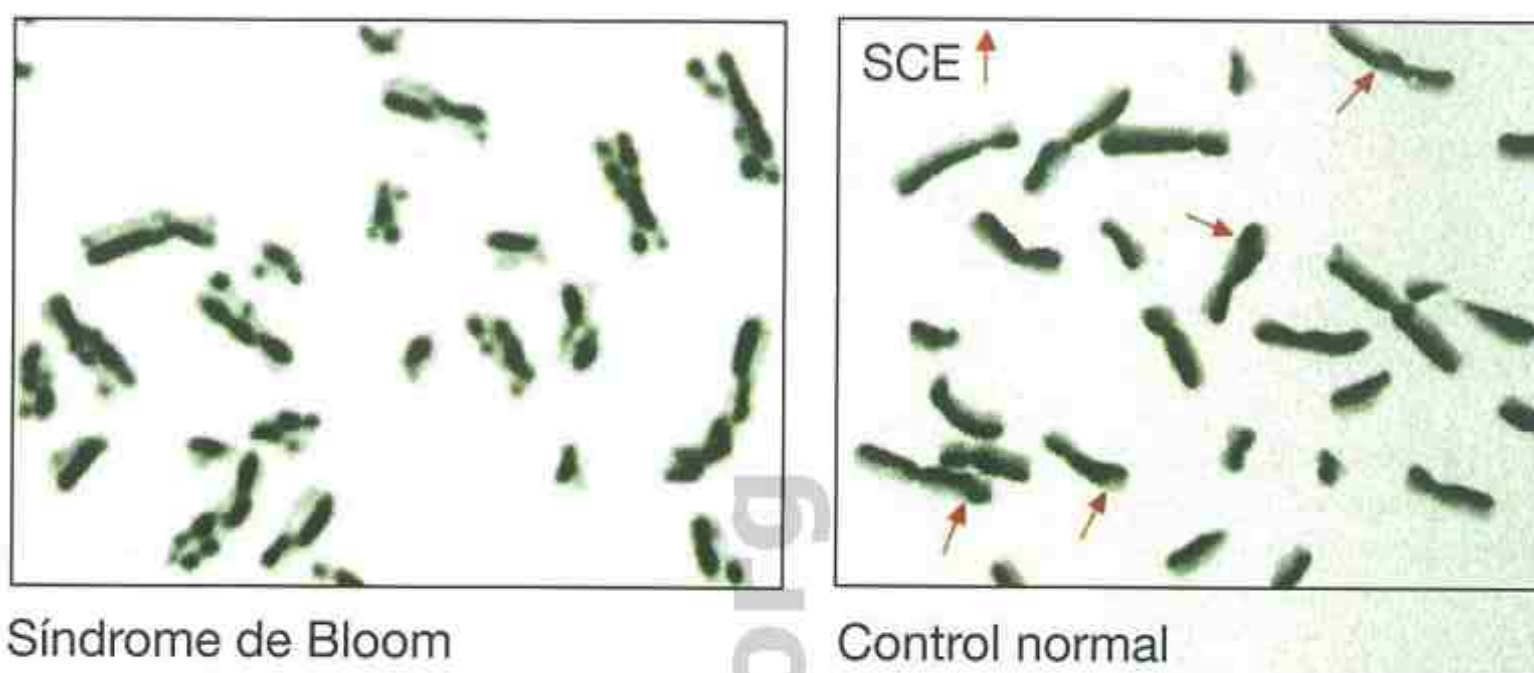


FIGURA 2. Fotografía del aumento de intercambio de cromatina hermana en un niño con síndrome de Bloom (a la izquierda), comparado con un control normal (derecha). (De: Passarge E; Color Atlas of Genetics, New York: George Thieme Medical Publishers, 1995, pág. 338; con permiso.)

SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

Hipoplasia de las alas nasales, hipotiroidismo, sordera

En 1971, Johanson y Blizzard publicaron tres casos de este trastorno (y descubrieron uno en la literatura previa). Hasta ahora se han publicado por lo menos 30 casos. Este síndrome incorpora elementos de la displasia ectodérmica con insuficiencia endocrina y exocrina más retraso mental y del crecimiento.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento de inicio prenatal (60%).

Funcionalidad. Retraso mental, a veces severo (67%); sordera neurosensorial (75%); hipotonía (80%).

Craneofaciales. Microcefalia leve o moderada (50%); defecto de la línea media del cuero cabelludo, típicamente posterior, aunque también puede ser anterior o localizarse sobre el vértex (87%); cabello ralo y variable, vuelto hacia arriba frontalmente (96%); hipoplasia o aplasia de las alas nasales (100%); fístulas cutáneas en el conducto nasolagrimal (66%); hipoplasia de los dientes deciduos, ausencia de dientes permanentes (90%).

Anorrectales. Ano imperforado o de localización anterior (40%), fístula rectoureteral o rectovaginal (18%).

Genitourinarias. Caliectasia a hidronefrosis; defectos en el 25% de los pacientes (vagina tabicada o vagina doble, criptorquidia, micropene, hipospadias, orificio urogenital único).

Endocrinas. Hipotiroidismo de etiología desconocida (30%).

Exocrinas. Insuficiencia pancreática con malabsorción (100%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Estrabismo, pezones pequeños con ausencia de areolas, defectos radiolucientes en el cráneo, EEG anormal, defectos

cardíacos, *situs inversus* torácico y abdominal, diabetes mellitus, clinodactilia del meñique, pliegue palmar transversal, manchas café con leche.

HISTORIA NATURAL. Aunque el retraso mental es frecuente, se han documentado casos claros con inteligencia normal. El hipotiroidismo, poco común en el período neonatal, aparece en, aproximadamente, un tercio de los casos; puede evolucionar y es raro que el nivel de colesterol no esté elevado. Esta característica inhabitual posiblemente está relacionada con una malabsorción acompañante. La velocidad del crecimiento mejora con el tratamiento hormonal sustitutivo (tiroideo y con pancreatina). Sin embargo, el hecho de no alcanzar un crecimiento adecuado implica la existencia de una deficiencia primaria del crecimiento (obvia si se tiene en cuenta el inicio prenatal del hipocrecimiento).

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo.

Bibliografía

- Grand RJ et al: Unusual case of XXY Klinefelter's syndrome with pancreatic insufficiency, hypothyroidism, deafness, chronic lung disease, dwarfism and microcephaly. *Am J Med* 41:478, 1966.
- Johanson A, Blizzard R: A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J Pediatr* 79:982, 1971.
- Daentl DL et al: The Johanson-Blizzard syndrome: Case report and autopsy findings. *Am J Med Genet* 3:129, 1979.
- Moeschler JB, Lubinsky MS: Brief clinical report: Johanson-Blizzard syndrome with normal intelligence. *Am J Med Genet* 22:69, 1985.
- Hurst JA, Baraitser M: Johanson-Blizzard syndrome. *J Med Genet* 26:45, 1989.
- Gershoni-Baruch R et al: Johanson-Blizzard syndrome: Clinical spectrum and further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet* 35:546, 1990.
- Vanlieferinghen P et al: Johanson-Blizzard syndrome: A new case with autopsy findings. *Genet Counsel* 12:245, 2001.



FIGURA 1. Síndrome de Johanson-Blizzard. Tres niños afectados. (De: Johanson A, Blizzard R: J Pediatr 1971; 79: 982; con permiso.)

SÍNDROME DE SECKEL

Estatura muy baja, microcefalia, nariz prominente

Publicado por Mann y Russell en 1959, este trastorno fue estudiado ampliamente por Seckel en 1960. Recientemente, se han publicado unos criterios diagnósticos más precisos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal de una deficiencia del crecimiento acusada; el peso medio al nacer (a término) es de 1.543 g (1.000-2.005 g); la deficiencia de crecimiento posnatal media es de $-7,1 \text{ DE} \pm 2,08$ (un adulto medía 104 cm); retraso de la edad ósea.

Sistema nervioso central. Retraso mental, casi la mitad con un CI inferior a 50.

Craneofaciales. Microcefalia con sinostosis secundaria prematura; en la mitad de los casos, es mayor el retraso del perímetro craneal que el retraso de la estatura (en el resto es consecuente con la estatura según la edad); recesión de la frente; nariz prominente; micrognatia; orejas deformes y de baja implantación, con ausencia de lóbulo; ojos relativamente grandes, con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo.

Extremidades superiores. Clinodactilia del meñique, pliegue simiesco, ausencia de algunas epífisis falángicas, hipoplasia del radio proximal con luxación de la cabeza del radio.

Extremidades inferiores. Luxación de cadera, hipoplasia de la zona proximal del peroné, hueco entre los dedos primero y segundo del pie, incapacidad para extender completamente las rodillas.

Tórax. Solo 11 pares de costillas.

Genitales. Varones: criptorquidia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Asimetría facial, estrabismo, cataratas, convulsiones, agenesia del cuerpo calloso, disgenesia de la corteza cerebral, quiste cerebral dorsal, paquigiria, anodoncia

parcial, hipoplasia del esmalte, cabello ralo, escoliosis, pie zambo, pie plano, hipoplasia de los genitales externos, anemia hipoplásica, rotura cromosómica, paladar hendido, retraso de la pubertad, osteosarcoma, comunicación interventricular.

HISTORIA NATURAL. La cronología del embarazo puede prolongarse. Aunque existe un retraso mental moderado o grave, el progreso motor precoz puede ser casi normal. El cerebro es pequeño, con un patrón de las circunvoluciones primitivo y parecido al del chimpancé. Aunque tienden a ser amistosos y agradables, estos pacientes a menudo son hiperactivos y se distraen fácilmente. El mal desarrollo articular se evidencia por luxaciones de la cadera, el codo o ambos, así como por la posterior aparición de escoliosis, cifosis o ambas. Se ha publicado la supervivencia hasta los 75 años de edad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico dominante. Se han mapeado dos locus distintos, uno en 3q22.1-q24 y el otro en 18p11.31-q11.2, lo que indica su heterogeneidad.

Bibliografía

- Mann TP, Russell A: Study of microcephalic midget of extreme type. *Proc R Soc Med* 52:1024, 1959.
- Seckel HPG: Bird-Headed Dwarfs. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1960.
- Harper RG, Orti E, Baker RK: Bird-headed dwarfs (Seckel's syndrome): A familial pattern of developmental, dental, skeletal, genital, and central nervous system anomalies. *J Pediatr* 70:799, 1967.
- McKusick VA et al: Seckel's bird-headed dwarfism. *N Engl J Med* 277:279, 1967.
- Majewski F, Goecke T: Studies of microcephalic primordial dwarfism I: Approach to a delineation of the Seckel syndrome. *Am J Med Genet* 12:7, 1982.
- Shanske A et al: Central nervous system anomalies in Seckel syndrome: Report of a new family and review of the literature. *Am J Med Genet* 70:155, 1997.
- Faivre L et al: Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am J Med Genet* 112:379, 2002.



A **B** **C**
 FIGURA 1. Síndrome de Seckel. **A** y **B**, Recién nacida a las 38 semanas de gestación, con un peso al nacer de 1.651 g, una estatura de 41 cm y un perímetro occipitofrontal de 28 cm. **C**, Su hermano. Obsérvese la desproporción del tamaño de la nariz respecto al tamaño de la cara y de la mandíbula, mientras que las proporciones generales del organismo y la adiposidad son casi normales para su edad. (**A-C**, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones. Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE HALLERMANN-STREIFF

(SÍNDROME DE OCULOMANDIBULODISCEFALIA CON HIPOTRICOSIS)

Microftalmía, nariz pequeña en aguijón, hipotricosis

La primera publicación de este trastorno la hizo Audry, quien describió un caso incompleto en 1893. Hallermann, en 1948, y Streiff, en 1950, describieron por separado tres casos y reconocieron este síndrome como una entidad propia. En 1958, Francois reunió todos los casos publicados hasta entonces y destacó las manifestaciones principales del trastorno. En la literatura se han publicado, aproximadamente, 150 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Prematuridad, bajo peso al nacer (o ambos, en un tercio de los casos); estatura baja y proporcionada; en dos tercios, deficiencia del crecimiento posnatal, con estatura final media de 152 cm en las mujeres y de 155-157 cm en los hombres.

Craneofaciales. Braquicefalia con protuberancia frontal y parietal, bóveda craneal adelgazada, y retraso de la osificación de las suturas; hipoplasia malar; micrognatia, con hipoplasia de las ramas mandibulares y desplazamiento anterior de la articulación temporomandibular; la nariz es delgada, pequeña y afilada, con hipoplasia del cartílago (con la edad, se asemeja al pico de un loro); paladar estrecho y alto; dentición: hipoplasia o mala implantación de los dientes, dientes neonatales y anodoncia parcial; atrofia de la piel, sobre todo la que cubre la nariz y las suturas de cuero cabelludo; pelo ralo y delgado con hipotricosis, especialmente en el cuero cabelludo, cejas y pestañas.

Oculares. Microftalmía bilateral (80%); cataratas (94%), totales o incompletas, que pueden reabsorberse espontáneamente; nistagmo; estrabismo.

Radiológicas. Cráneo grande y mal osificado, con osificación disminuida en las zonas de las suturas; huesos wormianos; ángulo gonial recto u obtuso; huesos largos delgados y gráciles, con ensanchamiento en los extremos metafisarios; costillas delgadas; cuerpos vertebrales pequeños; disminución del número de centros de osificación esternal; metacarpianos delgados y gráciles.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Escafocefalia, microcefalia, platibasia, silla turca superficial, ausencia de los cóndilos mandibulares, traqueomalacia, doble barbilla con papada, microstomía, escleróticas azules, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, colobomas de la papila óptica, glaucoma, persistencia de la membrana papilar, diversas alteraciones del pigmento coriorretiniano, anomalías de la oreja, sindactilia, escápulas aladas, lordosis, escoliosis, espina bífida, tórax en embudo, defectos cardíacos, retraso mental (15%), hiperactividad, coreoatetosis, convulsiones tónicoclónicas generalizadas, hipogenitalismo y criptorquidia en los varones, anomalías renales, defectos hepáticos, inmunodeficiencia, anomalías hematopoyéticas.

HISTORIA NATURAL. Asociadas a la configuración craneofacial, las vías aéreas superiores estrechas del paciente pueden ocasionar complicaciones graves, como infección pulmonar precoz grave, trastornos respiratorios, apnea obstructiva del sueño, y complicaciones anestésicas. Durante la primera infancia, los pacientes con este trastorno pueden presentar problemas respiratorios y de alimentación, llegando a necesitar incluso una traqueostomía. Las infecciones respiratorias pueden contribuir a la causa de la muerte. A causa de la obstrucción en las vías aéreas superiores, al efectuar la anestesia pueden haber dificultades con la laringoscopia y la intubación endotraqueal. El principal inconveniente es el defecto ocular, que, por regla general, y pese a la cirugía, culmina en ceguera. Aunque la mayoría de los casos publicados presentaba una inteligencia normal, también se han documentado casos con déficit motor y mental, incluso graves.

ETIOLOGÍA. Todos los casos han sido de aparición esporádica.

Bibliografía

- Audry C: Variété d'alopecie congenitale; alopecie suturale. Ann Dermatol Syph (Ser. 3), 4:899, 1893.
- Hallermann W: Vogelgesicht und cataracta congenita. Klin Monatsbl Augenheilkd 113:315, 1948.
- Streiff EB: Dysmorphie mandibulo-faciale (tête d'oiseau) et alterations oculaires. Ophthalmologica 120:79, 1950.
- Francois J: A new syndrome: Dyscephalis with bird face and dental anomalies, nanism, hypotrichosis, cutaneous atrophy, microphthalmia and congenital cataract. Arch Ophthalmol 60:842, 1958.

- Hoefnagel D, Bernirschke K: Dyscephalia mandibulo-oculo-facialis (Hallermann-Streiff syndrome). *Arch Dis Child* 40:57, 1965.
- Judge C, Chalcanovskis JF: The Hallermann-Streiff syndrome. *J Ment Defic Res* 15:115, 1971.
- Golomb RS, Porter PS: A distinct hair shaft abnormality in the Hallermann-Streiff syndrome. *Cutis* 16:122, 1975.
- Christian CL et al: Radiological findings in Hallermann-Streiff syndrome: Report of five cases and a review of the literature. *Am J Med Genet* 41:508, 1991.
- Cohen MM: Hallermann-Streiff syndrome: A review. *Am J Med Genet* 41:488, 1991.



A



B

(Continúa)

FIGURA 1. Síndrome de Hallermann-Streiff. **A-D**, Dos niños afectados. Obsérvese la braquicefalia con protuberancia frontal y parietal, la hipoplasia malar, la micrognatia, la nariz delgada, la microftalmia y la hipotricosis. (**A** y **B**, De: Cohen M; AmJ Med Genet 1991; 41; 488; con permiso. **C** y **D**, Cortesía del Dr. Michael Cohen, Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia.)



C

D

FIGURA 1. (Cont.)

C Estatura baja moderada, anomalías faciales ± genitales

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

Anteversión de fosas nasales, ptosis palpebral (o ambas); sindactilia de los dedos 2-3 del pie; hipospadias y criptorquidia en los varones

En 1964, Smith et al describieron cuatro pacientes afectados por este trastorno. Opitz estimó su prevalencia en 1 por 20.000 (en la población blanca de Estados Unidos, ocupa el tercer lugar tras la fibrosis quística y la fenilcetonuria). En 1993, Tint et al identificaron una anomalía en la biosíntesis del colesterol en pacientes con este trastorno; dicha anomalía parece explicar gran parte del fenotipo clínico.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Moderadamente pequeño al nacer, con posterior trastorno del crecimiento; estatura final entre 143 y 170 cm.

Desarrollo. Deficiencia mental moderada o grave, con alteración variable del tono muscular; aproximadamente, el 10% de los casos diagnosticados por bioquímica presentan unos CI entre 50 y 70.

Craneofaciales. Microcefalia con región frontal estrecha, orejas inclinadas o de implantación baja, ptosis palpebral, epicanto interno, estrabismo, punta nasal ancha con anteversión de las fosas nasales, engrosamiento alveolar secundario en un maxilar superior ancho, micrognatia.

Extremidades. Pliegue simiesco; alta frecuencia de crestas dérmicas espirales en las yemas de los dedos; sindactilia en «Y» de los dedos del pie 2-3; pulgar corto y de colocación proximal; polidactilia postaxial de las manos y, menos frecuentemente, de los pies.

Genitourinarias. Anomalías genitales (70%), con hipospadias, criptorquidia, micropene, escroto hipoplásico, escroto bífido y microuretra; anomalías del tracto superior (57%), con obstrucción de la unión ureteropélvica, hidronefrosis, displasia quística renal, duplicación renal, agenesia renal, reflujo.

Cardíacas. Defectos en el 50% de los casos, en especial, del cojinete endocárdico, hipoplasia del hemicorazón izquierdo, comunicación interau-

ricular, persistencia del conducto arterioso, defecto septal ventricular membranoso.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. Convulsiones; EEG anormal; desmielinización en los hemisferios cerebrales, nervios craneales y nervios periféricos; aumento de tamaño de los ventrículos; agenesia del cuerpo calloso; hipoplasia cerebelosa; holoprosencefalia (5%).

Ópticas. Cataratas, esclerosis de los cuerpos geniculados laterales, ausencia de seguimiento visual, opsoclonía, nistagmo, esclerocórnea, coloboma del iris, heterocromía del iris, sinequias posteriores, glaucoma, atrofia óptica, microftalmía.

Extremidades. Dedos flexionados, dedos de la mano cortos y asimétricos, agenesia del radio, clinodactilia, camptodactilia, ectrodactilia, dedos gordos del pie cortos, metatarso aducto, astrágalo vertical, luxación de cadera.

Otras. Hipertelorismo ocular, ausencia de puntos lagrimales, paladar hendido, macrostomía, microglosia, lengua bífida, laringe y cuerdas vocales pequeñas, pérdida de la audición neurosensorial, lobulación anormal del pulmón, hipoplasia del timo, aumento de tamaño de las glándulas suprarrenales, hernia inguinal, disfunción hepática, hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos, hoyuelo sacro profundo, atresia rectal, estenosis pilórica, aplasia de la vesícula biliar, colestasis, malrotación intestinal, hernia diafragmática, estenosis anal, enfermedad de Hirschsprung, hoyuelo anterior al ano, pelo inhabitualmente rubio, cuello corto.

HISTORIA NATURAL. Muchos de estos recién nacidos nacen con una presentación de nalgas. No son raros los casos de mortinatos y de muerte neonatal precoz. En la primera infancia son comunes los vómi-

tos y las dificultades para la alimentación. En el 50% de los niños, la actitud defensiva táctil oral y la no progresión a los alimentos con textura hacen preciso el uso de sonda nasogástrica. También es común el reflujo gastroesofágico a causa del estómago pequeño, la dismotilidad intestinal y la alergia a la leche o a la proteína de la soja. De los pacientes que sobreviven, el 20% fallece durante el primer año. En la mayoría de los casos estudiados la muerte pareció relacionarse con la neumonía (uno de ellos presentó una neumonía necrosante hemorrágica con varicela, lo que sugiere un trastorno de la respuesta inmunológica). En la infancia, la conducta irritable y el llanto chillón suponen un problema. Con el tiempo, el tono muscular (hipotónico en la primera infancia) tiende a hacerse hipertónico. Asimismo, en la primera infancia es frecuente una disminución de la cantidad de horas de sueño. El grado de deficiencia mental suele ser moderado o grave. No obstante, los niños afectados son sociables, muestran un lenguaje más receptivo que expresivo, y pueden manejarse bien mecánicamente. También son comunes los rasgos de autismo, la conducta autolesiva y agresiva, y el arqueo hacia atrás forzado.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo. Se ha identificado un grave defecto en la síntesis del colesterol, que causa unos bajos niveles plasmáticos de colesterol y un aumento de las concentraciones del 7-dehidrocolesterol, un precursor que aparece a causa de la deficiencia de 7-dehidrocolesterol-reductasa (DHCR7). El gen DHCR7 está localizado en el cromosoma 11q12-13. El colesterol tiene una importancia vital en el desarrollo normal, gracias a su contribución a la membrana celular y a la membrana mitocondrial externa, así como a su función en el metabolismo de los esteroides, los ácidos biliares y la vitamina D, y también en la mielinización del sistema nervioso. Su deficiencia relativa explica muchas de las variables características de este trastorno. Además, proporciona la posibilidad de tratamiento. Aunque aún no se ha determinado su eficacia, actualmente se están realizando ensayos en la dieta. Las técnicas colorimétricas convencionales para medir el colesterol no detectarán invariablemente las anomalías observadas en este trastorno. Por el momento tan sólo existe un análisis cromatográfico adecuado para medir el 7-dehidrocolesterol.

En el feto enfermo, el diagnóstico prenatal se ha conseguido con éxito a las 16 semanas de la gestación, mediante la comprobación en el líquido amniótico de la disminución de colesterol, el aumento del

7-dehidrocolesterol y la falta de niveles detectables de estriol no conjugado en líquido amniótico.

COMENTARIO. En el período neonatal han fallecido varios recién nacidos con genitales externos femeninos y un cariotipo 46XY con anomalías estructurales múltiples, como polidactilia postaxial, paladar hendido, lengua pequeña, anomalías oculares y defectos cardíacos. Actualmente, está claro que la diferencia entre este fenotipo grave (conocido como Smith-Lemli-Opitz, tipo II) y el tipo I, más leve, puede explicarse por la gravedad de las mutaciones responsables. Los pacientes con enfermedad de tipo II son homocigotos o bien heterocigotos compuestos respecto a mutaciones graves y presentan una actividad DHCR7 muy reducida o nula, mientras que los pacientes con enfermedad de tipo I son siempre heterocigotos compuestos para una mutación grave que causa *truncamiento* de la proteína y para una segunda mutación *con cambio de sentido*, asociada a una actividad enzimática residual.

Bibliografía

- Smith DW, Lemli L, Opitz JM: A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 64:210, 1964.
- Gibson R: A case of the Smith-Lemli-Opitz syndrome of multiple congenital anomalies in association with dysplasia epiphysealis punctata. *Can Med Assoc J* 92:574, 1965.
- Dallaire L, Fraser FC: The syndrome of retardation with urogenital and skeletal anomalies in siblings. *J Pediatr* 69:459, 1966.
- Fierro M: Smith-Lemli-Opitz syndrome: Neuropathological and ophthalmological observations. *Dev Med Child Neurol* 19:57, 1977.
- Lowry RB: Editorial comment: Variability in the Smith-Lemli-Opitz syndrome: Overlap with the Meckel syndrome. *Am J Med Genet* 14:429, 1983.
- Curry CJR et al: Smith-Lemli-Opitz syndrome. Type II: Multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *Am J Med Genet* 26:45, 1987.
- Joseph DB et al: Genitourinary abnormalities associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Urol* 137:179, 1987.
- Irons M et al: Abnormal cholesterol metabolism in the Smith-Lemli-Opitz syndrome: Report of clinical and biochemical findings in four patients and treatment in one patient. *Am J Med Genet* 50:347, 1994.
- Opitz JM: RSH/SLO ("Smith-Lemli-Opitz") syndrome: Historical, genetic and developmental considerations. *Am J Med Genet* 50:344, 1994.
- Opitz JM, de La Cruz F: Cholesterol metabolism in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: Summary of an NICHD Conference. *Am J Med Genet* 50:326, 1994.
- Tint GS et al: Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 330:107, 1994.
- Kelley RI, Hennekam RCM: The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 37:321, 2000.
- Tierney E et al: Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 98:191, 2001.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. A-E, Dos niños afectados. Obsérvense la zona frontal estrecha, la glabella algo prominente, la ptosis, la punta nasal ancha con anteversión de las fosas nasales y la micrognatia.



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Obsérvense la polidactilia, la camptodactilia, la sindactilia de los dedos 2-3 y el hipospadias.

SÍNDROME DE KABUKI

Observado inicialmente en 1981 por Niikawa et al, así como por Kuroki et al, en diez niños japoneses no relacionados entre sí, actualmente este trastorno se ha documentado en más de 300 pacientes, muchos de ellos no japoneses. A causa del parecido facial de los pacientes con el maquillaje de los actores de Kabuki, el teatro nipón tradicional, este trastorno se conoce como síndrome de Kabuki.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento posnatal, por regla general de inicio en el primer año de vida, que se hace más manifiesta con la edad; en los niños de 12 meses o más de edad, la estatura media es -2,3 DE.

Desarrollo. En recién nacidos y niños pequeños, el coeficiente intelectual medio es de 52; en los niños un poco más mayores, el CI medio es de 62; el retraso mental grave es raro; en el 12% de los casos, el CI es igual o superior a 80; hipotonía.

Craneofaciales. Fisuras palpebrales largas, con eversion de la porción lateral del párpado inferior; ptosis; cejas arqueadas, con tercio lateral escaso; esclerótica azul; estrabismo; epicanto; tabique nasal corto; orejas grandes y protuberantes; hoyuelo preauricular; paladar hendido; anomalías dentales; boca abierta con labio superior afilado (aspecto de miopatía).

Óseas. Anomalías en el 88% de los casos, con meñique corto y encorvado a causa de unos metacarpianos cuarto y quinto cortos; falanges medias cortas; braquidactilia; anomalías costales; anomalía vertebral; luxación de cadera; escoliosis, cifosis (o ambas).

Cardíacas. Ocurren defectos en, aproximadamente, el 50% de los pacientes, con malformaciones asociadas a alteraciones hemodinámicas como coartación de aorta, válvula aórtica bicúspide, prolapso de la válvula mitral, defecto septal ventricular membranoso, estenosis pulmonar, estenosis aórtica y estenosis mitral, así como tetralogía de Fallot, ventrículo único con aurícula común, ventrículo derecho con doble salida, y transposición de los grandes vasos.

Otras. Hiperlaxitud articular (74%); persistencia de la almohadilla digital fetal (96%); exceso de bueles cubitales digitales; anomalías renales, ano-

malías del tracto urinario o ambas (28%); pérdida de la audición (32%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia; polimicrogria; quiste subaracnoideo; hidrocefalia secundaria a estenosis del acueducto; encanecimiento prematuro del pelo; vitíligo; labio leporino; hoyuelos en el labio inferior; displasias de Mondini y anomalías osiculares; microtia; tabique nasal corto; raíz nasal ancha; pestañas largas; hoyuelo preauricular; sindactilia cutánea; hipoplasia ungueal; criptorquidia; micropene; imperforación anal; hernia umbilical y hernia inguinal; malrotación del colon; telarquia prematura; pubertad precoz; obesidad; convulsiones; *pectus excavatum*; eventración diafragmática, hernia diafragmática o ambas; atresia biliar; estenosis del árbol bronquial; deficiencia de hormona del crecimiento.

HISTORIA NATURAL. Aunque muchas manifestaciones faciales se encuentran ya en los recién nacidos, las más características se acentúan con la edad. Son frecuentes la susceptibilidad a las infecciones, sobre todo, otitis media, infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía. La obesidad es frecuente en la adolescencia. También son comunes los retrasos en la adquisición del habla y del lenguaje.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es desconocida. La mayor parte de los casos son esporádicos. A partir de la aparición de unos pocos casos de transmisión padres-hijos, se ha sugerido una herencia autosómica dominante con expresión muy variable. Una hipótesis alternativa es que puede ser un síndrome de microdeleción.

Bibliografía

- Kuroki Y et al: A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associates with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 99:570, 1981.
- Niikawa N et al: Kabuki make-up syndrome: A syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 99:565, 1981.
- Niikawa N et al: Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 62 patients. *Am J Med Genet* 31:565, 1988.
- Philip N et al: Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 16 non-Japanese cases. *Clin Dysmorph* 1:63, 1992.
- Burke LW, Jones MC: Kabuki syndrome: Underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. *Cleft Palate Craniofac J* 32:77, 1995.
- Wessels MJ et al: Kabuki syndrome: A review study of three hundred patients. *Clin Dysmorph* 11:95, 2002.
- Matsumoto N, Niikawa N: Kabuki make-up syndrome: A review. *Am J Med Genet* 117C:57, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Kabuki. A y B, Niño de 18 meses. Obsérvense las largas fisuras palpebrales, la eversion de la porción lateral del párpado inferior, y las prominentes almohadillas en la yema de los dedos. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones. Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Niño de 3 años y niña de 4 años de edad. Obsérvense las largas fisuras palpebrales, la protrusión de las orejas y las prominentes almohadillas en la yema de los dedos.

SÍNDROME DE WILLIAMS

Labios prominentes, voz ronca, anomalía cardiovascular

En 1961, Williams et al describieron este trastorno en cuatro niños no relacionados entre sí con deficiencia mental, facies poco común y estenosis aórtica supra- valvular. Con posterioridad, se han descrito más de 100 casos. Un hallazgo infrecuente es la hipercalcemia; son variables las anomalías cardiovasculares, como la estenosis aórtica supra- valvular; finalmente, son más afines al diagnóstico anomalías como la facies característica y las alteraciones del crecimiento y del desarrollo neuropsicológico.

ANOMALÍAS. Los afectados presentan diversas de las siguientes manifestaciones:

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento prenatal leve, aproximadamente, un 75% de la velocidad de crecimiento normal posnatal, microcefalia leve.

Desarrollo. CI medio de, aproximadamente, 56, con un intervalo comprendido entre 41 y 80; personalidad amistosa y locuaz; ansiedad; voz ronca; hipersensibilidad al sonido; disfunción neurológica leve; espasticidad leve, caracterizada por tendones de Aquiles tensos, reflejos osteo- tendinosos profundos hiperactivos y trastornos de la coordinación; hipotonía; función perceptual y motora más reducida (de -3,0 a -3,9 DE) que la función verbal y de memoria (-2,0 DE); el nivel de lenguaje general es mucho mayor que la capacidad cognitiva general.

Facies. Ensanchamiento en la zona interna de la ceja; fisuras palpebrales cortas; depresión del puente nasal; epicanto; plenitud periorbitaria de los tejidos subcutáneos; ojos azules; patrón estrellado del iris; anteversión de las fosas nasales; filtro alargado; labios prominentes y boca abierta.

Extremidades. Uñas hipoplásicas, *hallux valgus*.

Cardiovasculares. Estenosis aórtica supra- valvular, estenosis de la arteria pulmonar (zona periférica), estenosis valvular pulmonar, comunicación interauricular, comunicación interventricular, estenosis de la arteria renal con hipertensión, hipoplasia de la aorta, y otras anomalías arteriales.

Dentición. Anodoncia parcial, microdoncia, hipoplasia del esmalte, maloclusión.

Musculoesqueléticas. Hiper movilidad articular, contracturas, lordosis, escoliosis, cifosis, pliegue sacro adicional.

Urinarias. Anomalías renales, como nefrocalcinosis, asimetría del tamaño renal, riñón solitario pe-

queño o riñón pélvico, divertículos vesicales, estenosis uretral, reflujo vesicoureteral.

Otras. Piel laxa y flexible; encanecimiento prematuro del pelo.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipotelorismo ocular, ambliopía, estrabismo, trastornos de la refracción, tortuosidad de los vasos retinianos, pérdida de la audición neurosensorial (de alta frecuencia), parálisis de las cuerdas vocales, hipoplasia malar, clinodactilia del meñique, sinostosis radiocubital, pene pequeño, *pectus excavatum*, hernia inguinal o hernia umbilical, divertículos del colon, prolapso rectal, malformación de Chiari tipo I, cistadenoma mucinoso del ovario, hipertensión portal, enfermedad celíaca, hipercalcemia, hipotiroidismo, diabetes mellitus, obesidad, inicio precoz de la pubertad.

HISTORIA NATURAL. En la primera infancia, estos niños tienden a ser irritables, con problemas de alimentación, vómitos frecuentes, estreñimiento y, a menudo, cólicos. Más tarde, tienden a ser sociables y locuaces, con facilidad para hacer amistad con extraños y un gran interés por los demás. Sin embargo, casi dos tercios de los niños de más de 3 años muestran un carácter más difícil que los controles (aumento de la actividad, menor adaptabilidad, mayor agitación, malhumor, menor persistencia, mayor facilidad para distraerse y disminución del umbral de vigilia).

En los adultos, lo normal es que aparezcan problemas médicos que vayan empeorando con el tiempo. Por ejemplo, hipertensión; limitaciones articulares progresivas; infecciones recurrentes del tracto urinario, y trastornos gastrointestinales, como obesidad, estreñimiento crónico, diverticulosis, colelitiasis e hipercalcemia. La inmensa mayoría de los afectados viven con sus padres, en grupos o en centros supervisados.

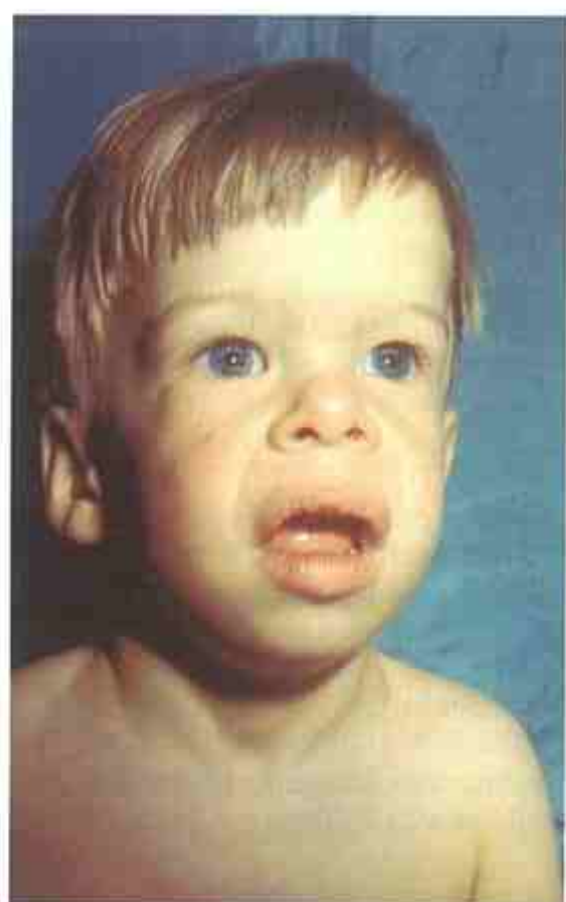
En varios niños se ha documentado muerte súbita. Algunas muertes se asociaron con la administración de anestesia. El comité de genética de la American Academy of Pediatrics ha elaborado unos protocolos de supervisión de salud para los niños con síndrome de Williams.

ETIOLOGÍA. Aunque la mayoría de los pacientes afectados por este trastorno constituyen casos esporádicos en el seno de familias normales, se ha docu-

mentado un patrón de transmisión padres-hijos. Los estudios con hibridización fluorescente in situ (FISH) y el análisis cuantitativo Southern indican que los casos de síndrome de Williams (tanto los hereditarios como los esporádicos) están causados por una delección en 7q11.23, una región que incluye, aproximadamente, 17 genes. El carácter hemicigoto respecto al gen de la elastina es responsable de la estenosis aórtica supra- valvular, así como de otras estenosis vasculares; además, el carácter hemicigoto respecto a la LIM-kinasa 1 constituye un factor contribuyente respecto al trastorno de la capacidad de construcción visuoespacial. Asimismo, muchas de las otras manifestaciones deben ser el resultado del carácter hemicigoto respecto de otros genes presentes en la región con la delección.

Bibliografía

- Joseph MC, Parrott D: Severe infantile hypercalcemia with special reference to the facies. *Arch Dis Child* 33:385, 1958.
- Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB: Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24:1311, 1961.
- Jones KL, Smith DW: The Williams elfin facies syndrome: A new perspective. *J Pediatr* 86:718, 1975.
- Jensen OA, Marborg M, Dupont A: Ocular pathology in the elfin face syndrome. *Ophthalmologica* 172:434, 1976.
- Bennett FC, LaVeck B, Sells CJ: The Williams elfin facies syndrome: The psychological profile as an aid in syndrome identification. *Pediatrics* 61:303, 1978.
- Morris CA et al: The natural history of the Williams syndrome: Physical characteristics. *J Pediatr* 113:318, 1988.
- Ewart AK et al: Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 5:11, 1993.
- Pober BR et al: Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 46:271, 1993.
- Bird LM et al: Sudden death in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams syndrome. *J Pediatr* 129:926, 1996.
- Frangiskakis JM et al: LIM-kinase 1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* 86:59, 1996.
- Donnai D, Karmiloff-Smith A: Williams syndrome: From genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 97:164, 2000.
- Committee on Genetics—American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 107:1192, 2001.
- Eronen M et al: Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 39:554, 2002.



A



B



C

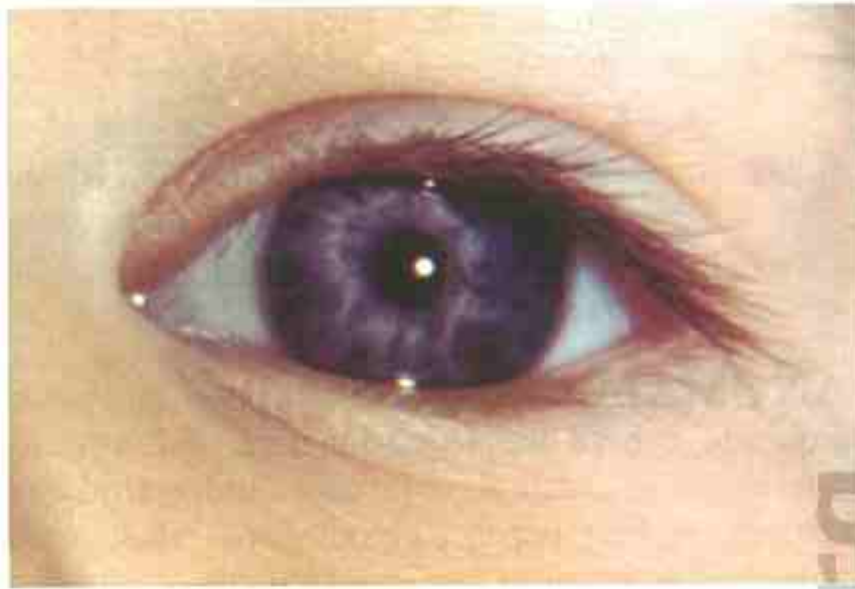


D



E

FIGURA 1. Síndrome de Williams. A-E, Cinco niños afectados. Obsérvense la depresión del puente nasal, el epicanto, la plenitud periorbitaria, la anteversión de las fosas nasales, el filtro alargado y los labios prominentes con boca grande. (A-C, De Jones KL, Smith DW: J Pediatr 1975; 86: 718; con permiso.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Obsérvense el típico patrón estrellado del iris en **A**, así como el patrón menos típico, aunque también característico en **B**; el ensanchamiento en la zona interna de la ceja, las fisuras palpebrales cortas, el epicanto y el estrabismo en **C**, y las uñas hipoplásicas en **D**. (De Jones KL, Smith DW: J Pediatr 1975; 86: 718; con permiso.)

SÍNDROME DE NOONAN

Pterigión cervical, pectus excavatum, criptorquidia, estenosis pulmonar

En 1883, Kobilinsky publicó el caso de un hombre de 20 años de edad con pterigión cervical, plegado incompleto de las orejas e implantación baja de la línea posterior del pelo, aunque sin mencionar otros hallazgos físicos. La primera descripción completa parece ser la de Weissenberg, en 1928. En 1963, Noonan y Ehmke delimitaron el fenotipo clínico y mostraron su asociación con la estenosis pulmonar valvular.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja de inicio posnatal en el 50% de los casos.

Desarrollo. CI medio de escala amplia, de 48 a 130, con una media de 86; CI verbal superior al manipulativo.

Facies. Epicanto; ptosis de los párpados; hipertelorismo; puente nasal bajo; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo; miopía; queratocono; estrabismo; nistagmo; orejas de implantación baja o anormal; maloclusión dental anterior; aumento de la anchura de la boca; labio superior prominente y protuberante; retrognatía moderada.

Cuello. Línea de implantación posterior del pelo baja, cuello corto o pterigión cervical.

Tórax. Tórax en coraza y *pectus excavatum* o *pectus carinatum* (o ambos).

Otras anomalías óseas. Cúbito valgo, escoliosis con lordosis torácica, anomalías de la columna vertebral¹.

Corazón. Estenosis pulmonar causada por engrosamiento o displasia valvular, miocardiopatía hipertrófica, comunicación interauricular, tetralogía de Fallot, coartación aórtica, anomalías de la válvula mitral, canal auriculoventricular.

Genitales. Pene pequeño, criptorquidia.

Diátesis hemorrágica. En, aproximadamente, un tercio de los casos se observan diversos defectos en los sistemas plaquetario y de la coagulación, como anomalías en la vía intrínseca (deficiencias del factor parcial XI:C, XII:C y VIII:C), enfermedad de Von Willebrand, y trombocitopenia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Paladar arqueado, cabeza grande o asimétrica, malformación arteriovenosa cerebral, colobomas iridoretinianos, sordera nerviosa, pezones hipoplásicos, cifosis, escápulas aladas, costillas cervicales, edema del dorso de las manos y los pies, displasia de vasos linfáticos, quilotórax, hídrops no inmunológico, hepatoesplenomegalia, pliegues simiescos, consistencia lanosa del pelo (rizado), nevus cutáneos, queloides, piel hiperelástica, hipogonadismo, hipertermia maligna, leucemia mielomonocítica juvenil.

HISTORIA NATURAL. La mala alimentación y los síntomas de disfunción gastrointestinal (vómitos, estreñimiento, dolor y distensión abdominal) causan con frecuencia trastornos del desarrollo y requieren alimentar al paciente mediante sonda nasogástrica. El grado de retraso mental raras veces es grave. Se ha sugerido que los niños con problemas de alimentación más importantes en la primera infancia, así como los que presentan un fenotipo más grave, padecen más problemas cognitivos en la segunda infancia. Dos tercios de los pacientes con estenosis pulmonar no requieren intervención quirúrgica. Un 20% de los pacientes con miocardiopatía fallece durante los primeros 2 años de vida. Se ha observado inicio de leucemia mielomonocítica en los primeros 2 meses de vida. Aunque algunos varones presentan trastornos de fertilidad, el principal factor contribuyente es la criptorquidia bilateral. En las mujeres y en los varones con testículos descendidos normales, la fertilidad es también normal.

Allanson et al describieron alteraciones en el fenotipo clínico desde el nacimiento hasta la vida adulta. En los adolescentes y adultos jóvenes, la cara se hace más triangular y los rasgos faciales son más nítidos. Sin embargo, existe una tendencia a la normalización.

ETIOLOGÍA. En las familias, por regla general, este trastorno muestra una aparición esporádica. Se ha demostrado una herencia autosómica dominante. Algunos casos de este trastorno responden a mutaciones de PTPN11, un gen que codifica la proteína no receptora tirosina-fosfatasa SHP-2, localizada en el cromosoma 12q24.1. Sin embargo, también se han descrito casos de ausencia de *ligamiento*, lo que indica heterogeneidad genética. Debido a la variabilidad de la expresión, antes

¹Curvatura anormal de vértebras anormales (p. ej., espina bífida oculta, hemivértebras).

de dar consejos sobre el riesgo de recurrencia debe efectuarse una evaluación meticulosa de ambos padres.

COMENTARIO. El diagnóstico diferencial de los pacientes con síndrome de Noonan es muy amplio. En particular, presentan unos fenotipos similares los pacientes con síndrome de Costello y síndrome cardiofaciocutáneo, aunque ninguno de ellos se asocia a mutaciones de PTPN11.

Bibliografía

- Kobilinsky O: Ueber eine flughautähnliche Ausbreitung am Halse. Arch Anthropol 14:343, 1883.
- Weissenberg S: Eine eigentümliche Hautflatengildung am Halse. Anthropol Anz 5:141, 1928.
- Noonan JA, Ehmke DA: Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr 63:469, 1963.
- Allanson JE et al: Noonan syndrome: The changing phenotype. Am J Med Genet 21:507, 1985.
- Mendez HMM, Opitz JM: Noonan syndrome: A review. Am J Med Genet 21:493, 1985.
- Witt DR et al: Bleeding diathesis in Noonan syndrome. A common association. Am J Med Genet 31:305, 1988.
- Sharland M et al: Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. Lancet 339:19, 1992.
- Lee C-K et al: Spinal deformities in Noonan syndrome. J Bone Joint Surg 83-A:1495, 2001.
- Marino B et al: Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. J Pediatr 135:703, 1999.
- Noonan JA: Noonan syndrome revisited. J Pediatr 135:667, 1999.
- van der Burgt I et al: Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. J Pediatr 135:707, 1999.
- Tartaglia M et al: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 70:1555, 2002.



A



B



C



D



E



F



G



H



I

FIGURA 1. Síndrome de Noonan. A-I, Paciente desde 1 mes hasta los 17 años de edad. Se observa la variación del fenotipo. (Cortesía de la Dra. Jacqueline Noonan, Universidad de Kentucky, Lexington.)



A



B



C

FIGURA 2. A y B, Niño afectado. Obsérvense las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, los orejas de implantación baja, la baja línea de implantación posterior del pelo, la elevación del hombro izquierdo, secundaria a escoliosis, y los pezones ampliamente espaciados. C, Madre e hija afectadas.

SÍNDROME DE COSTELLO

Este trastorno fue descrito inicialmente por Costello, en 1977. Con posterioridad, se han descrito más de 100 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio posnatal de deficiencia del crecimiento, retraso de la edad ósea.

Desarrollo. Deficiencia mental con CI entre 47 y 68; alteración de la capacidad de succión; hipotonía; convulsiones; personalidad afectuosa y sociable.

Craneofaciales. Macrocefalia; facies tosca; orejas de implantación baja con lóbulos gruesos; epicanto; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo; estrabismo; boca grande; labios gruesos; macroglosia; hiperplasia gingival; depresión del puente nasal; nariz corta y bulbosa; mejillas llenas.

Piel/pelo/uñas/dientes. Uñas delgadas y de implantación profunda; cutis laxa (sobre todo en manos y pies); pigmentación oscura de la piel; cejas gruesas; pelo ralo y rizado; anomalías dentales; pliegues palmares y plantares profundos; hiperqueratosis de palmas y plantas.

Musculoesqueléticas. Cuello corto; tendón de Aquiles tenso; dedos de la mano hiperextensibles; defectos de posición del pie; aumento del diámetro anteroposterior del tórax; alteración del rango de movilidad del codo; falanges distales anchas.

Cardíacas. Defectos en el 52% de los casos, especialmente estenosis pulmonar, comunicación interventricular, comunicación interauricular; engrosamiento del tabique interventricular y miocardiopatía hipertrófica con arritmia cardíaca.

Otras. Papilomas en las regiones perioral, nasal y anal, con edad de inicio variable (de los 2 a los 15 años); voz ronca; miocardiopatía hipertrófica; hernia inguinal; atrofia cerebral.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipertrichosis, acantosis *nigricans*, nevus palmares, hiperhidrosis, hemangioma múltiple, pezones hiperplásicos, pezones supernumerarios, fibroadenosis mamaria, epiteloma, ganglioneuroblastoma, carcinoma vesical, neurinoma del acústico, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma embrionario (abdomen, pelvis o región urogenital, entre los 6 meses y los 6 años de edad), quiste dermoide craneal.

HISTORIA NATURAL. Polihidramnios; los trastornos de la deglución causan alteraciones del crecimiento, lo que a menudo exige alimentación por sonda durante el período neonatal. Hacia la mitad de la infancia, el peso aumenta de modo desproporcionado respecto a la estatura; es en esta fase cuando los rasgos faciales son más toscos. La miocardiopatía puede asociarse a arritmia y muerte súbita. Los papilomas pueden malignizarse.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico dominante. El hecho de que la mayor parte de los casos haya ocurrido de modo esporádico y de que la edad media paterna sea avanzada sugieren que la causa más probable de este trastorno sea una mutación genética reciente. La aparición del trastorno en hermanos (en dos familias) es probable que se deba a un mosaicismo germinal.

Bibliografía

- Costello JM: A new syndrome: Mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Pediatr J* 13:114, 1977.
- Martin RA, Jones KL: Delineation of the Costello syndrome. *Am J Med Genet* 41:345, 1991.
- Johnson JP et al: Costello syndrome: Phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr* 133:441, 1998.
- Lin AE et al: Further delineation of cardiac anomalies in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 111:115, 2002.
- Hennekam RCM et al: Costello syndrome: An overview. *Am J Med Genet* 117C:42, 2003.
- Kawame H et al: Further delineation of the behavioral and neurological features in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 118:8, 2003.



A

B

FIGURA 1. Síndrome de Costello. **A** y **B**, Recién nacido. Obsérvense la facies tosca, el epicanto, la depresión del puente nasal y los pliegues profundos en la palma.

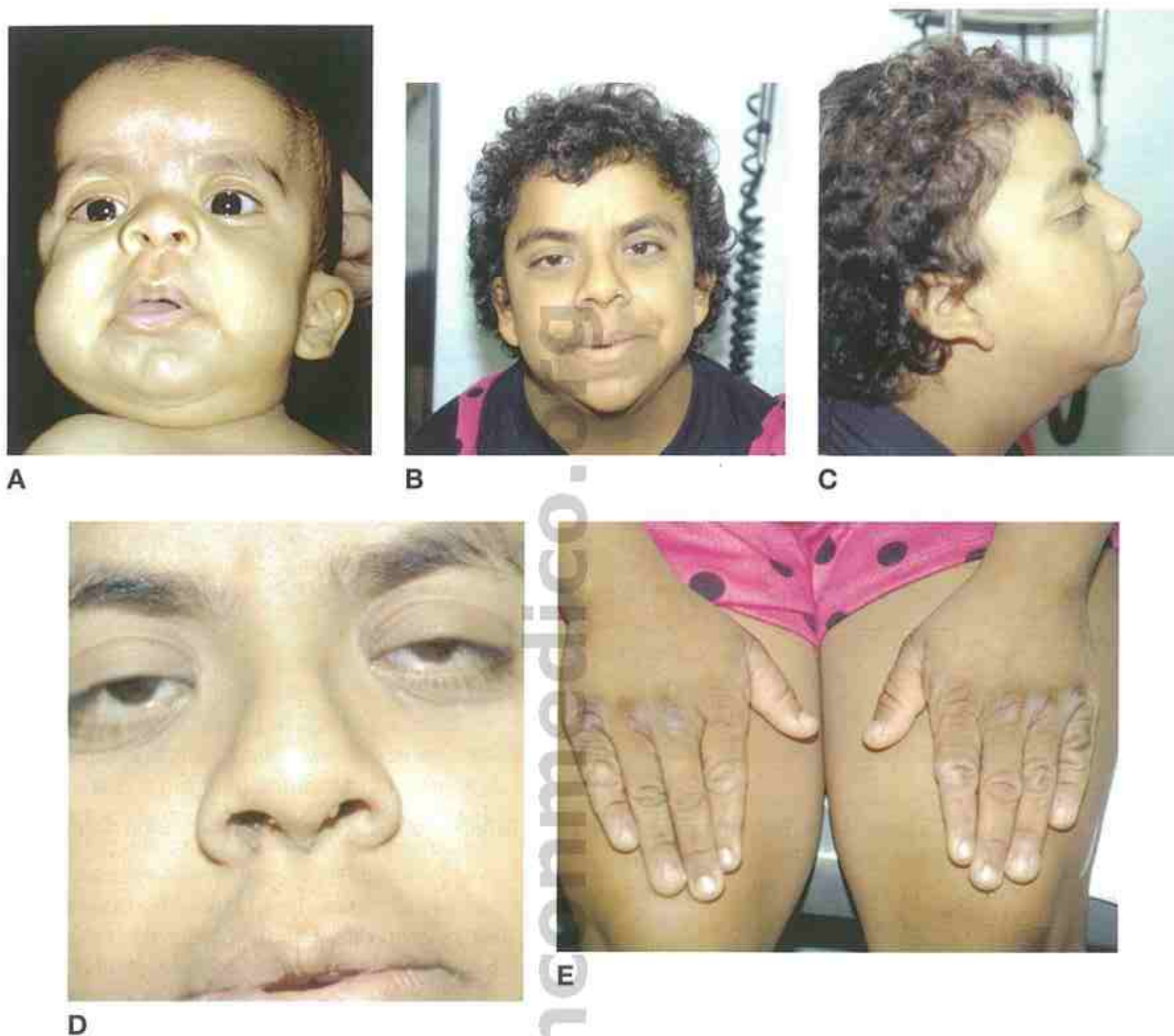


FIGURA 2. A-E, Obsérvense la facies tosca, las orejas de implantación baja con lóbulos gruesos, los labios gruesos, papilomas nasales y uñas delgadas y de implantación profunda con piel laxa en las manos. (De Martin RA, Jones KL: Am J Genet 1991; 41: 346; con permiso. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc., una división de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO

Cardiopatías congénitas, anomalías ectodérmicas, protuberancia frontal

En 1986, Reynolds et al describieron a ocho pacientes afectados por este trastorno. Se han publicado más de 50 casos.

ANOMALÍAS

Neurológicas. Retraso mental leve o grave (80%); hipotonía; nistagmo; estrabismo; anomalías cerebrales en la tomografía computarizada (TC), con hidrocefalia leve, atrofia cortical, hipoplasia de los lóbulos frontales, y/o atrofia del tronco cerebral; EEG anormal.

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento posnatal (68%), retraso de la edad ósea.

Craneofaciales. Macrocefalia relativa (88%) con gran frente prominente (100%), estrechamiento bitemporal (100%) y crestas orbitarias planas (100%); fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (71%); epicanto; hipertelorismo (84%); ptosis (53%); exoftalmía (55%); nariz pequeña y antevertida (92%); filtro prominente (82%); orejas de implantación baja y rotadas hacia atrás (95%); pterigión cervical.

Cardíacas. Anomalías en el 77% de los casos (las más frecuentes son la comunicación interauricular y la estenosis pulmonar).

Piel y pelo. Pelo ralo, rizado o de crecimiento lento (100%); ausencia de cejas y pestañas; anomalías de la piel en el 95% de los casos, desde dermatitis atópica grave hasta lesiones hiperqueratóticas o ictiosiformes.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia, hidrocefalia, orejas grandes, anomalías dentales, convulsiones, hipertonía, pérdida de la audición, palidez del nervio óptico, trastornos de la refracción, aleteo del párpado; paladar hendido, fotofobia, clinodactilia, hiperlaxitud articular, *pectus excavatum*, hipertonía,

hernia, criptorquidia, esplenomegalia, hepatomegalia, malrotación intestinal, hemangiomas cavernosos, displasia ungueal, piel hiperelástica, eccema, dermatitis seborreica, manchas café con leche, cutis marmorata, polihidramnios, quilotórax.

HISTORIA NATURAL. En la infancia son frecuentes los problemas de alimentación, con reflujo gastroesofágico, vómitos y aversión a los alimentos por vía oral; además, estos trastornos requieren, a menudo, la utilización de una sonda de gastrostomía. Constituyen un problema importante los trastornos neurológicos, asociados, a menudo, con defectos de la corteza, el tronco cerebral o el sistema ventricular. También es frecuente la disfunción del lenguaje, aunque no ha sido aún bien descrita. Se dispone de poca información sobre el seguimiento a largo plazo de los individuos afectados.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es desconocida. Todos los casos han sido esporádicos. Se ha observado un aumento de la edad paterna, lo que sugiere que todos los casos han estado causados por una mutación autosómica dominante de novo. Sin embargo, no se ha documentado ningún caso de hijo enfermo de un padre afectado.

Bibliografía

- Reynolds JF et al: New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement. The CFC syndrome. *Am J Med Genet* 25:413, 1986.
- Bottani A et al: The cardio-facio-cutaneous syndrome: Report of a patient and review of the literature. *Eur J Pediatr* 150:486, 1991.
- Borradori L et al: Skin manifestations of cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Am Acad Dermatol* 28:815, 1993.
- Sabatino G et al: The cardio-facio-cutaneous syndrome: A long term follow-up of two patients with special reference to the neurological features. *Child Nerv Syst* 13:238, 1997.
- Grebe TA, Clericuzio C: Neurologic and gastrointestinal dysfunction in cardio-facio-cutaneous syndrome: Identification of a severe phenotype. *Am J Med Genet* 95:135, 2000.



A



B

FIGURA 1. Síndrome cardiofaciocutáneo. **A y B,** Dos pacientes afectadas, que presentan frente prominente, hipertelorismo ocular leve y pelo rizado. (Cortesía del Dr. John M. Opitz, Universidad de Utah, Salt Lake City.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Obsérvense el pelo rizado, la macrocefalia relativa con gran frente prominente, el estrechamiento bitemporal, las órbitas superficiales y la ausencia de cejas y pestañas. En B y C se muestra la misma niña. El niño de D tiene 11 años de edad. (Cortesía del Dr. John M. Opitz, Universidad de Utah, Salt Lake City.)

SÍNDROME DE AARSKOG

Hipertelorismo, braquidactilia, escroto en chal

Publicado por Aarskog en 1970, este trastorno se ha identificado cada vez más a menudo. Es fácil confundirse y diagnosticarlo erróneamente como síndrome de Noonan.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja leve o moderada; estatura final adulta entre 160 y 170 cm; retraso de la edad ósea.

Facies. Redondeada. Edema facial en los niños de menos de 4 años. Hipertelorismo con ptosis variable de los párpados y fisuras palpebrales ligeramente inclinadas hacia abajo; pico de viuda; nariz pequeña con anteversión de las fosas nasales, filtro ancho, hipoplasia maxilar, ligero pliegue por debajo del labio inferior; desplegamiento incompleto de las hélices superiores de las orejas; hipodoncia, retraso de la erupción dental, incisivos superiores centrales anchos (dentición permanente), problemas de ortodoncia.

Extremidades. Braquidactilia con clinodactilia de los meñiques, posición inhabitual de los dedos de la mano extendidos, pliegue simiesco, leve membrana interdigital; pulgares y dedos gordos del pie anchos.

Radiológicas. Huesos tubulares largos cortos, con metáfisis anchas; braquifalanga; hipoplasia de las falanges medias de los meñiques; primer metacarpiano y primer metatarsiano anchos y cortos; hipoplasia de la pelvis.

Abdomen. Ombligo prominente, hernias inguinales.

Genitales. Escroto en «chal» en el 90% de los casos; criptorquidia.

Otras. Cuello corto, con o sin pterigion cervical; anomalías de las vértebras cervicales, con hipoplasia y sinostosis de una o más vértebras cervicales y espina bífida oculta; leve *pectus excavatum*; protrusión del ombligo.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Oculares. Estrabismo, ambliopía, hiperopía, astigmatismo, nistagmo latente, hiperacción del oblicuo inferior, escleróticas azules, anisometropía, embriotoxon (arco juvenil) posterior, agrandamiento corneal.

Óseas. Escoliosis, cúbito valgo, dedos de los pies extendidos con puntas bulbosas, metatarso aducto.

Genitales. Escroto hendido, fimosis.

Otras. Retraso mental leve o moderado, defectos del cuero cabelludo, drenaje anómalo de las venas cerebrales, enfermedad de Hirschsprung, malrotación de intestino medio, riñón hipoplásico, hipoplasia del esmalte dental, retraso de la erupción de los dientes, labio leporino y/o paladar hendido, defectos cardíacos.

HISTORIA NATURAL. Deficiencia de crecimiento, en ocasiones de inicio prenatal. Acusado trastorno del desarrollo en el primer año de vida, con dificultades para la alimentación e infecciones respiratorias recurrentes en el 35% de los casos. Más frecuentemente, entre el primer y el tercer año de vida se aprecia, primero, una ligera deficiencia del crecimiento, asociada a maduración lenta y aparición tardía de la adolescencia. Se ha sugerido que el tratamiento con hormona del crecimiento tiene un efecto positivo sobre el crecimiento y la estatura en la vida adulta. La fertilidad es normal. Con frecuencia, es necesaria una corrección ortodóncica. El CI es normal en la mayoría de los casos. Sin embargo, son frecuentes la hiperactividad y los trastornos por déficit de atención, especialmente en los pacientes con retraso mental.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene una herencia recesiva ligada al cromosoma X, con mujeres portadoras, que a menudo presentan algunas manifestaciones menores, especialmente en la facies y las manos. El gen responsable de este trastorno (designado FGD1) ha sido mapeado en Xp11.21.

Bibliografía

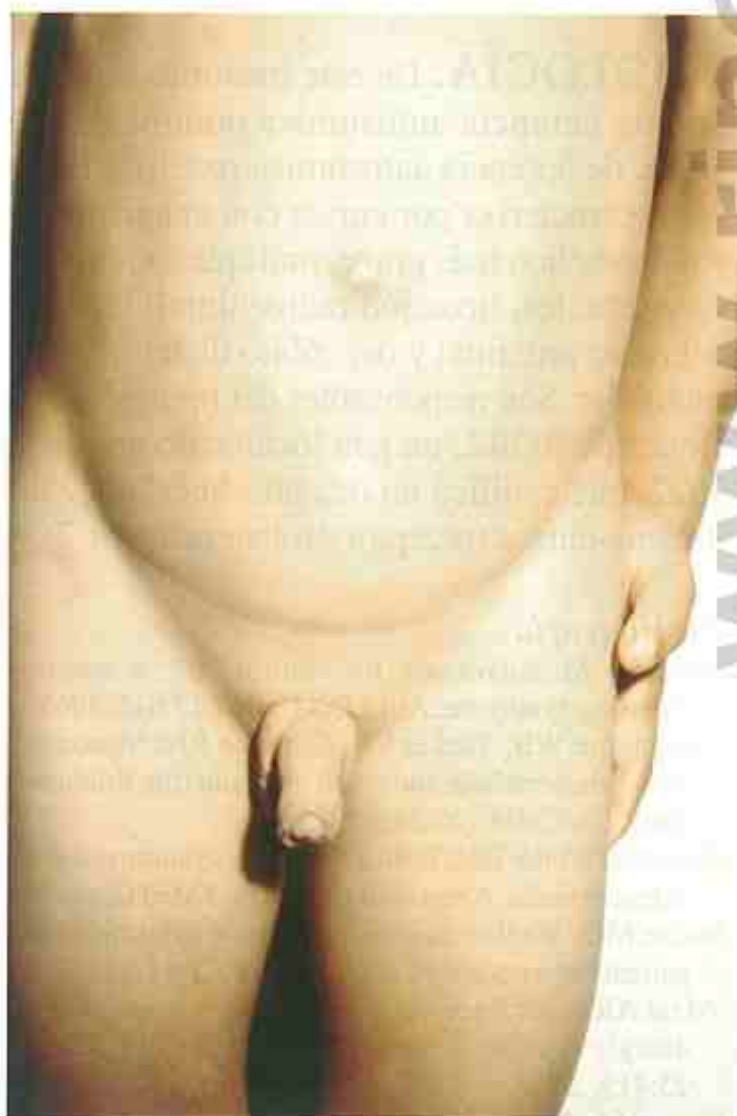
- Aarskog D: A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr* 77:856, 1970.
- Furukawa CT, Hall BD, Smith DW: The Aarskog syndrome. *J Pediatr* 81:1117, 1972.
- Halse A, Bjorvatn K, Aarskog D: Dental findings in patients with the Aarskog syndrome. *Scand J Dent Res* 87:253, 1979.
- Brodsky MC et al: Ocular and systemic findings in the Aarskog (facial-digital-genital) syndrome. *Am J Ophthalmol* 109:450, 1990.
- Fryns JP: Aarskog syndrome: The changing phenotype with age. *Am J Med Genet* 43:420, 1992.
- Teebi AS et al: Aarskog syndrome: Report of a family with review and discussion of nosology. *Am J Med Genet* 46:501, 1993.
- Lizcano-Gil LA et al: The facio-digito-dental syndrome (Aarskog syndrome): A further delineation of the distinct radiological findings. *Genet Counsel* 5:387, 1994.
- Pasteris NG et al: Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: A putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell* 79:669, 1994.
- Logie LG, Porteous MEM: Intelligence and development in Aarskog syndrome. *Arch Dis Child* 79:359, 1998.
- Schwartz CE et al: Two novel mutations confirm FGD1 is responsible for the Aarskog syndrome. *Eur J Hum Genet* 8:869, 2000.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Aarskog. **A y B**, Niño de 7 años de edad. Obsérvense la facies redondeada, el hipertelorismo y las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo. **C**, Niño de 8 años con ombligo «en puchero» y escroto «en chal». **D**, Ligera braquiclinodactilia con leve sindactilia.

SÍNDROME DE ROBINOW

(SÍNDROME DE LA FACIES FETAL)

Perfil facial plano, antebrazos cortos, genitales hipoplásicos

Publicado, inicialmente, por Robinow et al, en 1969, desde entonces se han identificado muchos casos de este trastorno.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja, de poco apreciable a moderada, de inicio posnatal (93%).

Craneofaciales. Macrocefalia (44%); gran fontanela anterior, protuberancia frontal (94%), hipertelorismo (100%), ojos prominentes (86%), fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (80%), nariz pequeña y antevertida (100%), filtro alargado (88%), boca triangular con los bordes vueltos hacia abajo (94%) y micrognatia (87%), crestas alveolares hiperplásicas (66%), dientes apretados (96%), y orejas rotadas hacia atrás (53%).

Extremidades. Antebrazos cortos (100%), manos pequeñas con clinodactilia (88%), displasia ungueal (48%).

Otras anomalías óseas. Hemivértebras torácicas (70%); anomalías costales, principalmente, fusión o ausencia de costillas (40%); escoliosis (50%).

Genitales. Pene, clítoris, labios mayores pequeños (94%); criptorquidia (65%).

ANOMALÍAS OCASIONALES

Orofaciales. Nevus flámeo (23%), epicanto, macroglosia, paladar arqueado, úvula bífida o ausente (18%), labio leporino y/o paladar hendido (9%), frenillo lingual corto con punta lingual hendida, labio inferior hendido en la línea media.

Extremidades. Pulgares y dedos gordos del pie anchos, falanges terminales bífidas, clinodactilia del meñique, dedos de la mano hiperextensibles, metacarpianos cortos. Anomalía del antebrazo tipo Madelung, luxación de cadera, pliegues interfalángicos hipoplásicos, pliegues de flexión únicos en los dedos 3 y 4 de la mano, hipoplasia de las falanges media y terminal de los dedos de la mano y del pie, pliegue palmar transversal, ectrodactilia.

Otras. Convulsiones; retraso del desarrollo y retraso mental (18%); deficiencia del lenguaje; *pectus*

excavatum (19%); ombligo ancho, en posición superior y poco epitelizado, con hernia inguinal (20%); fosa pilonidal; anomalías renales (29%); atresia vaginal con hematocolpos; defectos cardíacos, especialmente obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (13%).

HISTORIA NATURAL. El 10% de los pacientes fallece precozmente a causa de complicaciones pulmonares o cardíacas. La hipoplasia del pene puede ser un motivo suficiente para cuestionarse en qué sexo se debe educar al paciente. Aunque en cuatro varones afectados se demostró un hipogonadismo primario parcial al encontrarse un aumento de los niveles séricos de la hormona estimulante de los folículos (FSH), en los tres que tenían más de 16 años la virilización puberal fue normal. De los casos observados, dos mujeres adultas tuvieron una estatura de 132 y 152 cm, respectivamente, y tres hombres adultos, de 162, 169 y 177 cm. A causa del crecimiento acelerado de la nariz en la adolescencia, los rasgos faciales se hacen menos acusados con la edad. La actividad funcional es normal en la mayoría de los pacientes.

ETIOLOGÍA. De este trastorno se ha descrito un tipo de herencia autosómica dominante y otro, más grave, de herencia autosómica recesiva. El tipo recesivo se caracteriza por cursar con enanismo acromélico y mesomélico más grave, múltiples anomalías costales y vertebrales, luxación radiocubital, hipoplasia grave del radio proximal y del cúbito distal, y boca de forma triangular. Son responsables del tipo recesivo las mutaciones de ROR2, un gen localizado en el cromosoma 9q22, que codifica un receptor huérfano 2 similar a la tirosina-cinasa (receptor orphan receptor 2).

Bibliografía

- Robinow M, Silverman FN, Smith HD: A newly recognized dwarfing syndrome. *Am J Dis Child* 117:645, 1969.
- Wadlington WB, Tucker VL, Schimke RN: Mesomelic dwarfism with hemivertebrae and small genitalia (the Robinow syndrome). *Am J Dis Child* 126:202, 1973.
- Bain MD, Winter RM, Burn J: Robinow syndrome without mesomelic brachymelia: A report of five cases. *J Med Genet* 23:350, 1986.
- Butler MG, Wadlington WB: Robinow syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Clin Genet* 31:77, 1987.
- Afzal AR et al: Recessive Robinow syndrome, allelic to brachydactyly type B, is caused by mutations of ROR2. *Nat Genet* 25:419, 2000.
- Patton MA, Afzal AR: Robinow syndrome. *J Med Genet* 39:305, 2002.



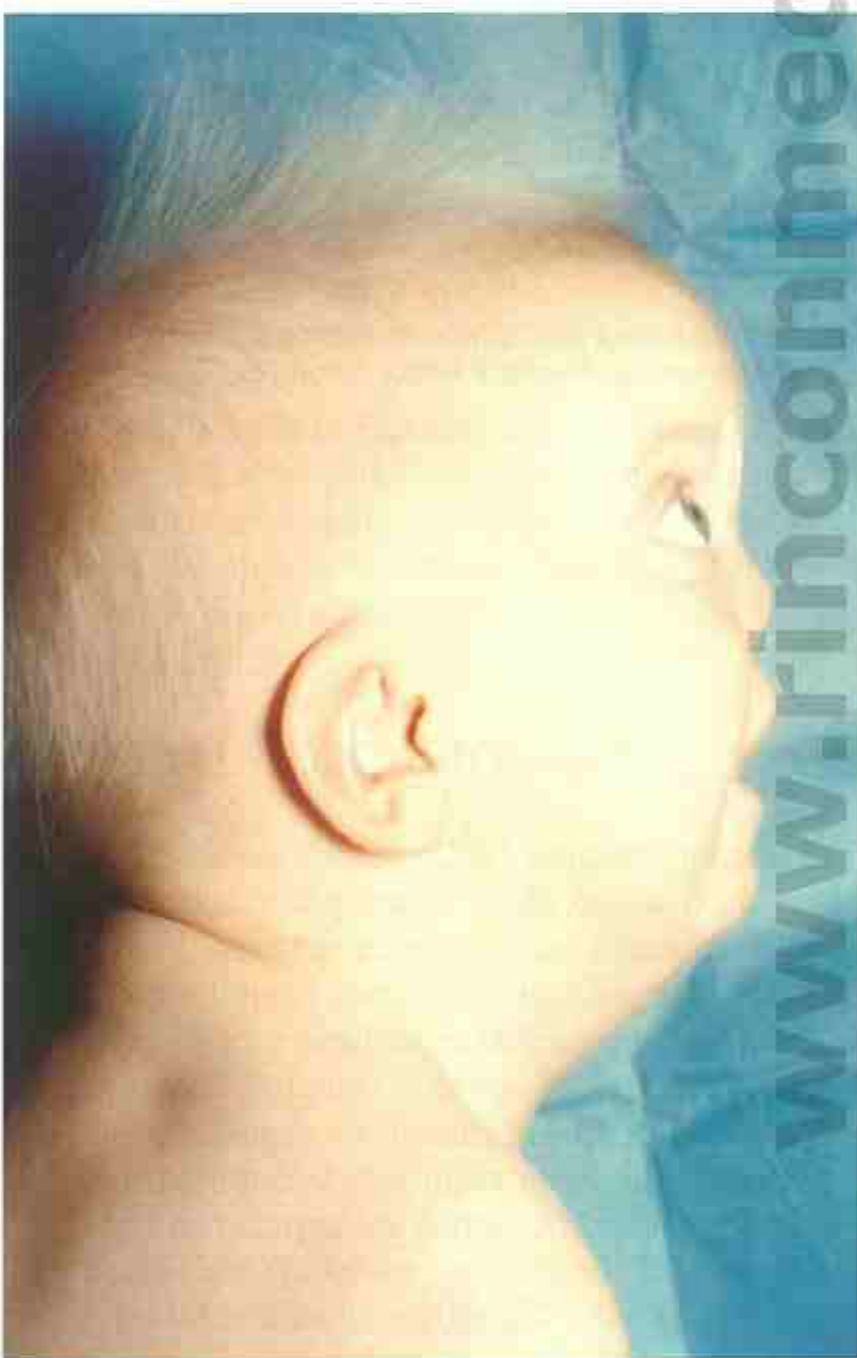
A **B**
 FIGURA 1. Síndrome de Robinow. **A**, Niña de 2 días de vida que presenta facies plana, hipertelorismo y clitoris diminuto. (De Robinow M et al: Am J Dis Child 1969; 117: 645. Copyright, 1969, American Medical Association.) **B**, Recién nacida que presenta nariz pequeña, hipertelorismo y onfalocele.



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Obsérvense los siguientes rasgos: macrocefalia relativa, protuberancia frontal, hipertelorismo, ojos prominentes, nariz pequeña y antevertida, filtro alargado, boca triangular con los bordes vueltos hacia abajo, micrognatia, orejas rotadas hacia atrás y clítoris diminuto.



A



B

FIGURA 3. **A**, Madre afectada con su hija. **B**, La madre desde el nacimiento hasta los 17 años de edad (progresión del fenotipo en el tipo autosómico dominante).

SÍNDROME DE OPITZ G/BBB

(SÍNDROME DE HIPERTELORISMO-HIPOSPADIAS, SÍNDROME DE OPITZ-FRIAS, SÍNDROME OCULOGENITOLARÍNGEO DE OPITZ)

Hipertelorismo, hipospadias, trastornos de la deglución

En 1965, y de nuevo en 1969, Opitz, Smith y Summitt documentaron este trastorno, conocido previamente como síndrome BBB, en tres familias en que los varones afectados presentaban hipertelorismo ocular e hipospadias, y las mujeres afectadas sólo un leve hipertelorismo. A medida que se ha conocido mejor el espectro de defectos de este trastorno, se ha evidenciado que es el mismo que el descrito en 1969 por Opitz et al, conocido previamente como síndrome G o síndrome de Opitz-Frias.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Deficiencia mental de leve a moderada en, aproximadamente, dos tercios de los pacientes, hipotonía.

Faciales. Frente prominente, hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo o hacia arriba, epicanto, puente nasal plano y ancho con anteversión de las fosas nasales, labio leporino con o sin paladar hendido, frenillo lingual corto, rotación posterior de las orejas, micrognatia.

Genitales. En los varones, hipospadias, criptorquidia, escroto bífido; en las mujeres, labios mayores extendidos.

Laringotraqueoesofágicas. Hendidura laringotraqueal, malformación de la laringe, fístula traqueoesofágica, epiglotis hipoplásica, y carina de localización alta.

Otras. Hernias.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Asimetría craneal, pico de viuda, estrabismo, surcos en la punta de la nariz, filtro plano y alargado, labio superior delgado, úvula bífida, lengua hendida, anomalías dentales; hallazgos en la RM cerebral, entre los que se incluyen agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, hipoplasia del vermis cerebeloso, atrofia cortical, ventriculomegalia, macrocisterna magna, macroadenoma hipofisario, osteoma craneal, y tabique pelúcido ancho; malformación de la laringe, fístula traqueoesofágica, hipoplasia de la epiglotis, carina de localización alta, hipoplasia pulmonar; defecto renal; defectos cardíacos, sobre todo lesiones conotruncuales; agenesia de

la vesícula biliar; estenosis duodenal; ano imperforado; hernia hiatal; separación de los músculos rectos del abdomen; aumento de la frecuencia de gemelos monocigotos.

HISTORIA NATURAL. Los trastornos de la deglución, con aspiración recurrente, respiraciones estridulosas, dificultades pulmonares intermitentes, sibilancias y un llanto ronco y débil, deben hacer pensar en un defecto laringoesofágico potencialmente letal. En estos pacientes, la mortalidad es alta a menos que se hagan esfuerzos enérgicos para reparar el defecto y proteger los pulmones mediante una gastrostomía o una yeyunostomía. Aunque los varones tienden a presentar defectos laringoesofágicos más graves y con mayor frecuencia, es importante saber que este trastorno puede expresarse con igual gravedad tanto en hombres como en mujeres. En los pacientes que sobreviven, el trastorno del desarrollo se sigue de un crecimiento normal.

ETIOLOGÍA. Se ha demostrado heterogeneidad, con un locus autosómico dominante en 22q11.2 y un locus ligado al cromosoma X. El gen responsable de la forma ligada al cromosoma X, MID1, se localiza en Xp22.3. MID1 codifica una proteína de expresión alta en los tejidos aberrantes de este trastorno. Aunque la anteversión de las fosas nasales y las hendiduras faríngeas posteriores se ha observado tan sólo en la forma ligada al cromosoma X, el resto de las manifestaciones se ha observado en ambas, lo que dificulta su diferenciación en un hombre afectado que no tenga antecedentes familiares.

Bibliografía

- Opitz JM, Smith DW, Summitt RL: Hypertelorism and hypospadias (abst.) J Pediatr 67:968, 1965.
- Opitz JM et al: The G syndrome of multiple congenital anomalies. Birth Defects 5:95, 1969.
- Opitz JM, Summitt RL, Smith DW: The BBB syndrome: Familial telecanthus with associated anomalies. In Bergsma D (ed): First Conference on Clinical Delineation of Birth Defects, vol. 5. White Plains, NY: National Foundation, 1969, pp 86-94.
- Gonzales CH, Hermann J, Opitz JM: The hypertelorism-hypospadias (BBB) syndrome. Eur J Pediatr 12:51, 1977.
- Cordero JF, Holmes LB: Phenotypic overlap of the BBB and G syndromes. Am J Med Genet 2:145, 1978.
- Brooks JK et al: Opitz (BBB/G) syndrome: Oral manifestations. Am J Med Genet 43:595, 1992.

- MacDonald MR et al: Brain magnetic resonance imaging findings in the Opitz/G/BBB syndrome: Extension of the spectrum of midline brain anomalies. *Am J Med Genet* 46:706, 1993.
- McDonald-McGinn DM: Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet* 59:103, 1995.
- Robin NH et al: Opitz G/BBB syndrome: Clinical comparisons of families linked to Xp22 and 22q and a review of the literature. *Am J Med Genet* 62:305, 1996.
- Quaderi NA et al: Opitz G/BBB syndrome, a defect of midline development, is due to mutations in a new RING finger gene mapped on Xp22. *Nat Genet* 17:285, 1997.
- DeFalco F et al: X-linked Opitz syndrome: Novel mutations in the MID1 gene and redefinition of the clinical spectrum. *Am J Med Genet* 120:222, 2003.



FIGURA 1. Niño de 7 años de edad que presenta síndrome de Opitz. Obsérvense el hipertelorismo, labio leporino (operado) y oreja en protrusión. El niño también presentaba hipospadias. (Cortesía del Dr. Robert Fineman.)

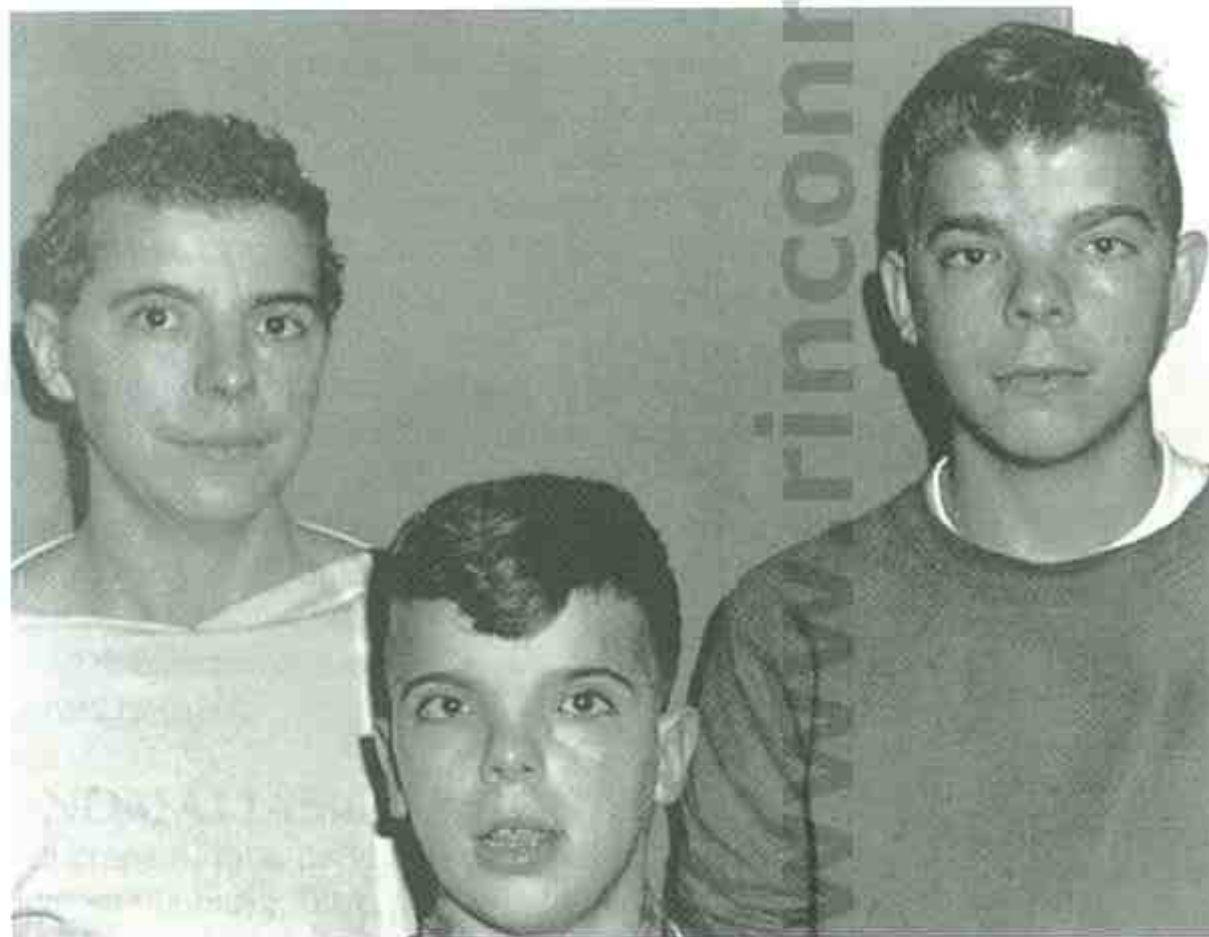
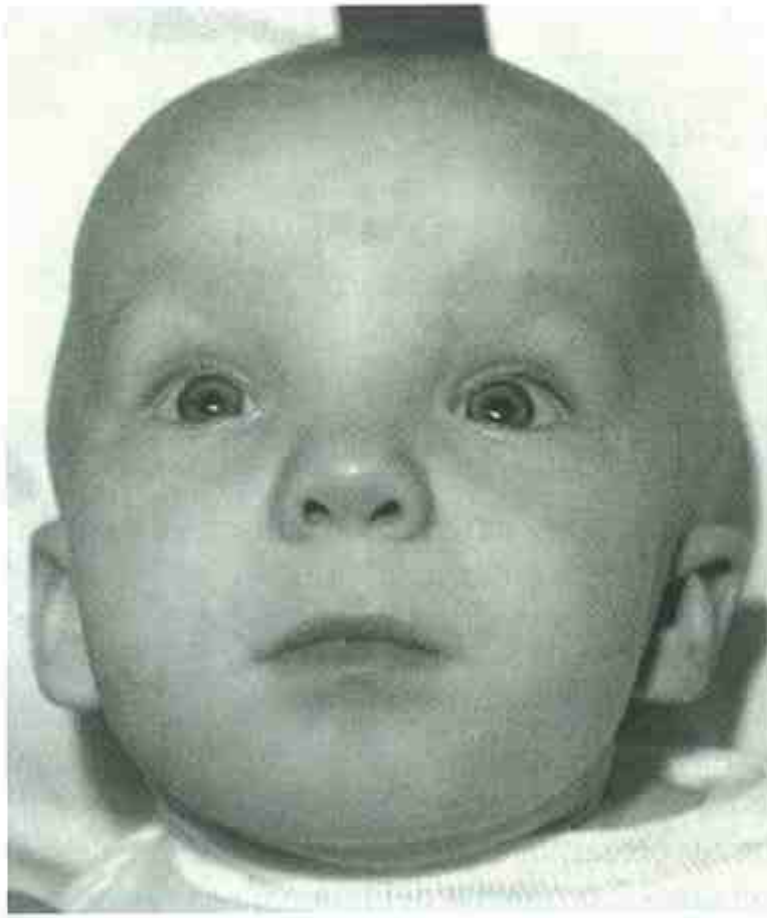
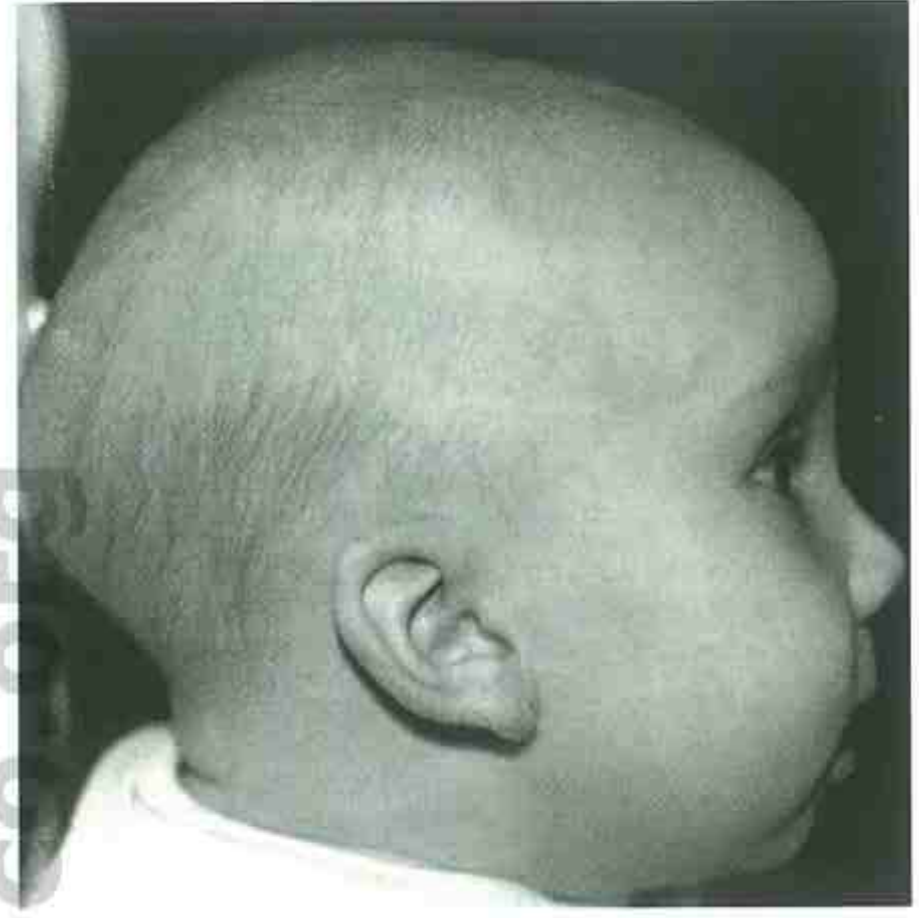


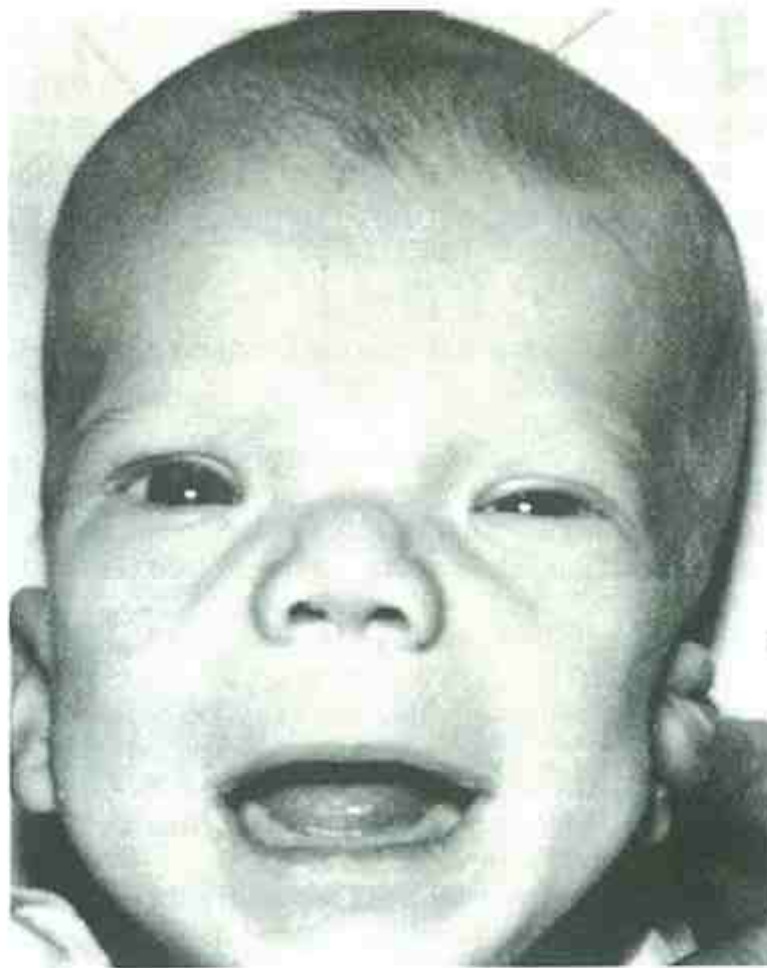
FIGURA 2. Madre afectada (leve hipertelorismo) y dos de sus hijos, con hipertelorismo y también hipospadias. (De la familia B. O. descrita por Opitz JM et al: Birth Defects 1969; 5: 86; con permiso.)



A



B



C

FIGURA 3. A y B, Niño de un mes de vida. C, Niño de 7,5 meses. (A-C, De Opitz JM et al: Birth Defects 1969; 5(2): 95; con permiso.)

SÍNDROME DE FLOATING-HARBOR

Deficiencia de crecimiento posnatal, nariz bulbosa, retraso del lenguaje

Pelletier y Feingold describieron el primer paciente con este trastorno en 1973. Un año más tarde, Leisti et al publicaron el caso de un niño con manifestaciones casi idénticas y sugirieron el término «síndrome de Floating-Harbor», una combinación de los nombres de los hospitales en que se evaluó a los dos primeros pacientes (Boston Floating y Harbor General, Torrance, California). Se han publicado, aproximadamente, 30 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Peso y estatura al nacer en el tercer percentil, acusada deficiencia de crecimiento posnatal, retraso de la edad ósea.

Desarrollo. Retraso del lenguaje significativo, desarrollo motor normal, retraso mental leve (50%).

Craneofaciales. Nariz ancha y bulbosa con puente nasal prominente y *columella* ancha; filtro corto y uniforme; boca ancha con labios finos; ojos prominentes en la primera infancia (en los niños mayores parecen estar implantados profundamente); orejas rotadas posteriormente.

Otras. Implantación baja de la línea posterior del pelo, cuello corto, clinodactilia del meñique, braquidactilia, pulgares anchos, laxitud articular.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia, trigonocefalia debida a sinostosis de la sutura metópica, EEG anormal, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot con comunicación interauricular, facies triangular, anomalías costales, voz de timbre agudo, hoyuelo preauricular, retraso de las habilidades moto-

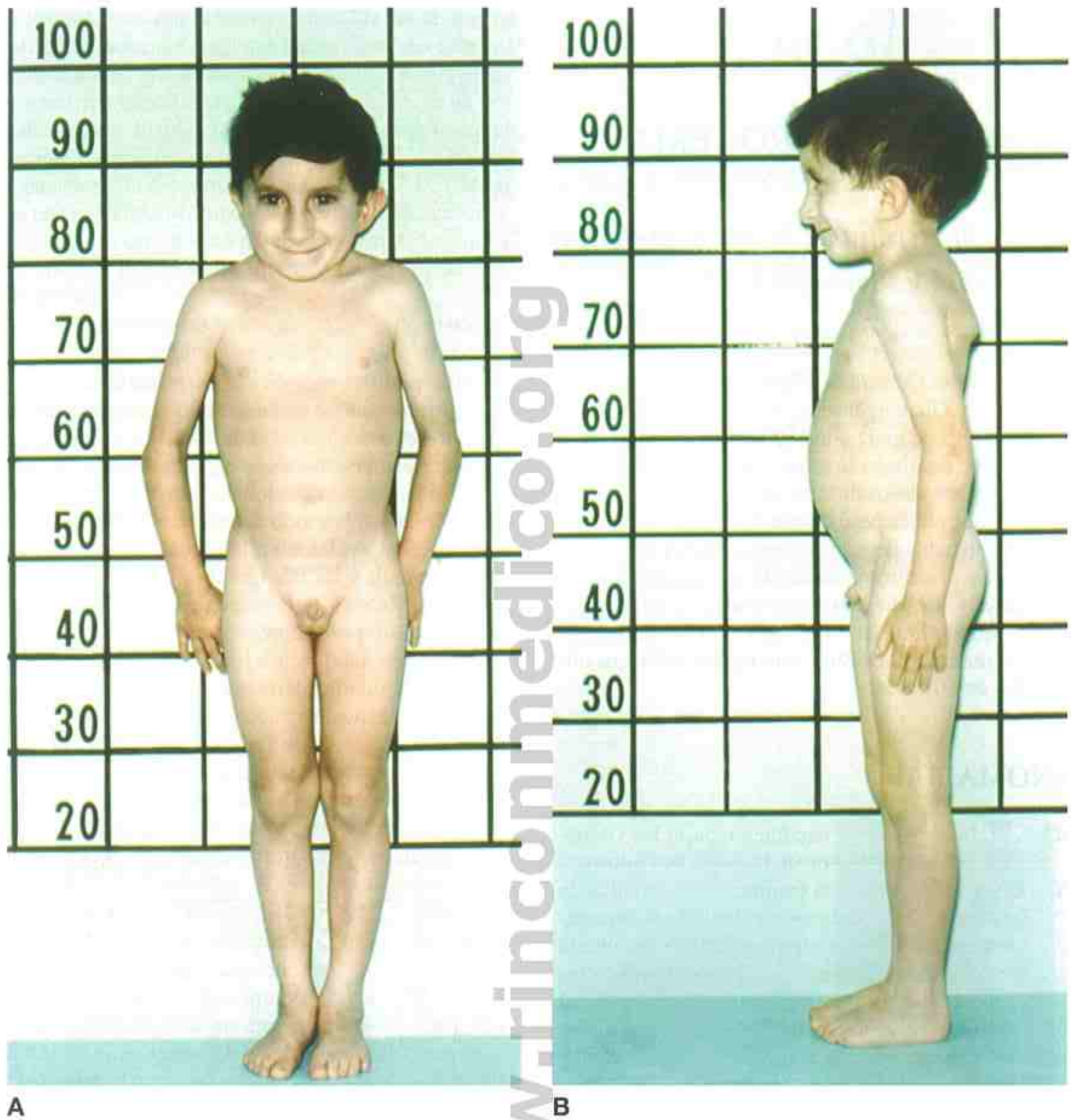
ras, pulgar accesorio o hipoplásico, cabeza del radio hipoplásica y subluxada, epífisis coniformes, enfermedad de Perthes, pseudoartrosis clavicular, dedo en palillo de tambor, enfermedad celíaca, distensión abdominal, estreñimiento, hirsutismo, pestañas largas, deficiencia de hormona del crecimiento.

HISTORIA NATURAL. Los rasgos faciales son más reconocibles hacia la mitad de la infancia. Más tarde, la estatura y el peso tienden a ser paralelos al tercer percentil, aunque de 4 a 6 DE por debajo de la media. El problema del lenguaje se relaciona con unas habilidades de expresión deficientes.

ETIOLOGÍA. Este trastorno probablemente se hereda de modo autosómico dominante. La mayoría de los casos son esporádicos; se ha informado un aumento de la edad media paterna. Se han publicado al menos dos casos de transmisión madre-hija.

Bibliografía

- Leisti J et al: Case report 12. Syndrome Identification 2:3, 1973.
- Pelletier G, Feingold M: Case report 1. Syndrome Identification 1:8, 1973.
- Robinson PL et al: A unique association of short stature, dysmorphic features and speech impairment (Floating-Harbor syndrome). J Pediatr 113:703, 1988.
- Patton MR et al: Floating-Harbor syndrome. J Med Genet 28:201, 1991.
- Houlston RS et al: Further observations on the Floating-Harbor syndrome. Clin Dysmorph 3:143, 1994.
- Lacombe D et al: Floating-Harbor syndrome: Description of a further patient, review of the literature, and suggestion of autosomal dominant inheritance. Eur J Pediatr 154:658, 1995.
- Hersh JH et al: Changing phenotype in Floating-Harbor syndrome. Am J Med Genet 76:58, 1998.
- Rosen AC et al: A further report of Floating-Harbor syndrome in a mother and daughter. J Clin Exp Neuropsychol 20:483, 1998.



A **B**
 FIGURA 1. Síndrome de Floating-Harbor. **A** y **B**, Niño afectado de 6,5 años de edad. Obsérvense la estatura baja y proporcionada, la nariz ancha y bulbosa, y el filtro alargado. (Cortesía de David L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

D Aspecto senil

SÍNDROME DE PROGERIA

(SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD)

Alopecia, atrofia de la grasa subcutánea, hipoplasia y displasia óseas

En la *St. James Gazette* de 1754, apareció la siguiente entrada: «En Glamorganshire, a los 17 años y 2 meses de edad, el 19 de marzo de 1754, murió a causa de la edad y de un decaimiento gradual Hopkins Hopkins, el pequeño galés, en los últimos años mostrado en Londres. Aunque nunca pesó más de 7,7 kg, en los últimos tres años no había llegado siquiera a los 5,4 kg».

En 1886, Hutchinson describió un paciente similar. Más tarde, Gilford estudió este caso y el de otro paciente, y denominó al trastorno *progeria* (envejecimiento prematuro). DeBusk resumió los hallazgos observados en 60 casos.

ANOMALÍAS

Alopecia. Inicio desde el nacimiento hasta los 18 meses, con degeneración de los folículos pilosos.

Piel. Delgada, con inicio al comienzo o la mitad de la infancia; venas del cuero cabelludo prominentes; zonas de esclerodermia localizada sobre la región abdominal inferior, la parte alta de las piernas y las nalgas (con aparición al nacer o al comienzo de la infancia); lesiones pigmentarias irregulares sobre las zonas expuestas al sol, que se hacen más prominentes con la edad.

Uñas. Hipoplásicas, con inicio en la infancia; uñas en ocasiones quebradizas, curvadas o amarillentas.

Grasa subcutánea. Disminución (con inicio en la infancia); las últimas zonas de atrofia adiposa son las mejillas y el pubis.

Fibrosis periarticular. Inicio a los 1-2 años; articulaciones prominentes rígidas, parcialmente flexionadas, o ambas anomalías, que ocasionan una «postura de montar a caballo».

Hipoplasia, displasia y degeneración ósea. Deficiencia del crecimiento evidente entre los 6 y los 18 meses de vida; velocidad de crecimiento posterior entre 1/3 y 1/2 de la velocidad normal; hipoplasia facial y micrognatia; huesos tubulares y costillas delgados, con caja torácica pequeña; bóveda craneal delgada, con notable retraso en la osificación de las fontanelas; os-

teoporosis generalizada; displasia ósea evidente en coxa valga; tendencia a los cuerpos vertebrales ovoides; en los huesos largos, lesiones de esclerosis con cuerpos adelgazados, reducción de la relación corticomedular y fracturas patológicas, sobre todo del húmero; la degeneración ósea es evidente en la pérdida de hueso en la clavícula y las falanges distales.

Dentición. Retraso en la erupción de los dientes decimales y permanentes; apelonamiento de los dientes; anodoncia e hipodoncia, especialmente de los dientes permanentes; descoloramiento; elevada incidencia de caries.

Aterosclerosis. Ya a los 5 años de edad, inicio de aterosclerosis generalizada, especialmente evidente en las arterias coronarias, la aorta y las arterias mesentéricas; en fases más tardías, soplo cardíaco e hipertrofia ventricular izquierda.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Déficit auditivo de percepción, cataratas congénitas o adquiridas, microftalmía, ausencia de mama y pezón, alteraciones en la metafisis superior del radio (defecto a modo de cintura en la región de la metafisis radial proximal), deformidades del astrágalo, luxación de cadera, anomalías inmunológicas, timo relativamente grande, hiperplasia linfóide y reticular.

HISTORIA NATURAL. Aunque se dice que las primeras manifestaciones aparecen a los 1-2 años, en ocasiones, durante el primer año de la vida, los pacientes presentan ya indicadores de enfermedad. En 17 pacientes, el peso medio al nacer fue de 2,7 kg. El pelo no volvió a crecer en un paciente al que se le rasuró el cuero cabelludo a las 6 semanas. El déficit de crecimiento es ya grave al año de edad; además, los pacientes no presentan maduración sexual. La tendencia a fatigarse fácilmente es un factor que puede limitar la participación completa en las actividades infantiles. La esperanza de vida está acortada por la aparición precoz de ateromatosis arterial inexorable; la causa más habitual de la muerte es la oclusión coronaria. Se ha publicado un caso de infarto cerebral.

En los pacientes que sobreviven hasta la adolescencia ocurre una isquemia renal que causa cicatrices subcorticales focales, glomerulosclerosis difusa, atrofia tubular y nefritis intersticial crónica. Asimismo, se ha demostrado una distribución anormal del colágeno en el mesangio, con hiperexpresión del colágeno V y VI. En 13 pacientes, la esperanza de vida fue de 7 a 27 años, con una media de 14,2 años. Dado que la inteligencia y el desarrollo cerebral no parecen alterarse, los niños con progeria han de llevar una vida social lo más normal posible.

Por el momento no existe un tratamiento efectivo. Un niño afectado que presentaba angina de pecho acusada fue sometido a los 14 años a angiografía coronaria, *bypass* coronario con las arterias safena y mamaria interna, y angioplastia transluminal percutánea. En el seguimiento, al año de la intervención, el niño presentaba sólo episodios infrecuentes de dolor torácico. Se recomienda el uso de una peluca con fines estéticos.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es esporádica. Todos los casos estudiados hasta la fecha

han sido el resultado de diferentes mutaciones en la copia paterna del gen LMNA, localizado en el cromosoma 1q. Ello provoca una forma defectuosa de la proteína lamina A, que es un componente más de la membrana del núcleo celular. Probablemente, los casos de hermanos afectados hijos de padres normales se deben a un mosaicismo gonadal.

Bibliografía

- Hutchinson J: Congenital absence of hair and mammary glands with atrophic condition of the skin and its appendages in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Trans Med Chir Soc Edinb* 69:473, 1886.
- Gilford H: Progeria: A form of senilism. *Practitioner* 73:188, 1904.
- DeBusk FL: The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Pediatr* 80:697, 1972.
- Dyck JD et al: Management of coronary artery disease in Hutchinson-Gilford syndrome. *J Pediatr* 711:407, 1987.
- Gillar PJ et al: Progressive early dermatologic changes in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Dermatol* 8:199, 1991.
- Wagle WA et al: Cerebral infarction in progeria. *Pediatr Neurol* 8:476, 1992.
- Delahunt B et al: Progeria kidney has abnormal mesangial collagen distribution. *Pediatr Nephrol* 15:279, 2000.
- Eriksson M et al: Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford syndrome. *Nature* 423:293, 2003.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de progeria. A-D, Paciente original de Gilford. (De Gilford H: *Practitioner*, 1904; 73: 188; con permiso.)



A



B



C



D



E

FIGURA 2. A-E, Progresión del fenotipo en una niña afectada. (De Ackerman J, Gilbert E: *Pediatr Pathol Molec Med* 2002; 21: 1; con permiso.)

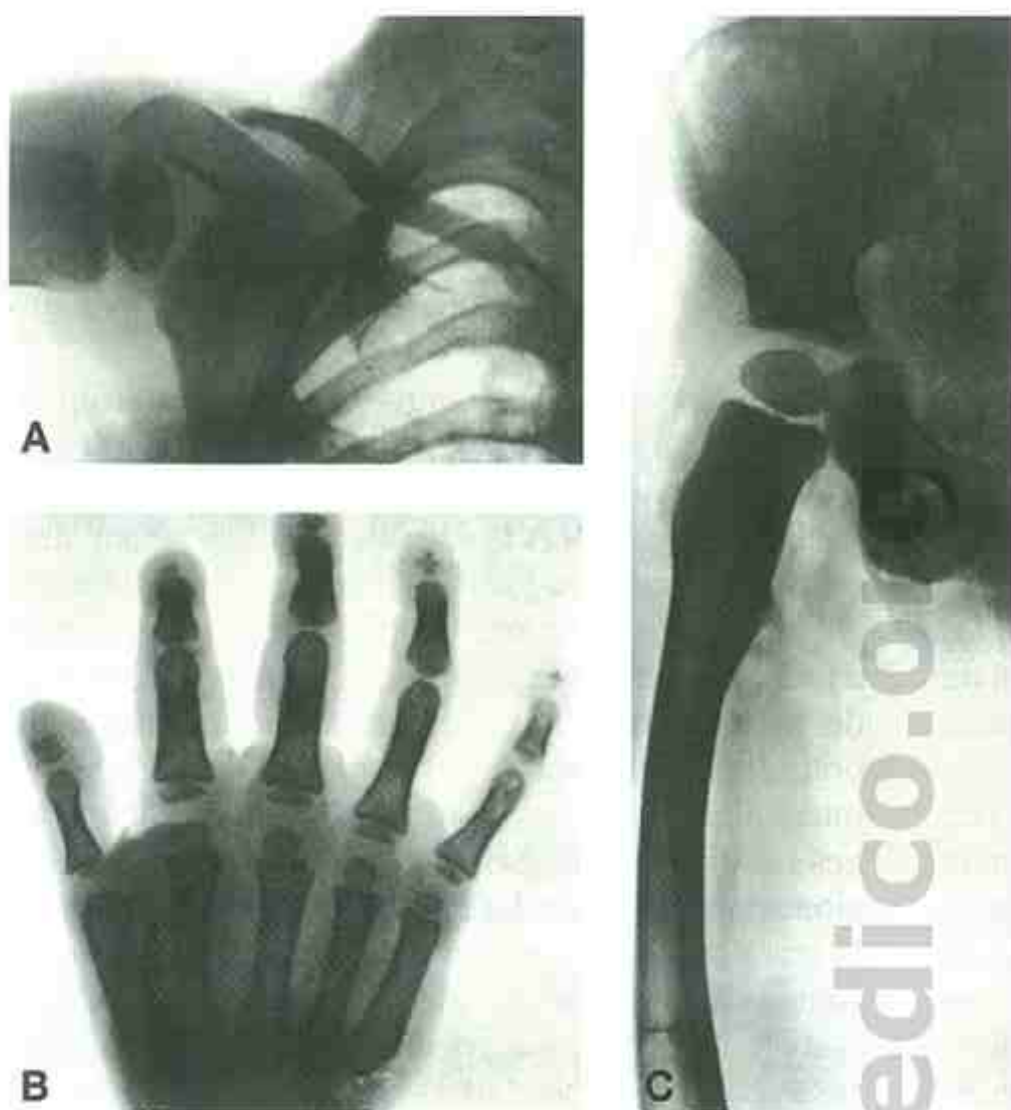


FIGURA 3. A-C, Radiografías de un niño de 3 años de edad, que presenta pérdida de la clavícula externa, falanges distales y fémur recto. (De Macleod W: Br J Radiol 1966; 39: 224; con permiso.)

SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH

Disminución de la grasa subcutánea, dientes natales, facies envejecida

ANOMALÍAS

Generales. Retraso del crecimiento intrauterino respecto a la estatura y el peso; deficiencia de crecimiento posnatal.

Desarrollo. Retraso mental grave (en la mayoría de los casos) o leve; se han descrito tres niños con un desarrollo normal; uno de ellos, a los 13 años iba a la escuela normal.

Craneofaciales. Protuberancia frontal y parietal con huesos faciales hipoplásicos, que conforman una facies triangular; facies envejecida; fontanelas grandes con suturas anchas; pelo ralo en cuero cabelludo, cejas y pestañas; venas del cuero cabelludo prominentes; nariz pequeña y picuda; fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba; entropión palpebral; dientes natales.

Óseas. Manos y pies aparentemente grandes, con dedos largos; grandes contracturas articulares; anomalías radiológicas, como atlas parcialmente osificado, huesos ilíacos cuadrados, acetábulo con forma de tridente y extremos de las metáfisis irregulares.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cardiopatías congénitas; laringomalacia; orejas de implantación baja; pérdida de la audición neurosensorial; hipertonía; piel esclerodermatosa; camptodactilia; pene grande; prepucio hipoplásico; anomalías endocrinas, como hipotiroidismo, hiperprolactinemia y resistencia a la insulina; trastorno del metabolismo lipídico; defectos del sistema nervioso central, con desmielinización generalizada de la sustancia blanca,

dilatación ventricular con atrofia cortical y malformación de Dandy-Walker.

HISTORIA NATURAL. Aunque se han descrito casos como un paciente con retraso mental grave que vive aún con 16 años y otro de 13 años que acude a la escuela, en estos pacientes la esperanza de vida es de, aproximadamente, 7 meses. Son frecuentes la hipotonía, el mal control de la cabeza, los temblores intencionales y la ataxia truncal. También son comunes las dificultades para la alimentación y las infecciones respiratorias. La disminución generalizada de la grasa subcutánea está presente en el período de recién nacido en prácticamente todos los pacientes. Durante la infancia, en, aproximadamente, el 50% de los casos ocurre una acumulación paradójica de grasa en las nalgas, la región lumbosacra y, menos a menudo, en las axilas, los dedos de la mano y la región suprapúbica. Por regla general, las anomalías radiológicas se normalizan al año de edad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo.

Bibliografía

- Rautenstrauch T, Snigula F: Progeria: A cell culture study and clinical report of familial incidence. *Eur J Pediatr* 124:101-111, 1977.
- Wiedemann H-R: An unidentified neonatal progeroid syndrome: Follow-up report. *Eur J Pediatr* 130:65-70, 1979.
- Obregon MG et al: Radiographic findings in Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. *Pediatr Radiol* 22:474-475, 2002.
- Pivinick EK et al: Neonatal progeroid (Wiedemann-Rautenstrauch) syndrome: Report of five new cases and review. *Am J Med Genet* 90:131-140, 2000.



A



B



C

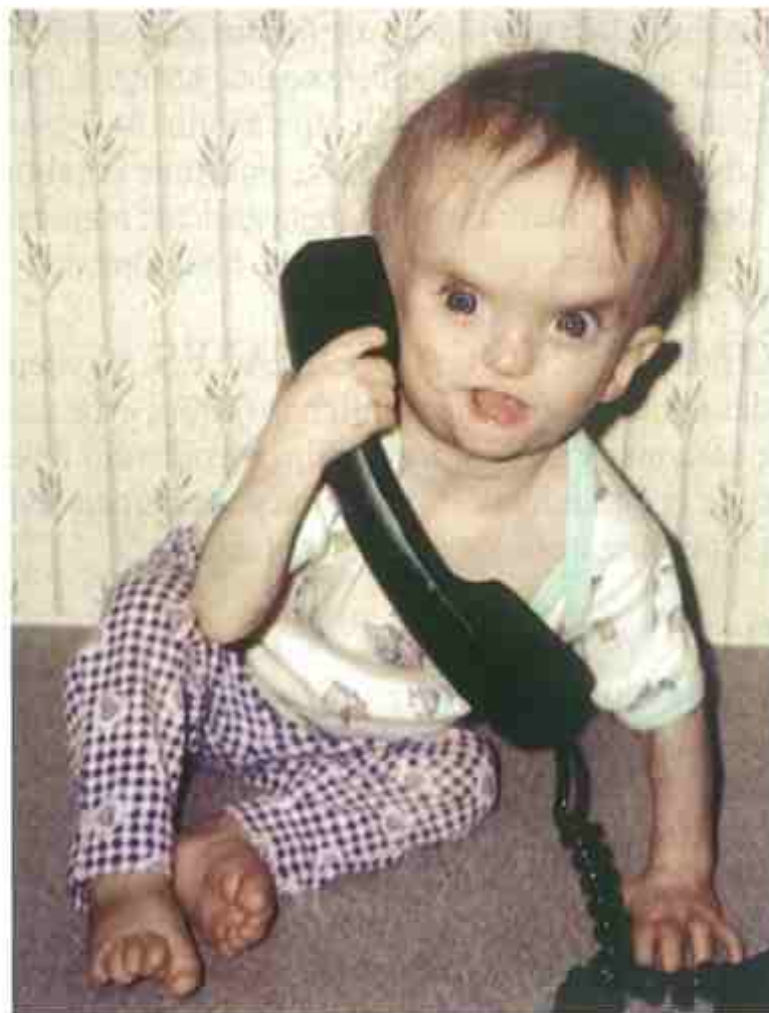


D

FIGURA 1. Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch. A-D, Obsérvese la lipoatrofia generalizada, la facies triangular, la macrocefalia relativa, las venas prominentes del cuero cabelludo, el puente nasal alto y la punta nasal bulbosa, el mentón prominente, las loculaciones de grasa sobre las nalgas, y el agrandamiento de las nalgas secundario al depósito de grasa. (De Pivnick EK et al: Am J Med Genet 2000; 90: 131; con permiso.)



A



B

FIGURA 2. El mismo niño de la figura 1 a los 7 meses (A) y a los 19 meses (B). (De Pivnick EK et al: Am J Med Genet 2000; 90: 131; con permiso.)

SÍNDROME DE WERNER

Cataratas precoces, piel fina con tejido subcutáneo fibroso y grueso, pelo ralo y gris

Este trastorno, que fue el tema de la tesis doctoral de Werner en 1904, no suele diagnosticarse hasta la edad adulta. Se han publicado más de 400 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja; la estatura media de los hombres afectados es de 154,9 cm, y la de las mujeres, de 146 cm.

Deterioro. Pérdida de la grasa subcutánea; extremidades largas y delgadas, con manos y pies pequeños; facies en aguijón con nariz picuda; desarrollo dental irregular; placas de piel rígida, sobre todo en la cara y la parte baja de las piernas; ulceraciones cutáneas; atrofia de las extremidades distales; tejido subcutáneo fibroso y grueso, con dermis delgada; osteoporosis, aterosclerosis con calcificaciones; hipoplasia muscular con placas de fibrosis; pelo ralo y gris, calvicie prematura; cataratas, degeneración de la retina; caída prematura de los dientes; hipogonadismo, reducción de la fertilidad; voz ronca y de timbre alto, secundaria a atrofia de las cuerdas vocales; atrofia del hígado; diabetes mellitus de tipo adulto (44%); esclerosis de Mönckeberg con síndrome cerebral orgánico; calcificaciones metastásicas; aumento de la excreción urinaria de ácido hialurónico.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Tendencia a desarrollar neoplasias malignas (10%), especialmente sarcoma y meningioma; hipertiroidismo leve; atrofia de las glándulas suprarrenales; esclerosis valvular; hiperqueratosis de palmas y plantas.

HISTORIA NATURAL. Estos pacientes suelen ser delgados y crecer a ritmo lento al final de la infancia, no presentan brote de crecimiento en la adolescencia y alcanzan su estatura final entre los 10 y los 18 años de edad (por regla general, hacia los 13 años). Hacia los 20 años presentan ya pelo gris. A continuación, aparecen las lesiones cutáneas, principalmente atrofia en la cara y las extremidades distales, caída del

pelo, aparición de una voz ronca o de timbre alto, síntomas visuales, detección de cataratas, úlceras cutáneas y, al final, diabetes mellitus, a una edad media de 34 años. El aspecto envejecido es ya evidente entre los 30 y los 40 años; la edad media de supervivencia es de 47 años (con un intervalo que va de los 31 a los 63 años). Las causas más frecuentes de muerte son las neoplasias malignas y el infarto de miocardio. Se ha registrado una elevada presentación de sarcomas de origen mesenquimatoso en localizaciones inhabituales. Las lesiones ateroscleróticas son más extensas en las arteriolas que en las arterias mayores. Las calcificaciones aparecen no sólo en los vasos ateromatosos, sino también en los gruesos tejidos subcutáneos. Existe hipertensión en, aproximadamente, el 50% de los pacientes.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo. El gen responsable del trastorno (WRN) se ha mapeado en 8p12. Se han observado al menos 35 mutaciones diferentes del WRN. Su producto muestra una significativa similitud con las helicasas del ADN. Como tal, las mutaciones de este gen podrían ocasionar anomalías de la replicación del ADN, recombinación, segregación de los cromosomas, reparación del ADN, transcripción y otras funciones que exijan desenrollamiento del ADN.

Bibliografía

- Werner O: Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie. (Doctoral dissertation, Kiel University.) Kiel, Schmidt and Klaunig, 1904.
- Epstein CJ et al: Werner's syndrome. *Medicine* 45:177, 1966.
- Fleischmajer R, Nedwich A: Werner's syndrome. *Am J Med* 54:111, 1973.
- Murata K, Nakashima H: Werner's syndrome: 24 cases with a review of the Japanese literature. *J Am Geriatr Soc* 30:303, 1982.
- Salk D: Werner's syndrome: A review of recent research with an analysis of connective tissue metabolism, growth control of cultured cells, and chromosome aberrations. *Hum Genet* 62:1, 1982.
- Goto M et al: Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8. *Nature* 355:733, 1992.
- Chang-En Y et al: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272:258, 1996.
- Chen L, Oshima J: Werner syndrome. *J Biomed Biotechnol* 2(2):46, 2002.



FIGURA 1. Mujer de 48 años de edad con síndrome de Werner. (De Epstein CJ et al: Medicine 1996; 45: 177; con permiso.)

SÍNDROME DE COCKAYNE

Lesiones de aspecto senil con inicio durante la infancia, degeneración de la retina y trastorno de la audición, fotosensibilidad de una piel adelgazada

En 1946, Cockayne describió este trastorno en unos hermanos. Posteriormente, se han descrito dos formas: la clásica (tipo I), que es la que se describe a continuación, y una forma más grave de inicio precoz (v. el comentario).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Acusada deficiencia de crecimiento posnatal, con pérdida de tejido adiposo e inicio durante el primer año de vida; se afecta más el peso que la estatura; la estatura y el peso finales raramente superan los 115 cm y los 20 kg, respectivamente.

Sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. Microcefalia a los 2 años en casi el 100% de los casos; deficiencia mental (límite en el 14%; leve en el 29%; moderada en el 38%, y grave en el 19%); marcha inestable; ataxia, temblor, incoordinación, disartria; debilidad con neuropatía periférica; pérdida de la audición neurosensorial (50%); convulsiones (5-10%); disminución del lagrimeo o de la sudoración, pupilas mióticas; aumento del tamaño de los ventrículos, atrofia cerebral o ambos; calcificaciones en los ganglios basales; desmielinización de la sustancia blanca subcortical.

Oculares. Pigmentación de la retina de tipo sal y pimienta, atrofia óptica, estrabismo, hiperopía, opacidad corneal, cataratas, disminución del lagrimeo, nistagmo.

Faciales. Cráneo relativamente pequeño con signos radiológicos de engrosamiento de la bóveda craneal; pérdida del tejido adiposo facial, con nariz esbelta, ojos moderadamente hundidos, y piel delgada y fotosensible; anomalías dentales, con caries, retraso de la erupción de los dientes deciduos, maloclusión y dientes ausentes/hipoplásicos.

Piel. Dermatitis fotosensible (75%); piel seca y, a veces, escamosa.

Extremidades. Manos y pies fríos, a veces cianóticos; limitación articular leve o moderada.

Tronco. Relativamente corto, con aplanamiento biconvexo de las vértebras y tendencia a la cifosis dorsal.

Otras. Hipertensión; disfunción renal (10%); criptorquidia en un tercio de los varones; mamas poco desarrolladas y ciclos menstruales irregulares frecuentes; piel delgada y seca; epífisis «marfileñas» y escleróticas, visibles principalmente en los dedos de la mano; pelvis pequeña y cuadrada, con alas ilíacas hipoplásicas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso del crecimiento intrauterino, calcificación intracraneal, silla turca pequeña, micropene, anhidrosis, arritmias cardíacas, enfermedad vascular periférica, dedos de la mano asimétricos, segundo dedo del pie corto, hepatomegalia, esplenomegalia, osteoporosis.

HISTORIA NATURAL. Aunque ocasionalmente se ha documentado deficiencia de crecimiento prenatal, por regla general, durante la primera infancia, el crecimiento y el desarrollo prosiguen a un ritmo normal, por lo que los defectos no son claramente evidentes hasta los 2-4 años de edad. La personalidad y la conducta tienden a corresponderse con la edad mental, que es deficiente. Ninguno de los pacientes ha tenido hijos. La fotosensibilidad cutánea puede ocasionar problemas con la exposición a la luz solar. La edad media de la muerte son los 12,5 años; el principal factor contribuyente es la neumonía.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene una herencia autosómica recesiva. El tipo I está relacionado con mutaciones del gen CSA, que está localizado en el cromosoma 5p. En los fibroblastos se ha demostrado un defecto en la reparación del ADN. Tras la exposición a la luz ultravioleta, las células del síndrome de Cockayne mostraron reducción de la supervivencia, disminución de la recuperación de la síntesis del ADN y el ARN, hipermutabilidad, y aumento de la inestabilidad cromosómica, al parecer como consecuencia de un defecto en la respuesta asociada a la transcripción. Este proceso causa la rápida eliminación de lesiones en las regiones del ADN que están presentando una transcripción activa en ARN.

COMENTARIO. Se ha publicado una «forma grave» de inicio rápido de síndrome de Cockayne, conocida como tipo II, en que los pacientes fallecen a los 6-7 años de edad. Este trastorno, relacionado con

mutaciones del gen CSB del cromosoma 10q11, se caracteriza por deficiencia de crecimiento de inicio prenatal, ausencia de desarrollo neurológico, inicio posnatal precoz de catarata congénita y defectos oculares estructurales. Además de esta grave variante infantil del síndrome de Cockayne, algunos casos del síndrome cerebrooculofacioesquelético también se deben a mutaciones del gen CSB. Finalmente, existe un complejo xeroderma pigmentario-síndrome de Cockayne (XP-CS) causado por mutaciones en cualquiera de los tres genes XP. Las mutaciones en dos de los genes causan un fenotipo de síndrome de Cockayne de tipo II grave, y las mutaciones en el tercero causan un fenotipo I de tipo leve.

Bibliografía

Cockayne EA: Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child* 21:52, 1946.

- MacDonald WB, Fitch KD, Lewis IC: Cockayne's syndrome: An heredo-familial disorder of growth and development. *Pediatrics* 25:997, 1960.
- Rainbow AJ, Howes M: A deficiency in the repair of UV and γ -ray damaged DNA in fibroblasts from Cockayne's syndrome. *Mutat Res* 93:235, 1982.
- Patton MA et al: Early onset Cockayne's syndrome: Case reports with neuropathological and fibroblast studies. *J Med Genet* 26:154, 1989.
- Nance MA, Berry SA: Cockayne syndrome: Review of 140 cases. *Am J Med Genet* 42:68, 1992.
- Lehmann AR et al: Cockayne's syndrome: Correlation of clinical features with cellular sensitivity of RNA synthesis to UV irradiation. *J Med Genet* 30:679, 1993.
- Stefanini M et al: Genetic analysis of 22 patients with Cockayne syndrome. *Hum Genet* 97:418, 1996.
- Le Page F: Transcription-coupled repair of 8-oxoguanine: requirement for XPG, TFIIH, and CS and implications for Cockayne syndrome. *Cell* 101:159, 2000.
- Rapin I: Cockayne syndrome and Xeroderma Pigmentosa: DNA repair disorders with overlaps and paradoxes. *Neurology* 55:1442, 2000.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Cockayne. A-C, Niña de 4 años. D, Niña de 10 años. Obsérvense la pérdida de tejido adiposo facial con nariz afilada, ojos hundidos, pelo delgado y seco, y signos de trastorno neurológico grave. (A-D, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMSON

(SÍNDROME DE POIKILODERMIA CONGÉNITA)

Desarrollo de poikilodermia, cataratas con o sin otra displasia ectodérmica

Este trastorno fue descrito por vez primera en 1868 por Rothmund, un oftalmólogo de Munich que descubrió múltiples casos en un grupo endogámico residente en los Alpes. Vennos et al han publicado una excelente revisión de más de 200 casos.

ANOMALÍAS. Con una expresión muy variable, éstas son las principales manifestaciones de este síndrome:

Crecimiento. Estatura baja de inicio prenatal en la mayoría de los casos.

Piel. Eritema irregular con progresión a poikilodermia (telangiectasias, cicatrización, pigmentación y despigmentación irregulares, atrofia); aunque más acusadas en las zonas expuestas al sol, las lesiones cutáneas aparecen con frecuencia en las nalgas; las lesiones hiperqueratósicas (33%) pueden ser verrucosas; antes de la aparición de la poikilodermia se forman ampollas (20%); fotosensibilidad (35%).

Pelo. Ralo, prematuramente gris y, en ocasiones, asociado a alopecia (80%); al inicio, adelgazamiento de las cejas y pestañas; a menudo, el pelo del cuero cabelludo, la cara y el pubis es escaso.

Ojos. Catarata zonular juvenil (52%), en todos los casos bilateral; ocasionalmente, distrofia corneal.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Óseas. Manos y pies pequeños (20%), pulgares hipoplásicos o ausentes, sindactilia, defectos de reducción del antebrazo, ausencia de rótula, pie zambo, osteoporosis, zonas de lesiones quísticas o esclerosas.

Faciales. Protuberancia frontal, nariz pequeña y en silla de montar, prognatismo.

Dientes. Microdoncia y anodoncia, erupción ectópica de los dientes, caries dental (40%).

Uñas. Pequeñas, distróficas (32%).

Otras anomalías cutáneas. Hiperqueratosis de palmas y plantas, cánceres cutáneos (a excepción del melanoma).

Otras. Deficiencia mental (del 5 al 13% de los casos), microcefalia, hidrocefalia, craneosinostosis, pa-

ladar hendido, hemihipertrofia, hipertensión, hipercolesterolemia, hipotiroidismo, escoliosis, sarcoma osteogénico (32%), hipogonadismo o retraso del desarrollo sexual (28%), criptorquidia, menstruación irregular, ano de localización anterior, páncreas anular, deficiencia de hormona del crecimiento, anhidrosis, neutropenia.

HISTORIA NATURAL. En la infancia, los pacientes presentan a menudo trastornos de la alimentación o gastrointestinales. Aunque seis pacientes presentaron lesiones cutáneas al nacer, por regla general aparecen entre los 3 meses y el año de edad. La progresión hacia una hipoplasia «veteada» irregular se denomina poikilodermia y se observa, principalmente, en los primeros años de la vida. Las cataratas suelen hacerse evidentes entre los 2 y los 7 años de edad. La alopecia evoluciona y puede ser completa ya en la segunda o la tercera décadas de la vida. Aunque es frecuente la reducción de la fertilidad, se ha informado sobre embarazo en varias pacientes. Por lo que respecta al tratamiento, es imprescindible evitar la exposición al sol y utilizar filtros solares. Se recomienda el cribado oftalmológico anual para descartar cataratas; asimismo, cuando se hace un diagnóstico inicial, hay que aconsejar a los padres acerca de la posible aparición de signos de osteosarcoma, como dolor y tumefacción óseos o aumento de tamaño de una lesión en las extremidades. Las radiografías deben efectuarse a los 5 años de edad y, posteriormente, cuando lo justifiquen los signos clínicos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda de modo autosómico recesivo. En algunos casos, el responsable es una mutación en el gen RECQL4 helicasa, en 8q24.3. El síndrome de Bloom y el síndrome de Werner, causados también por mutaciones en un gen RECQ helicasa, se caracterizan por deficiencia del crecimiento, envejecimiento prematuro y predisposición a desarrollar neoplasias malignas de localización específica.

Bibliografía

Rothmund A: Ueber Cataracten in Verbindung mit einer eigenthümlichen Hautdegeneration. Arch Ophthalmol 14:159, 1868.

- Rook A, Davis R, Stevanovic D: Poikiloderma congenitale: Rothmund-Thomson syndrome. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 39:392, 1959.
- Hall JG, Pagon RA, Wilson KM: Rothmund-Thomson syndrome with severe dwarfism. *Am J Dis Child* 134:165, 1980.
- Starr DG, McClure JP, Connor JM: Non-dermatological complications and genetic aspects of the Rothmund-Thomson syndrome. *Clin Genet* 27:102, 1985.

- Kaufman S et al: Growth hormone deficiency in the Rothmund-Thomson syndrome. *Am J Med Genet* 23:861, 1986.
- Vennos EM et al: Rothmund-Thomson syndrome: Review of the world literature. *J Am Acad Dermatol* 27:750, 1992.
- Kitao S: Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet* 22:82, 1999.
- Wang LL et al: Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 102:11, 2001.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome de Rothmund-Thomson. A-F, Niño de dos años y medio de edad. Obsérvense la protuberancia frontal, la ausencia de pestañas, el eritema irregular y las manos y uñas pequeñas. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird. Children's Hospital, San Diego.)

E Sobrecrecimiento precoz con defectos asociados

SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

(SÍNDROME DE MARTIN-BELL, SÍNDROME DEL MARCADOR X)

Deficiencia mental, displasia leve del tejido conjuntivo, macroorquidia

Actualmente es posible diferenciar este síndrome de otros tipos de retraso mental ligados al cromosoma X. En 1943, Martin y Bell publicaron la primera genealogía en que se demostraba una forma de retraso mental ligada al cromosoma X. En 1969, en los varones afectados y algunas mujeres portadoras de una familia, Lubs demostró la presencia de un punto frágil en el brazo largo del cromosoma X. En los varones afectados de diversas familias, Turner et al y Cantu et al describieron macroorquidia sin anomalías endocrinológicas. Sin embargo, la asociación entre retraso mental ligado al cromosoma X, macroorquidia y el cromosoma X marcador no se hizo hasta que Sutherland demostró que la expresión del locus frágil dependía de la naturaleza del medio de cultivo celular.

El trastorno parece ser bastante frecuente. Los estudios basados en la población sugieren una prevalencia que oscila entre 1:3.717 y 1:8.918, en varones blancos. Entre las poblaciones con deficiencia mental, se han obtenido estudios positivos referentes al cromosoma X frágil en hasta el 5,9% de los varones y el 0,3% de las mujeres. El fenotipo se identifica más fácilmente en los varones.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Existe un retraso mental leve o profundo en los varones, con CI de 30 a 55, aunque en ocasiones el retraso se extiende al rango de normalidad límite. Mordeduras o aleteo de las manos (60%) y mal contacto ocular (90%). Lenguaje confuso en los varones con retraso mental leve, breves estallidos de lenguaje repetitivo en los varones con retraso mental más grave, y ausencia completa de lenguaje en los casos con retraso mental profundo. Son frecuentes los problemas de atención asociados a hiperactividad. En las situaciones de hiperestimulación, la sensibilidad a los estímulos ocasiona problemas de conducta graves. Autismo (60%). CI < 70 en, aproximada-

mente, el 30-50% de las mujeres con la mutación completa, y CI < 85 en el 50-70%.

Craneofaciales. Macrocefalia en la primera infancia, prognatismo (por regla general, no se advierte hasta después de la pubertad), engrosamiento del puente nasal (con extensión hasta la punta de la nariz), orejas grandes con cartílago blando, iris azul pálido, epicanto, apelonamiento dental.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Nistagmo, estrabismo, epilepsia, miopía, hipotonía, dedos de la mano hiperextensibles, leve cutis laxo, tortícolis, *pectus excavatum*, cifoscoliosis, pies planos, paladar hendido submucoso, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica. A veces, las primeras manifestaciones clínicas sugieren gigantismo cerebral.

HISTORIA NATURAL. La esperanza de vida es normal. La velocidad de crecimiento del paciente está ligeramente aumentada en los primeros años de la vida, con retraso de los hitos motores. Aunque en ocasiones los testículos muestran un incremento del tamaño antes de la pubertad, este aumento se hace más obvio después de la misma. En pacientes con hiperfunción se observa un lenguaje característico conocido como «lenguaje desordenado» (*cluttering*). El perfil psicológico se caracteriza por conducta hiperkinética, inestabilidad emocional, morderse las manos y otros rasgos autistas. En los varones (no en las mujeres), los problemas de conducta se relacionan con altos niveles de problemas psicológicos en sus madres, así como con unos peores resultados de los esfuerzos educativos y terapéuticos.

ETIOLOGÍA. Herencia ligada al cromosoma X. El factor responsable del fenotipo de este trastorno, y base de su diagnóstico molecular, son las expansiones de un trinucleótico repetido (CGG) en la región *promoter* del gen FMR1, localizado en Xq27.3. Las personas normales presentan de 6 a 54 repeticiones;

mientras que los portadores de la premutación (hombres o mujeres) tienen de 54 a 200 repeticiones, los pacientes afectados presentan más de 200. Las portadoras de la premutación presentan un riesgo del 20% de insuficiencia ovárica prematura, ansiedad y trastornos del estado de ánimo, y anomalías en la RM. Los portadores de la premutación presentan signos de ansiedad, que aumentan con la edad, déficit en la función ejecutiva, y temblor cerebeloso (en un subgrupo de pacientes mayores). La expansión de premutaciones a mutaciones completas ocurre sólo en la transmisión meiótica de las mujeres y se relaciona con el tamaño de la premutación. El riesgo de que un paciente esté afectado clínicamente depende de su posición en la familia. Por lo tanto, el riesgo de que la hija de un portador con fenotipo normal esté afectada es cero. No obstante, el riesgo de que esté afectado el hijo de su hija (su nieto) es del 50%. Según el fenómeno de inactivación del cromosoma X, el riesgo de que la hija de una portadora de la premutación esté clínicamente afectada es más pequeño (aproximadamente, del 15 al 30%, dependiendo del número de repeticiones CGG, es decir, del tamaño del alelo premutado). El análisis molecular del ADN permite la identificación de las mutaciones completas y de los portadores de la premutación.

Bibliografía

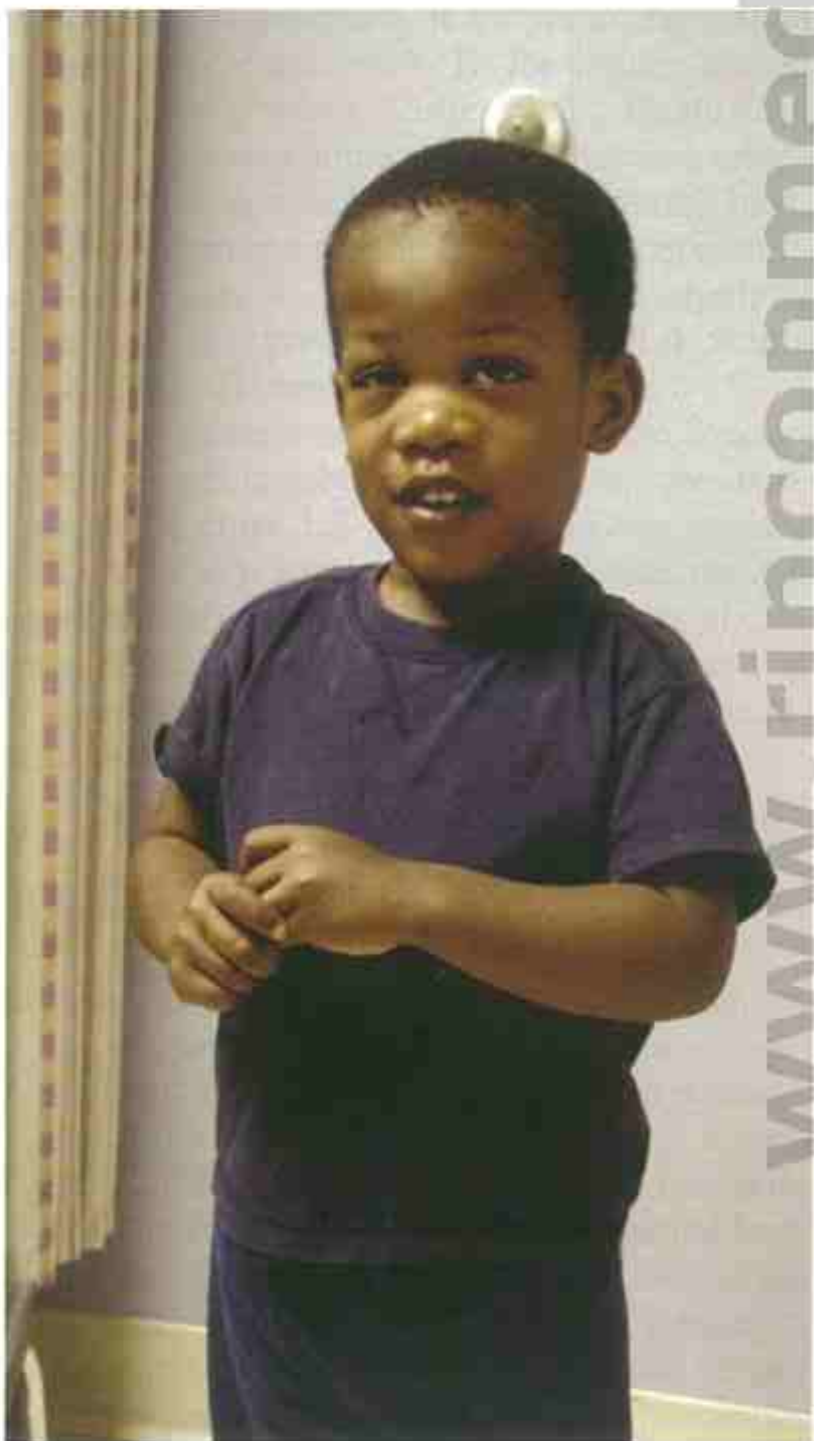
- Lubs HA: A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21:231, 1969.
- Turner G et al: X-linked mental retardation associated with macroorchidism. *J Med Genet* 12:367, 1975.
- Cantu JM et al: Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. *Hum Genet* 33:23, 1976.
- Sutherland GR: Fragile sites on human chromosomes: Demonstration of their independence on the type of tissue culture medium. *Science* 197:265, 1977.
- Turner G et al: Conference report: Second international workshop on the fragile X and on X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 23:11, 1986.
- Chudley AE, Hagerman RJ: Fragile X syndrome. *J Pediatr* 10:821, 1987.
- Fu Y et al: Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell* 67:1047, 1991.
- Verkerk AJMH et al: Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 67:905, 1991.
- Crawford DC et al: FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med* 3:359, 2001.
- Hagerman RJ, Hagerman PJ: Fragile X syndrome: A model of gene-brain-behavior relationships. *Mol Genet Metab* 74:89, 2001.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome del cromosoma X frágil. **A y B,** Hombre afectado de 18 años de edad. **C y D,** Dos niños afectados. Obsérvense el aumento del perímetro craneal con protuberancia de la frente, el prognatismo y las orejas grandes. (A, B y D, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE SOTOS

(SÍNDROME DE GIGANTISMO CEREBRAL)

Hipercrecimiento, manos y pies grandes, mala coordinación

En 1964, Sotos et al describieron cinco pacientes con este síndrome; desde entonces, se han documentado más de 300 casos.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Deficiencia mental variable; CI de 40 a 129, con una media de 78; mala coordinación; hipotonía; hiperreflexia; retraso de la función motora; trastornos de la conducta significativos.

Crecimiento. Inicio prenatal de un crecimiento excesivo; al nacer, es más probable que aumente la estatura que el peso; la estatura media a término es de 55,2 cm, y el peso medio a término es de 3,9 kg; la estatura aumenta de modo rápido, permanece en el percentil 97 o más durante la infancia y la adolescencia precoz, y aumenta más significativamente que el peso; la estatura final se halla con frecuencia dentro del intervalo normal; manos y pies grandes (más del percentil 50, incluso tras compararlos con la edad según la estatura); maduración ósea avanzada en la infancia (84%).

Craneofaciales. Macrocefalia de inicio prenatal en el 50% de los casos, y al año de edad en el 100%; leve dilatación de los ventrículos cerebrales; frente prominente (dolicocefálica); pelo escaso en la región frontoparietal; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo; hipertelorismo aparente (no siempre confirmado por la medición); mandíbula prominente; paladar alto y estrecho con crestas palatinas laterales prominentes; sofocación facial, con frecuencia de la nariz, pero también de las mejillas y de la región perioral; erupción prematura de los dientes.

Otras. Problemas ortopédicos (60%), principalmente pie plano y genu valgo; uñas de las manos delgadas y quebradizas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Convulsiones, anomalías del EEG, estrabismo, nistagmo, palidez de la papila óptica y atrofia retiniana, cataratas, hipoplasia del iris, glaucoma, defectos cardíacos, cifoscoliosis, intolerancia a la glucosa (14%), neoplasias malignas (2,2%), incluido el tumor de Wilms (dos pacientes), carcinoma vaginal (un paciente), hepato-

carcinoma (un paciente), hemangioma cavernoso (un paciente), tumor mixto de parótida (un paciente), osteocondroma (un paciente), tumor neuroectodérmico (un paciente), carcinoma pulmonar de células pequeñas (un paciente), neuroblastoma (un paciente), leucemia linfocítica aguda (dos pacientes), linfoma no Hodgkin (un paciente).

HISTORIA NATURAL. Son frecuentes los problemas neonatales, con dificultades para la alimentación y la respiración. Por lo tanto, con frecuencia el apetito y la ingestión de líquidos son superiores a lo normal; asimismo, los pacientes presentan a menudo estreñimiento. También se ha observado un aumento de la incidencia de otitis media, con hipoacusia de conducción y sus complicaciones asociadas. Existe, asimismo, un retraso en los primeros hitos del desarrollo. La edad media de los pacientes al sentarse por vez primera ha sido a los 9 meses; andar, a los 17 meses, y pronunciar unas palabras, a los 25 meses. Sin embargo, estas valoraciones precoces (que dependen mucho de unas habilidades verbales y motoras que están particularmente retrasadas en el síndrome de Sotos) son en ocasiones malos predictores de la función intelectual final. Incluso en los pacientes con inteligencia normal, en la infancia existe siempre un retraso del lenguaje expresivo y del desarrollo motor. Los trastornos de conducta son también significativos. El gran crecimiento corporal y la mala coordinación causan problemas de integración social, a menudo con agresividad y rabietas. La inmadurez persiste hasta la vida adulta y dificulta la socialización. Se ha demostrado una tendencia a las fracturas después de traumatismos mínimos. Al parecer, existe un ligero aumento del riesgo de desarrollar neoplasias malignas. No obstante, y al variar enormemente las localizaciones y los tipos de tumores, no está justificado un cribado rutinario, con la excepción de la evaluación clínica periódica.

ETIOLOGÍA. Este trastorno presenta un patrón de herencia dominante autosómica. Aunque se han observado ejemplos de transmisión padres-hijos, la mayoría de los casos son esporádicos. En su mayor parte, el trastorno se debe a mutaciones de la NSD1 (proteína con el receptor nuclear SET, *nuclear receptor SET-domain-containing protein*). Sin embargo, también se observan casos de delección NSD1, asociados a un retraso mental más grave.

COMENTARIO. En la RM cerebral se han observado unas anomalías típicas que pueden ser útiles para el diagnóstico. Las anomalías de los ventrículos cerebrales incluyen prominencia del trigono, prominencia de los cuernos occipitales y ventriculomegalia. Los defectos de la línea media son anomalías del cuerpo calloso con hipoplasia o agenesia parcial o completa. Los espacios de líquido extracerebral supratentorial y los espacios de la fosa posterior están aumentados en el 70% de los casos.

Bibliografía

Sotos JF et al: Cerebral gigantism in childhood: A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a non-progressive neurologic disorder. *N Engl J Med* 271:109, 1964.

Jaecken J, van der Schueren-Lodeweyckx, Eekels R: Cerebral gigantism syndrome. *Z Kinderheilkd* 112:332, 1972.

Dodge PR, Holmes SJ, Sotos JF: Cerebral gigantism. *Dev Med Child Neurol* 25:248, 1983.

Rutter SC, Cole TRP: Psychological characteristics of Sotos syndrome. *Dev Med Child Neurol* 33:898, 1991.

Hersh JH et al: Risk of malignancy in Sotos syndrome. *J Pediatr* 120:572, 1992.

Cole TRP, Hughes HE: Sotos syndrome: A study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 31:20, 1994.

Schaefer GB et al: The neuroimaging findings in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 68:462, 1997.

Opitz JM et al: The syndromes of Sotos and Weaver: Reports and review. *Am J Med Genet* 79:294, 1998.

Douglas J et al: NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet* 72:132, 2003.



A



B

(Continúa)

FIGURA 1. Síndrome de Sotos. A-D, Niña afectada desde la infancia hasta la adolescencia. (Cortesía de la Dra. Angela Lin, Brigham and Women's Hospital, Boston.)



C

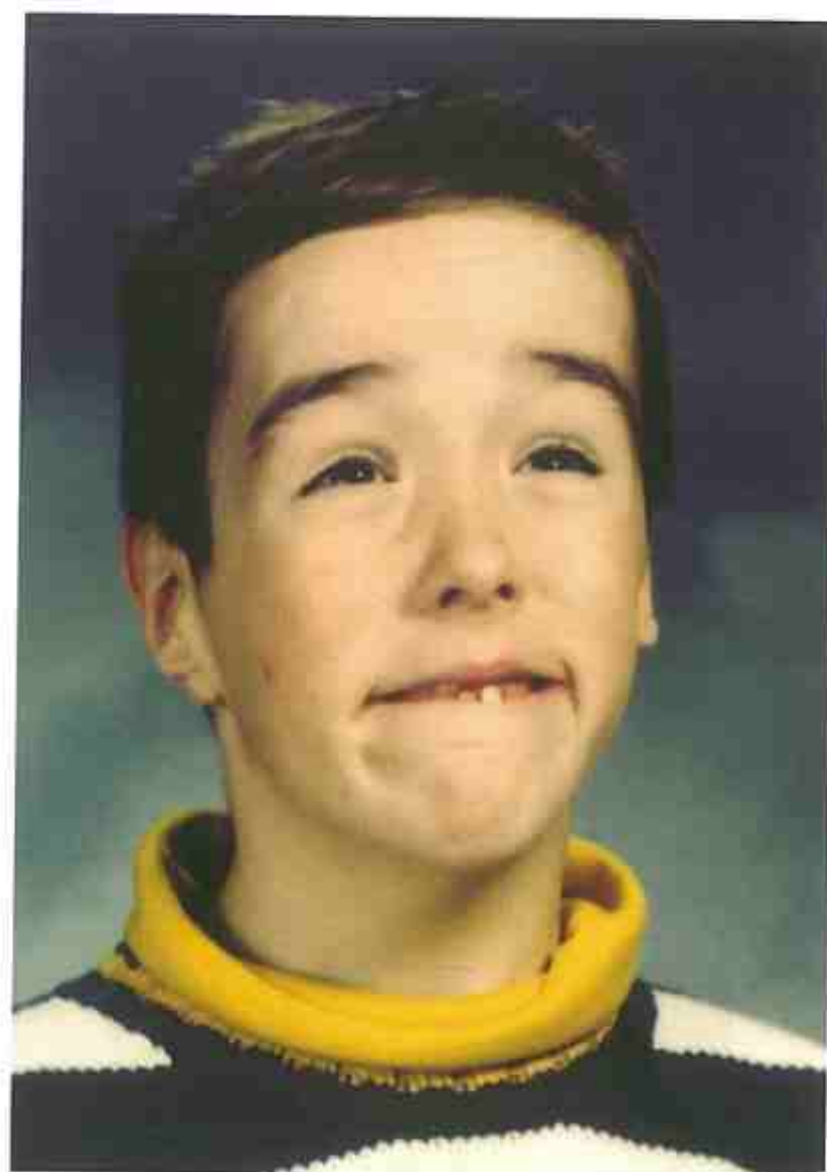


D

FIGURA 1. (Cont.)



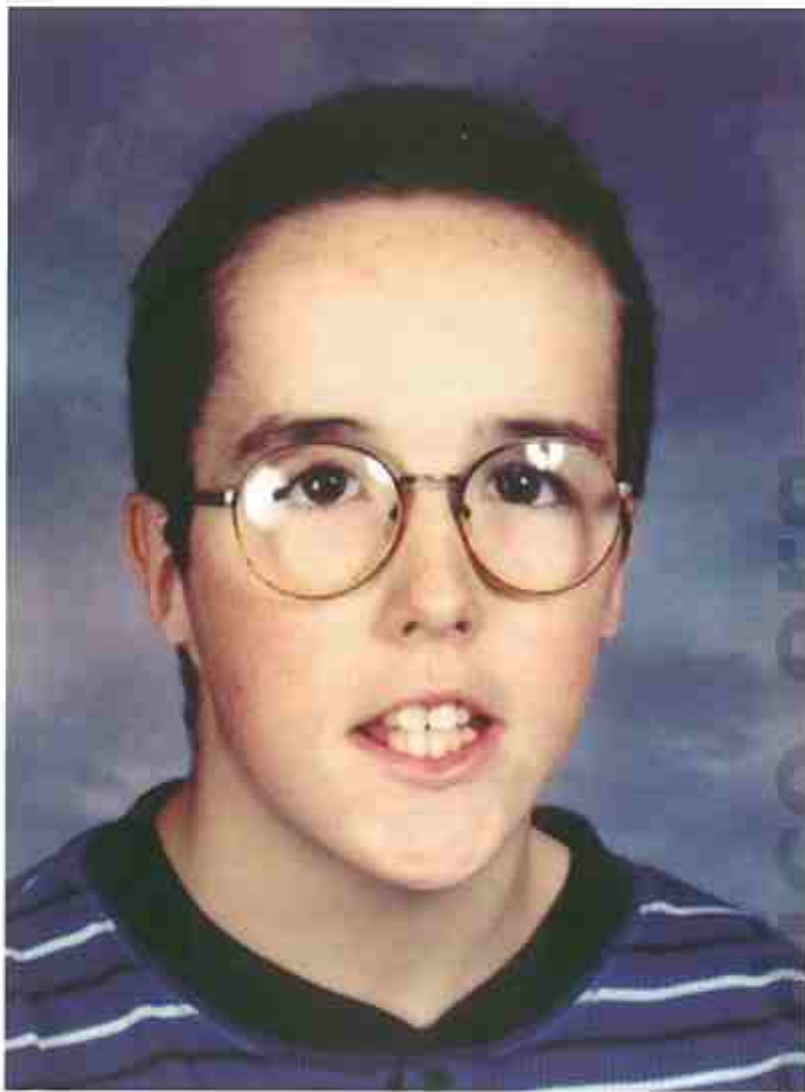
A



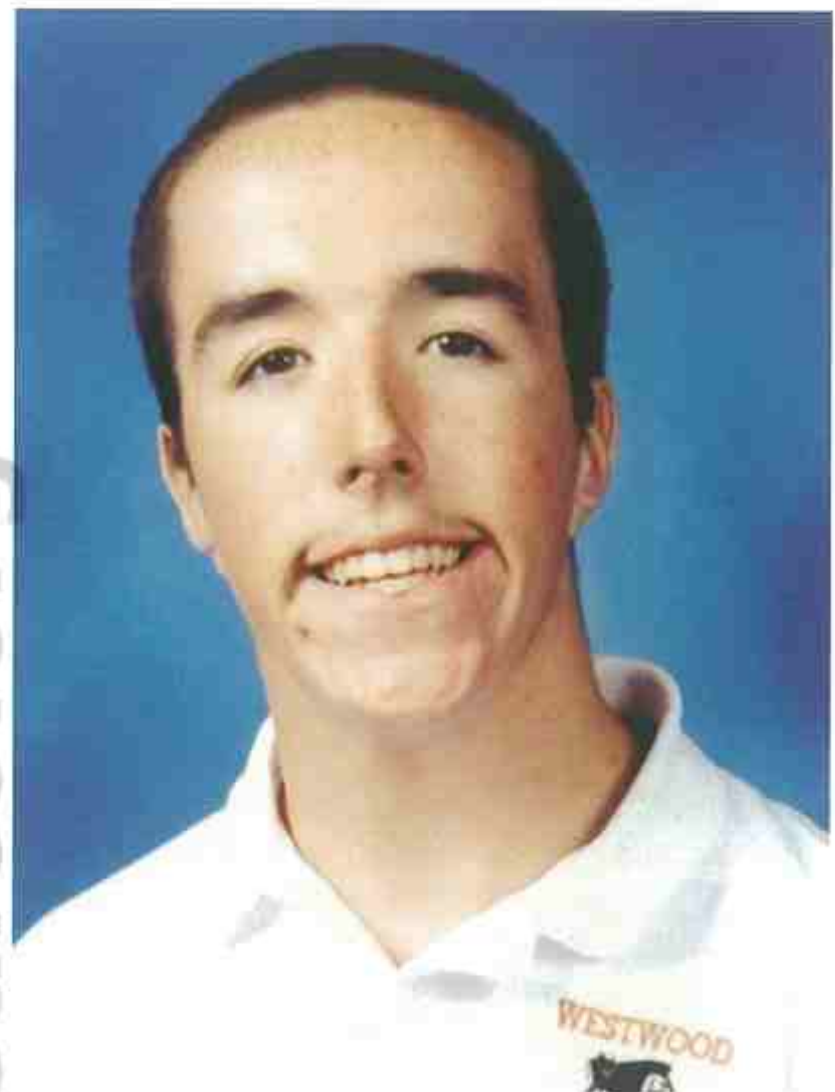
B

(Continúa)

FIGURA 2. A-D, Niño afectado, de los 9 meses a los 14 años de edad. (Cortesía de la Dra. Angela Lin, Brigham and Women's Hospital, Boston.)



C



D

FIGURA 2. (Cont.)

SÍNDROME DE WEAVER

Macrosomía, maduración ósea acelerada, camptodactilia, facies característica

Weaver et al publicaron el caso de dos niños muy parecidos que presentaban este tipo de hipercrecimiento. La documentación de otros casos adicionales señala que se trata de un trastorno distinto a los síndromes de Marshall-Smith y de Sotos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Crecimiento y maduración acelerados de inicio prenatal; el peso está significativamente más afectado que la estatura.

Desarrollo. Retraso del desarrollo o retraso mental, por regla general leve (81%); leve hipertensión, retraso del desarrollo, voz ronca y de timbre bajo con disartria o lenguaje titubeante de inicio tardío; espasticidad progresiva; estrabismo.

Craneofaciales. Macrocefalia (83%), gran diámetro bifrontal, occipucio plano, hipertelorismo ocular, epicanto, depresión del puente nasal, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, orejas grandes, filtro alargado, micrognatia relativa.

Extremidades. Camptodactilia, pulgares anchos, uñas delgadas y de implantación profunda, yemas de los dedos prominentes, limitación de la extensión del codo y la rodilla, clinodactilia que ocasiona superposición de los dedos del pie, metáfisis ensanchadas, especialmente en el fémur distal y el húmero distal, deformidades del pie (zambo equinovaro, calcaneoalga y metatarso aducto).

Otras. Piel relativamente laxa, pezones invertidos, pelo fino, hernia umbilical, hernia inguinal, criptorquidia, escoliosis, cifosis.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Defectos cardíacos, paladar hendido, atresia del conducto auditivo, polidactilia postaxial, eventración diafragmática, costillas cortas, cuartos metatarsianos cortos, hipotonía, inestabilidad de la columna cervical superior, convulsiones, quiste en el tabique pelúcido, atrofia cerebral, vasos agrandados e hipervascularización en

zonas de las arterias cerebrales posteriores media e izquierda, neuroblastoma, seno endodérmico, tumor de ovario y teratoma sacrocoxígeo.

HISTORIA NATURAL. Generalmente, estos niños presentan un tamaño grande al nacer, así como un crecimiento acelerado y una maduración ósea muy avanzada durante la infancia (los centros de osificación carpianos están más avanzados que los centros falángicos). En una minoría de los pacientes, el sobrecrecimiento no ocurre hasta que no tienen unos pocos meses de edad. La estatura final media es de 194,2 cm en los varones y de 176,3 cm en las mujeres, con un perímetro occipitofrontal de 61 y 59,5 cm en varones y mujeres, respectivamente. Aunque al inicio existe retraso en el desarrollo, con el transcurso de los años, el retraso mental es poco común. En ocasiones existe déficit de atención con hiperactividad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Aunque se ha observado la transmisión padres-hijos en al menos cinco casos, la mayoría de las veces la aparición del trastorno es esporádica. Se ha sugerido que algunos casos se deben a mutaciones de la NSD1, que es la causa principal del síndrome de Sotos. Sin embargo, en otros estudios no se ha comprobado este dato.

Bibliografía

- Weaver DD et al: A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. *J Pediatr* 84:547, 1974.
- Fitch N: The syndromes of Marshall and Weaver. *J Med Genet* 17:174, 1980.
- Fitch N: Letter to the editor: Update on the Marshall-Smith-Weaver controversy. *Am J Med Genet* 20: 559, 1985.
- Ardinger HH et al: Further delineation of Weaver syndrome. *J Pediatr* 108:229, 1986.
- Ramos-Arroyo MA et al: Weaver syndrome: A case without early overgrowth and review of the literature. *Pediatrics* 88:1106, 1991.
- Cole TRP et al: Weaver syndrome. *J Med Genet* 29:332, 1992.
- Opitz JM et al: The syndromes of Sotos and Weaver: Reports and review. *Am J Med Genet* 79:294, 1998.



FIGURA 1. Niños afectados sin parentesco, de 18 y 11 meses de edad, respectivamente. (De Weaver DD et al: J Pediatr 1974; 84: 547; con permiso.)



(Continúa)

FIGURA 2. Radiografías que muestran una maduración ósea acelerada y ancha extensión distal de los fémures. (De Weaver DD et al; J Pediatr 1974; 84: 547; con permiso.)



FIGURA 2. (Cont.)

SÍNDROME DE MARSHALL-SMITH

Crecimiento y maduración acelerados, órbitas poco profundas, falanges medias anchas

Descrito inicialmente por Marshall y Smith en 1977, se han documentado al menos 19 pacientes afectados por este síndrome. Aunque se clasifica como un síndrome de sobrecrecimiento, evidencias recientes sugieren que, más que una hiperplasia celular localizada o generalizada, en este trastorno existen anomalías bioquímicas o estructurales intrínsecas del cartílago, el hueso o el tejido conjuntivo.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Aceleración del crecimiento lineal e intensa aceleración de la maduración ósea, de inicio prenatal; los pacientes no aumentan de peso y presentan un peso bajo en relación con su estatura.

Desarrollo. Deficiencia mental y motora, CI medio de 50, hipotonía.

Craneofaciales. Cráneo alargado con frente prominente, órbitas poco profundas con ojos prominentes, escleróticas azules, nariz antevertida, puente nasal bajo, rama mandibular pequeña.

Extremidades. Falanges medias y proximales anchas, con falanges distales estrechas.

Otras. Hipertrichosis, hernia umbilical.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Atresia de coanas, estenosis o ambas; laringe anormal/laringomalacia; dientes displásicos; sordera y anomalías de la orejas; anomalías cerebrales, entre las que se incluyen macrogira, atrofia cerebral y ausencia de cuerpo calloso; inestabilidad de la unión craneocervical con estenosis espinal grave; esternón corto; escoliosis; sacrocoxis hipersegmentado; epiglotis rudimentaria; onfalocelo; pliegue profundo entre el dedo gordo y el segundo dedo del pie; defecto inmunológico.

HISTORIA NATURAL. En términos de peso, estos pacientes no han crecido. Presentan dificultades

respiratorias permanentes, como estridor, hiperextensión del cuello, y lengua obstructora. Aunque la mayoría fallecen, aproximadamente, a los 20 meses de edad por neumonía, atelectasias, aspiración o hipertensión pulmonar, Hoyme et al están haciendo el seguimiento de dos niños de 7 y 8 años. Ninguno de los dos habla y ambos presentan una hipoacusia de conducción leve o moderada; la función intelectual global es, asimismo, normal. Por lo que se refiere al pronóstico final, es muy importante el tratamiento eficaz del trastorno respiratorio. La maduración ósea acelerada, de causa desconocida, es de origen prenatal, según indica una «edad ósea» en la muñeca de 3-4 años en un paciente con 2 semanas de vida.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es desconocida. Cada caso ha tenido una incidencia familiar esporádica.

COMENTARIO. Las alteraciones en la médula inferior, secundarias a inestabilidad craneocervical, pueden contribuir a la aparición de disnea y muerte súbita precoz.

Bibliografía

- Marshall RE et al: Syndrome of accelerated skeletal maturation and relative failure to thrive: A newly recognized clinical growth disorder. *J Pediatr* 78:95, 1971.
- Visveshwara N, Rudolph N, Dragutsky D: Syndrome of accelerated skeletal maturation in infancy, peculiar facies and multiple congenital anomalies—an additional case. *J Pediatr* 84:553, 1974.
- Fitch N: The syndromes of Marshall and Weaver. *J Med Genet* 17:174, 1980.
- Johnson JP et al: Marshall-Smith syndrome: Two case reports and a review of pulmonary manifestations. *Pediatrics* 77:219, 1983.
- Fitch N: Letter to the editor: Update on the Marshall-Smith-Weaver controversy. *Am J Med Genet* 20:559, 1985.
- Eich GF et al: Marshall-Smith syndrome: New radiographic clinical and pathological observations. *Radiology* 181:183, 1991.
- Hoyme HE et al: The Marshall-Smith syndrome: Further evidence of osteochondrodysplasia in long term survivors. *Proc Greenwood Genet Clin* 72:70, 1993.



A



B



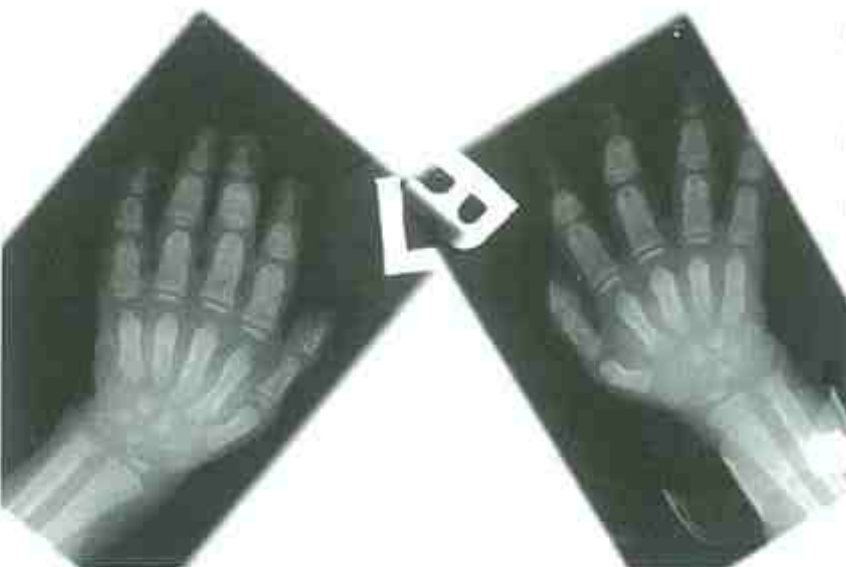
C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome de Marshall-Smith. Niño afectado, recién nacido y a los 7 años (A-C), niña afectada, recién nacida y a los 8 años (D y E). A-F, Obsérvense la frente prominente, las órbitas poco profundas con ojos prominentes, las escleróticas azules, el puente nasal bajo y la mano (aceleración de la edad ósea carpiana y falanges anchas). (Cortesía de H. Eugene Hoyme, Universidad de Stanford, Palo Alto.)

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

(SÍNDROME DE EXÓNFALO-MACROGLOSIA-GIGANTISMO)

*Macroglosia, onfalocèle,
macrosomía, pliegues en la oreja*

Beckwith y Wiedemann documentaron por primera vez esta entidad clínica; desde entonces se han publicado más de 200 casos.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Incidencia desconocida de retraso mental leve o moderado; también puede ser normal.

Crecimiento. Macrosomía con gran masa muscular y grueso tejido subcutáneo, aceleración de la maduración ósea, ensanchamiento de las metáfisis con hiperconstricción de las diáfisis, disminución de la tubulación del húmero proximal.

Craneofaciales. Macroglosia; ojos prominentes con hipoplasia infraorbitaria *relativa*; nevus flámeo capilar, párpados y frente central; cresta metópica; fontanelas grandes; occipucio prominente; maloclusión con tendencia al prognatismo mandibular y el escaso desarrollo maxilar; fisuras lineales atípicas en el lóbulo de la oreja; indentaciones en el borde posterior del hélix.

Hiperplasia y displasia. Riñones grandes con displasia de la médula renal; hiperplasia pancreática, con exceso de islotes; citomegalia adrenocortical fetal (un *rasgo constante*); hiperplasia de células intersticiales, gónadas; hiperplasia anfófila hipofisaria.

Otras. Policitemia neonatal, hipoglucemia en la primera infancia (de 1/3 a la 1/2 de los casos), onfalocèle u otras anomalías umbilicales, separación de los músculos rectos del abdomen, eventración diafragmática posterior, criptorquidia, defectos cardiovasculares (como cardiomegalia aislada).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hepatomegalia, microcefalia leve, hemihipertrofia, carcinoma suprarrenal, tumor de Wilms, gonadoblastoma, hepatoblastoma, clitoromegalia, ovarios grandes, útero y vejiga hiperplásicos, útero bicorne, hipospadias, inmunodeficiencia, hamartoma cardíaco, miocardiopatía focal, hipercalcemia.

HISTORIA NATURAL. El hidramnios y una incidencia relativamente alta de prematuridad indican que las alteraciones prenatales son bastante profundas. Por término medio, al nacer el peso es de 4 kg y la

estatura es de 52,6 cm. Más adelante, y hasta la adolescencia, la estatura es paralela a la curva normal en o sobre el percentil 95. Después de los 9 años de edad, el peso medio se mantiene entre el percentil 75 y el 95. La edad ósea avanzada, muy pronunciada durante los primeros 4 años de vida, tan sólo persiste rara vez hasta la madurez. El desarrollo puberal espontáneo es normal. Estos pacientes pueden presentar graves problemas de adaptación neonatal, con síntomas como apnea, cianosis y convulsiones. La lengua grande ocluye a veces el tracto respiratorio y causa dificultades para alimentarse. Colocar al recién nacido de lado o boca abajo facilita, a veces, la respiración; asimismo, una tetilla grande y blanda facilita la lactancia. Se estima que la tasa de mortalidad infantil es elevada, del orden del 21%. En los recién nacidos que presentan manifestaciones de este síndrome es fundamental la detección y el tratamiento de la hipoglucemia. La hipoglucemia responde al tratamiento con análogos de hidrocortisona (por regla general, hay que administrarlo tan sólo de 1 a 4 meses). La intervención terapéutica frente a una policitemia estaría justificada solamente en el período neonatal precoz. Se ha sugerido que en estos pacientes la frecuencia de aparición de tumores es del 6,5%. Están justificadas medidas como la ecografía renal y la determinación del nivel sérico de alfa-fetoproteína (AFP) para descartar el tumor de Wilms y el hepatoblastoma, respectivamente. Los niños con hemihipertrofia parecen presentar un aumento del riesgo de desarrollar neoplasias malignas. La concentración sérica de AFP es mayor en los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann, y durante el período neonatal en ellos disminuye a un ritmo más lento de lo normal. Por regla general, los pacientes que sobreviven a la infancia están sanos. El crecimiento permite a veces que en la boca exista suficiente espacio para la lengua grande. En algunos casos ha tenido éxito la glossectomía parcial. Las evidencias sugieren que el prognatismo y la maloclusión dental son secundarios al enorme tamaño de la lengua.

ETIOLOGÍA. Aunque por regla general el trastorno es de aparición esporádica, en, aproximadamente, del 10 al 15% de los casos se ha observado una herencia autosómica dominante con transmisión preferentemente materna. El síndrome de Beckwith-Wiedemann está causado por alteraciones en el equilibrio

normal de diversos genes agrupados en 11p15, una región muy improntada del genoma. En su etiología influyen los factores genéticos (que cambian la estructura del gen) y epigenéticos (que influyen sobre la función/expresión de un gen, pero sin modificar su estructura). A nivel de 11p15, los genes están organizados en dos dominios de control separados.

El dominio 1 contiene un factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2, *insulin-like growth factor 2*), así como diversos genes y transcritos que controlan su expresión. Son causa de síndrome de Beckwith-Wiedemann los mecanismos que aumentan la expresión del IGF2, como las inversiones del cromosoma 11p15 y las translocaciones de origen materno, las duplicaciones del cromosoma 11p15 paterno, la disomía uniparental paterna (el 20% de los casos del síndrome), y anomalías de impronta.

El dominio 2 contiene diversos genes improntados, como el CDKN1C (el 10% de los casos esporádicos tienen una mutación de este gen, y el 40% de los casos dominantes son debidos a esta mutación) y el KCNQ1OT1 (LIT1), un transcrito de expresión paterna que regula la expresión de otros genes en el dominio 2. La pérdida de impronta en LIT1 explica el 40-50% de los casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann.

En la actualidad, existen pruebas clínicas para diagnosticar, aproximadamente, el 70% de los mecanismos que causan este síndrome. El síndrome se ha observado también en diversos gemelos monocigóticos (sobre todo, en mujeres) de forma discordante. Aún

no está claro el mecanismo que explica esta discordancia. Aunque el riesgo absoluto es bajo, el síndrome de Beckwith-Wiedemann es más frecuente en los embarazos conseguidos mediante reproducción asistida.

Bibliografía

- Wiedemann HR: Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie—un "syndrome nouveau"? *J Genet Hum* 13:223, 1964.
- Beckwith JB: Macroglossia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism, and hyperplastic visceromegaly. *Birth Defects* 5(2):188, 1969.
- Pettenati MJ et al: Wiedemann-Beckwith syndrome: Presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature. *Hum Genet* 74:143, 1986.
- Sippell WG et al: Growth, bone maturation and pubertal development in children with the EMG syndrome. *Clin Genet* 35:20, 1989.
- Normal AM et al: Recurrent Wiedemann-Beckwith syndrome with inversion of chromosome (11) (p11.2p15.5). *Am J Med Genet* 42:638, 1992.
- Weksburg R et al: Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 5:143, 1993.
- Weksburg R et al: Molecular characterization of cytogenetic alterations associated with the Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) phenotype refines the localization and suggests the gene for BWS is imprinted. *Hum Mol Genet* 2:549, 1993.
- Everman DB et al: Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 137:123, 2000.
- DeBaun MR et al: Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 72:156, 2003.
- Weksburg R et al: Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* 12: R61, 2003.



A

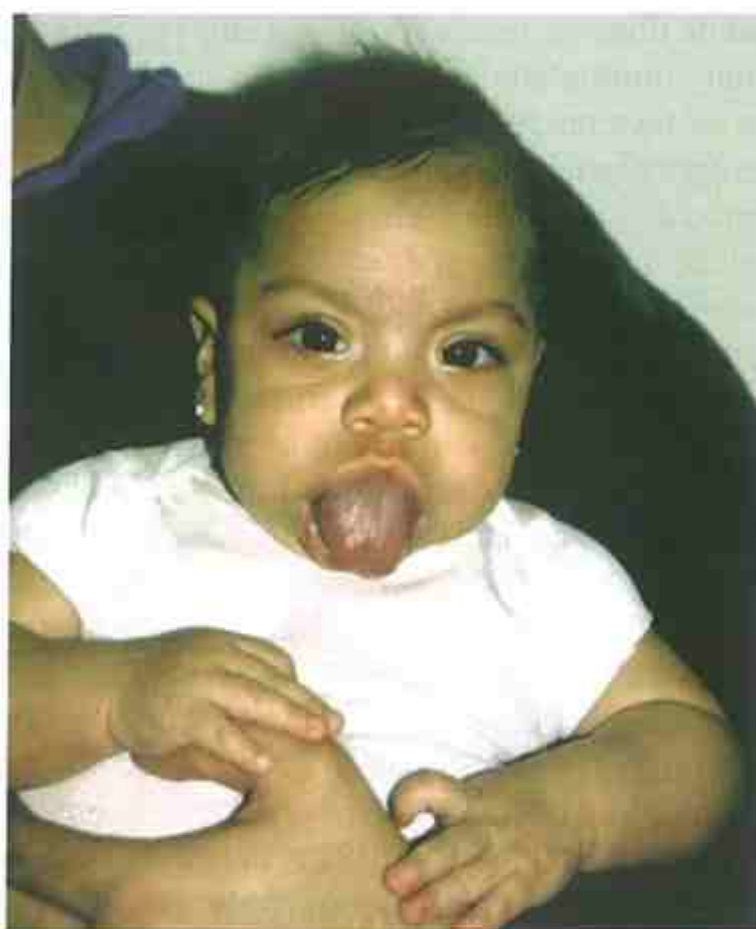


B

FIGURA 1. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. A y B, Recién nacidos. (Cortesía del Dr. Michael Cohen, Dalhousie University, Halifax, Nueva Escocia.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Niña afectada desde el nacimiento hasta los 5 años de edad. A los 18 meses desarrolló una glosectomía parcial (v. C). (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C



D

FIGURA 3. A, Asimetría de las piernas. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.) B, Indentaciones en el borde posterior del hélix. C, Pliegue lineal en el lóbulo de la oreja. D, Gemelos monocigóticos discordantes respecto al síndrome de Beckwith-Wiedemann. (D, Cortesía de la Dra. Cynthia Curry, Universidad de California, San Francisco.)

SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL

En 1988, Neri et al y Opitz et al reconocieron que el trastorno publicado inicialmente por Simpson et al en 1975 era el mismo que el descrito en 1984 por Behmel et al y por Golabi y Rosen. En este trastorno de herencia recesiva ligada al cromosoma X se ha demostrado una acusada variabilidad inter e intrafamiliar de la expresión. En ocasiones las portadoras presentan manifestaciones leves.

ANOMALÍAS

Desarrollo. La inteligencia varía del retraso mental grave a la normalidad, el CI medio es de, aproximadamente, 1 DE por debajo de la media; hipotonía.

Crecimiento. Sobrecrecimiento de inicio prenatal; peso al nacer elevado (de hasta 5,9 kg); en siete de ocho adultos, la estatura superó el percentil 97 y osciló entre 188 y 210 cm; aunque en un principio está aumentada, con el tiempo la edad ósea se normaliza.

Craneofaciales. La macrocefalia está ya presente al nacer y persiste durante la infancia; facies tosca; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo; hipertelorismo ocular; epicanto; puente nasal ancho y plano con nariz corta; macrostomía; macroglosia; surco en la línea media del labio inferior; cresta alveolar secundaria ancha; orejas rotadas y de implantación posterior baja.

Extremidades. Polidactilia postaxial de las manos, sindactilia de los dedos 2-3 de manos y pies, hipoplasia ungueal (sobre todo, del índice), pulgares anchos y dedos gordos grandes.

Óseas. Defectos de la segmentación vertebral, con fusión de los elementos posteriores de C2/C3, costillas cervicales, seis vértebras lumbares, y defectos en sacro y cóccix; *pectus excavatum*.

Otras. Cuello corto, pterigion cervical, trastornos de la conducción cardíaca; pezones supernumerarios; criptorquidia; pigmentación palatina o perioral moteada; piel gruesa u oscura; hernias umbilical o inguinal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Labio leporino, paladar hendido, o ambos; indentaciones en el borde posterior del hélix, excrecencias y hoyuelos preauriculares; coloboma de la papila óptica; escoliosis; xifoides hendido; polidactilia preaxial de los pies; braquidactilia; camptodactilia; clinodactilia; pulgares anchos; *pectus excavatum*; escoliosis; luxación congénita de cadera; pie zambo; extremidades cortas; anomalías

vertebrales; anomalías gastrointestinales, como malrotación intestinal, anillo pilórico, poliesplenía, hepatoesplenomegalia y aumento del número de islotes de Langerhans; anomalías genitourinarias, como riñones grandes, riñones quísticos, duplicación de la pelvis renal, hidronefrosis leve con riñones quísticos lobulares, e hipospadias; defectos cardíacos, como comunicación interventricular, estenosis pulmonar, transposición de los grandes vasos, y persistencia del conducto arterioso; quiste de colédoco; anomalías del sistema nervioso central, como agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del vermis cerebeloso e hidrocefalia; tumores embrionarios; hernias diafragmáticas; hemangiomatosis neonatal difusa.

HISTORIA NATURAL. Se ha descrito una forma neonatal grave en la que, a menudo, los recién nacidos fallecen ya *in utero* o durante el período neonatal a causa de *cor pulmonale*, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas o trastornos de la conducción, hernias diafragmáticas, sepsis fulminante o hipoglucemia secundaria a aumento de la producción de insulina. También se ha descrito una forma menos grave en la que los pacientes afectados viven hasta la etapa adulta. Existe un aumento de riesgo de desarrollar tumor de Wilms, neuroblastoma, carcinoma hepatocelular y gonadoblastoma testicular.

ETIOLOGÍA. Este trastorno presenta un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. La mayoría de los casos se han atribuido a mutaciones en el gen *glipican-3* (GPC3), localizado en Xq26. Al parecer, *glipican-3* desempeña una función significativa en el control del crecimiento del tejido mesodérmico embrionario. Se ha mapeado una forma grave en Xp22. Las portadoras presentan un fenotipo más leve.

Bibliografía

- Simpson JL et al: A previously unrecognized X-linked syndrome of dysmorphia. *Birth Defects* 11:18, 1975.
- Behmel A et al: A new X-linked dysplasia gigantism syndrome: Identical with the Simpson dysplasia syndrome? *Hum Genet* 67:409, 1984.
- Golabi M, Rosen L: A new X-linked mental retardation- overgrowth syndrome. *Am J Med Genet* 17:345, 1984.
- Neri G et al: Simpson-Golabi-Behmel syndrome: An X-linked encephalo-tropho-schisis syndrome. *Am J Med Genet* 30:287, 1988.
- Gargunta CL, Bodurtha JN: Report of another family with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and a review of the literature. *Am J Med Genet* 44:129, 1992.
- Hughes-Benzie RM et al: Simpson-Golabi-Behmel syndrome associated with renal dysplasia and embryonal tumor: Localization of the gene to Xqcen-q21. *Am J Med Genet* 43:428, 1992.

Pilia G et al: Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet* 12:1, 1996.

Brzustowicz LM et al: Mapping of a new SGBS locus to chromosome Xp22 in a family with a severe form of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Hum Genet* 65:779, 1999.

DeBaun MR et al: Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Progress toward understanding the molecular basis for overgrowth, malformation, and cancer predisposition. *Mol Genet Metab* 72:279, 2001.

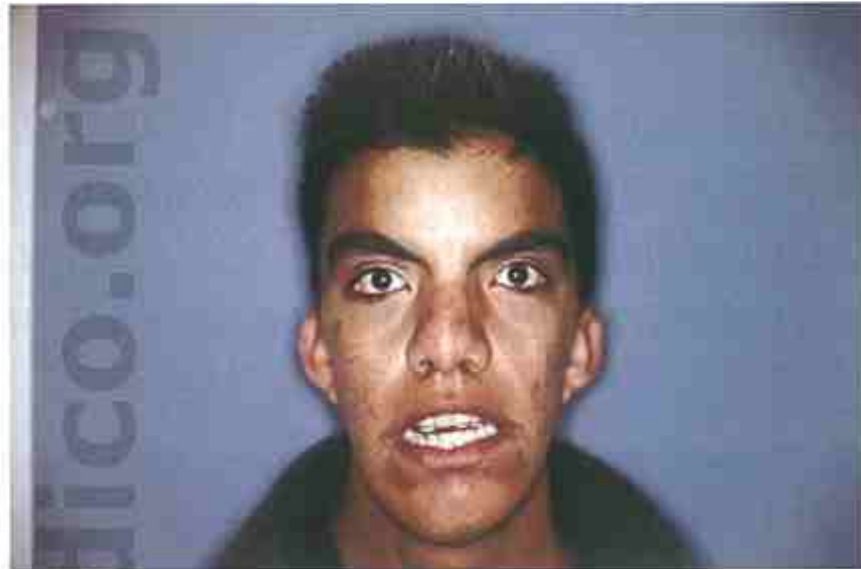
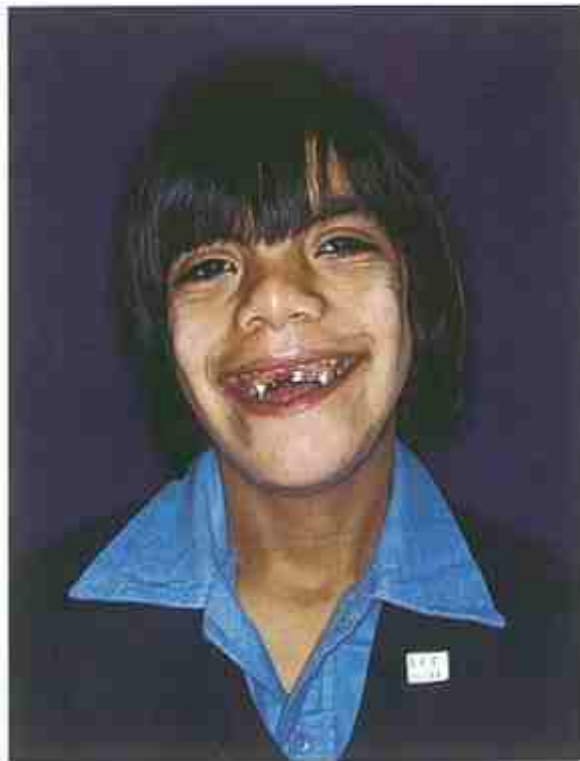


FIGURA 1. Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel. Paciente a los 7 y a los 16 años. Obsérvense el hipertelorismo ocular, la nariz ancha y plana, la sindactilia 2-3 y la hipoplasia ungueal. (De Golabi M, Rosen L: *Am J Med Genet* 1984; 17: 345; con permiso. Copyright © 1984. Con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

F Hallazgos cerebrales y/o neuromusculares infrecuentes con defectos asociados

AMIOPLASIA CONGÉNITA SECUENCIA DISRUPTIVA

*Brazos extendidos con flexión de las manos
y las muñecas, hombros rotados medialmente
con disminución de la masa muscular, equinovaro bilateral,
contracturas variables de otras articulaciones mayores*

ANOMALÍAS

Facies. Cara redonda con micrognatia, nariz respingona pequeña, hemangioma capilar en la línea media.

Hombros. Redondeados y en pendiente con disminución de la masa muscular, rotados medialmente.

Extremidades superiores. Los codos, generalmente, en extensión con las muñecas y las manos flexionadas (posición de «soborno de policía»). Contracturas en flexión intensa de las articulaciones metacarpofalángicas con ligeras contracturas en las articulaciones interfalángicas.

Extremidades inferiores. Caderas, generalmente, flexionadas, luxadas y en aducción, o abducción; rodillas flexionadas o extendidas; pies, generalmente, en equinovaro bilateral; se observan muchas combinaciones de las posiciones de la cadera y de la rodilla.

Otras. Columna vertebral rígida y recta.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Envoltura de las extremidades con el cordón umbilical, bandas amnióticas, dedos aplastados, criptorquidia, labios mayores hipoplásicos, hoyuelos en los sitios de contractura, tortícolis, escoliosis, hernias, gastrosquisis, atresia intestinal no duodenal, defectos de la capa muscular de la musculatura del tronco y del abdomen, secuencia de Poland, anomalías de Moebius, hipoplasia del deltoides y del bíceps.

HISTORIA NATURAL. Hay una disminución de los movimientos en el útero. El parto a menudo es difícil y es habitual la presentación de nalgas. Se producen fracturas de las extremidades,

secundarias a un parto traumático. La inteligencia suele ser normal a menos que haya un traumatismo en el parto por la rigidez de las articulaciones. Hay un menor crecimiento óseo en las extremidades afectadas, y puede haber una mayor flexión y pterigión en las grandes articulaciones, con el tiempo. A los 5 años de edad la mayoría de los pacientes (85%) deambulan con una buena fisioterapia. Es importante comenzar temprano la fisioterapia y la terapia ocupacional para movilizar cualquier tejido muscular presente (sobre todo los músculos intrínsecos). Se emplean el entablillado y el enyesado para mantener y mejorar la amplitud de los movimientos articulares. Más de dos tercios de los niños requieren cirugía ortopédica, con una media de 5,7 intervenciones por niño. En el 92% de los pacientes se hallan afectadas las cuatro extremidades; las piernas solas, en el 7%, y los brazos solos, en el 1%. La mayoría llegan a asistir a las clases regulares en los niveles de estudios apropiados y la mayoría llegan a ser independientes en sus actividades de la vida diaria.

ETIOLOGÍA. Este trastorno es esporádico. Hay una mayor incidencia de la esperada en gemelos idénticos, con sólo uno afectado. Por haberse demostrado que muchas de las anomalías asociadas están causadas por un accidente vascular intrauterino, es más probable que la hipotensión en la médula espinal fetal en desarrollo, en un momento en el que las neuronas del asta anterior medular son susceptibles a los insultos, sea el mecanismo responsable de los cambios artrogripóticos singulares observados en este trastorno. El diagnóstico prenatal con el empleo de ecografía seriada en tiempo real, en busca de movimientos anormales, podría utilizarse para atenuar la ansiedad de los padres.

Bibliografía

- Howard R: A case of congenital defect of the muscular system and its association with congenital talipes equinovarus. *Proc Soc Med* 1:157, 1907.
- Hall JG, Reed SD, Driscoll EP: Part I. Amyoplasia: A common sporadic condition with congenital contractures. *Am J Med Genet* 15:571, 1983.
- Hall JG et al: Part II: Amyoplasia—a specific type of arthrogryposis with an apparent excess of discordantly affected identical twins. *Am J Med Genet* 15:591, 1983.

- Reid COMV et al: Association of amyoplasia with gastroschisis, bowel atresia and defects of the muscular layer of the trunk. *Am J Med Genet* 24:701, 1986.
- Robertson WL et al: Further evidence that arthrogryposis multiple congenita in the human sometimes is caused by an intrauterine vascular accident. *Teratology* 45:345, 1992.
- Sells JM et al: Amyoplasia, the most common type of arthrogryposis: The potential for good outcome. *Pediatrics* 97:225, 1996.



A



B



C



D

(Continúa)

FIGURA 1. Secuencia disruptiva de la amnioplasia congénita. **A-G,** Obsérvese la cara redonda y la micrognatia, posición de «soborno de policía» del brazo y de la mano, la disminución de la masa muscular y la rotación interna de los hombros, y la camptodactilia. (G, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



E



F



G

FIG. 1. (Cont.)

SÍNDROME DE ARTROGRIPOSIS DISTAL, TIPO 1

Contracturas congénitas distales, manos cerradas con superposición medial de los dedos al nacer, abertura de las manos cerradas con desviación cubital

En 1932, Lundblom describió el caso de una madre y de su hijo con desviación cubital congénita y flexión de los dedos de la mano. Además, el niño tenía un posicionamiento calcaneoalgo de los pies. Hall reconoció esta afección como una entidad, en 1982, en un estudio con 37 pacientes con contracturas congénitas de las articulaciones distales. Se reconocieron dos grupos de pacientes: tipo I (típico) y tipo II (atípico), a tenor de la asociación con otras anomalías específicas. Bamshad et al han revisado y ampliado la clasificación para incluir desde el tipo I (antiguamente, DA tipo I) hasta el tipo 9.

ANOMALÍAS

Manos. Las manos del neonato se hallan cerradas de modo apretado en un puño, con aducción del pulgar y superposición de los dedos medialmente; pliegues hipoplásicos/flexión ausente; desviación cubital y camptodactilia.

Pies. Deformidades de posición (88%): calcaneoalgo bilateral (33%), equinovaro bilateral (25%), combinaciones (30%).

Caderas. Afectación de la cadera (38%): luxaciones congénitas, disminución de la abducción, ligera flexión, deformidades por contracturas.

Rodillas. Ligeras contracturas en flexión (30%).

Hombros. Rígidos al nacimiento (17%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Trismo, escoliosis leve, limitación de la amplitud de movimientos de las articulaciones proximales, pantorriillas pequeñas, hoyuelos, criptorquidia, hernias.

HISTORIA NATURAL. «Posición de la trisomía 18» de la mano al nacimiento en la gran mayoría de los casos. Afectación variable de los pies. Las manos, a la larga, se abren y pueden presentar camptodactilia residual y desviación cubital. El 20% de los adultos tiene dedos rectos y totalmente funcionales. La exploración neurológica y la inteligencia son normales. Hay una respuesta notablemente buena al tratamiento en todas las articulaciones.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante con extensa variabilidad intra e interfamiliar. Uno de los padres de un niño afectado posiblemente podría expresar el gen por medio de ligeras contracturas de la mano solamente. En la actualidad, este trastorno se divide en artrogriposis distal 1 (DA1A) y DA1B si el alelo de la enfermedad segregante en la familia mapa en el locus DA1A del cromosoma 9. Las familias DA1 en las que el gen no está mapado en el cromosoma 9 reciben la denominación de DA1B.

COMENTARIO. Otros ocho trastornos, todos con herencia autosómica dominante, han sido denominados como síndromes de artrogriposis distal (DA, del inglés *Distal Arthrogryphosis*); se listan a continuación.

DA2A. Síndrome de Freeman-Sheldon (ver p. 242).

DA2B. Menos grave que el DA2A, pero más grave que el DA1. Los individuos afectados tienen un astrágalo vertical, desviación cubital, camptodactilia intensa y una cara distintiva que incluye una forma triangular, pliegues nasolabiales prominentes, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, boca pequeña y mentón prominente. La herencia es autosómica dominante. Se ha mapado un gen para el DA2B en el cromosoma 11p15.5.

DA3. Síndrome de Gordon-artrogriposis distal en asociación con baja estatura, paladar hendido, paladar hendido submucoso o úvula bifida, ptosis, epicanto, ligera asimetría facial y cuello corto (ver Hall et al, 1982).

DA4. Artrogriposis distal en asociación con escoliosis (ver Hall et al, 1982).

DA5. Artrogriposis distal en asociación con baja estatura, cuello corto, ptosis, inmovilidad de la cara con o sin queratocono y disminución de la amplitud de movimientos oculares, y unos dedos lisos, brillantes y afilados con ligera camptodactilia (ver Hall et al, 1982).

DA6. Artrogriposis distal en asociación con hipoacusia neurosensorial (ver Stewart y Bergstrom, 1971).

DA7. Síndrome de Hecht (ver p. 256).

DA8. Síndrome de pterigión múltiple autosómico dominante (ver McKowen y Harris, 1982).

DA9. Aracnodactilia contractural congénita de Beals (ver p. 552).

Bibliografía

Lundblom A: On congenital ulnar deviation of the fingers of familial occurrence. *Acta Orthop Scand* 8:393, 1932.
Stewart JM, Bergstrom L: Familial hand abnormality and sensorineural deafness: A new syndrome. *J Pediatr* 78:102, 1971.

Hall JG, Reed SD, Greene D: The distal arthrogryposes: Delineation of new entities—review and nosologic discussion. *Am J Med Genet* 11:185, 1982.

McKeown CME, Harris R: An autosomal dominant multiple pterygium syndrome. *J Med Genet* 25:96, 1982.

Bamshad M et al: A gene for distal arthrogryposis type I maps to the pericentromeric region of chromosome 9. *Am J Hum Genet* 55:1153, 1994.

Bamshad M et al: A revised and extended classification of the distal arthrogryposis. *Am J Med Genet* 65:277, 1996.

Krakowiak PA: Clinical analysis of a variant of Freeman-Sheldon syndrome (DA2B). *Am J Med Genet* 76:93, 1998.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de artrogriposis distal, tipo 1. **A-C**, Obsérvese las contracturas articulares que afectan a las manos y a los pies en un niño, al nacer, y a los 7 meses de edad. **D**, Camptodactilia en un neonato afectado.



FIGURA 2. Síndrome de artrogriposis distal, tipo 2B. Gemelos monocigotos a los 9 meses de edad. (De Krakowiak PA et al: Am J Med Genet 76: 93, 1998; con permiso.)

FENOTIPO DE PENA-SHOKEIR

(ACINESIA FETAL / SECUENCIA DE HIPOCINESIA)

Artrogriposis neurogénica, hipoplasia pulmonar, hipertelorismo

En 1974, Pena y Shokeir identificaron un trastorno letal temprano que implicaba múltiples contracturas articulares, anomalías faciales e hipoplasia pulmonar con un modo de herencia autosómico recesivo. Posteriormente, se han descrito numerosos pacientes similares. Hall ha sugerido que este fenotipo clínico es secundario a una disminución del movimiento en el útero, con independencia de la causa. Como tal, es etiológicamente heterogéneo y es similar a la secuencia de deformación de la acinesia fetal, patrón de defectos estructurales descrito por Moessinger en ratas que habían sido curarizadas en el útero.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento de inicio prenatal; la circunferencia craneal suele quedar preservada.

Craneofaciales. Cara rígida inexpresiva; ojos prominentes; hipertelorismo; telecanto; epican-to; pabellones auriculares pequeños, con escasez de pliegues y angulados hacia atrás; depresión de la punta nasal; boca pequeña; paladar con arco elevado; micrognatia.

Extremidades. Anquilosis múltiples (p. ej., codos, rodillas, caderas y tobillos), desviación cubital de las manos, pies en mecedora, pies en equinovaro, camptodactilia, crestas dérmicas ausentes o escasas, con frecuente ausencia de los pliegues de flexión en los dedos y en las palmas de las manos.

Pulmones. Hipoplasia pulmonar.

Genitales. Criptorquidia.

Otras. Cuello corto; polihidramnios, síndrome de intestino corto con malabsorción, placenta pequeña o anormal, cordón umbilical relativamente corto.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Paladar hendido, defecto cardíaco.

HISTORIA NATURAL. Algunos de estos niños nacen prematuramente. Los nacidos a término son invariablemente pequeños para las fechas estimadas. Aproximadamente, el 30% son mortina-

tos. Aunque la mayoría de los nacidos vivos fallecen en el primer mes de vida a causa de las complicaciones derivadas de la hipoplasia pulmonar, es importante reconocer que el pronóstico último en los niños con este trastorno depende de la causa de la disminución de los movimientos fetales.

COMENTARIO. Las causas de este fenotipo, así como de los mecanismos que llevan a él, son heterogéneas. En un estudio, la histología muscular fue anormal en 15 de 17 niños (predominantemente, atrofia neurogénica); la histología de la médula espinal fue anormal en 5 de 8 niños; y el cerebro fue anormal en 11 de 16 niños estudiados. En un caso se demostró una extensa exposición prenatal a la cocaína que llevó a daño cerebral isquémicoanóxico y que incluyó daño en las motoneuronas. En otros se han observado anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina, asociados con miastenia grave materna asintomática. Cualquiera que sea la causa, el denominador común es una disminución de la actividad fetal. Un fracaso en una deglución normal da lugar a polihidramnios, y una deficiencia neuromuscular en la función del diafragma y de los músculos intercostales lleva a hipoplasia pulmonar. El cordón umbilical corto y las múltiples contracturas articulares se deben a una ausencia de movimiento fetal. El fenotipo se superpone con el de la trisomía 18, del que debe distinguirse en el período neonatal.

ETIOLOGÍA. Se ha implicado una herencia autosómica recesiva en más de la mitad de los casos publicados. Sin embargo, el reconocimiento de que este fenotipo no tiene una única etiología hace difícil el consejo preciso sobre el riesgo de recurrencia. En un caso esporádico parece más apropiado un riesgo de recurrencia de 0 o 25%.

Bibliografía

Pena SDJ, Shokeir MHK: Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies and pulmonary hypoplasia: A lethal condition. *J Pediatr* 85:373, 1974.

Pena SDJ, Shokeir MHK: Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies and pulmonary hypoplasia: Further delineation and evidence of autosomal recessive inheritance. In Bergsma D, Shimke RM (eds): *Cytogenetics, Environment and Malformation Syndromes, Birth Defects Original Article Series*, vol. XII. New York: Alan R. Liss, 1976, p 201.

Dimmick JE et al: Syndrome of ankylosis, facial anomalies and pulmonary hypoplasia: A pathologic analysis of one infant. In Bergsma D, Lowry RB (eds): Embryology and Pathogenesis and Prenatal diagnosis, Birth Defects Original Article Series, vol. XIII. New York: Alan R. Liss, 1977, p 133.

Chen H et al: The Pena-Shokeir syndrome: Report of five cases and further delineation of the syndrome. Am J Med Genet 16:213, 1983.

Moessinger AL: Fetal akinesia deformation sequence: An animal model. Pediatrics 72:857, 1983.

Lindhout D, Hageman G, Beemer FA: The Pena-Shokeir syndrome: Report of nine Dutch cases. Am J Med Genet 21:655, 1985.

Hall JG: Invited editorial comment: Analysis of Pena-Shokeir phenotype. Am J Med Genet 25:99, 1986.

Lav, E et al: Fetal akinesia deformation sequence (Pena-Shokeir phenotype) associated with acquired intrauterine brain damage. Neurology 47:1467, 1991.

Brueton LA et al: Asymptomatic maternal myasthenia as a cause of the Pena-Shokeir phenotype. Am J Med Genet 92:1, 2000.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Fenotipo de Pena-Shokeir. A-D, Dos recién nacidos afectados. Obsérvese las múltiples contracturas articulares. E, Características predominantes del trastorno.

SÍNDROME CEREBROOCULO-FACIOESQUELÉTICO (COFS)

Artrogriposis neurogénica, microcefalia, microftalmía y/o cataratas

Descrito inicialmente por Pena y Shokeir en 1974, este trastorno se reconoce como un problema autosómico recesivo, aparentemente degenerativo, del cerebro y de la médula espinal, que se suele manifestar antes del nacimiento.

ANOMALÍAS

Cerebrales y neurológicas. Reducción de la sustancia blanca del cerebro con moteado gris, gliosis focal subependimaria del tercer ventrículo, microgiria focal, hipoplasia de las circunvoluciones temporal e hipocámpica, hipoplasia de los tractos ópticos y del quiasma óptico, agenesia del cuerpo calloso, calcificación intracraneal en la tomografía computarizada en regiones de los núcleos lenticulares y de la sustancia blanca hemisférica, en ocasiones espasmos infantiles, hipotonía generalizada e hiporreflexia o arreflexia, hipoacusia neurosensorial.

Craneofaciales. Microcefalia, raíz prominente de la nariz, grandes pabellones auriculares, labio superior que se superpone sobre el labio inferior, micrognatia (ligera).

Oculares. Blefarofimosis con ojos hundidos, microftalmía, cataratas, nistagmo.

Extremidades. Camptodactilia, contracturas en ligera flexión de los codos y de las rodillas, pies en mecedora con astrágalo vertical, segundo metatarsiano situado hacia atrás, surco longitudinal en las plantas de los pies a lo largo del segundo metatarsiano.

Otras. Hirsutismo, cifoescoliosis, pezones de implantación distante, ángulos acetabulares superficiales, coxa valga, surco longitudinal en las plantas de los pies, osteoporosis, defectos renales.

HISTORIA NATURAL. Los niños afectados por este trastorno suelen nacer a término con pesos normales. En la mayoría de los casos, el fenotipo es manifiesto al nacer. Sin embargo, en unos pocos casos, el fenotipo sufre una evolución espectacular hacia el cuadro florido en cuestión de semanas a meses. El curso del trastorno es progresivo en todos los casos, con deterioro implacable. Se caracteriza por una virtual ausencia de crecimiento y una gradual caquexia, a pesar de una ingesta calórica aparentemente suficiente, que termina con el fallecimiento del niño, normalmente como consecuencia de infecciones pulmonares complicadas con emaciación. La supervivencia suele ser inferior a los 5 años.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. En algunos niños con el síndrome cerebrooculofacioesquelético se han documentado mutaciones en tres genes de reparación de ADN: CSB, XPG y XPD, todos ellos asociados con el síndrome de Cockayne (tipo 2).

Bibliografía

- Pena SDJ, Shokeir MHK: Autosomal recessive cerebro-oculofacio-skeletal (COFS) syndrome. *Clin Genet* 5:285, 1974.
- Preus M, Fraser FC: The cerebro-oculofacio-skeletal syndrome. *Clin Genet* 5:294, 1974.
- Scott-Emuakpor A, Heffelfinger J, Higgins JV: A syndrome of microcephaly and cataracts in four siblings: A new genetic syndrome? *Am J Dis Child* 131:167, 1977.
- Surana RB, Fraga JR, Sinkford SM: The cerebro-oculofacio-skeletal syndrome. *Clin Genet* 13:486, 1978.
- Grizzard WS, O'Donnell JJ, Carey JC: The cerebro-oculofacio-skeletal syndrome. *Am J Ophthalmol* 89:293, 1980.
- Linna SL: Intracranial calcifications in cerebro-oculofacio-skeletal (COFS) syndrome. *Pediatr Radiol* 12:28, 1982.
- Harden CL et al: Infantile spasms in COFS syndrome. *Pediatr Neurol* 7:302, 1991.
- Meira LB et al: Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-oculofacio-skeletal syndrome has a mutation in the Cockayne syndrome group B (CSB) gene. *Am J Hum Genet* 66:1221, 2000.
- Graham JM et al: Cerebro-oculofacio-skeletal syndrome with a nucleotide excision-repair defect and a mutated XPD gene, with prenatal diagnosis in a triplet pregnancy. *Am J Hum Genet* 69:291, 2001.

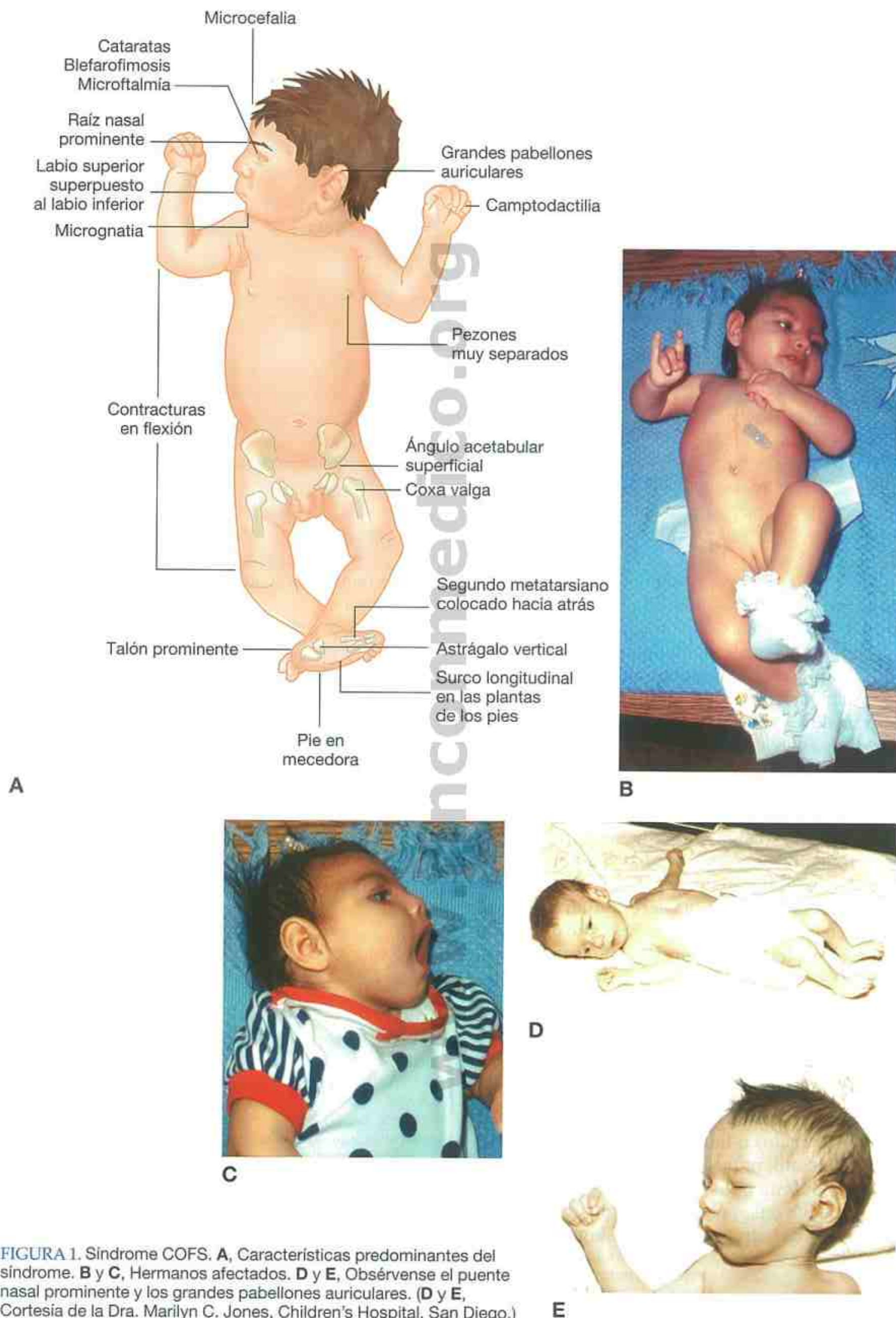


FIGURA 1. Síndrome COFS. **A**, Características predominantes del síndrome. **B** y **C**, Hermanos afectados. **D** y **E**, Obsérvense el puente nasal prominente y los grandes pabellones auriculares. (**D** y **E**, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE PTERIGIÓN MÚLTIPLE LETAL

En 1976, Gillin y Pryse-Davis describieron los casos de tres hermanas con este trastorno letal temprano. En 1982, Hall et al separaron este síndrome de otras afecciones asociadas con pterigia. Se han descrito al menos 40 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia de inicio prenatal.

Facies. Pliegues epicánticos; hipertelorismo ocular; nariz plana; paladar hendido; boca pequeña; micrognatia; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo; orejas de asentamiento bajo y malformadas.

Extremidades. Contracturas en flexión que afectan a codos, hombros, caderas, rodillas, tobillos, manos y pies.

Pterigia. Presente en las siguientes áreas: de mentón a esternón, cervical, axilar, antecubital, crural, poplítea, y tobillos.

Otras. Tórax pequeño; criptorquidia; bordes y pliegues epidérmicos hipoplásicos; edema de cuello y piel laxa; signos radiográficos de inframodelado de los huesos largos e hipoplasia de las vértebras, sacro, ilion, isquion, costillas, clavículas y omóplatos; huesos largos delgados y gráciles.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cuello corto, surco nasolabial largo, hemangiomas en la parte frontal media, colon ascendente y transversal atenuado, malrotación intestinal, ausencia de apéndice, hipoplasia cardíaca, hernia diafragmática, megauréter e hidronefrosis, cifoescoliosis, fusión vertebral posterior, fusión de los huesos largos, anomalías neuropatológicas que incluyen hipoplasia cerebelosa y protuberancia con ausencia de vías piramidales, disminución del tamaño de las vías de sustancia blanca en la médula espinal, microcefalia.

HISTORIA NATURAL. Todos los pacientes fueron mortinatos o fallecieron en el período neonatal inmediato, probablemente como consecuencia de hipoplasia pulmonar. El polihidramnios se halla presente en, aproximadamente, un tercio de los casos, y el hídrops, en más de la mitad. Se ha

documentado una disminución de la actividad fetal y un aumento de la incidencia de presentación de nalgas.

ETIOLOGÍA. La etiología de este trastorno es una herencia autosómica recesiva en la mayoría de los casos. Sin embargo, se ha descrito una forma recesiva ligada al cromosoma X clínicamente indistinguible. De Die-Smulders et al distinguen una forma «temprana» y una forma tardía del síndrome de pterigión múltiple letal. La forma «temprana» se caracteriza por muerte intrauterina en el segundo trimestre y la presencia de hídrops y/o higroma quístico, mientras que los fetos con la forma tardía sobreviven hasta el tercer trimestre y no son hídropicos. El grupo temprano es genéticamente heterogéneo, y se hallan representados ambos casos, autosómicos y recesivos, ligados al cromosoma X. En el grupo tardío, todos los casos familiares tienen árboles familiares acordes con una herencia autosómica recesiva.

COMENTARIO. Recientemente se han descrito datos necrópsicos que proporcionan información sobre el sistema neuromuscular. Existe una variabilidad suficiente para sugerir que en algunos casos este trastorno puede aparecer como consecuencia de un cerebro y una médula espinal anormales, mientras que en otros casos puede deberse a aplasia muscular primaria. El término de fenotipo de pterigión múltiple letal podría, por consiguiente, ser una designación más apropiada, reconociendo que las características clínicas son secundarias a una disminución de los movimientos intrauterinos por cualquier causa iniciada en un estadio precoz del desarrollo.

Bibliografía

- Gillin MD, Pryse-Davis J: Pterygium syndrome. *J Med Genet* 13:249, 1976.
- Hall JG et al: Limb pterygium syndromes: A review and report of eleven patients. *Am J Med Genet* 12:377, 1982.
- De Die-Smulders CEM et al: The lethal multiple pterygium syndrome. *Genet Couns* 1:13, 1990.
- Spearritt DJ et al: Lethal multiple pterygium syndrome: Report of a case with neurological anomalies. *Am J Med Genet* 47:45, 1993.
- Hertzberg BS et al: Lethal multiple pterygium syndrome: Antenatal ultrasound diagnosis. *J Ultrasound Med* 19:657, 2000.
- Cox PM et al: Diversity of neuromuscular pathology in lethal multiple pterygium syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 6:59, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de pterigión múltiple letal.
A-C, Mortinato con hipertelorismo ocular, epicanto, múltiples contracturas articulares, y pterigiones que saltan a modo de puentes sobre la práctica totalidad de las articulaciones.

SÍNDROME NEU-LAXOVA

Microcefalia/lisencefalia, facies canina con exoftalmos, sindactilia con edema subcutáneo

Neu et al describieron los casos de tres hermanos con microcefalia y múltiples anomalías congénitas en 1971. Laxova et al describieron, en 1972, los casos de otra familia, con tres hermanos afectados con un emparejamiento entre primos hermanos. Con posterioridad se han descrito al menos 40 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal, con una acusada deficiencia en el crecimiento (100%).

Sistema nervioso central. Microcefalia (84%); lisencefalia (40%); ausencia de cuerpo calloso (53%); hipoplasia del cerebelo (53%), protuberancia; ausencia de bulbos olfativos.

Facies. Frente inclinada (100%); hipertelorismo ocular (94%); ojos sobresalientes con ausencia de párpados (40%); nariz aplanada; boca redonda y abierta, y labios gruesos y evertidos; micrognatia (97%); orejas grandes; cuello corto.

Piel. Tejido subcutáneo amarillo, cubierto por una piel escamosa delgada y transparente, y edema (85%); ictiosis (50%).

Extremidades. Extremidades cortas, sindactilia de los dedos de las manos y de los dedos de los pies (60%), hinchazón extrema de manos y pies, superposición de los dedos, calcáneo valgo, astrágalo vertical, contracturas en flexión de las articulaciones mayores con pterigia (79%), huesos mal mineralizados.

Otras. Cataratas (25%), microftalmía, persistencia de algunas estructuras embrionarias del ojo, ausencia de pestañas y de cuero cabelludo, atrofia muscular con hipertrofia del tejido graso, pulmones hipoplásicos o atelectásicos,

genitales hipoplásicos (50%), polihidramnios, cordón umbilical corto, placenta pequeña.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hidrarnencefalia, espina bífida, malformación de Dandy-Walker, quistes en los plexos coroideos, hipodontia, agujero oval y conducto arterioso permeables, defecto del tabique auricular, defecto del tabique ventricular, transposición de los grandes vasos, labio leporino, paladar hendido, agenesia renal, útero bífido, criptorquidia.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los pacientes fueron mortinatos o fallecieron en el período neonatal inmediato. Tres niños sobrevivieron 7 semanas, 2 meses y 6 meses, respectivamente.

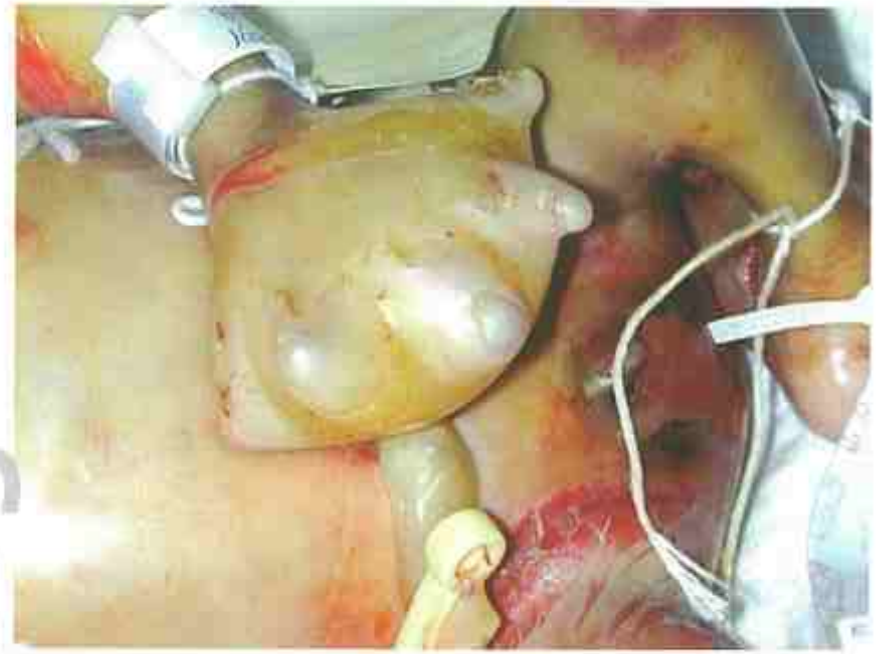
ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón hereditario autosómico recesivo.

Bibliografía

- Neu RL et al: A lethal syndrome of microcephaly with multiple congenital anomalies in three siblings. *Pediatrics* 47:610, 1971.
- Laxova R, Ohdra PT, Timothy JAD: A further example of a lethal autosomal recessive condition in siblings. *J Ment Def Res* 16: 139, 1972.
- Curry CJR: Letter to the editor: Further comments on the Neu-Laxova syndrome. *Am J Med Genet* 13:441, 1982.
- Shved IA, Lazjuk GI, Cherstovoy ED: Elaboration of the phenotypic changes of the upper limbs in the Neu-Laxova syndrome. *Am J Med Genet* 20:1, 1985.
- Ostrovskaya TI, Lazjuk GI: Cerebral abnormalities in the Neu-Laxova syndrome. *Am J Med Genet* 30:747, 1988.
- Shapiro I et al: Neu-Laxova syndrome: Prenatal ultrasonographic diagnosis, clinical and pathological studies, and new manifestations. *Am J Med Genet* 43:602, 1992.
- King JAC et al: Neu-Laxova syndrome: Pathological evaluation of a fetus and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 15:57, 1995.
- Carder KR et al: What syndrome is this? *Pediatr Dermatol* 20:78, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Neu-Laxova. **A-C**, Recién nacido con microcefalia, frente inclinada, protrusión de los ojos sobresalientes con ausencia de párpados, nariz plana, boca abierta y labios gruesos, piel escamosa con edema, hinchazón extrema de las manos y los pies, sindactilia y contracturas articulares. (De Manning M et al: Am J Med Genet 125: 240, 2004; con permiso.)

DERMOPATÍA RESTRICTIVA

Inicialmente descrita en dos niños por Toriello et al en 1983, en la actualidad se ha descrito este trastorno en, aproximadamente, 50 pacientes. La mayoría de las características se relacionan con la constricción como consecuencia de la restricción de movimientos en el útero, secundaria a una piel defectuosa.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento intrauterino.

Craneofaciales. Fontanelas grandes, hipertelorismo, entropión, nariz pequeña y estrecha, boca pequeña con anquilosis de las articulaciones temporomandibulares, micrognatia, pabellones auriculares displásicos.

Piel. Piel transparente, delgada y fuertemente adherente con vasos prominentes; puede haber erosiones; con frecuencia hay fisuras en las ingles, las axilas y el cuello; las uñas pueden ser cortas o muy largas; las pestañas, cejas y lanugo son escasos o ausentes; el cuero cabelludo puede ser normal; histológicamente hay hiperqueratosis, retraso de la maduración del aparato pilosebáceo y de las glándulas sudoríparas ecrinas, y ausencia de elastina; la epidermis y la capa de grasa subcutánea están engrosadas; la dermis es delgada, con fibras colágenas delgadas y densas en paralelo con la epidermis; hay ausencia de crestas interpapilares.

Esqueléticas. Múltiples contracturas articulares; pies en mecedora; clavículas bipartitas delgadas y displásicas, costillas a modo de cintas, huesos de la extremidad superior hipertubulados, y cráneo mal mineralizado visible en las radiografías.

Otras. Polihidramnios, placenta grande con cordón umbilical corto, aumento del diámetro anteroposterior del tórax, hipoplasia pulmonar.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Dientes natales, microcefalia, fisuras palpebrales cortas, ectropión del párpado, atresia coanal, paladar hendido submucoso, paladar hendido, hipospadias, duplicación ureteral, cifoescoliosis dorsal, camptodactilia, hipoplasia suprarrenal, conducto arterioso permeable, defecto del tabique auricular, dextrocardia.

HISTORIA NATURAL. El embarazo es con frecuencia anormal, con polihidramnios y disminución de la actividad fetal que suele comenzar, aproximadamente, a los 6 meses de gestación. Es común la prematuridad. La mayoría de los individuos afectados son mortinatos debido a hipoplasia pulmonar. La intubación es extraordinariamente difícil por la anquilosis de la articulación temporomandibular. La mayoría de los supervivientes fallecen en la primera semana de vida. El tiempo de supervivencia máximo ha sido de 120 días.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

Bibliografía

- Toriello HV et al: Autosomal recessive aplasia cutis congenita—report of two affected sibs. *Am J Med Genet* 15:153, 1983.
- Witt DR et al: Recessive dermopathy: A newly recognized autosomal recessive skin dysplasia. *Am J Med Genet* 24:631, 1986.
- Reed MH et al: Restrictive dermopathy. *Pediatr Radiol* 23:617, 1992.
- Verloes A et al: Restrictive dermopathy, a lethal form of arthrogryposis multiplex with skin and bone dysplasias: Three new cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 43:539, 1992.
- Mau U et al: Restrictive dermopathy: Report and review. *Am J Med Genet* 71:179, 1997.
- Wesche WA et al: Restrictive dermopathy: report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol* 28:211, 2001.



A



B



C

FIGURA 1. Dermopatía restrictiva. A-C, Recién nacido. Obsérvese la pequeña nariz, la piel transparente y el borde del pabellón auricular pegado a la piel del cuero cabelludo. (De Toriello HV et al: Am J Med Genet 15: 153, 1983. Reimpresión con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME DE MECKEL-GRUBER (DISENCEFALIA ESPLACNOQUÍSTICA)

Originalmente descrito en 1822 por Meckel, posteriormente por Gruber, y más recientemente, llamado a la atención médica por Opitz y Howe, se han descrito más de 200 casos de este trastorno grave.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia variable del crecimiento prenatal.

Sistema nervioso central. Encefalomeningocele occipital; microcefalia con frente inclinada; hipoplasia cerebral y cerebelosa; anencefalia; hidrocefalia con o sin malformación de Arnold-Chiari; ausencia de lóbulos olfativos, tracto olfativo, cuerpo calloso y septo pelúcido.

Facies. Microftalmía; paladar hendido; micrognatia; anomalías en los pabellones auriculares, especialmente de inclinación.

Cuello. Corto.

Extremidades. Polidactilia (generalmente postaxial), talipes.

Riñón. Displasia con diferentes grados de formación quística.

Hígado. Proliferación de conductos biliares, fibrosis, quistes.

Genitales. Criptorquidia, desarrollo incompleto de los genitales externos y/o internos.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Craneofaciales. Craneosinóstosis (posiblemente secundaria), coloboma del iris, hipoplasia del nervio óptico, hipotelorismo o hipertelorismo, surco nasolabial hipoplásico a ausente y/o tabique nasal hipoplásico a ausente, labio leporino, en ocasiones en la línea media.

Boca. Lengua lobulada, epiglotis hendida, dientes neonatales.

Cuello. Palmeado.

Extremidades. Extremidades arqueadas relativamente cortas, sindactilia, pliegue simiesco, clinodactilia.

Cardíacas. Defecto de los tabiques, conducto arterioso permeable, coartación de la aorta, estenosis pulmonar.

Pulmones. Hipoplasia.

Otro. Malformación de Dandy-Walker, arteria umbilical única, uraco permeable, onfalocele,

malrotación intestinal, bazo grande, ausente y/o accesorio, defectos de lateralidad, hipoplasia suprarrenal, ano imperforado, uréteres ausentes o duplicados, ausencia o hipoplasia de la vejiga urinaria, placenta grande.

HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO. Estos pacientes rara vez viven más de unos días o semanas. La muerte puede relacionarse con defectos importantes del sistema nervioso central y/o defectos renales.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, sin una expresión reconocida en los portadores presuntos del gen. El diagnóstico prenatal puede establecerse por una elevada concentración de alfa-fetoproteína cuando hay encefalocele y/o una delimitación ecográfica de encefalocele o de riñones grandes displásicos. Se ha documentado heterogeneidad con un locus (MKS1) en 17q21-q24, un segundo locus (MKS2) en el cromosoma 11q13, y un tercero (MKS3) en el cromosoma 8q24. No se han identificado los genes de estos locus.

COMENTARIO. Existe una variabilidad sorprendente de las características clínicas. En un estudio de hermanos afectados de probandos, el 100% tenía displasia quística de los riñones. Sin embargo, el 63% tenía encefalocele occipital, y sólo el 55% tenía polidactilia; el 18% no tenía ninguna anomalía cerebral.

Bibliografía

- Meckel JR. Beschreibung zweier durch sehr ähnliche bildungsabweichung enstelter Geschwister. Dtsch Arch Physiol 7:99, 1822.
- Gruber GB: Beiträge zur Frage «gekoppelter» missbildungen (Akrocephalosyndactylie und Dysencephalia splanchnocystica). Beitr Pathol Anat 93:459, 1934.
- Opitz JM, Howe JJ: The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome). Birth Defects 5:167, 1969.
- Hsia YE, Bratu M, Herboldt A: Genesis of the Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica). Pediatrics 48:237, 1971.
- Meckel S, Passarge E: Encephalocele, polycystic kidneys, and polydactyly as an autosomal recessive trait simulating certain other disorders: The Meckel syndrome. Ann Genet (Paris) 14:97, 1971.
- Fraser FC, Lytwyn A: Spectrum of anomalies in the Meckel syndrome, or «Maybe there is a malformation syndrome with at least one constant anomaly.» Am J Med Genet 9:67, 1981.
- Seppänen U, Herva R: Roentgenologic features of the Meckel syndrome. Pediatr Radiol 13:329, 1983.
- Salonen R: The Meckel syndrome: Clinicopathological findings in 67 patients. Am J Med Genet 18:671, 1984.

Nyberg DA et al: Meckel-Gruber syndrome. Importance of prenatal diagnosis. J Ultrasound Med 9:691, 1990.

Paavola P et al: The locus for Meckel syndrome with multiple congenital anomalies maps to chromosome 17q21-q24. Nat Genet 11:213, 1995.

Roume J et al: A gene for Meckel syndrome maps to chromosome 11q13. Am J Hum Genet 63:1095, 1998.

Morgan NV et al: A novel locus for Meckel-Gruber syndrome, MKS3, maps to chromosome 8q24. Hum Genet 111:456, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Meckel-Gruber. **A**, Niño varón de 2 días de vida con riñón hipertrofiado palpable que tenía frecuentes convulsiones y otros datos de anomalía del sistema nervioso central. **B**, La pielografía intravenosa no mostró visualización en un lado. En el otro lado mostró un sistema calicial aberrante. El niño falleció a los 4 meses y medio de edad, el superviviente de mayor edad conocida con este síndrome. (B, Paciente de E. Hutton, Anchorage, Alaska.) **C**, Mortinato con encefalocele posterior, polidactilia postaxial, y masas en flancos causadas por unos riñones quísticos masivamente hipertrofiados.

SÍNDROME DE PALLISTER-HALL

Hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado, polidactilia postaxial

En 1980, Hall et al describieron los casos de seis recién nacidos sin ninguna relación entre ellos, que presentaban este patrón de malformación. Todos fallecieron en el período neonatal. Sin embargo, en trabajos posteriores se ha documentado frecuentemente una mayor supervivencia. Un varón de 33 años con un hijo afectado es el superviviente de mayor edad.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso ligero del crecimiento intrauterino.

Sistema nervioso central. Hamartoma hipotalámico localizado en la superficie inferior del cerebro, que se extiende desde el quiasma óptico hasta la fosa interpeduncular, sustituyendo al hipotálamo y los otros núcleos que se originan en la placa hipotalámica embrionaria; aplasia/displasia hipofisaria; panhipopituitarismo.

Craneofaciales. Puente nasal plano y porción media de la cara plana con hemangioma capilar en la línea media; nariz corta; orificios nasales antevertidos; batrocefalia; anomalías del pabellón auricular externo que incluyen conductos auditivos rotados hacia atrás o ausentes, microtia, pabellones auriculares malformados, pabellones auriculares simples; micrognatia.

Facies. Frenillos múltiples entre el borde alveolar y la mucosa bucal.

Respiratorio. Epiglotis bífida, hipoplasia o ausencia de epiglotis; cartílago traqueal displásico; pulmón ausente; lobulación pulmonar anormal.

Extremidades. Displasia ungueal, grados variables de sindactilia y de polidactilia postaxial que afecta a las manos y a los pies; oligodactilia; cuarto metacarpiano pequeño, situado distalmente, con uno o más dedos pequeños asociados con él; el tercer metacarpiano se ve afectado con menor frecuencia; displasia del cuarto metacarpiano; acortamiento distal de las extremidades, sobre todo de los brazos.

Ano. Defectos anales, como ano imperforado y grados variables de atresia rectal.

Otras. Ectopia/displasia renal; defectos cardíacos congénitos que incluyen defecto de los cojines endocárdicos, conducto arterioso permeable, defecto del tabique interventricular, defectos de las válvulas mitral y aórtica, y

coartación aórtica proximal; displasia hipofisaria/hipopituitarismo.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Holoprosencefalia asociada a labio y paladar hendidos en la línea media; arrinencefalia; malformación de Dandy-Walker, polimicrogiria, encefalocele occipital; labio leporino, paladar o úvula hendidos; hendidura laríngea; microftalmía; coloboma; microglosia; dientes natales; vértebras cervicales estrechas; hemivértebras, costillas fusionadas y múltiples centros de osificación en el manubrio; subluxación del radio; luxación congénita de cadera; subluxación de rodilla; pliegue simiesco; camptodactilia; hipoplasia del páncreas; infradesarrollo de la glándula tiroides; hipoplasia testicular con micropene.

HISTORIA NATURAL. Aunque este síndrome no es invariablemente letal, es frecuente la muerte antes de los 3 años de edad. La causa principal de muerte en el período de recién nacido es la insuficiencia suprarrenal. Muchos de los supervivientes a largo plazo han requerido L-tiroxina, hormona del crecimiento, y corticoides a partir de una edad temprana, así como infusiones de glucosa en el período neonatal. El espectro completo de este trastorno es variable. En la actualidad está claro que los hamartomas hipotalámicos y la muerte neonatal no son características obligatorias; numerosos individuos afectados se han reproducido, y se ha observado una capacidad mental normal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante con una variabilidad de su expresión. Se debe efectuar una evaluación detallada y extensa de los padres de los niños afectados, incluyendo en algunos casos la RM cerebral, con el fin de proporcionar un consejo apropiado sobre el riesgo de recurrencia. Las mutaciones en GLI3, que se localizan en 7p13, son responsables de este trastorno. Las mutaciones en el mismo gen son responsables del síndrome de cefalopolisindactilia de Greig.

Bibliografía

- Hall JG et al: Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly. A new syndrome? Part I: Clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet* 7:47, 1980.
- Clarren SK, Alvord EC, Hall JG: Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial

polydactyly: A new syndrome? Part II: Neuropathological considerations. *Am J Med Genet* 7:75, 1980.

Culler FL, Jones KL: Hypopituitarism in association with postaxial polydactyly. *J Pediatr* 104:881, 1984.

Iafolla K et al: Case report and delineation of the congenital hypothalamic hamartoblastoma syndrome (Pallister-Hall syndrome). *Am J Med Genet* 33:489, 1989.

Finnigan DP et al: Extending the Pallister-Hall syndrome to include other central nervous system malformations. *Am J Med Genet* 40:395, 1991.

Biesecker LG, Graham JM: Pallister-Hall syndrome. *J Med Genet* 33:585, 1996.

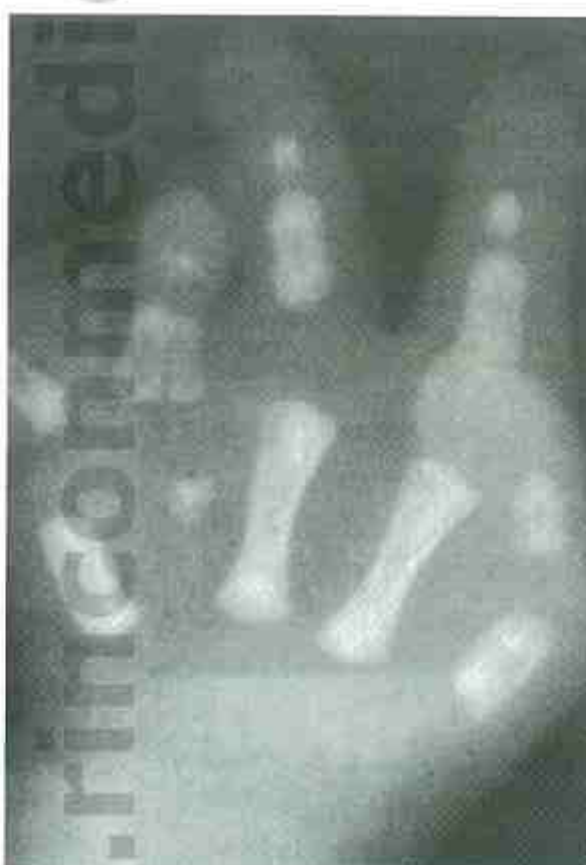
Kang S et al: GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nat Genet* 15:266, 1997.



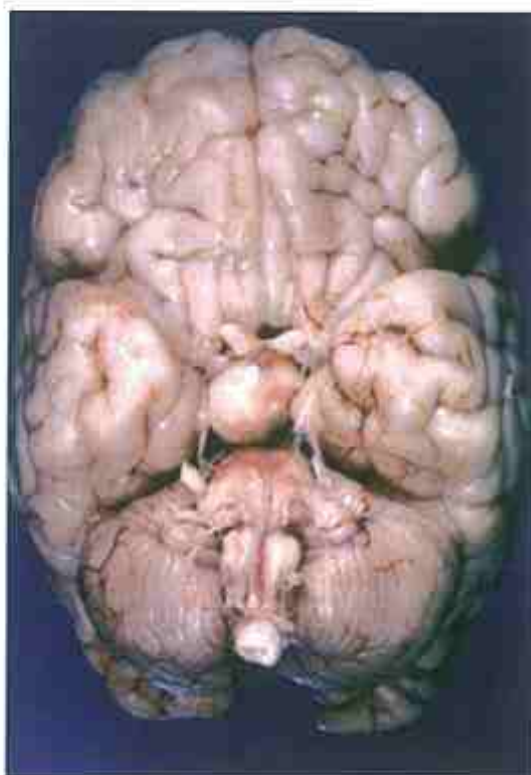
A



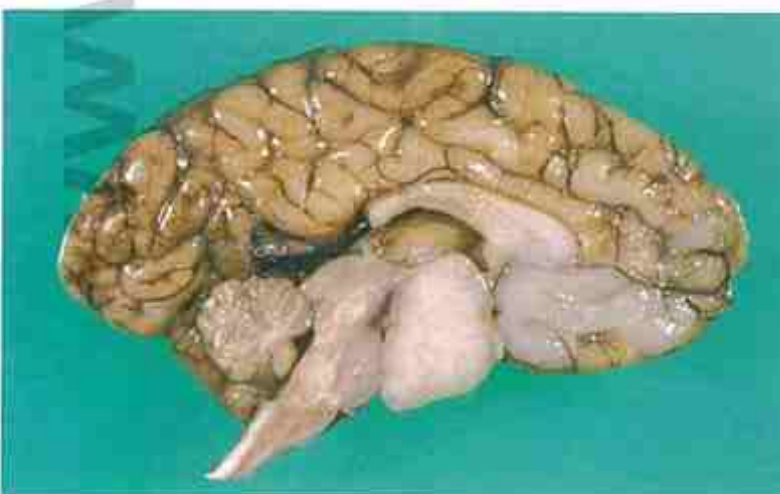
B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Pallister-Hall. **A-C**, Niño varón que falleció en el séptimo día de vida. Tenía camptodactilia, displasia ungueal, polidactilia postaxial, ausencia de osificación de las falanges distales y un cuarto metacarpiano hipoplásico del que se originaban dos falanges. **D** y **E**, Obsérvese el hamartoblastoma aparente en la superficie cerebral inferior y en la sección sagital. (**A-E**, De Hall JG et al: *Am J Med Genet* 7: 47, 1980; con permiso. Reimpresión con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

ESPECTRO DE HIDROCEFALIA LIGADA AL CROMOSOMA X

(SÍNDROME DE HIDROCEFALIA LIGADA AL CROMOSOMA X, SÍNDROME MASA)

Hidrocefalia, pulgares cortos flexionados, deficiencia mental

En 1949, Bickers y Adams fueron los primeros en describir la hidrocefalia recesiva ligada al cromosoma X, asociada con estenosis acueductal. En 1974, Bianchine y Lewis delimitaron un trastorno recesivo ligado al cromosoma X al que llamaron síndrome MASA, un acrónimo creado a partir de *Mental retardation* (retraso mental), *Adducted thumbs* (pulgares en aducción), *Shuffling gait* (marcha con arrastre de los pies) y *Aphasia* (afasia). Atendiendo a las similitudes de su fenotipo clínico, así como a los estudios moleculares que han situado el locus de ambos trastornos, y a la agenesia del cuerpo calloso ligada al cromosoma X, en Xq28, parece claro que las tres afecciones son variaciones fenotípicas de mutaciones en el mismo gen.

ANOMALÍAS

Actividad. Retraso mental y espasticidad, sobre todo de las extremidades inferiores.

Cerebro. Estenosis acueductal con hidrocefalia.

Manos. Pulgar flexionado sobre la palma de la mano (pulgar cortical) en, aproximadamente, el 50% de los casos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Asimetría de una cara con una expresión algo tosca; defectos cerebrales, como ausencia del tracto piramidal, fusión de los arcos talámicos, agenesia/disgenesia del cuerpo calloso, tronco encefálico pequeño, quiste porencefálico.

HISTORIA NATURAL. La hidrocefalia prenatal puede ser lo suficientemente importante como para impedir el parto. Sin embargo, muchos de los varones afectados no tienen hidrocefalia. Estos individuos suelen tener un cráneo escafocefálico estrecho con un CI en el rango de 30, y tienden a tener espasticidad, una marcha con arrastre de pies y afasia.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. En familias con hidrocefalia ligada al cromosoma X, en familias con síndrome MASA y en familias con agenesia del cuerpo calloso ligada al cromosoma X, se han descrito numerosas mutaciones diferentes en el gen que codifica la molécula de adherencia L1CAM de la célula neural localizada en Xq28. La mujer portadora suele ser normal, pero puede tener una inteligencia poco despierta y/o pulgares en aducción.

COMENTARIO. El diagnóstico prenatal no siempre es fiable porque la ventriculomegalia suele comenzar después de la semana 20 del embarazo. Se deben efectuar estudios ecográficos cada 2 a 4 semanas desde la semana 16 a la 28 del embarazo. No obstante, debe reconocerse que se podría desarrollar hidrocefalia posnatalmente o que podría no producirse nunca.

Bibliografía

- Bickers DS, Adams RD: Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. *Brain* 72:246, 1949.
- Edwards JH: The syndrome of sex-linked hydrocephalus. *Arch Dis Child* 36:486, 1961.
- Holmes LB et al: X-linked aqueductal stenosis. *Pediatrics* 51:697, 1973.
- Bianchine JW, Lewis RC Jr: The MASA syndrome: A new heritable mental retardation syndrome. *Clin Genet* 5:298, 1974.
- Fryns JP et al: X-linked complicated spastic paraplegia, MASA syndrome, and X-linked hydrocephalus owing to congenital stenosis of the aqueduct of Sylvius: Variable expression of the same mutation at Xq28. *J Med Genet* 28:429, 1991.
- Van Camp G et al: A duplication in the L1CAM gene associated with X-linked hydrocephalus. *Nat Genet* 4:421, 1993.
- Schrander-Stumpel C et al: The spectrum of complicated spastic paraplegia, MASA syndrome and X-linked hydrocephalus: Contribution of DNA linkage analysis in genetic counseling of individual families. *Genet Couns* 5:1, 1994.
- Schrander-Stumpel C, Fryns J-P: Congenital hydrocephalus: Nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr* 157:355, 1998.
- Weller S, Gartner J: Genetic and clinical aspects X-linked hydrocephalus (L1 disease): Mutations in the L1CAM gene. *Hum Mutat* 18:1, 2001.



FIGURA 1. Espectro de hidrocefalia ligada al cromosoma X. Lactante varón, que falleció posteriormente. Tenía estenosis del acueducto como causa de la hidrocefalia. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A



B

FIGURA 2. A y B, Niño con síndrome MASA. Tiene retraso mental, pulgar en aducción, marcha con arrastre y afasia. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME HIDROLETAL

Hidrocefalia, micrognatia, polidactilia

Este trastorno fue descrito inicialmente por Salonen et al en 1981. El término hidroletal hace referencia a hidramnios, hidrocefalia y letalidad, tres de las características más comunes de esta afección. De los, aproximadamente, 80 casos descritos, la gran mayoría lo han sido en Finlandia.

ANOMALÍAS

Sistema nervioso central. Comienzo prenatal intenso de hidrocefalia, ausencia de cuerpo calloso y del septo pelúcido, circunvoluciones anormales, displasia colobomatosa e hipoplasia del nervio óptico, hendidura en la base del cráneo. El defecto resultante, formado por el agujero occipital y la hendidura ósea, se extiende hacia atrás y forma una abertura en forma de «ojo de cerradura» en la base del cráneo.

Craneofaciales. Micrognatia, paladar hendido, labio leporino lateral o en la línea media, nariz ancha, sobre todo en la raíz, microftalmía, cuello ancho en comparación con los hombros, orejas malformadas de implantación baja.

Extremidades. Polidactilia postaxial de las manos, polidactilia preaxial de los pies, pies zambos.

Cardíacas. Defectos en el 50% de los casos; normalmente aparece un gran defecto del tabique ventricular, combinado con un defecto del tabique auricular, para formar un conducto auriculoventricular.

Respiratorias. Lobulación pulmonar defectuosa, laringe malformada o hipoplásica, la tráquea

y/o los bronquios son estenóticos o raramente están dilatados.

Genitourinarias. Duplicación del útero, hipospadias, malformaciones de la vagina.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ausencia de hipófisis, arrinencefalia, anencefalia, labio leporino inferior, nariz bífida, agenesia lingual, hidronefrosis, atresia uretral, brazos cortos, sindactilia, agenesia del diafragma, onfalocele.

HISTORIA NATURAL. La gestación de los pacientes más afectados se complica por polihipidramnios. La deficiencia del crecimiento intrauterino es la regla. El 70% de los casos son mortinatos. Los niños nacidos vivos sobreviven de sólo unos minutos a unas pocas horas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. Se ha asignado el locus del síndrome hidroletal al cromosoma 11q23-25.

Bibliografía

- Salonen R et al: The hydroletharus syndrome: Delineation of a «new» lethal malformation syndrome based on 28 patients. Clin Genet 19:321, 1981.
- Toriello H, Bauserman SC: Bilateral pulmonary agenesis: Association with the hydroletharus syndrome and review of the literature from a developmental field perspective. Am J Med Genet 21:93, 1985.
- Salonen R, Herva R: Hydroletharus syndrome. J Med Genet 27:756, 1990.
- Visapaa I et al: Assignment of the locus for hydroletharus syndrome to a highly restricted region on 11q23-25. Am J Hum Genet 65:1086, 1999.



FIGURA 1. Síndrome hidroletal. Recién nacido. Obsérvense la ancha raíz nasal, labio leporino y macrocefalia, que se debe a hidrocefalia. (De Toriello HV, Bauserman SC: Am J Med Genet 21: 93, 1985. Copyright © 1985. Reimpresa con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME DE WALKER-WARBURG

(HARD ± E SÍNDROME, SÍNDROME DE WARBURG)

Descrito inicialmente por Walker en 1942, este trastorno fue sugerido inicialmente como una entidad distinta por Warburg en 1971. Los primeros casos familiares fueron descritos por Chemke et al, y el espectro pleno de los defectos asociados fue delimitado por Pagon et al y por Whitley et al.

ANOMALÍAS

Cerebro. La lisencefalia de tipo II (100%) se manifiesta por agiria generalizada con áreas diseminadas de macrogria y/o polimicrogria; corteza cerebral anormalmente gruesa con ausencia de interdigitaciones de sustancia blanca; septo pelúcido y cuerpo calloso ausentes o hipoplásicos; malformación cerebelosa (100%), que incluye una superficie polimicrogria o lisa e hipoplasia del vermis; encefalocele occipital, que puede ser pequeño (24%); malformación de Dandy-Walker (53%); hidrocefalia generalmente por un mecanismo de obstrucción en la fosa posterior (53%); ventriculomegalia, incluso en ausencia de aumento de la presión intracraneal (95%).

Oculares. Malformación de la cámara anterior (91%) con cataratas, enturbiamiento corneal, por lo general secundario a anomalía de Peters, y ángulo iridocorneal estrecho con o sin glaucoma; malformaciones retinianas (100%), masas retrolenticulares causadas por un vítreo primario hiperplásico, coloboma (24%), desprendimiento de retina secundario a displasia retiniana; microftalmía (53%).

Otras. Distrofia muscular congénita (100%), anomalías genitales en los varones (65%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Labio leporino con o sin paladar hendido (14%), microcefalia (16%), ventrículos con forma de hendidura (5%), ligera displasia renal, ano imperforado, contracturas congénitas (43%), megalocórnea, microtia y ausencia de conductos auditivos, displasia testicular gonadoblastoide.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los niños afectados fallecen durante el primer año de

vida, de modo secundario al defecto importante en el desarrollo cerebral. De los que sobreviven, la mayoría sufren un retraso mental profundo. Del 5 al 10% de los casos, especialmente los que tienen un retraso menos intenso, sobreviven más de 5 años. En ellos se puede esperar que las actividades de rodar sobre sí mismos y sentarse se inicien entre uno y los 3 años de edad. Las crisis convulsivas son frecuentes al aumentar la edad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón hereditario autosómico recesivo. En algunos pacientes con síndrome de Walker-Warburg, el trastorno se debe a mutaciones en el gen POMT1, que codifica la O-manosiltransferasa 1, la enzima que según se dice cataliza la primera etapa en la síntesis de O-manosil glicano. Se ha hecho el diagnóstico prenatal a las 20 semanas del embarazo en un feto afectado a tenor de la presencia de hidrocefalia.

COMENTARIO. A causa del amplio espectro de defectos cerebrales y oculares, normalmente no se considera el diagnóstico. Con frecuencia es necesario el examen post mortem del cerebro y de los ojos. La elevación de la creatina cinasa en el suero y los cambios «miopáticos» en la electromiografía pueden ser de utilidad para documentar la presencia de distrofia muscular congénita, que se halla presente en la práctica totalidad de los pacientes afectados.

Bibliografía

- Warburg M: The heterogeneity of microphthalmia in the mentally retarded. *Birth Defects* 7:136, 1971.
- Chemke J et al: A familial syndrome of central nervous system and ocular malformations. *Clin Genet* 7:1, 1975.
- Pagon RA et al: Autosomal recessive eye and brain anomalies: Warburg syndrome. *J Pediatr* 102:542, 1983.
- Whitley CB et al: Warburg syndrome: Lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. *J Pediatr* 102:547, 1983.
- Dobyns WB et al: Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 32:195, 1989.
- Rodgers BL et al: Walker-Warburg syndrome: Report of three affected sibs. *Am J Med Genet* 49:198, 1994.
- Monteagudo A et al: Walker-Warburg syndrome: Case report and review of the literature. *J Ultrasound Med* 20:419, 2001.
- Beltran-Valero de Bernabe D et al: Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 71:1033, 2002.



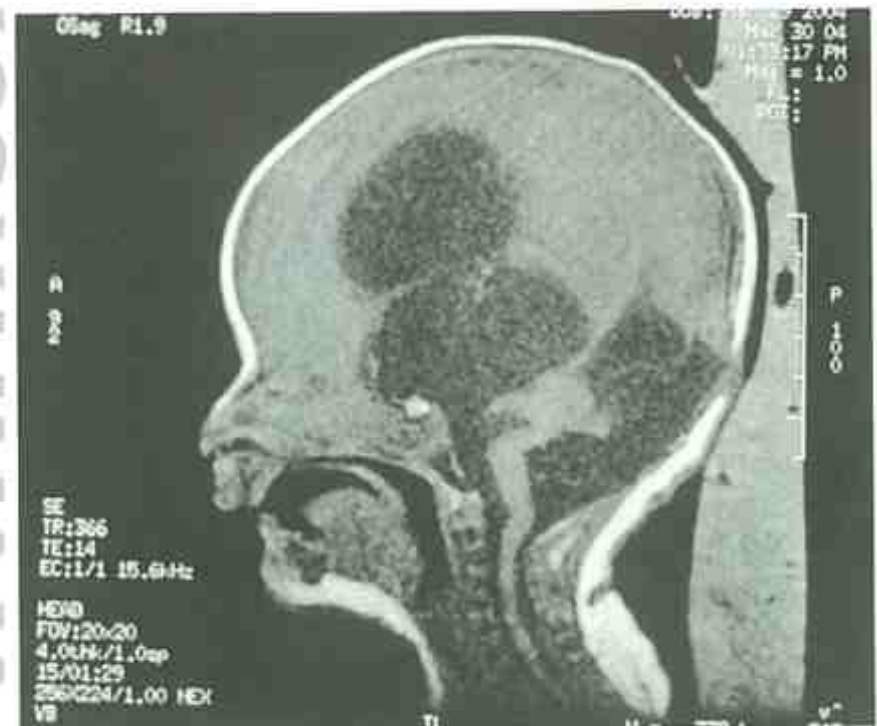
A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Walker-Warburg. **A**, Niña recién nacida con hidrocefalia. Obsérvense el pequeño encefalocele occipital (**B**), el ojo microftálmico unilateral (**C**) el encefalocele y la imagen de resonancia magnética que muestra un defecto occipital (**D**). (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE MILLER-DIEKER

(SÍNDROME DE LISENCEFALIA)

Miller, en 1963, y posteriormente, Dieker et al describieron un patrón específico de malformaciones, una de cuyas características era la lisencefalia (cerebro liso). Jones et al expandieron el fenotipo clínico e introdujeron el término de síndrome de Miller-Dieker para distinguir este trastorno de otras afecciones asociadas con lisencefalia.

ANOMALÍAS

Cerebrales y actividad. Desarrollo cerebral incompleto, normalmente con una superficie lisa, aunque con frecuencia se observan áreas de paquigiria en la parte inferior; heterotopias; los opérculos frontal y temporal no llegan a desarrollarse, dejando una fosa de Silvio abierta y el aspecto del número 8 en la tomografía computarizada; cuerpo calloso ausente o hipoplásico (74%); gran cavidad del septo pelúcido (77%); pequeñas calcificaciones en la línea media en la región del tercer ventrículo (45%); el tronco encefálico y el cerebelo tienen un aspecto macroscópico normal; retraso mental importante con hipotonía inicial, opistótonos, espasticidad, insuficiencia ponderal, crisis convulsivas y, en ocasiones, hirsutismo en la electroencefalografía.

Craneofaciales. Microcefalia con estrechamiento bitemporal; frente alta variable, reborde vertical y arrugas en la frente central, especialmente al llorar; nariz pequeña con fosas nasales en anteversión, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, labio superior prominente, borde bermellón delgado del labio superior, y micrognatia; pabellones auriculares de «implantación baja» y/o angulados hacia atrás; borde alveolar secundario ancho; erupción tardía de los dientes primarios.

Otras. Criptorquidia, seno pilonidal, clinodactilia del quinto dedo de la mano, pliegue palmar transversal, polihidramnios.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Defecto cardíaco (tetralogía de Fallot, defecto del tabique ventricular, estenosis de las válvulas pulmonares), retraso del crecimiento intrauterino, disminución de la actividad fetal, onfalocele, riñón pélvico, displasia quística del riñón, lipomeningocele con médula anclada, cola sacra, paladar hendido, cataratas.

HISTORIA NATURAL. Insuficiencia ponderal posnatal; gastrostomía por problemas con la alimentación, mala nutrición, y episodios repetidos de neumonía por aspiración; una breve fijación visual, sonrisa, y respuestas motoras inespecíficas a la estimulación son las únicas capacidades del desarrollo adquiridas generalmente, aunque unos pocos pacientes, en ocasiones, han rodado sobre sí mismos; la muerte suele producirse antes de los 2 años de edad y con frecuencia en los 3 primeros meses de vida; un niño vivió hasta los 9 años.

ETIOLOGÍA. Se ha documentado una delección en 17p13.3 en la mayoría de los pacientes con este trastorno. Se ha encontrado este defecto en asociación con el cromosoma 17 en anillo, delección terminal 17, translocación desequilibrada heredada de un portador de una translocación recíproca equilibrada y de un cromosoma recombinante 17, debido a entrecruzamiento en un portador de inversión pericéntrica. En cuanto a las anomalías de novo, como el anillo 17 o delecciones terminales, el riesgo de recurrencia es insignificante. En familias con reordenamientos equilibrados, el riesgo de recurrencia podría ser elevado. Sin embargo, es posible el diagnóstico prenatal. En los pacientes con fenotipos muy sugestivos, en los que es normal el análisis cromosómico de alta resolución, en ocasiones puede establecerse el diagnóstico con hibridación de fluorescencia in situ, utilizando sondas específicas de la región de la lisencefalia en 17p. El gen LIS1, que ha sido clonado a partir de la región crítica de la lisencefalia en 17p13.3, codifica una proteína denominada PFAH1B1, que se requiere para una migración neuronal óptima. Se cree que las principales características faciales del síndrome de Miller-Dieker se deben a la delección de genes adicionales en la región crítica.

Bibliografía

- Miller JQ: Lissencephaly in two siblings. *Neurology* 13:841, 1963.
- Dieker H et al: The Lissencephaly syndrome. *Birth Defects* 5:53, 1969.
- Jones KL et al: The Miller-Dieker syndrome. *Pediatrics* 66:277, 1980.
- Dobyns WB et al: Miller-Dieker syndrome. Lissencephaly and monosomy 17p. *J Pediatr* 102:552, 1983.
- Dobyns WB, Stratton RF, Greenberg F: Syndromes with lissencephaly. I: Miller-Dieker and Norman-Roberts syndrome and isolated lissencephaly syndromes. *Am J Med Genet* 22:197, 1984.
- Dobyns WB et al: Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 48:584, 1991.

Hattori M et al: Miller-Dieker syndrome gene encodes a subunit of brain platelet activating factor. *Nature* 370:216, 1994.
 Dobyns WB et al: Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 53:270, 1999.

Pollin TI et al: Risk of abnormal pregnancy outcome in carriers of balanced reciprocal translocations involving the Miller-Dieker syndrome (MDS) critical region in chromosome 17p13.3. *Am J Med Genet* 85:369, 1999.
 Cardoso C et al: The location and type of mutation predict malformation severity in isolated lissencephaly caused by abnormalities within the LIS1 gene. *Hum Mol Genet* 9:3019, 2000.



FIGURA 1. Cara de un lactante con el síndrome de Miller-Dieker, que muestra una frente elevada con arrugas verticales del tejido blando y, al llorar, y una nariz pequeña en anteversión.

SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

Región media de la cara ancha y plana con braquicefalia, braquidactilia, retraso en el habla

Descrito inicialmente en 1982 por Smith et al, el fenotipo clínico que incluye anomalías conductuales características ha sido delimitado más completamente por Stratton et al, y Greenberg et al. Se han descrito más de 100 casos. La prevalencia mínima al nacimiento puede ser tan alta como 1/25.000.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Insuficiencia ponderal en la lactancia, deficiencia en el crecimiento posnatal.

Actividad. Hipotonía infantil; cocientes de inteligencia entre 20 y 78, y la mayoría se sitúan entre 40 y 54; retraso en el habla con lengua expresiva más retrasada que la receptiva; voz ronca y profunda; conducta autodestructiva que incluye golpearse la cabeza, morderse las muñecas, onicotilomanía (sacarse las uñas de los dedos de las manos y de los dedos de los pies) y poliembolomanía (inserción de objetos extraños en los orificios corporales); trastornos del sueño.

Craneofaciales. Braquicefalia con región media de la cara plana, frente prominente, puente nasal ancho, sinofris, labio superior vuelto hacia abajo con premaxilares sobresalientes, prognatia, orejas de asentamiento bajo y/o otras anomalías de las orejas.

Extremidades. Manos cortas y anchas, y dedos cortos (braquidactilia), disminución de la amplitud de movimientos en los codos, pies planos/varos.

Otras. Defectos cardíacos; anomalías renales, especialmente duplicación del sistema colector; anomalías cerebrales (principalmente ventriculomegalia); anomalías oculares que incluyen estrabismo, miopía, microcornea y displasia del iris; hipoacusia (tanto de conducción como neurosensorial); escoliosis; insensibilidad al dolor.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia, craneosinostosis, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, micrognatia (en la lactancia), manchas de Brushfield, labio leporino ± paladar hendido, paladar hendido, coloboma del iris, incompetencia del velo faríngeo, anomalías laríngeas

(pólipos, nódulos, edema y parálisis), costilla bífida, hemivértebras, clinodactilia del quinto dedo, almohadillas prominentes de las puntas de los dedos, linfedema de las manos y de los pies, cúbito corto o combado, criptorquidia, hipotiroidismo limítrofe, disminución de inmunoglobulinas, atresia yeyunal, extrofia vesical.

HISTORIA NATURAL. El fenotipo clínico rara vez se manifiesta antes de la última etapa de la infancia o comienzos de la adolescencia. Al aumentar la edad, se vuelven manifiestos la prominencia frontal, el prognatismo, la braquidactilia, la voz ronca y profunda, y los rasgos faciales cada vez son más ásperos. Aunque la onicotilomanía es, con toda probabilidad, el resultado de la insensibilidad al dolor, es poco frecuente en niños menores de 5 a 6 años de edad; golpearse la cabeza y morderse las muñecas se han documentado ya en el segundo año de vida. Son frecuentes unos importantes trastornos del sueño. El momento de acostarse suele ser temprano (a las 20 o 20.30 horas); son habituales de uno a tres despertares nocturnos y los individuos afectados se despiertan generalmente entre las 4 y las 6 de la mañana. Sentirse agotados por la mañana, hacer cabezadas durante todo el día y la incapacidad para permanecer despiertos durante la tarde son circunstancias que se asocian con berrinches.

ETIOLOGÍA. El trastorno implica una delección intersticial de la banda del cromosoma 17p11.2. Puede ser difícil detectar la delección a niveles de resolución de menos de 500 bandas. Aunque la gran mayoría de los casos han sido esporádicos, se ha producido la transmisión de una madre mosaico en una ocasión, lo que sugiere que los cromosomas paternos deben ser examinados en todos los casos.

COMENTARIO. Los individuos con el síndrome de Smith-Magenis presentan un cambio de fase en su ritmo circadiano de la melatonina, con una secreción diurna paradójica de la hormona. Se ha elaborado la hipótesis de que algunos de los problemas de hiperactividad y otros de tipo conductual pueden producirse al intentar luchar, el niño, para mantenerse despierto durante el día en el momento del aumento paradójico de las concentraciones de melatonina.

Bibliografía

Smith ACM et al: Deletion of the 17 short arm in the two patients with facial clefts. *Am J Hum Genet* 34(Suppl):A410, 1982.
 Smith ACM et al: Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 24:383, 1986.
 Stratton RF et al: Interstitial deletion of (17) (p11.2p11.2): Report of six additional patients with a new chromosome deletion syndrome. *Am J Med Genet* 24:421, 1986.

Greenberg F et al: Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: A possible contiguous gene syndrome associated with del (17) (p11.2). *Am J Hum Genet* 49:1207, 1991.
 Greenberg F et al: Multi-disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (Deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 62:247, 1996.
 De leersnyder H et al: Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr* 139:111, 2001.



A



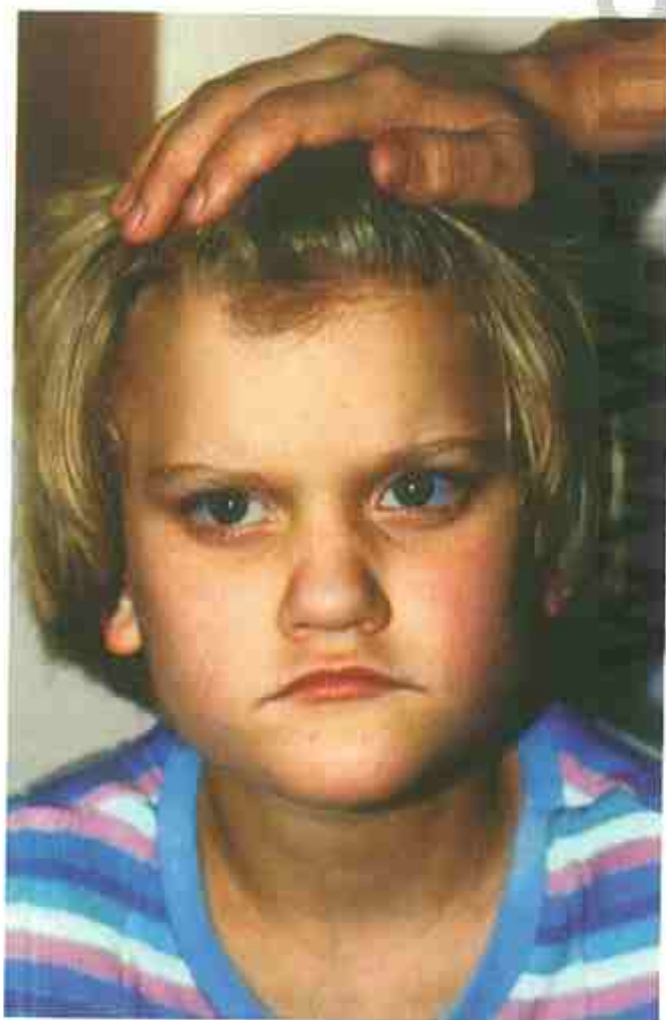
B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Smith-Magenis. A y B, Neonato que muestra braquicefalia, cara plana y frente prominente. Obsérvese la similitud de la cara de este niño con la del síndrome de Down. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.) C-E, Obsérvese el labio superior vuelto hacia arriba y la protrusión del premaxilar.

SÍNDROME DE ATAXIA-TELANGIECTASIA

(SÍNDROME DE LOUIS-BAR)

Ataxia, telangiectasia, linfopenia, déficit inmunitario

Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Louis-Bar en 1941. Más recientemente ha recibido un mayor reconocimiento, se han publicado muchos casos y se han documentado sus implicaciones más extensas.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia, variable en la edad de inicio.

Sistema nervioso central. Ataxia progresiva y otras pruebas de degeneración de la función del sistema nervioso central (SNC), particularmente del cerebelo.

Piel y conjuntivas. Telangiectasia en las conjuntivas bulbares y, posteriormente, en el puente de la nariz, pabellones auriculares y otras localizaciones.

Respiratorio. Inflamación de las membranas mucosas, frecuentes infecciones respiratorias, bronquiectasias.

Sistema inmunitario. Deficiencia de la inmunidad celular con hipoplasia tímica, hipoplasia del tejido linfóide de las amígdalas y ganglios linfáticos, linfopenia, baja o ausente IgA sérica y secretora, y baja IgE sérica, y presencia de una IgM de bajo peso molecular.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Piel y cabello. Áreas de piel alterada o alteración de la pigmentación capilar, con manchas de tipo café con leche; cambios esclerodermatosos.

Sistema linforreticular. Tumores malignos, como leucemia, sarcoma y enfermedad de Hodgkin, en, aproximadamente, el 10% de los pacientes.

Gónadas. Hipogonadismo con ovarios ausentes o hipoplásicos, disgerminoma ovárico o hipoplasia, infertilidad.

Otras. Anomalías endocrinológicas que incluyen hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e hiperglucemia; anomalías hepáticas con aumento de alfa-fetoproteína; hipersensibilidad de los fibroblastos y linfocitos a la radiación ionizante; de modo infrecuente se han

descrito carcinomas primarios del estómago, hígado, ovario, glándulas salivales, cavidad oral, mama y páncreas.

HISTORIA NATURAL. Deficiencia del crecimiento que, aunque puede tener un comienzo prenatal, se hace evidente de modo más común al final de la lactancia o en la infancia. La ataxia progresiva se suele desarrollar durante la lactancia y se acompaña frecuentemente de características de coreoatetosis y de habla arrítmica, babeo, movimientos oculares aberrantes, como nistagmo de fijación, postura encorvada y una cara apagada y triste; en ocasiones, crisis convulsivas. La inestabilidad, que a veces sugiere un déficit vestibular se vuelve en ocasiones tan intensa que ya no es posible la deambulación en una etapa avanzada de la infancia. Estos niños suelen ser afables y agradables, a pesar de su minusvalía progresiva. La deficiencia mental, aunque difícil de evidenciar, se vuelve manifiesta en algunos casos en estadios posteriores de esta enfermedad mortal. Las telangiectasias suelen aparecer entre los 2 y los 8 años de edad. La deficiencia inmunitaria probablemente contribuye a la aparición de infecciones respiratorias frecuentes y bronquiectasias, que se vuelven manifiestas después de los 3 años de edad. La inflamación persistente y las bronquiectasias generalizadas progresivas son relativamente resistentes al tratamiento antibiótico, y puede haber un problema básico en las membranas mucosas, además de un déficit de la inmunidad celular. La muerte suele ser consecuencia de infección pulmonar, déficit neurológico o tumor maligno. Los pacientes rara vez sobreviven más allá de la infancia. El superviviente documentado de mayor edad tenía 37 años, y la enfermedad había permanecido quiescente durante 20 años.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón hereditario autosómico recesivo. El gen, ATM, se ha localizado en la región cromosómica 11q23. Aunque se localiza principalmente en el núcleo de las células humanas cultivadas, acorde con su papel propuesto en la respuesta celular a la reparación del ADN, el ATM se halla también presente en el citoplasma. Además de pacientes que son homocigotos para la ataxia-telangiectasia, se ha sugerido que los individuos heterocigotos tienen un mayor riesgo de padecer cáncer, en concreto cáncer de mama en las

mujeres. Se ha efectuado con éxito la detección prenatal de un feto afectado.

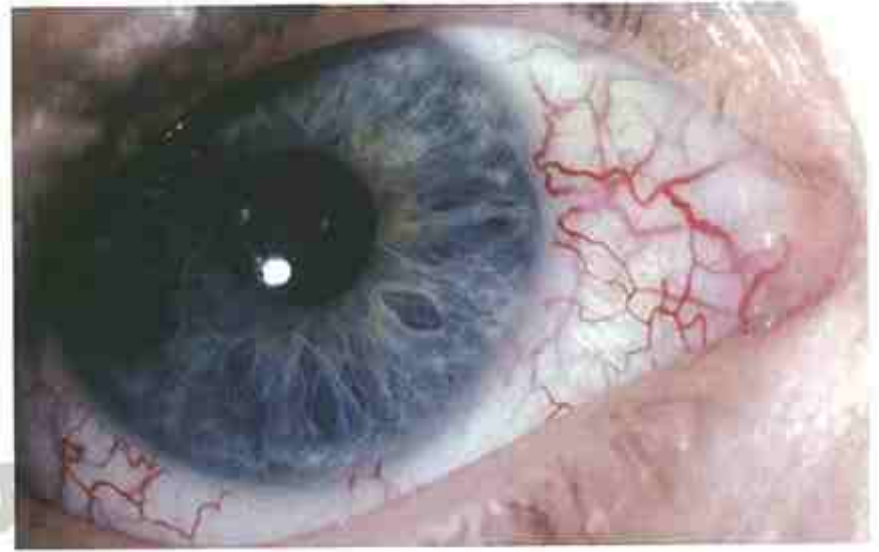
Bibliografía

- Louis-Bar D: Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales, à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux. *Confin Neurol* 4:32, 1941.
- McFarlin DW, Strober W, Waldmann TA: Ataxia telangiectasia. *Medicine* 51:281, 1972.
- Shaham M et al: Prenatal diagnosis of ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 100:134, 1982.

- Swift M et al: Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 316:1289, 1987.
- Gatti RA et al: Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 336:577, 1988.
- Swift M et al: Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 325:1831, 1991.
- FitzGerald MG et al: Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset of breast cancer. *Nat Genet* 15:307, 1997.
- Brown KD et al: Multiple ATM-dependent pathways: An explanation for pleiotropy. *Am J Hum Genet* 64:46, 1999.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de ataxia-telangiectasia. **A**, Niña afectada. **B**, Conjuntiva bulbar. (A y B, Cortesía del Dr. Hans Ochs, Universidad de Washington, Seattle.)

SÍNDROME DE MENKES

(SÍNDROME DEL PELO ENSORTIJADO DE MENKES)

Deterioro cerebral progresivo con crisis convulsivas, pelo retorcido y fracturado

Menkes et al, en 1962, describieron los casos de cinco niños varones relacionados con esta enfermedad, y Danks et al indicaron, posteriormente, que todas las características del trastorno son el resultado de una deficiencia de cobre.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia; en ocasiones, pequeño al nacer.

Sistema nervioso central. Proceso degenerativo intenso en la corteza cerebral, con gliosis y atrofia; déficit neurológico profundo y progresivo, que se inicia a la edad de 1 a 2 meses, con hipertonia, irritabilidad, crisis convulsivas, hemorragia intracraneal, hipotermia y dificultades en la alimentación.

Cara. Ausencia de movimientos expresivos, mejillas rechonchas.

Pelo. Escaso, grueso y con pigmentación clara; muestra retorcimientos y rotura parcial en la inspección con aumento visual.

Piel. En ocasiones, gruesa y relativamente seca; pigmentación cutánea desigual al nacimiento, sobre todo en los pacientes de pigmentación oscura.

Esqueléticas. Huesos wormianos; ensanchamiento metafisario, sobre todo de las costillas y del fémur, con formación de espolones laterales que, con frecuencia, se fracturan.

Otras. Los hallazgos oculares incluyen una muy mala agudeza visual, miopía y estrabismo; hipertrofia gingival y retraso en la erupción de los dientes primarios; pólipos gástricos asociados con hemorragia gastrointestinal; estenosis pilórica; hernia hiatal de deslizamiento; divertículos vesicales; elongación y tortuosidad arterial generalizadas, que se observan en las arteriografías y en la autopsia, muy probablemente causadas por deficiencia en el entrecruzamiento dependiente del cobre en la membrana elástica interna de la pared arterial.

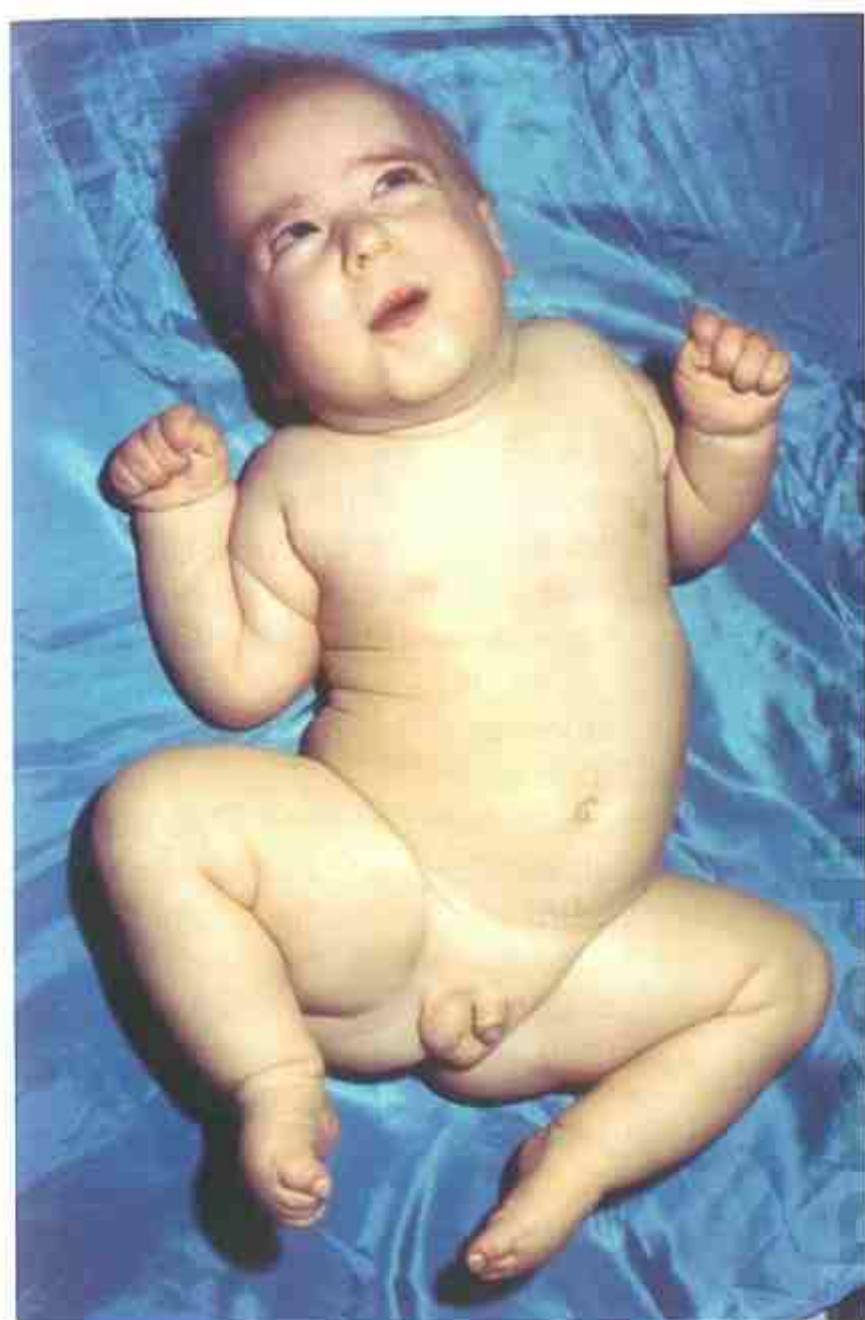
HISTORIA NATURAL. Deterioro progresivo que comienza en la primera etapa de la lactancia, con muerte generalmente a los 3 años de edad, aunque en un niño se produjo a los 13 años. El cabello es normal al nacimiento, pero a las 6 semanas comienza a perder pigmentación.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X. El gen responsable de este trastorno codifica una ATPasa transportadora de cobre y se localiza en Xq13.3. Las manifestaciones en la mujer portadora incluyen un cabello más claro de lo que sería de esperar en la familia, pelos tortuosos (180 grados de torsión del tallo piloso) y mayor fragilidad y rotura del cabello. Puede efectuarse el diagnóstico prenatal por análisis genético y por la demostración de un exceso de captación de cobre en las células cultivadas del líquido amniótico. La enfermedad es la consecuencia de una anomalía en el transporte del cobre, de modo que en todos los pacientes estudiados se han encontrado unos bajos niveles de cobre sérico y de ceruloplasmina. El defecto básico, al menos parcialmente, implica una menor capacidad para incorporar cobre a ciertas enzimas que lo necesitan como cofactor. El fenotipo clínico se debe a la deficiencia de estas enzimas. Por ejemplo, hipopigmentación debida a deficiencia de tirosinasa; tortuosidad vascular y divertículos vesicales que se deben a deficiencia de lisil oxidasa. El tratamiento subcutáneo con cobre-histidina puede ser eficaz si se inicia en una etapa temprana.

COMENTARIO. Un niño con síndrome de Menkes que se manifestó como hematomas subdurales con origen no traumático fue diagnosticado erróneamente como víctima de abuso infantil.

Bibliografía

- Menkes JH et al: A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 29:764, 1962.
- Danks DM et al: Menkes' kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with wide-spread effects. *Pediatrics* 50:188, 1972.
- Danks DM et al: Menkes' kinky hair syndrome. *Lancet* 1:1100, 1972.
- Horn N: Menkes X-linked disease: Prenatal diagnosis of hemizygous males and heterozygous females. *Prenat Diagn* 1:121, 1981.
- Kaler SG et al: Gastrointestinal hemorrhage associated with gastric polyps in Menkes disease. *J Pediatr* 122:93, 1993.
- Sarkar B et al: Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr* 123:828, 1993.
- Vulpe C et al: Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase. *Nat Genet* 3:7, 1993.
- Bankier A: Menkes disease. *J Med Genet* 32:213, 1995.
- Gasch AT et al: Menkes syndrome: Ophthalmic findings. *Ophthalmology* 109:1477, 2002.
- Nassogne MC et al: Massive subdural haematomas in Menkes disease mimicking shaken baby syndrome. *Childs Nerv Syst* 18:729, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Menkes. **A-C**, Obsérvense el pelo escaso, pequeño y grueso, y en la radiografía, el ensanchamiento metafisario con espolón lateral, que se ha fracturado.

SÍNDROME DE DELECCIÓN 22Q13 (SÍNDROME DE PHELAN-McDERMID)

Inicialmente identificado en 1994 como patrón reconocible de malformación, este trastorno fue caracterizado de modo más completo por Phelan et al en 2001. Se han publicado más de 50 casos. La inespecificidad del fenotipo en recién nacidos sugiere que es bastante más común de lo que en la actualidad se reconoce.

ANOMALÍAS

Crecimiento. De normal a acelerado.

Actividad. Retraso mental, de intenso a profundo en la mayoría de los casos; habla ausente o muy retrasada; hipotonía; con frecuencia se introduce en la boca objetos o los mastica.

Craneofaciales. Dolicocefalia; orejas displásicas y prominentes; mentón en punta.

Extremidades. Manos carnosas, relativamente grandes; uñas de los dedos de los pies anormales y displásicas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia; crisis convulsivas; anomalías del SNC que incluyen dilatación ventricular, retraso en la mielinización, disminución de la sustancia blanca periventricular y quiste en la aracnoides; hipoacusia neurosensorial; ptosis; epicanto; clinodactilia del quinto dedo de la mano; sindactilia de los dedos segundo y tercero del pie; defectos cardíacos, principalmente conducto arterioso permeable y defectos del tabique ventricular; reflujo vesicoureteral y riñón poliquístico; pies hinchados y edematosos.

HISTORIA NATURAL. La hipotonía es común en la lactancia y se asocia con una mala ingesta oral, deshidratación e insuficiencia ponderal. Con frecuencia los pasos tempranos del desarrollo sue-

len estar retrasados. Aunque la regla es una ausencia de habla expresiva, la capacidad de los niños afectados para comprender el lenguaje está mucho más avanzada. En un tercio de los casos se ha observado una regresión de las capacidades.

ETIOLOGÍA. Este trastorno está causado por la pérdida de material genético cerca del extremo terminal del brazo largo de un cromosoma 22 en 22q13. Puede ser la consecuencia de una simple delección, una translocación desequilibrada, o la formación de un anillo. Aunque la mayoría de los casos se producen de novo, pueden identificarse con análisis FISH en busca de 22q13, y no tienen un mayor riesgo de recurrencia; el 10% de los casos son el resultado de la herencia de una translocación desequilibrada. En dichos casos existe un mayor riesgo de recurrencia. Se cree que el gen SHANK3, que codifica una proteína estructural que se encuentran en la densidad postsináptica, es un factor importante en el desarrollo de las características neurológicas asociadas.

COMENTARIO. Se debe considerar el análisis FISH en busca de 22q13 en todos los niños que presenten un crecimiento normal e hipotonía en ausencia de una causa neurológica.

Bibliografía

- Nesslinger NJ et al: Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletion of chromosome 22q13.3. *Am J Hum Genet* 54:464, 1994.
- Phelan MC et al: 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 101:91, 2001.
- Wilson HL et al: Molecular characterization of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet* 40:575, 2003.
- Havens JM et al: 22q13 deletion syndrome: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 43:43, 2004.



FIGURA 1. Síndrome de delección 22q13. Nueve individuos afectados (fila superior) al nacer, 6 meses, 1 año; (segunda fila) 3 años, 5 años, 7 años; (tercera fila) 9 años, 13 años y 24 años. (De Phelan MC et al: Am J Med Genet 101: 91, 2001; con permiso.)

SÍNDROME DE ANGELMAN

(SÍNDROME DE LA MUÑECA FELIZ)

«Marcha de muñeca», paroxismos de risa, facies característica

Este trastorno, descrito inicialmente en 1965 por Angelman, en tres niños no relacionados entre sí, con importante deficiencia mental, marcha anormal de muñeca, facies característica y frecuentes paroxismos de risa, ha sido delimitado de modo más completo por Williams y Frias, que han documentado la historia natural de este trastorno y han sugerido que el término «muñeca feliz» es inapropiado.

ANOMALÍAS

Actividad. Importante retraso mental con retraso acusado en el logro de los avances motores (100%), paroxismos de risa inapropiada, ausencia de habla o menos de seis palabras (100%).

Craneofaciales. Microbraquicefalia; cabello rubio (65%); anomalías oculares, que incluyen una menor pigmentación de la coroides y del iris; este rasgo da lugar a unos ojos de color azul pálido (88%); hipoplasia de los maxilares, ojos profundos, boca grande con protrusión lingual y dientes ampliamente espaciados; prognatia.

Neurológicas. Ataxia con movimientos de los brazos en sacudidas que se asemejan a la marcha de muñeca (100%); posición característica de los brazos, elevados con flexión de las muñecas y de los codos; convulsiones que varían de motoras mayores a acinéticas, con comienzo, generalmente, entre los 18 y los 24 meses de edad (86%); anomalías electroencefalográficas que constan de espigas de elevada amplitud y ondas lentas de 2 a 3 Hz, ondas lentas posteriores de gran amplitud mezcladas con espigas facilitadas por el cierre de los ojos, y actividad lenta intermedia generalizada de gran amplitud, que persiste durante la mayor parte del tiempo del registro (92%); hipotonía e hiperreflexia ocasional; la tomografía computarizada muestra atrofia cerebral (33%); preferencia por la mano izquierda.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Escoliosis, hipopigmentación (39%), estrabismo (42%), miopía e hipermetropía, nistagmo.

HISTORIA NATURAL. La deficiencia mental, aunque no es progresiva, es severa. La actividad de crisis convulsivas es más intensa aproximadamente a los 4 años de edad, y puede detenerse a los 10 años de edad. La risa no se asocia aparentemente con felicidad, sino que más bien es sugestiva de un defecto en el tronco encefálico. Menor necesidad de dormir, sobre todo, entre los 2 y los 6 años de edad.

Aunque hay unos problemas importantes en el habla, la gran mayoría de los pacientes logran comunicarse de otros modos, como el lenguaje por signos. La capacidad receptiva puede ser suficiente para comprender órdenes simples. La mayoría de los individuos afectados consiguen efectuar su propia higiene durante el día y algunos durante la noche. Ninguno de ellos ha conseguido tener un modo de vida independiente.

ETIOLOGÍA. Hay varias anomalías genéticas conocidas que dan lugar a este trastorno, y todas afectan a la región del cromosoma 15q11-q13: una delección intersticial de novo de 15q11-q13 materna en el 70 al 75% de los casos; una disomía uniparental paterna (UPD) del cromosoma 15 en un 2%; una mutación en el centro de impronta en el 2%; una mutación en el gen de la proteinligasa de E3 ubicuitina (UBE3A) en el 5 al 10%; y un mecanismo no identificado. Mientras que el origen parental del cromosoma 15 suprimido es paterno en el síndrome de Prader-Willi, es siempre materno en el síndrome de Angelman. El hecho de que el origen parental del cromosoma suprimido repercuta en el fenotipo implica que los genes localizados en 15q11-q13 en el cromosoma heredado maternalmente se expresan de modo diferente a partir del mismo locus en el cromosoma heredado paternalmente, fenómeno conocido como impronta genómica.

La gran mayoría de los casos se producen de modo esporádico con la excepción de las siguientes situaciones: una redistribución cromosómica o una translocación desequilibrada en la que la misma reorganización cromosómica está presente en la madre y una mutación del centro de impronta heredado.

COMENTARIO. Los pacientes con delecciones del cromosoma 15 se hallan más intensamente afectados.

tados, con una mayor incidencia de crisis convulsivas, microcefalia e hipopigmentación. Se ha demostrado una respuesta al diapason mantenido cerca del oído, como una sonrisa ancha, risa y una tendencia a inclinarse hacia el diapason vibrante; puede utilizarse esta respuesta como prueba auxiliar para este trastorno en niños de tan sólo 12 meses de edad.

Bibliografía

- Angelman H: «Puppet» children: A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 7:681, 1965.
- Williams CA, Frias JL: The Angelman («happy puppet») syndrome. *Am J Med Genet* 11:453, 1982.
- Boyd SG et al: The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 147:508, 1988.
- Clayton-Smith J: Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 46:12, 1993.
- Knoll JHM et al: Cytogenetic and molecular studies in the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Am J Med Genet* 46:2, 1993.
- Nicholls RD: Genomic imprinting and uniparental disomy in Angelman and Prader-Willi syndromes: A review. *Am J Med Genet* 46:16, 1993.
- Hall BD: Adjunct diagnostic test for Angelman syndrome: The tuning fork response. *Am J Med Genet* 109:238, 2002.
- Clayton-Smith J, Loan L: Angelman syndrome: A review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 40:87, 2003.

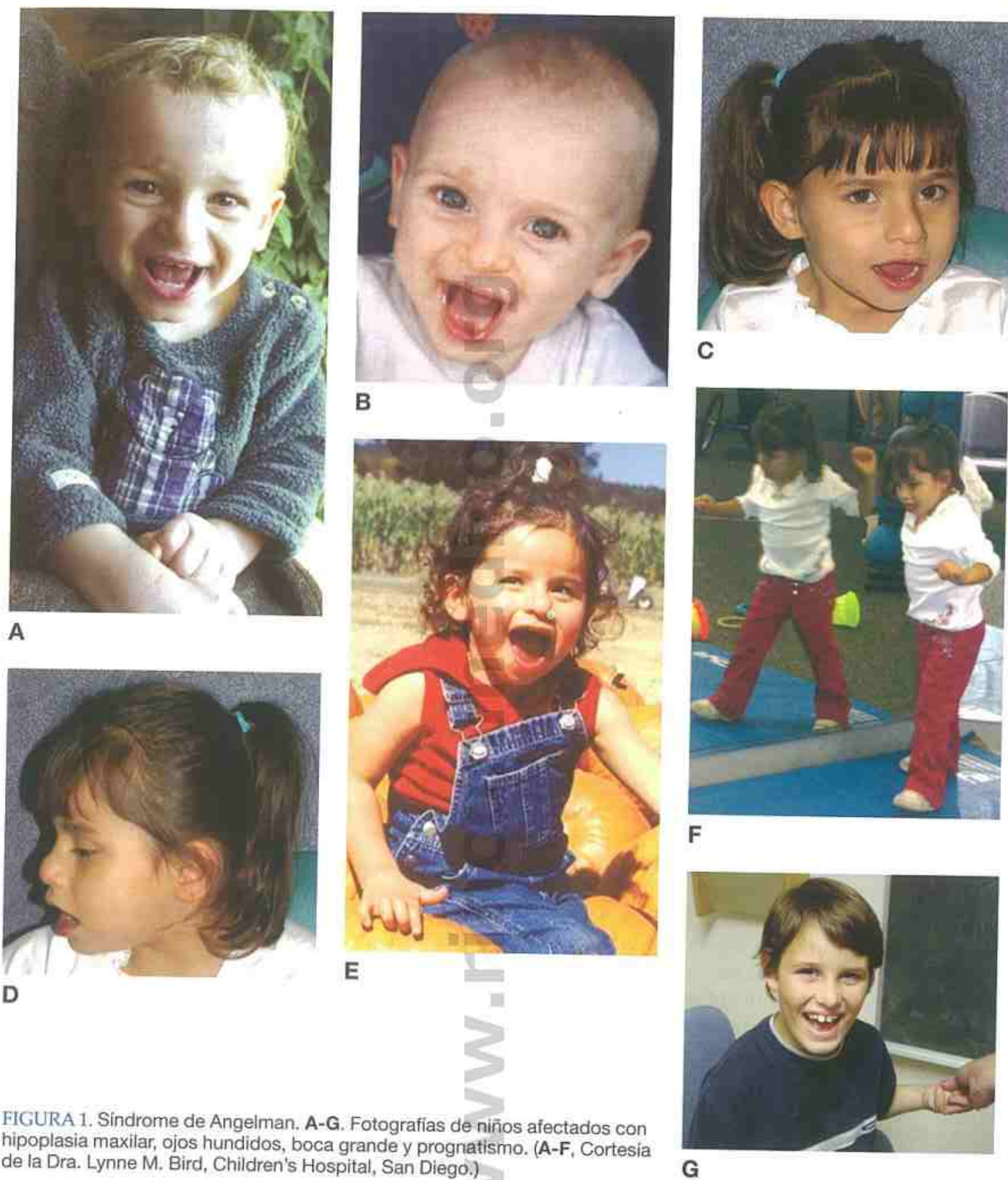


FIGURA 1. Síndrome de Angelman. A-G. Fotografías de niños afectados con hipoplasia maxilar, ojos hundidos, boca grande y prognatismo. (A-F, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Hipotonía, obesidad, manos y pies de pequeño tamaño

Charles Dickens, en *The Pickwick Papers*, describió a «un muchacho gordo y de cara roja en un estado de somnolencia». Posteriormente se hace referencia al muchacho como «joven hidrópico», «joven consumidor de opio» y «boa constrictor», sin duda en referencia a su obesidad, somnolencia y exceso de apetito, respectivamente. Puede que éste haya sido el primer caso descrito del síndrome de Prader-Willi.

Prader et al describieron este patrón de anomalías en nueve niños en 1956. Se calcula que la prevalencia es de 1 por cada 15.000.

ANOMALÍAS. Variabilidad en la extensión e intensidad de las características, basada principalmente en la edad.

Crecimiento. Longitud al nacimiento normal con desaceleración en los 2 primeros meses de vida, velocidad de crecimiento lineal firme durante la infancia y disminución en la adolescencia; la altura media en la vida adulta en los varones es de 155 cm y en las mujeres de 147 cm.

Obesidad. Inicio a los 6 meses y hasta los 6 años.

Craneofaciales. Aspecto almendrado de las fisuras palpebrales, que pueden ser oblicuas hacia arriba; diámetro bifrontal estrechado; estrabismo; labio superior delgado.

Cabello, ojos y piel. Cabello de rubio a ligeramente pardo, con ojos azules y piel clara sensible al sol; se rascan excesivamente las llagas o úlceras.

Actividad. Retraso mental ligero en el 63% de los casos, moderado en el 31%, e intenso en el resto; casi las tres cuartas partes de los individuos afectados reciben una educación especial y funcionan por debajo de un sexto grado en lectura y un tercer grado o menos en matemáticas; los problemas relacionados con la alimentación incluyen un apetito excesivo, ausencia de la sensación de saciedad, obsesión por la comida; problemas en la articulación del habla, sobre todo lenguaje hipernasal; hipotonía, especialmente intensa al inicio de la lactancia.

Manos y pies. De pequeño tamaño; enlentecimiento en el crecimiento de las manos y los pies, que se manifiesta por lo general en la etapa media de la infancia (un paciente tenía una talla de zapatos del número 3 a los 23 años de edad); manos estrechas con borde cubital recto.

Genitales. Pene de pequeño tamaño y criptorquidia, hipoplasia de los labios menores y clítoris, frecuente hipogonadismo secundario a hipogonadotropismo.

Otras. Escoliosis, osteoporosis, inestabilidad térmica, umbral del dolor alto, capacidad para hacer rompecabezas, vómitos escasos, deficiencia de la hormona del crecimiento.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Mala coordinación motora fina y general; pelo ascendente en la región frontal; microcefalia, crisis convulsivas, clinodactilia, sindactilia, hipoplasia del cartílago auricular; cifosis, caries dental temprana; diabetes mellitus; adrenarquia temprana; pubertad precoz.

HISTORIA NATURAL. La madre puede haber notado una actividad fetal débil, y el niño suele nacer con presentación de nalgas. La hipotonía es más intensa al inicio de la lactancia, cuando pueden haber problemas del tracto respiratorio y en la alimentación; frecuentemente se requiere la alimentación por sonda. El grado de deficiencia mental puede parecer mayor en la lactancia que en una edad posterior debido a la intensidad de la hipotonía que obstaculiza un desarrollo adecuado. En relación con la conducta, se ha observado que estos pacientes son alegres y de buen carácter. Sin embargo, los problemas conductuales, incluidas la terquedad y las respuestas iracundas, tienden a ser más frecuentes en una fase avanzada de la infancia. Es común la perseverancia verbal en los temas favoritos. Una insuficiencia ponderal es frecuente al comienzo de la lactancia, y la obesidad se manifiesta entre los 6 meses y los 6 años de edad, especialmente en la región abdominal inferior, nalgas y muslos. La obesidad, que se debe a un exceso de ingestión y a una escasa actividad física, se desarrolla paradójicamente en un momento en que está mejorando la hipotonía. Es habitual la extravagancia en el comer y el hecho de atiborrarse de comida. La presencia de intolerancia a la glucosa de tipo diabético se relaciona con la intensidad de la obesidad, y sólo algún paciente aislado llega a padecer diabetes mellitus durante la infancia. El tratamiento con hormona del crecimiento da lugar a una mejoría significativa de la composición corporal (disminución de la masa grasa, aumento de la masa corporal magra y aumento del crecimiento longitudinal) y de la función física (fuerza y agilidad). Sin embargo, ha surgido una

preocupación en relación con un pequeño riesgo de muerte en los individuos muy obesos con afectación respiratoria con síndrome de Prader-Willi, en los 3 a 7 meses después de iniciar el tratamiento.

Una menor esperanza de vida parece relacionarse con las complicaciones de la obesidad mórbida. Además, el declinar en el CI con la edad se obvia con el control ponderal. El tratamiento temprano con testosterona a corto plazo ha dado lugar a un aumento de tamaño del pene hasta alcanzar un tamaño normal para la edad. Cualquier muchacho que haya tenido un desarrollo razonablemente bueno en la adolescencia debe ser considerado para ser sometido a tratamiento pleno de reposición con testosterona porque su producción de testosterona suele ser insuficiente. El 60% de las niñas tiene amenorrea y el resto comienza a menstruar entre los 10 y los 28 años, con un promedio de 17 años.

ETIOLOGÍA. Aproximadamente, el 75% de los individuos afectados tienen una delección en el brazo largo del cromosoma 15 en q11-q13. En todos los casos estudiados, el cromosoma de origen paterno ha sido deleccionado. La UPD materna (es decir, dos copias maternas y ausencia de copias paternas de 15q) da cuenta de un 20% más. El 5% restante se debe a una mutación en el centro de impronta o a una translocación cromosómica que afecta al 15q proximal. El análisis de metilación detecta los tres defectos moleculares. Si el patrón de metilación es anormal, puede utilizarse la hibridación fluorescente in situ (FISH) para documentar una delección, y pueden utilizarse marcadores microsatélites para confirmar la disomía materna. Un análisis de metilación anormal y una FISH y estudios de UPD normales indican un defecto de impronta. El riesgo de recurrencia es despreciable a excepción de los casos en que hay una translocación cromosómica, o en los que hay una mutación del centro de impronta.

COMENTARIO. En comparación con los individuos con delección 15q, los individuos con UPD 15 tienen una menor probabilidad de ser hipopigmentados o de tener unos rasgos faciales típicos, así como de rascar sus lesiones cutáneas, mostrar habilidad con los rompecabezas y tener un umbral elevado para el dolor. Sin embargo, tienen una mayor probabilidad de padecer una enfermedad psicótica.

Bibliografía

- Prader A, Labhart A, Willi H: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 86: 1260, 1956.
- Hall BD, Smith DW: Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 81:286, 1972.
- Clarren SK, Smith DW: Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* 131:798, 1977.
- Ledbetter DH et al: Deletion of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 304:325, 1981.
- Creel DJ et al: Abnormalities of the central visual pathways in the Prader-Willi syndrome associated with hypopigmentation. *N Engl J Med* 314:1606, 1986.
- Butler MG et al: Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 35:319, 1990.
- Holm VA et al: Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91:398, 1993.
- Donaldson MDC et al: The Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 70:58, 1994.
- Cassidy SB et al: Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *Am J Med Genet* 68:433, 1997.
- McEntagart ME et al: Familial Prader-Willi syndrome; case report and a literature review. *Clin Genet* 58:216, 2000.
- Gunay-Aygun M et al: The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108(5), 2001. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/5/e92>.
- Boer H et al: Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 359:135, 2002.
- Carrel AL et al: Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: A 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1581, 2002.
- Cassidy SB: Prader-Willi syndrome: Is growth hormone replacement risky? Twenty-fifth Annual David W. Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis. August 18-21, 2004.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Prader-Willi. A-D, Cuatro niños desde el nacimiento hasta los 14 meses. Obsérvense la hipotonía, la hipoplasia labial y las fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba. (A y C, Cortesía de la Dra. Suzanne Cassidy, Universidad de California, Irvine; B, Cortesía del Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C



D



E

FIGURA 2. A-E, Obsérvense los ojos con forma de almendra, diámetro bifrontal estrecho, y manos y pies de pequeño tamaño. (A y B, Cortesía del Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego; C-E, Cortesía de la Dra. Suzanne Cassidy, Universidad de California, Irvine.)



A



B



C

FIGURA 3. A-C, Adultos jóvenes afectados. (Cortesía de la Dra. Suzanne Cassidy, Universidad de California, Irvine.)

SÍNDROME DE COHEN

Hipotonía, obesidad, incisivos prominentes

Este trastorno fue reconocido por Cohen et al en 1973 en dos hermanos afectados y en un caso aislado. Con posterioridad se han descrito más de 80 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Obesidad troncal de inicio en la infancia media, bajo peso al nacimiento, deficiencia en el crecimiento posnatal.

Actividad. Hipotonía y debilidad persistentes, retraso mental (22% profundo, 61% intenso, 6% moderado, y 11% ligero), torpeza.

Craneofaciales. Microcefalia, puente nasal alto, hipoplasia maxilar con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, párpados arqueados altos u ondulados, pestañas largas/gruesas, cejas pobladas, surco nasolabial corto, boca abierta con incisivos centrales prominentes, paladar alto y estrecho, micrognatia ligera, orejas grandes.

Ojos. Disminución de la agudeza visual, estrabismo, visión defectuosa en la luz brillante, campos visuales reducidos, distrofia retinocoroidea con máculas en forma de ojo de buey, depósitos de pigmento, y atrofia óptica.

Extremidades. Manos y pies estrechos con acortamiento ligero de los metacarpianos y de los metatarsianos, pliegues simiescos, articulaciones hiperextendibles, tibia valga, cúbito en valgo, pies planovalgos.

Columna vertebral. Lordosis lumbar con ligera escoliosis.

Otras. Retraso de la pubertad, criptorquidia, granulocitopenia, cabello grueso, línea del pelo baja.

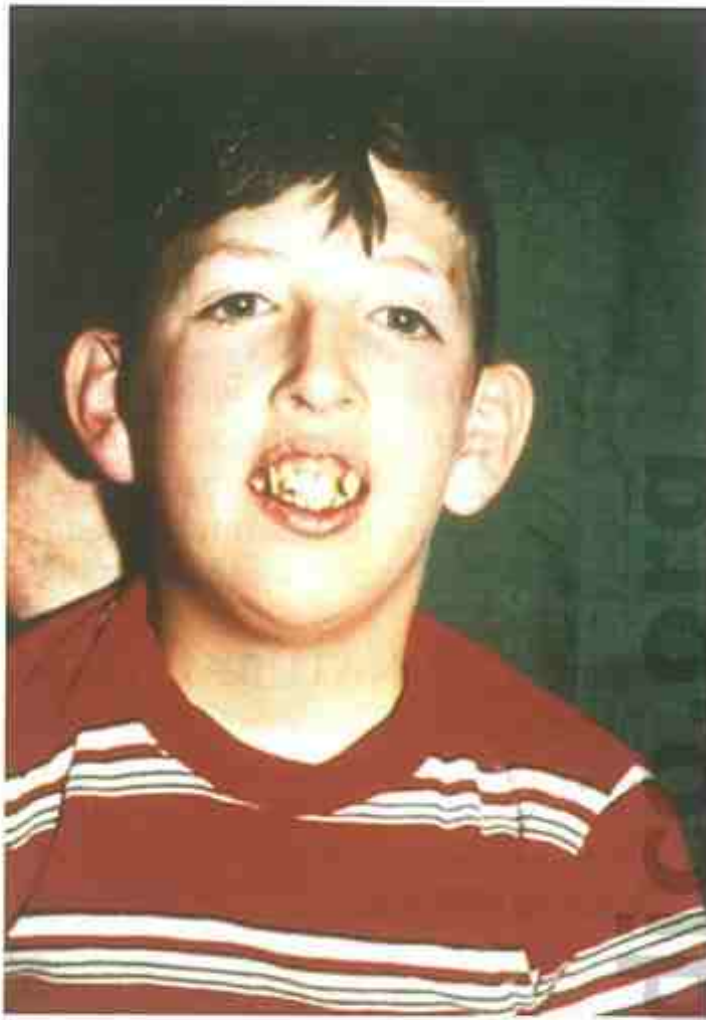
ANOMALÍAS OCASIONALES. Defectos cardíacos; microftalmía, colobomas, aumento de tamaño del cuerpo calloso, sindactilia cutánea ligera, crisis convulsivas, deficiencia de la hormona del crecimiento, obstrucción ureteropélvica, estatura grande, prolapso de la válvula mitral.

HISTORIA NATURAL. Dificultades en la alimentación neonatal; la debilidad y la hipotonía persisten más allá de la lactancia, y en la etapa media de la infancia se desarrolla obesidad de grado moderado; retraso en los avances motores; todos desarrollan el habla, aunque en diversos grados; es común una voz de tono agudo alto; a pesar de su grado de moderado a intenso de deficiencia mental, la mayoría tienen una disposición alegre; la vista comienza a deteriorarse pronto, pero lo hace lentamente; miopía progresiva y distrofia retinocoroidea en todos los pacientes de más de 5 años de edad; se produce una disminución de la función cardíaca del ventrículo izquierdo al avanzar la edad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. Son responsables de este trastorno las mutaciones en COH1, un gen localizado en el cromosoma 8q22, que codifica una proteína transmembranaria, que probablemente desempeña un papel en la organización mediada por vesículas y en el transporte de proteínas intracelulares.

Bibliografía

- Cohen MM Jr et al.: A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J Pediatr* 83:280, 1973.
- Carey JC, Hall BD: Confirmation of the Cohen syndrome. *J Pediatr* 93:239, 1978.
- Kousseff BG: Cohen syndrome: Further delineation and inheritance. *Am J Med Genet* 9:25, 1981.
- Norio R, Christina R, Lindahl E: Further delineation of the Cohen syndrome: Report on chorioretinal dystrophy, leukopenia, and consanguinity. *Clin Genet* 25:1, 1984.
- North C et al: The clinical features of the Cohen syndrome. *J Med Genet* 22:131, 1985.
- Young ID, Moore JR: Intrafamilial variation in Cohen syndrome. *J Med Genet* 24:488, 1987.
- Massa G et al: Growth hormone deficiency in a girl with the Cohen syndrome. *J Med Genet* 28:48, 1991.
- Kivitie-Kallio S et al: Cohen syndrome: Essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet* 102:125, 2001.
- Kolehmainen J et al: Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* 72:1359, 2003.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Cohen.
A y B, Hermano y hermana a los 11 y 14 años de edad, respectivamente.
C, Niña de 8 años de edad en la que la obesidad se desarrolló de los 5 a los 6 años. D y E, Incisivos centrales prominentes y manos estrechas con dedos delgados. (A-E, De Cohen MM Jr: J Pediatr 83: 280, 1973, con permiso.)

SÍNDROME DE KILLIAN/ TESCHLER-NICOLA

(SÍNDROME EN MOSAICO DE PALLISTER, TETRASOMÍA 12P)

En 1981, Teschler-Nicola y Killian describieron el caso de una niña de 3 años de edad con este trastorno. Schroer y Stevenson describieron un segundo caso en 1983. Posteriormente, se reconoció que dos adultos con un fenotipo similar y mosaicismo para un cromosoma marcador descrito por Pallister et al, en 1976, tenían la misma afección. La tetrasomía 12p, en mosaico o total, ha sido demostrada en fibroblastos cutáneos de los individuos afectados, pero sólo muy rara vez en la sangre periférica.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Normal o aumentados el crecimiento al nacimiento, el peso y la circunferencia craneal, con desaceleración posnatal de la longitud y la circunferencia craneal; con frecuencia se desarrolla obesidad.

Actividad. Profunda deficiencia mental con sólo un mínimo desarrollo del habla, crisis convulsivas, hipotonía con contracturas que se producen al avanzar la edad.

Craneofaciales. Cuero cabelludo escaso, sobre todo en las áreas temporales en la lactancia, con cejas y pestañas escasas; frente prominente; rasgos faciales burdos con el tiempo. Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba; hipertelorismo ocular; ptosis; estrabismo; pliegues epicánticos; raíz nasal ancha y nariz corta con orificios nasales anteriores; mejillas rechonchas; surco nasolabial largo con labio superior delgado y forma de arco de Cupido nítido; labio inferior sobresaliente; retraso en la erupción dental; orejas grandes con lóbulos gruesos protruidos; cuello corto.

Otras. Estrías de hiperpigmentación e hipopigmentación, manos anchas con dedos cortos, pezones accesorios, acortamiento desproporcionado de brazos y piernas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia, polimicrogria, cataratas, estenosis del conducto auditivo externo, hipoacusia, ligero retraso mental, hipopigmentación del fondo ocular, macroglosia, bordes palatinos laterales prominentes, paladar hendido, úvula bífida, micrognatia, hernias umbilicales e inguinales, articulaciones hipermóviles, cifoescoliosis, hemihipertrofia, clinodactilia del quinto dedo de la mano, hipoplasia digital dis-

tal, polidactilia postaxial de las manos y de los pies, luxación congénita de cadera, pliegue simiesco, anomalías en la sudoración, linfedema, defecto cardíaco, agenesia pericárdica, hernia diafragmática, persistencia del seno urogenital/cloaca, malrotación intestinal, ano imperforado, hipospadias, apéndice sacro, defecto renal, onfalocele.

HISTORIA NATURAL. Una cifra significativa de pacientes afectados son mortinatos o fallecen en el período neonatal. Las convulsiones suelen comenzar en la lactancia. Los supervivientes se quedan frecuentemente postrados en cama. La mayoría no llegan a hablar nunca. Las características físicas cambian con la edad. Inicialmente escaso, el cuero cabelludo anterior crece entre los 2 y los 5 años; una lengua de tamaño normal se vuelve macroglosica; la micrognatia inicial progresa a prognatismo y se desarrollan contracturas entre los 5 y los 10 años después de la hipotonía inicial. La cara de los adolescentes y los adultos tiene rasgos toscos, con labios gruesos, labio inferior evertido, raíz nasal ancha y una frente alta. El paciente descrito de mayor edad (45 años) tiene un profundo retraso mental, no deambula y presenta múltiples contracturas articulares.

ETIOLOGÍA. Tetrasomía 12p, en mosaico o total, en fibroblastos cutáneos. Se ha sugerido el efecto de una edad materna avanzada. Aunque la mayoría de los pacientes analizados han mostrado un cariotipo normal en los linfocitos periféricos, al menos cinco pacientes han tenido mosaicismo linfocitario para un isocromosoma de 12p. Se ha utilizado con éxito la hibridación fluorescente in situ (FISH) con sondas de ADN específicas de 12 para detectar el isocromosoma 12p en los fibroblastos. Es posible el diagnóstico prenatal por amniocentesis y por biopsia de las vellosidades coriónicas.

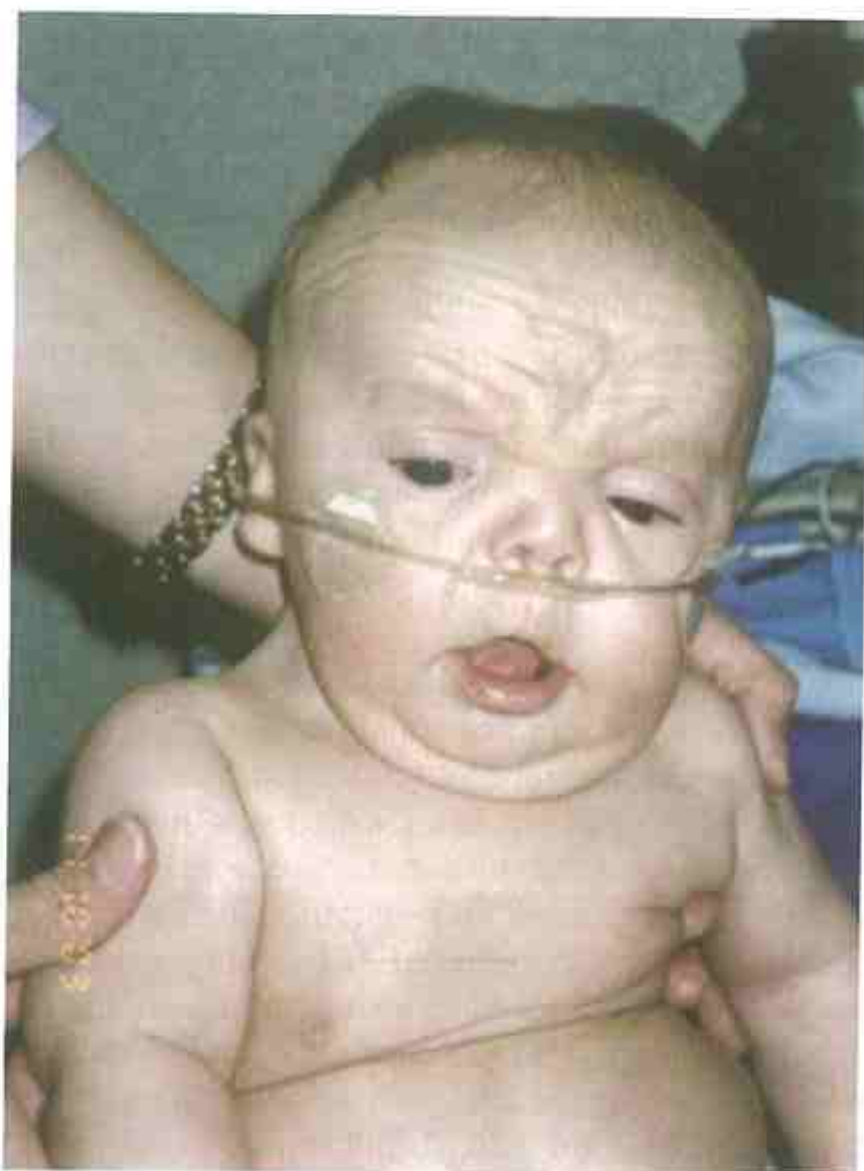
Bibliografía

- Pallister PD et al: The Pallister mosaic syndrome. *Birth Defects* 5XIII(3B):103, 1976.
- Teschler-Nicola M, Killian W: Case report 72: Mental retardation, unusual facial appearance, abnormal hair. *Synd Ident* 7(1):6, 1981.
- Buyse ML, Korf BR: Killian syndrome, Pallister mosaic syndrome, or mosaic tetrasomy 12p? An analysis. *J Clin Dysmorphol* 1(3):2, 1983.
- Hall BD: Teschler-Nicola/Killian syndrome: A sporadic case in an 11 year old male. *J Clin Dysmorphol* 1(3):14, 1983.
- Schroer RJ, Stevenson RE: Further clinical delineation of the syndrome of unusual facial appearance, abnormal hair and mental

- retardation reported by Teschler-Nicola and Killian. *Proc Greenwood Genet Cntr* 2:3, 1983.
- Reynolds JF et al: Isochromosome 12p mosaicism (Pallister mosaic aneuploidy or Pallister-Killian syndrome): Report of 11 cases. *Am J Med Genet* 27:257, 1987.
- Schinzel A: Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome). *J Med Genet* 28:122, 1991.
- Bernert J et al: Prenatal diagnosis of the Pallister-Killian mosaic aneuploidy syndrome by CVS. *Am J Med Genet* 42:747, 1992.
- Bielanska MA et al.: Pallister-Killian syndrome: A mild case diagnosed by fluorescence in situ hybridization: Review of the literature and expansion of the phenotype. *Am J Med Genet* 65:104, 1996.
- Adachi M et al: Pallister-Hall syndrome and neuronal migration disorder. *Brain Devel* 25:357, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Killian/Teschler. **A** y **B**, Recién nacido afectado. (**B**, Cortesía del Dr. Stephen Braddock, Universidad de Missouri, Columbia.)



A



B



C

FIGURA 2. A y B, Niño de 2 años de edad afectado, con escaso pelo en el cuero cabelludo anterior, cejas y pestañas. Obsérvense la frente prominente, el surco nasolabial largo con un labio superior delgado y una clara configuración en arco de Cupido. (Cortesía de Dr. Robert Saul, Dr. Richard Schroer, y Dr. Roger Stevenson, Greenwood Genetic Center, Greenwood SC.) C, Niña afectada de 10 años. Obsérvese que el pelo, inicialmente escaso en la parte anterior, ha crecido, y que la micrognatia inicial ha progresado a prognatismo. (C, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE DELECIÓN 1p36

Fontanela anterior grande, ojos profundos, mentón en punta

Bosquejado en primer lugar en 1997 como patrón reconocible de malformación, la monosomía 1p36 es la delección terminal observada más comúnmente en la población humana, con una prevalencia estimada de 1 por cada 5.000.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio posnatal de deficiencia del crecimiento, obesidad.

Actividad. Retraso mental, intenso en la mayoría de los casos; habla más intensamente afectada que el desarrollo motor; hipotonía; crisis convulsivas.

Craneofaciales. Microcefalia; braquicefalia; fontanela anterior grande de cierre tardío; frente prominente; ojos profundos; nariz y puente nasal planos; hélices auriculares engrosadas; mentón en punta.

Cardíacos. Defectos estructurales en el 43% de los casos, que incluyen conducto arterioso permeable, defecto septal ventricular, defecto septal auricular, válvula aórtica bicomisural, anomalías de Ebstein; miocardiopatía con dilatación en la lactancia (23%).

Otras. Hipermetropía; hipoacusia, quinto dedo corto.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Atrofia cortical; asimetría e hipertrofia ventriculares; hidrocefalia; orejas asimétricas, de asentamiento bajo y rotadas hacia atrás; falta de atención visual; estrabismo; miopía; nistagmo; parálisis del sexto par craneal; cataratas; colobomas; atrofia óptica moderada; labio leporino con o sin paladar hendido; úvula bífida; surco nasolabial largo; asimetría facial; clinodactilia del quinto dedo de la mano; camptodactilia; manos y pies de pequeño tamaño; hipotiroidismo; cifoescoliosis; displasia de cadera; estenosis vertebral congénita; metatarso en aducción; 11 pares de costillas; costilla bífida; polidactilia;

escroto cubierto con criptorquidia; ano imperforado; lobulación pulmonar anormal.

HISTORIA NATURAL. En la mayoría de los neonatos se produce hipotonía. Son comunes en la lactancia los problemas de alimentación, como una succión y una deglución escasas, reflujo y vómitos. Es común una hipoacusia, principalmente neurosensorial, y con frecuencia se han observado trastornos visuales. Las puntuaciones del CI en su escala completa son generalmente inferiores a 60 y se ha descrito un CI inferior a 20. Las crisis convulsivas, que comienzan en la lactancia, cesan en el primer año de vida en algunos niños, pero persisten en otros, que requieren tratamiento a largo plazo. Son comunes los trastornos conductuales, como rabietas o berrinches, agresividad y conducta autolesiva. La supervivencia hasta la vida adulta es lo normal.

ETIOLOGÍA. Deleciones terminales del brazo corto del cromosoma 1 desde 1p36.13 hasta 1p36.33, la mayoría en la banda 1p36.2. Aunque en algunos casos puede detectarse la delección por cariotipo de alta resolución, en la mayoría de los individuos se requiere la confirmación por análisis FISH. Los valores críticos son variables y llevan a una variedad de tamaños de delección. Se produce así la posibilidad de que diferencias en el fenotipo clínico puedan deberse a ciertos genes que se mapean en ciertos intervalos de delección, lo que sugiere que esta afección es un síndrome de genes contiguos.

Bibliografía

- Shapira SK et al: Chromosome 1p36 deletions: The clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 61:642, 1997.
- Riegel M et al: Terminal deletion, del (1) (p36.3), detected through screening for terminal deletions in patients with unclassified malformation syndromes. *Am J Med Genet* 82:249, 1999.
- Slavotinek A et al: Monosomy 1p36. *J Med Genet* 36:657, 1999.
- Heilstedt HA et al: Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 72:1200, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de delección 1p36. A-C, Niño afectado, con bordes de la oreja engrosados, mentón en punta y ausencia del pliegue distal en el cuarto dedo con contractura (camptodactilia). (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE FRYNS

Anomalías diafragmáticas, facies tosca, hipoplasia digital distal

Este trastorno fue descrito inicialmente, en 1979, por Fryns et al en dos hermanas. Posteriormente, se han descrito los casos de 50 individuos afectados.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Cara «tosca» (100%), forma anormal de la oreja (85%), labio leporino y/o paladar hendido (70%), boca grande (92%), microretrognatia (92%), puente nasal ancho (69%), orificios nasales en anteversión (69%).

Torácicas. Defectos diafragmáticos (89%), lobulaciones pulmonares anormales (60%).

Extremidades. Hipoplasia digital distal (100%), generalmente representada por uñas hipoplásicas o ausentes y falanges terminales cortas.

Genitourinarias. Anomalías del tracto genital en el 86% de los casos, que incluyen útero bicornue, duplicación del útero y de la vagina y/o atresia uterina y cervical en las niñas; criptorquidia, hipospadias, escrotalización del falo y/o escroto bífido en los niños; displasia quística de los riñones (54%).

Sistema nervioso central. Malformación en el 50% de los casos, que incluye malformación de Dandy-Walker, hipoplasia de las vías ópticas u olfatorias, arrinencefalia y agenesia del cuerpo calloso.

Otras. Malrotación intestinal y ausencia de fijación intestinal, defectos del septo ventricular, extremidades claviculares internas anchas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Gran tamaño para la edad gestacional, microftalmía, córneas turbias, irregularidades de la membrana de Bowman, displasia retiniana, engrosamiento de la cápsula posterior del cristalino, camptodactilia, almohadillas prominentes de las puntas de los dedos, desviación axial de los dedos de la mano, pliegue

palmar transversal único, digitalización, colocación proximal, pulgares anchos o en forma de porra y/o pequeños, onfalocele, divertículo de Meckel, múltiples bazos accesorios, atresia duodenal, tejido pancreático ectópico, colocación anterior o posterior y/o ano imperforado, aganglioneosis del colon y de los uréteres.

HISTORIA NATURAL. En la etapa prenatal, es común el higroma quístico del cuello. La gran mayoría de los individuos afectados son mortinatos o fallecen al inicio del período neonatal. Dos supervivientes, uno de los cuales no tenía hernia diafragmática y el otro fue mantenido con oxigenoterapia por membrana extracorpórea durante 5 días, seguida de ventilación oscilatoria de alta frecuencia durante un mes, tenían ambos un retraso mental significativo. Un tercero, igualmente con importante retraso mental, falleció en estado epiléptico a los 15 años de edad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva.

Bibliografía

- Fryns JP et al: A new lethal syndrome with cloudy corneae, diaphragmatic defects and distal limb deformities. *Hum Genet* 50:65, 1979.
- Bamforth JS et al: Congenital diaphragmatic hernia, coarse facies, and acral hypoplasia: Fryns syndrome. *Am J Med Genet* 32:93, 1989.
- Cunniff C et al: Fryns syndrome: An autosomal recessive disorder associated with craniofacial anomalies, diaphragmatic hernia and distal digital hypoplasia. *Pediatrics* 85:499, 1990.
- Kershisnik MM et al: Osteochondrodysplasia in Fryns syndrome. *Am J Dis Child* 145: 656, 1991.
- Dingens M, Fryns JP: Hematometra and sudden death in an adolescent female with Fryns syndrome. *Genet Couns* 10:329, 1999.
- Cursiefen C et al: Ocular findings in Fryns syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 78:710, 2000.
- Ramsing M et al: Variability in the phenotypic expression of Fryns syndrome: A report of two siblings. *Am J Med Genet* 95:415, 2000.



FIGURA 1. Síndrome de Fryns. **A-D,** Fotografía post mórtem de un recién nacido. Obsérvense el puente nasal ancho, deprimido; orificios nasales antevertidos; orejas pobremente formadas, y uñas hipoplásicas. (De Cuniff et al: *Pediatrics* 85: 499, 1990; con permiso.)

SÍNDROME DE ZELLWEGER

(SÍNDROME CEREBROHEPATORRENAL)

Hipotonía, frente alta con facies plana, hepatomegalia

Bowen et al y Smith et al describieron por separado los casos de hermanos con este patrón de malformación en 1964 y 1965, respectivamente. En 1973, Goldfischer et al describieron que los peroxisomas, organelas subcelulares presentes en todas las células humanas a excepción del hematíe maduro, que, según se ha demostrado, desempeñan un papel en la producción y degradación del peróxido de hidrógeno, así como en el metabolismo lipídico, se hallaban ausentes en el hígado y los riñones de dos niños afectados. Con posterioridad se han demostrado múltiples marcadores bioquímicos de disfunción peroxisómica.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento posnatal; peso medio al nacer de 2.740 g.

Actividad. Hipotonía, crisis convulsivas, succión defectuosa, importante retraso mental en los supervivientes, sordera.

Cerebro. Defectos macroscópicos del desarrollo cerebral temprano, que incluyen paquimicrogira, heterotopias/migración anormal, quistes subependimarios, astrocitosis y gliosis, cuerpo calloso hipoplásico, lóbulos olfatorios hipoplásicos.

Craneofaciales. Fontanelas grandes, occipucio plano, frente alta con rebordes supraorbitarios superficiales y facies plana, fosas nasales antevertidas, anomalía menor de la oreja, pliegues epicánticos internos, manchas de Brushfield, ligera micrognatia, redundancia de la piel del cuello.

Ojos. Cataratas congénitas; disco óptico pálido e hipoplásico; cambios pigmentarios en la retina.

Hígado. Hepatomegalia con disgenesia, incluidos cambios cirróticos.

Riñones. Albuminuria; quistes pequeños, principalmente de los glomérulos.

Suprarrenales. Disminución del peso, células suprarrenocorticales estriadas.

Cardíacas. Conducto arterioso permeable, defecto septal.

Extremidades. Contracturas variables con camptodactilia, limitación de la extensión de la

rodilla; deformidad en equinovaro; pliegue simiesco; punteado radiográfico de las rótulas, trocánteres mayores y/o cartílagos trirradiados.

Otras. Concentración sérica elevada y variable de hierro y datos de exceso de depósito de hierro, acidemia pipecólica (no siempre diagnóstica en las primeras semanas de vida), ácidos biliares anormales, acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga, y ausencia de peroxisomas hepáticos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia del crecimiento prenatal, glaucoma, nistagmo, cúbito valgo, desviación cubital de las manos, hoyuelo sacro profundo, hipospadias, criptorquidia, píloro hipertrofiado, arteria umbilical única, presentación de nalgas.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los bebés nacieron con presentación de nalgas e insuficiencia ponderal. Algunos presentaron ictericia, y algunos hicieron heces sanguinolentas, hecho posiblemente relacionado con hipoprotrombinemia. La gran mayoría fallecen en el primer año de vida. Los supervivientes padecen un retraso mental importante y sufren crisis convulsivas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. El síndrome de Zellweger es uno entre varios trastornos de la biogénesis de peroxisomas (PBD), que se manifiestan por ausencia de peroxisomas o una cifra reducida, en los tejidos, así como por presentar múltiples anomalías enzimáticas. Todos están causados por defectos en varios genes PEX, que codifican peroxinas, proteínas necesarias para la biosíntesis de peroxisomas y la importación de proteínas peroxisómicas.

COMENTARIO. El síndrome de Zellweger (el más grave), la adrenoleucodistrofia neonatal (intermedio) y la enfermedad de Refsum infantil (el menos grave) representan variantes del mismo trastorno con un continuo decreciente de intensidad del fenotipo. Se asocian con nueve defectos distintos en los genes PEX.

Bibliografía

- Bowen P et al: A familial syndrome of multiple congenital defects. Bull Johns Hopkins Hosp 114:402, 1964.
- Smith DW, Opitz JM, Inhorn SL: A syndrome of multiple developmental defects including polycystic kidneys and intrahepatic biliary dysgenesis in two siblings. J Pediatr 67:617, 1965.
- Opitz JM et al: The Zellweger syndrome. Birth Defects 5:144, 1969.
- Goldfischer S et al: Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. Science 182:62, 1973.
- Kelley RI: Review: The cerebrohepatorenal syndrome of Zellweger: Morphologic and metabolic aspects. Am J Med Genet 16:503, 1983.
- Datta NS, Wilson GN, Hajra AK: Deficiency of enzymes catalyzing the biosynthesis of glycerol ether lipids in Zellweger syndrome. N Engl J Med 311:1080, 1984.
- Hajra AK et al: Prenatal diagnosis of Zellweger cerebrohepatorenal syndrome. N Engl J Med 312:445, 1985.
- Solish JJ et al: The prenatal diagnosis of the cerebro-hepato-renal syndrome of Zellweger. Prenat Diagn 5:27, 1985.
- Wilson GN et al: Zellweger syndrome: Diagnostic assays, syndrome delineation, and potential therapy. Am J Med Genet 24:69, 1986.
- Moser HW: Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. Mol Genet Metab 68:316, 1999.
- Steinberg SJ et al: Peroxisomal disorders: Clinical and biochemical studies in 15 children and prenatal diagnosis in seven families. Am J Med Genet 85:502, 1999.
- Suzuki Y et al: Genetic and molecular bases of peroxisome biogenesis disorders. Gen Med 3:372, 2001.

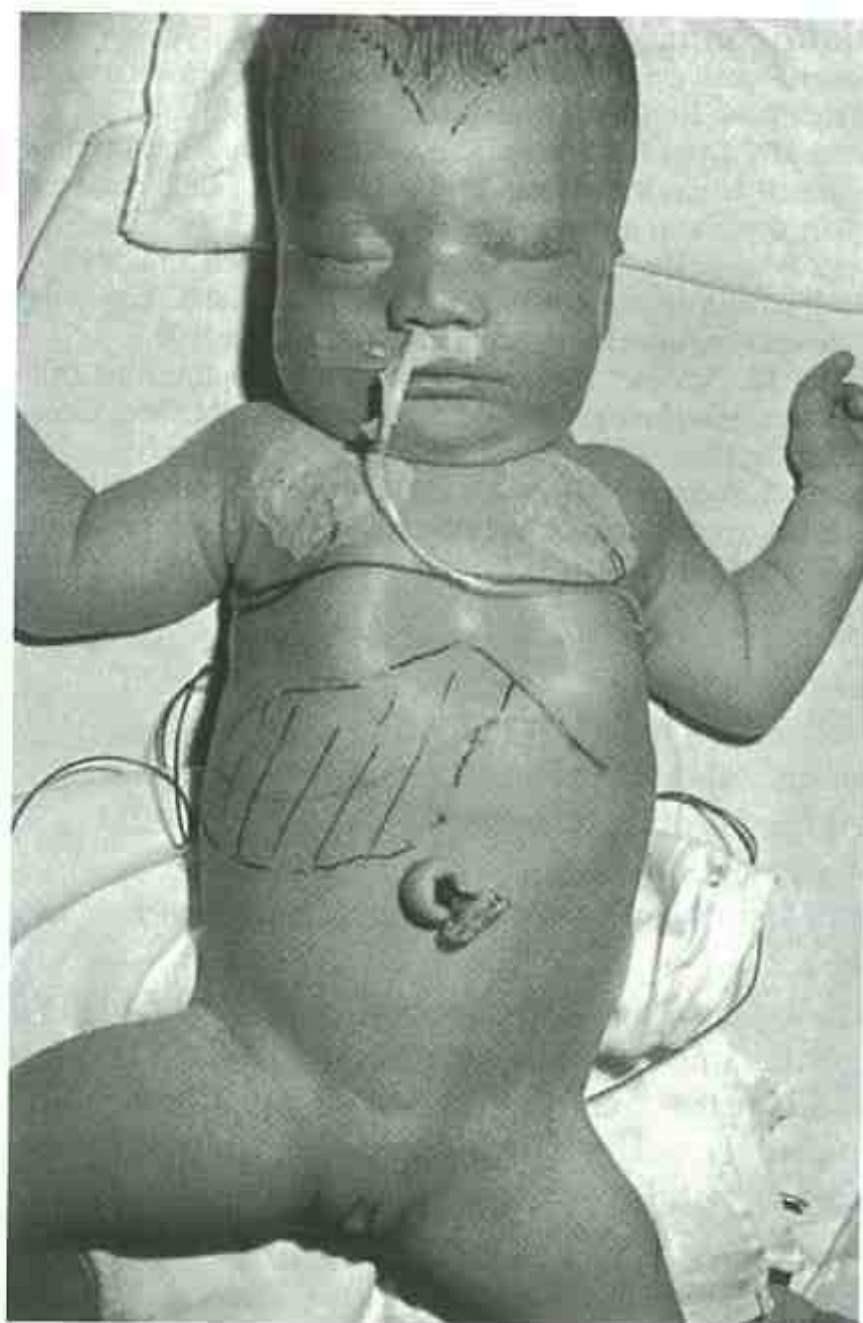


FIGURA 1. Síndrome de Zellweger. Niña afectada que muestra hipotonía, gran fontanela y hepatomegalia.

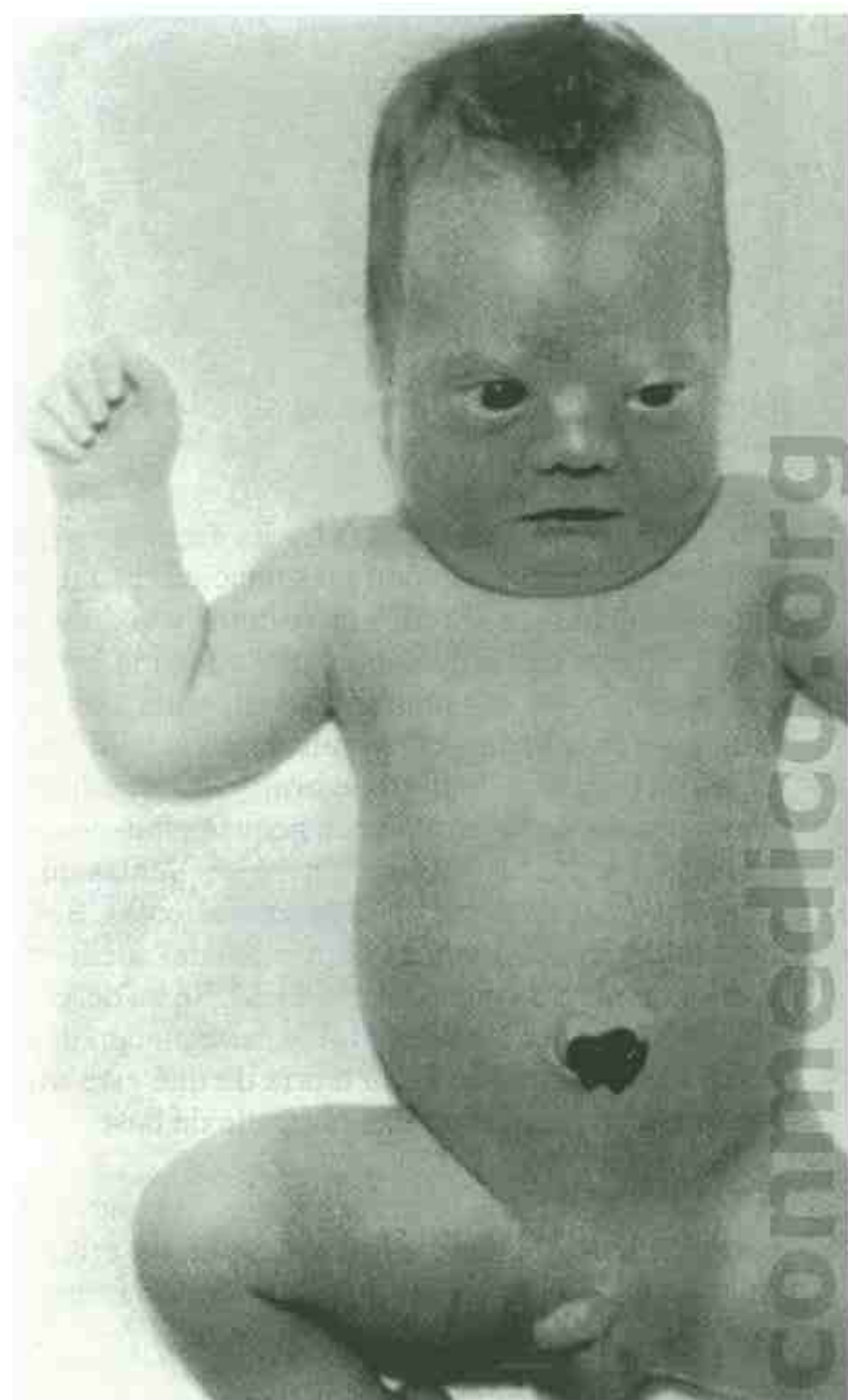


FIGURA 2. Hermanos afectados con 1 día de vida (izquierda) y post mórtem a las 10 semanas de nacer (derecha). Obsérvese la camptodactilia de los dedos tercero, cuarto y quinto. (De Smith DW et al: J Pediatr 67: 617, 1965; con permiso.)

SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON

(SÍNDROME DE LA CARA SILBANTE)

Facies «silbante» similar a una máscara, alas nasales hipoplásicas, pies en equinovaro

Este trastorno fue descrito por Freeman y Sheldon en 1938, y hasta el momento se han documentado al menos 60 casos.

ANOMALÍAS

La mayoría de los rasgos son secundarios a un aumento del tono muscular.

Facies. Frente ancha y cara parecida a una máscara, con una boca pequeña que da un aspecto «silbante» (100%), ojos hundidos, puente nasal ancho, telecanto, epicanto, estrabismo, blefarofimosis, nariz pequeña, alas nasales hipoplásicas con coloboma, surco nasolabial largo, hoyuelo cutáneo en el mentón en forma de H, paladar alto, lengua pequeña, limitación de los movimientos del paladar y habla nasal.

Articulares y esqueléticas. Desviación cubital de las manos (91%), pulgares corticales, flexión de los dedos (88%), piel gruesa sobre la superficie flexora de las falanges proximales, equinovaro con dedos de los pies contraídos (59%), astrágalo vertical, cifoescoliosis (84%), contractura de las caderas y/o rodillas (73%), contracturas de los hombros, fosa craneal con inclinación acusada en las radiografías.

Otras. Deficiencia del crecimiento posnatal (62%), hernia inguinal, descenso incompleto de los testículos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia (44%), deficiencia mental (31%), convulsiones (19%), cara plana, ptosis, estrechamiento de las vías respiratorias superiores, cresta subcutánea a través de la parte frontal inferior, cuello corto, bajo peso al nacimiento, luxación de cadera, espina bífida oculta, atrofia cerebelosa y del tronco encefálico, ausencia de la respuesta auditiva provocada del tronco encefálico, protuberancia mentoniana

prominente visible en las radiografías de los huesos de la cara.

HISTORIA NATURAL. Es frecuente que estos pacientes nazcan con presentación de nalgas. El parto puede ser difícil. Los vómitos y la disfagia pueden llevar a insuficiencia ponderal en la lactancia. Puede haber una mortalidad temprana, con frecuencia relacionada con aspiración. Las dificultades en el habla, la higiene oral y el tratamiento dental, secundarios a una boca pequeña, pueden ser problemáticos. La inteligencia se encuentra en el rango normal en la mayoría de los pacientes. Se ha descrito apnea/hipopnea obstructiva del sueño exclusivamente durante el sueño REM. Se ha descrito rigidez muscular que sigue a la anestesia con halotano, lo que da crédito a la teoría de que este trastorno es el resultado de una miopatía de base.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Se ha descrito en tres familias distintas un tipo autosómico recesivo clínicamente indistinguible.

Bibliografía

- Freeman EA, Sheldon JH: Craniocarpotarsal dystrophy: An undescribed congenital malformation. *Arch Dis Child* 13:277, 1938.
- Burian F: The «whistling face» characteristic in a compound cranio-facio-corporal syndrome. *Br J Plast Surg* 16:140, 1963.
- Antley RM et al.: Diagnostic criteria for the whistling face syndrome. *Birth Defects* 11:161, 1975.
- O'Connell DJ, Hall CM: Cranio-carpotarsal dysplasia: A report of seven cases. *Radiology* 123:719, 1977.
- Kousseff BG, McConnachie P, Hadro TA: Autosomal recessive type of whistling face syndrome in twins. *Pediatrics* 69:328, 1982.
- Vanek J et al: Freeman-Sheldon syndrome: A disorder of congenital myopathic origin? *J Med Genet* 23:231, 1986.
- Millner MM et al: Whistling face syndrome: A case report and literature review. *Acta Paediatr Hung* 31:279, 1991.
- Jones R, Dolcourt JL: Muscle rigidity following halothane anesthesia in two patients with Freeman-Sheldon syndrome. *Anesthesiology* 77:599, 1992.
- Kohyama J et al: Sleep disordered breathing during REM sleep in Freeman-Sheldon syndrome. *Acta Neurol Scand* 102:395, 2000.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Freeman-Sheldon. A-C, Niño afectado y su padre. Obsérvese el patrón de pliegues en el mentón, ojos hundidos, alas nasales hipoplásicas y camptodactilia. (Cortesía del Dr. Michael Bamshad, Universidad de Utah, Salt Lake City.)

SÍNDROME DE Distrofia Miotónica

(Distrofia Miotónica de Tipo 1, Síndrome de Steinert, Distrofia Miotónica)

Miotonía con atrofia muscular, cataratas, hipogonadismo

El texto de Caughey y Myrianthopoulos expone las múltiples anomalías que pueden presentarse como características de este único gen mutante. Se hallan afectados, aproximadamente, uno de cada 8.000 individuos.

ANOMALÍAS

Degeneración muscular. Miotonía (dificultad para relajar un músculo contraído), con frecuencia se aprecia mejor en la mano o en la mandíbula, o al dar un golpecito en la lengua; degeneración de las células musculares hinchadas, que da lugar a fibras musculares delgadas y atroficas con debilidad; es frecuente la ptosis palpebral; facies miopática.

Ojos. Cataratas, que con frecuencia se manifiestan sólo como «polvo miotónico» en la inspección con lámpara de hendidura.

Insuficiencia gonadal. Atrofia testicular (80%) en los varones. Amenorrea, dismenorrea, quiste ovárico en las mujeres.

Cuero cabelludo. Recesión prematura del perfil del cuero cabelludo frontal, especialmente en los varones.

Cardíacas. Defectos de conducción con arritmias.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipotonía en la lactancia, deficiencia mental, microcefalia, anomalías cerebrales especialmente de los lóbulos temporal y frontal, talipes, clinodactilia, hernia, criptorquidia, cifoescoliosis, huesos craneales hiperostóticos, piel delgada atrofica, anomalía macular, blefaritis, queratitis seca, bocio, adenomas tiroideos, diabetes mellitus.

HISTORIA NATURAL. La edad de inicio oscila desde la vida prenatal a la sexta o séptima décadas, con un promedio entre los 20 y 25 años de edad. La opacificación del cristalino suele ser manifiesta por inspección con lámpara de hendidura en la tercera década de la vida. Son variables los signos iniciales de la enfermedad. La miotonía puede ser tan ligera que se detecta solamente cuando se investiga específicamente. La consunción y la

debilidad musculares, en ocasiones asimétricas, afecta muy frecuentemente a los músculos faciales y temporales, dando lugar a la «cara miopática» inexpresiva. La debilidad manifiesta más constante se da en los músculos orbiculares de los ojos. Otros músculos afectados son los de la parte cervical anterior y los de los brazos, muslos y anteriores de la pierna, con progresión desde la parte proximal a la distal. Es frecuente la ptosis palpebral, y la pseudohipertrofia es una característica ocasional. Uno de los indicadores tempranos más sensibles de disfunción muscular es el dato radiológico de retención parcial de material radioopaco en la faringe después de la deglución. También puede ser una característica el deterioro mental. Hay una debilidad creciente, con muerte, por lo general en la quinta o sexta década de la vida, como consecuencia de neumonía, insuficiencia cardíaca o enfermedad intercurrente.

La distrofia miotónica congénita se asocia con polihidramnios y disminución de la actividad fetal. En el período de recién nacido se encuentran frecuentemente hipotonía intensa, dificultad en la deglución y succión, labio superior en tienda de campaña, pies en equinovaro (en algunos casos múltiples contracturas articulares), aumento de volumen de los ventrículos cerebrales, edema y hematomas en la piel. La miotonía, consunción muscular y cataratas no se observan inicialmente. Se ha documentado una tasa de mortalidad en la lactancia de, aproximadamente, el 25%, y la mayoría de las muertes se producen en el período neonatal por insuficiencia respiratoria. En los que sobreviven, los síntomas disminuyen. Sin embargo, en la adolescencia se desarrollan características típicas de la variante adulta. Aunque la gran mayoría de los niños afectados andan a los 3 años de edad, en todos los supervivientes hay un retraso psicomotor. Con la excepción de cinco casos conocidos de transmisión paterna, la distrofia miotónica congénita se ha producido solamente en la descendencia de madres que tienen distrofia miotónica.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante con variabilidad en su expresión. El trastorno está causado por

una expansión inestable de repeticiones del trinucleótido que contiene citosina-timidina-guanosina (CTG) en el gen DMI localizado en la región cromosómica 19q13.3. Con la transmisión de este trastorno a los miembros familiares en posteriores generaciones, la intensidad de los síntomas clínicos aumenta y el comienzo se produce antes. Este fenómeno, conocido como anticipación, se debe a la expansión de la repetición, con una probabilidad estimada del 93% de producirse cuando se pasa el alelo alterado de un progenitor al hijo. Se cree, generalmente, que el tamaño de la expansión del triplete se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con la edad de inicio. Así, los recién nacidos que presentan distrofia miotónica congénita tienen de promedio los mayores tamaños de las repeticiones.

COMENTARIO. Está indicada la prueba del ADN para la evaluación de los neonatos con hipotonía y problemas de alimentación importantes, para la confirmación de un diagnóstico clínico y para la evaluación de individuos asintomáticos en riesgo con historia familiar confirmada de distrofia miotónica.

Bibliografía

- Caughey JE, Myriantopoulos ND: Dystrophia Myotonica and Related Disorders. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1963.
- Pruzanski W: Myotonic dystrophy—a multisystem disease: Report of 67 cases and a review of the literature. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 149:302, 1965.
- Calderon R: Myotonic dystrophy: A neglected cause of mental retardation. *J Pediatr* 68:423, 1966.
- Pruzanski W: Variants of myotonic dystrophy in preadolescent life (the syndrome of myotonic dysembryoplasia). *Brain* 89:563, 1966.
- Bell DB, Smith DW: Myotonic dystrophy in the neonate. *J Pediatr* 81:83, 1972.
- Brook JD et al: Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 68:799, 1992.
- Fu YH et al: An unstable repeat in a gene related to myotonic dystrophy. *Science* 255:1256, 1992.
- Mahadevan M et al: Myotonic dystrophy mutation: An unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 255:1253, 1992.
- Reardon W et al: The natural history of congenital myotonic dystrophy: Mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child* 68:177, 1993.
- Wieringa B: Commentary: Myotonic dystrophy reviewed: Back to the future? *Hum Mol Genet* 3:1, 1994.
- Keller C et al: Congenital myotonic dystrophy requiring prolonged endotracheal and noninvasive assisted ventilation: Not a uniformly fatal condition. *Pediatrics* 101:704, 1998.
- Meola G: Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 23:1789, 2000.



	INFANCIA FETAL-NEONATAL	INFANCIA	ADULTO
SNC	Deficiencia mental	----->	
OCULAR	Cataratas Ptosis	----->	
ESQUE-LÉTICO	Pies zambos	Escoliosis/lordosis Hiperostosis craneal	----->
RESPIRA-TORIO	Sufrimiento neonatal Infección recurrente		Insuficiencia crónica
NEURO-MUSCULAR	Hipotonía Diplejía facial Debilidad/atrofia Miotonía variable	Disartria	----->
GASTRO-INTestinal	Alimentación dificultosa Trastorno de la deglución	----->	
GONADAL	Criptorquidia		Hipogonadismo
CARDÍACO		Trastorno de la conducción	----->
MISC.		Alopecia frontal Disminución de IgG e IgM	----->

FIGURA 1. Superior izquierda. Recién nacida muy afectada, casi inmóvil, nacida de madre con distrofia miotónica. (Cortesía de David Weaver, Universidad de Indiana, Indianápolis). Superior derecha. Correlación entre las características principales de la distrofia miotónica con la edad de inicio más temprana descrita.

SÍNDROME DE SCHWARTZ-JAMPEL

(MIOTONÍA CONDRODISTRÓFICA)

Miotonía, blefarofimosis, limitación articular

Aunque Pinto y De Sousa fueron los primeros en describir este trastorno, sólo recientemente se ha apreciado este hecho. Schwartz y Jampel describieron los casos de dos hermanos (un niño y una niña) con esta afección, en 1962, y posteriormente, Aberfeld et al describieron otras observaciones en los mismos pacientes. Se han descrito al menos 50 casos. Muchas de las características, si no todas, parecen ser secundarias a un trastorno muscular primario con miotonía. A tenor de la intensidad y de la edad de inicio de los síntomas, se han delimitado tres tipos diferentes. El tipo 1A se describe a continuación. Los tipos 1B y 2 se resumen en la sección de comentarios.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Baja estatura, por lo general, de comienzo posnatal.

Musculares. Miotonía con facies triste y fija, labios fruncidos y fisuras palpebrales estrechas; mandíbula pequeña; hipertrofia muscular en la mitad de los pacientes; hiporreflexia.

Articulares. Limitación de las caderas, muñecas, dedos de las manos y de los pies, y de columna vertebral.

Otras esqueléticas. Cortedad vertical de las vértebras (platispondilia) con cuello corto, hipertrofia epifisaria en las rodillas, displasia progresiva de las cabezas femorales, diáfisis de los huesos de las piernas, combados hacia delante, displasia de cadera con aplanamiento acetabular, pelvis estrecha, coxa valga/vara, metáfisis anchas, osteoporosis, tórax en quilla.

Laringe. Voz débil y de tono agudo.

Ojos. Blefarofimosis, miopía, desplazamiento medial de los cantos externos, pestañas largas en filas irregulares.

Otras. Perfil bajo del cuero cabelludo, facies plana, boca pequeña, orejas de implantación baja, testículos pequeños, hernias umbilicales e inguinales.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental (25%), deficiencia del crecimiento intrauterino, retraso en la edad ósea, deformación del pie en equinovaro, luxación de cadera, cataratas, microcornea.

HISTORIA NATURAL. El diagnóstico del tipo 1A suele efectuarse en la etapa media de la infancia cuando se reconoce la cara miotónica. Se produce una miotonía progresiva, consunción muscular y problemas ortopédicos con crecimiento longitudinal lento. La miotonía, que suele alcanzar una meseta en la etapa media de la infancia, casi siempre se registra en la electromiografía, aun cuando clínicamente no esté presente. Los exámenes por microscopia óptica, electrónica y por histoquímica de los músculos muestran anomalías miopáticas inconstantes. Las contracturas son muy intensas a mitad de la adolescencia y, posteriormente, permanecen estáticas. La anestesia puede constituir un riesgo importante debido a las dificultades de la intubación y a hipertermia maligna. Hay un enlentecimiento del crecimiento y problemas de la función motora. Los pacientes afectados tienen con frecuencia una marcha de pato y adoptan una postura en cuclillas. Como consecuencia de la rigidez de las articulaciones se produce cansancio. La inteligencia suele considerarse normal. No obstante, la miotonía puede dar lugar a babeo y a un habla confusa. Se produce un desarrollo puberal normal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. Las mutaciones en el gen que codifica perlecan (HSPG2) localizadas en el cromosoma 1p34-p36.1 son responsables de los tipos 1A y 1B. El tipo 2 (el tipo neonatal) no se mapea en 1p34-p36.1.

COMENTARIO. Se han delimitado otros dos tipos. Los hallazgos en el tipo 1B son más acusados que en el tipo 1A. La displasia ósea se halla presente al nacer. Los huesos largos están acortados, los fémures presentan forma de badajo de campana en la lactancia, y las epífisis de los huesos largos tienen un gran tamaño durante la infancia. Hay un aplanamiento de los cuerpos vertebrales y de las hendiduras coronales. Son característicos las alas de los ilíacos acampanados, escotaduras laterales supraacetabulares y un isquion ancho. El tipo 2 es más grave y comienza en el período neonatal. Al nacer se halla una displasia de extremidades cortas con huesos largos combados. Es frecuente una muerte temprana. En los supervivientes hay una infratubulación de las metáfisis, osteoporosis acusada, pero con sólo una mínima afectación vertebral.

Bibliografía

- Pinto LM, De Sousa JS: Um caso de «doença muscular» de difícil classificação. *Rev Port Pediatr Pueric* 6:1, 1961.
- Schwartz O, Jampel RS: Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol* 68:52, 1962.
- Aberfeld DC, Hinterbuchner LP, Schneider M: Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). *Brain* 88:313, 1965.
- Horan F, Beighton P: Orthopedic aspects of Schwartz syndrome. *J Bone Joint Surg* 57:542, 1975.

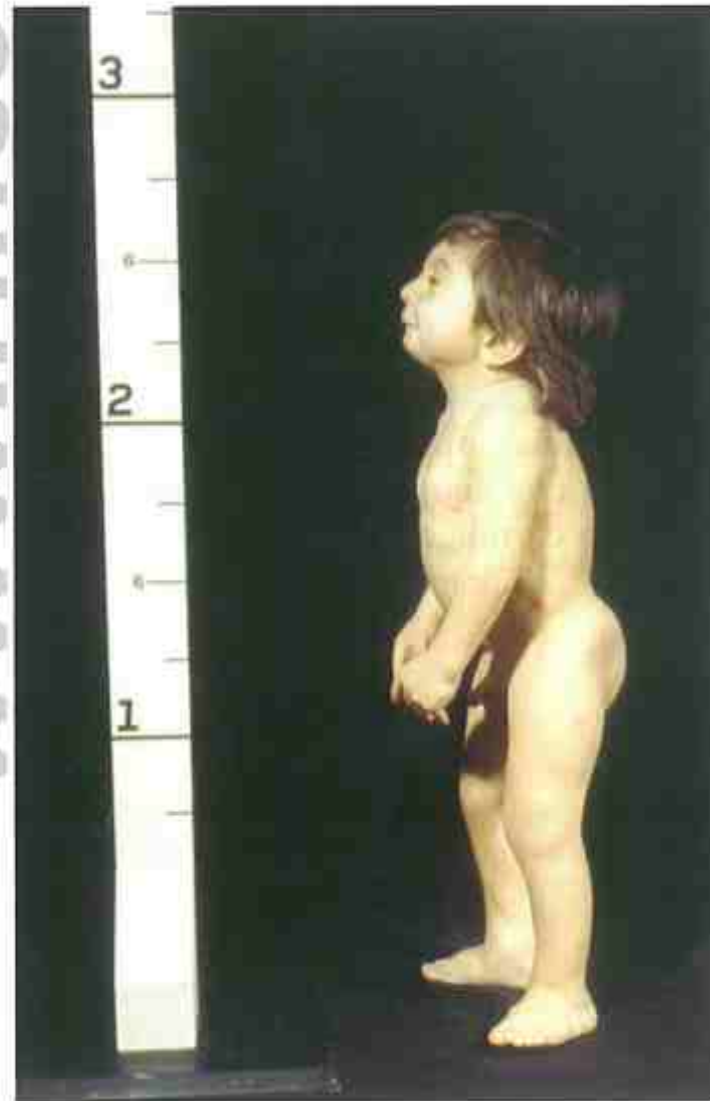
- Edward WC, Root AW: Chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome): Report of a new case and follow-up of patients initially reported in 1969. *Am J Med Genet* 13:51, 1982.
- Viljoen D, Beighton P: Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). *J Med Genet* 29:58, 1992.
- Al Gazali LI: The Schwartz-Jampel syndrome. *Clin Dysmorph* 2:47, 1993.
- Giedion A: Heterogeneity in Schwartz-Jampel chondrodysplasia myotonia. *Eur J Pediatr* 156:214, 1997.
- Nicole S et al: Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). *Nat Genet* 26:480, 2000.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Schwartz-Jampel. A-C, Niño afectado a los 2 meses y los 12 meses de edad. Obsérvense la miotonía y la cara triste y fija, blefarofimosis y micrognatía.

SÍNDROME DE MARDEN-WALKER

Blefarofimosis, contracturas articulares, facies inmóvil

Este trastorno fue descrito inicialmente, en 1966, por Marden y Walker, quienes describieron a una niña que falleció a los 3 meses de vida. Posteriormente, se han descrito unos 30 casos de individuos afectados.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento prenatal (35%), y deficiencia de crecimiento posnatal grave (88%).

Actividad. Retraso mental de moderado a intenso (89%), hipotonía (86%), estrabismo (69%).

Craneofaciales. Microcefalia (56%), fontanela anterior grande, expresión facial fija (100%), blefarofimosis (100%), paladar hendido (38%), paladar en arco elevado (88%), micrognatia (100%), boca pequeña (63%).

Musculoesqueléticas. Múltiples contracturas articulares presentes al nacer (100%), camptodactilia (69%), aracnodactilia (71%), pies en equinovaro (63%), escoliosis/cifosis (71%), pectus excavatum/carinatum (75%), disminución de la masa muscular (92%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Convulsiones, anomalías electroencefalográficas, microftalmía, dilatación ventricular, agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo y del vermis inferior, tronco encefálico hipoplásico. Malformación de Dandy-Walker con anomalías vertebrales, cuello corto, defecto cardíaco, hipospadias, criptorquidia, micropene, riñones microquísticos o hipo-

plásicos, hernia inguinal, sinostosis radiocubital, síndrome de Zollinger-Ellison, estenosis pilórica y bandas duodenales, ausencia de las clavículas, pulmón hipoplásico, conducto onfalomesentérico permeable.

HISTORIA NATURAL. La muerte se ha producido en algunos casos, aproximadamente, a los 3 meses de vida debido a aspiración, sepsis y/o insuficiencia cardíaca (19%). Las contracturas articulares se vuelven menos intensas con la edad y la fisioterapia. La gran mayoría de los supervivientes han tenido un retraso mental significativo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La anomalía primaria se relaciona muy probablemente con un defecto importante en el desarrollo del SNC. Las muestras de biopsia muscular obtenidas de algunos individuos afectados han puesto de manifiesto cambios inespecíficos, muy probablemente secundarios al proceso primario del SNC.

Bibliografía

- Marden PM, Walker WA: A new generalized connective tissue syndrome. *Am J Dis Child* 112:225, 1966.
- Ramer JC et al: Marden-Walker phenotype: Spectrum of variability in three infants. *Am J Med Genet* 45:285, 1993.
- Schrander-Stumple C et al: Marden-Walker syndrome: Case report, literature review and nosologic discussion. *Clin Genet* 43:303, 1993.
- Williams MS et al: Marden-Walker syndrome: A case report and a critical review of the literature. *Clin Dysmorph* 2:211, 1993.
- Orrico A et al: Additional case of Marden-Walker syndrome: Support for the autosomal recessive inheritance and refinement of phenotype in a surviving patient. *J Clin Neurol* 16:150, 2001.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Marden-Walker. A-E, Niño afectado de 6 años de edad. (De Williams MS et al: Clin Dysmorphol 2: 211, 1993, con permiso.)

SÍNDROME DE SCHINZEL-GIEDION

En 1978, Schinzel y Giedion describieron los casos de dos hermanos, un niño y una niña. Se han descrito, aproximadamente, 30 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento posnatal.

Actividad. Deficiencia mental profunda, convulsiones, opistótonos, espasticidad, hipsarritmia, ventriculomegalia secundaria a atrofia cerebral y adelgazamiento del cuerpo calloso.

Craneofaciales. Cara tosca; fontanelas y suturas ampliamente permeables (100%) con la sutura metópica que se extiende hacia adelante hasta la raíz nasal; frente prominente y alta (100%); nariz corta con puente nasal bajo y orificios nasales antevertidos (83%); órbitas superficiales con proptosis aparente (100%); hipertelorismo ocular; hipoplasia de la región facial media (100%); estenosis de las coanas (45%); borde del pabellón auricular pegado, con lóbulos sobresalientes de una oreja de implantación baja (91%).

Extremidades. Acortamiento moderado de los antebrazos y de las piernas (70%), pies en equinovaro, uñas hiperconvexas (75%), crestas dérmicas hipoplásicas (100%), pliegue simiesco (70%).

Genitales. Anomalías en el 100% de los casos, que incluyen hipospadias, pene corto, escroto hipoplásico en los niños; surco interlabial profundo, hipoplasia de los labios mayores o menores, atresia himeneal y perineo corto en las niñas.

Renales. Anomalías en el 92% de los casos, que incluyen hidronefrosis, displasia de la unión vesicoureteral, estenosis ureteral, hidrouréter y megacálices.

Radiológicas. Base craneal corta e inclinada (60%), base craneal esclerótica (80%), amplia sincondrosis occipital (60%), múltiples huesos wormianos (63%), primeras costillas hipoplásicas, costillas anchas (90%), clavículas largas, huesos púbicos hipoplásicos/aplásicos (36%), hipoplasia de las falanges distales (78%), metacarpianos de los pulgares cortos (56%); cortical ancha y aumento de la densidad de los huesos largos, ensanchamiento de los fémures distales, combamiento tibial, braquimelia mesomélica.

Otras. Hipertrichosis (91%), cuello corto con piel redundante, pezones hipoplásicos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Macroglia, hemangiomas faciales (27%), malformación de Arnold-Chiari tipo I, alacrima (ausencia de reflejo lagrimal) e hipoestesia corneal, hipoacusia con malformación en diapason de los estribos, deterioro visual, polidactilia postaxial, sindactilia, quinto dedo acabalgado sobre el cuarto dedo, defecto cardíaco (30%), esternón corto, útero bicorne, tumores embrionarios (14%), incluidos hepatoblastoma y teratoma sacrococcígeo maligno.

HISTORIA NATURAL. En todos los pacientes que han sobrevivido ha habido deficiencia importante del crecimiento posnatal y profundo retraso mental y convulsiones, así como problemas visuales y auditivos. Se ha producido la muerte antes de los 2 años de edad en el 55% de los casos. Aunque no se ha determinado una causa específica de muerte, lo más probable es que se relacione con una importante alteración de la función del SNC. Existen datos que asocian este trastorno con un proceso neurodegenerativo relacionado con atrofia progresiva del cerebro y del tronco encefálico.

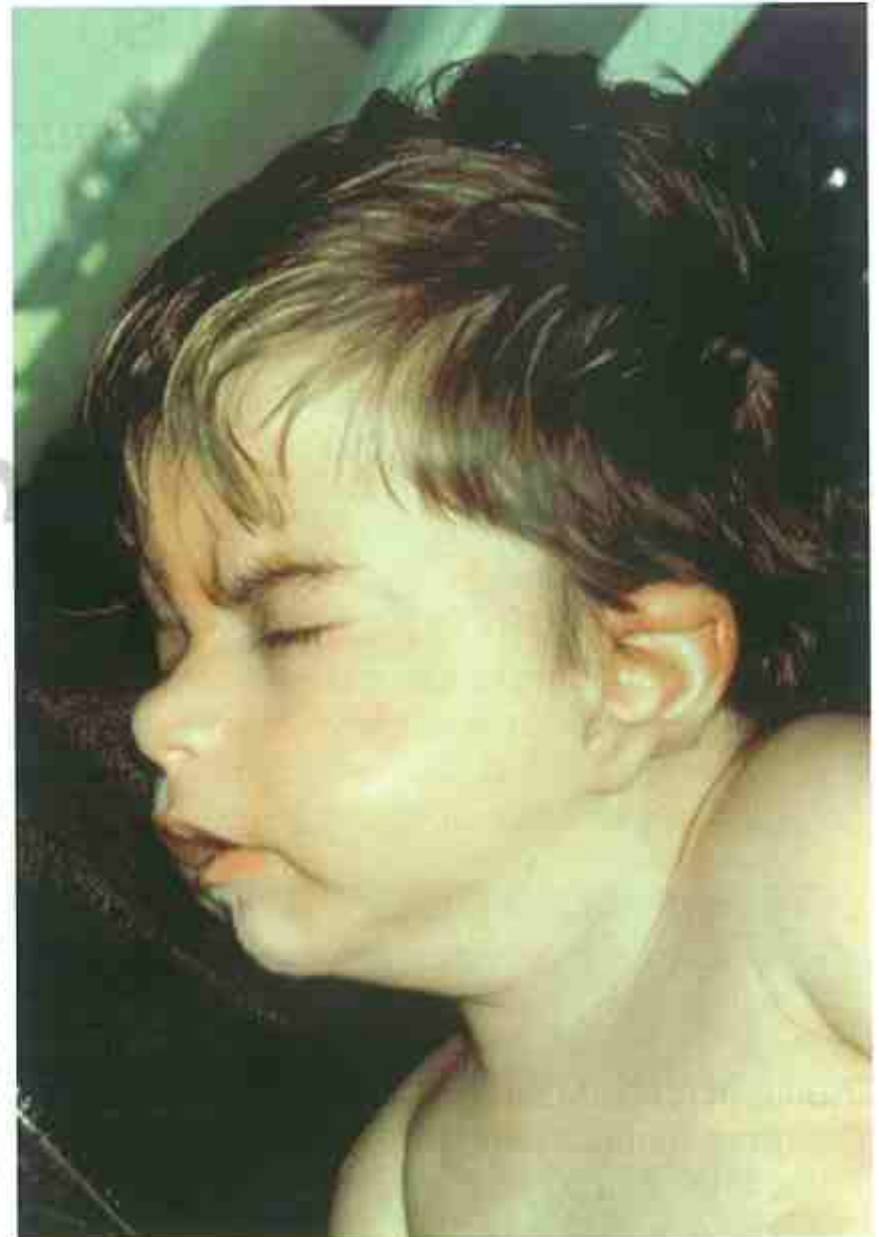
ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

Bibliografía

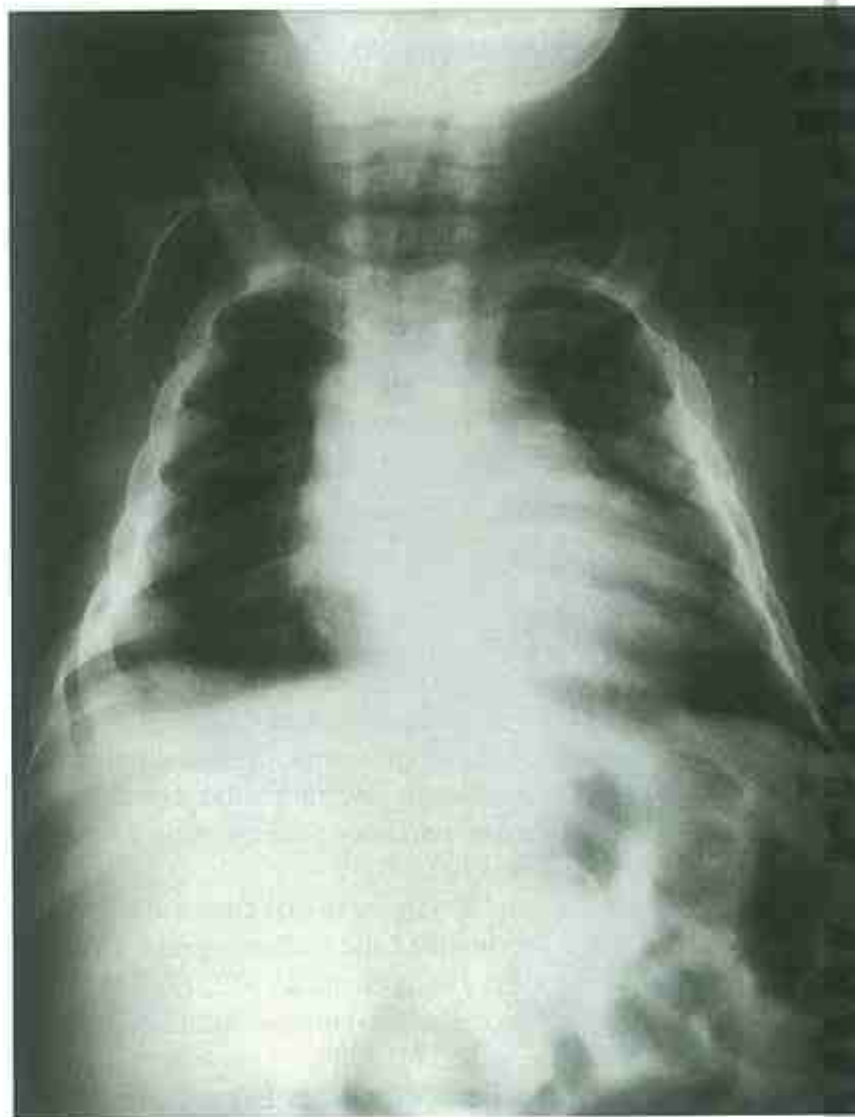
- Schinzel A, Giedion A: A syndrome of severe midface retraction, multiple skull anomalies, clubfeet, and cardiac and renal malformations in siblings. *Am J Med Genet* 1:361, 1978.
- Donnai D, Harris R: A further case of a new syndrome including midface retraction, hypertrichosis and skeletal anomalies. *J Med Genet* 16:483, 1979.
- Kelley RI, Zackai EH, Charney EG: Congenital hydronephrosis, skeletal dysplasia, and severe developmental retardation: The Schinzel-Giedion syndrome. *J Pediatr* 100:943, 1982.
- Al-Gazali LI et al: The Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet* 27:42, 1990.
- Robin NH et al: New findings of Schinzel-Giedion syndrome: A case with a malignant sacrococcygeal teratoma. *Am J Med Genet* 47:852, 1993.
- Labrune P et al: Three new cases of Schinzel-Giedion syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet* 50:90, 1994.
- Elliott A et al: Schinzel-Giedion syndrome: Further delineation of the phenotype. *Clin Dysmorph* 5:135, 1996.
- Shah AM et al: Schinzel-Giedion syndrome: Evidence for a neurodegenerative process. *Am J Med Genet* 82:344, 1999.
- Minn D et al: Further clinical and sensorial delineation of Schinzel-Giedion syndrome: Report of two cases. *Am J Med Genet* 109: 211, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Schinzel-Giedion. **A-D,** Niños de 13 meses de edad con cara tosca, hipertelorismo, oreja pegada con lóbulos sobresalientes; en las radiografías se observan costillas anchas, clavículas largas, falanges distales hipoplásicas y metacarpianos cortos de los pulgares. (De Robin NH et al: Am J Med Genet 47: 852, 1993. Copyright © 993. Reimpresión con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME ACROCALLOSO

Cuerpo calloso hipoplásico o ausente, polidactilia postaxial de las manos y los pies, duplicación del hallux

Desde la descripción inicial de este trastorno por Schinzel en 1979, se han descrito, aproximadamente, 26 casos.

ANOMALÍAS

Neurológicas. Cuerpo calloso hipoplásico o ausente; quistes intracraneales; otras anomalías cerebrales en el 20% de los casos, como polimicrogria, atrofia cerebral, disfunción hipotalámica, hipoplasia de la protuberancia, bulbo raquídeo, hemisferios cerebelosos, cerebelo pequeño, agenesia o hipoplasia del vermis cerebeloso; retraso mental importante (80%); convulsiones (33%); estrabismo; hipotonía.

Craneofaciales. Macrocefalia, frente prominente, gran fontanela anterior, hipertelorismo, epicantho, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, nariz pequeña con puente nasal ancho y orificios nasales antevertidos, orejas malformadas, surco nasolabial corto.

Extremidades. Polidactilia postaxial de las manos y de los pies, polidactilia preaxial de los pies, ligera sindactilia de las manos y de los pies, dedos afilados, clinodactilia del quinto dedo.

Otras. Los hallazgos oculares comprenden atrofia óptica y disminución de la pigmentación retiniana; defectos cardíacos, principalmente defectos del tabique y anomalías de las válvulas pulmonares; hernia umbilical.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ligero retraso mental, occipucio prominente, hiperreflexia, nistagmo, labio leporino, paladar hendido, glotis desplazada hacia adelante, laringomalacia, hipoacusia mixta, pezones supernumerarios, hipoplasia costal, polidactilia preaxial de las manos, sindactilia de los pies, pliegue simiesco, criptorquidia, hipospadias, crecimiento prenatal excesivo,

deficiencia en el crecimiento posnatal, malrotación intestinal.

HISTORIA NATURAL. Acusado retraso en el logro de los avances del desarrollo. Sufrimiento respiratorio neonatal e infección intercurrente que lleva a una muerte temprana en, aproximadamente, el 15% de los casos. Los datos familiares que documentan un incremento de la incidencia de aborto espontáneo sugieren un aumento aparente de la letalidad del gen.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Aunque se ha descrito un paciente con mutación de GLI3, cuyas mutaciones causan el síndrome de cefalopolisindactilia de Grieg, se ha excluido el GLI3 en otros individuos con este trastorno.

COMENTARIO. Tres niños afectados han tenido hermanos con anencefalia, dos de los cuales tenían polidactilia, lo que sugiere que la anencefalia puede ser el extremo importante del espectro de los defectos cerebrales en el síndrome acrocalloso.

Bibliografía

- Schinzel A: Postaxial polydactyly, hallux duplication, absence of the corpus callosum, macrocephaly and severe mental retardation: A new syndrome? *Helv Paediatr Acta* 34:141, 1979.
- Schinzel A, Schmid W: Hallux duplication, postaxial polydactyly, absence of the corpus callosum, severe mental retardation, and additional anomalies in two unrelated patients: A new syndrome. *Am J Med Genet* 6:241, 1980.
- Schinzel A: The acrocallosal syndrome in first cousins: Widening of the spectrum of clinical features and further support for autosomal recessive inheritance. *J Med Genet* 25:332, 1988.
- Casamassima AC et al: Acrocallosal syndrome: Additional manifestations. *Am J Med Genet* 32:311, 1989.
- Lurie IW et al: The acrocallosal syndrome: Expansion of the phenotypic spectrum. *Clin Dysmorphol* 3:31, 1994.
- Elson E et al: De novo GLI3 mutation in acrocallosal syndrome: broadening the phenotypic spectrum of GLI3 defects and overlap with murine models. *J Med Genet* 39:804, 2002.
- Koenig R et al: Spectrum of the acrocallosal syndrome. *Am J Med Genet* 108:7, 2002.



FIGURA 1. Síndrome acrocalloso. Niño recién nacido con frente ancha, hipertelorismo, nariz ancha con orificios nasales antevertidos, orejas anómalas y redundancia de la piel de la nuca. Además, obsérvense los pulgares anchos y los dedos gordos de los pies con duplicación parcial del pulgar, hipoplasia ungueal y sindactilia de los pies. (De Casamassima AC et al: Am J Med Genet 32: 11, 1989. Copyright © 1989. Reimpresión con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME 3C

(SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL)

En 1987, Ritscher et al describieron los casos de dos hermanas con anomalías craneofaciales similares, una de ellas tenía un canal auriculoventricular completo y una variante de Dandy-Walker, mientras que la otra tenía un conducto auriculoventricular parcial y una malformación de Dandy-Walker. Con posterioridad, Verloes et al describieron un tercer niño con este trastorno, que denominaron síndrome 3C (craneofacial, cerebeloso, cardíaco).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento posnatal en longitud y peso.

Actividad. Hipotonía, gran retraso motor, retraso en el habla.

Craneofaciales. Frente prominente, gran fontanela anterior, hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo.

Sistema nervioso central. Grados variables de la malformación/variante de Dandy-Walker, que comprenden hipoplasia del vermis cerebeloso, aumento de tamaño del cuarto ventrículo, aumento de tamaño de la cisterna magna, e hidrocefalia.

Cardíacos. Defectos parciales o completos del conducto auriculoventricular, tetralogía de Fallot, doble orificio de salida del ventrículo derecho, defecto del tabique auricular, defecto del tabique ventricular.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Macrocefalia, occipucio prominente, retraso mental, coloboma, glaucoma, paladar hendido, úvula bífida,

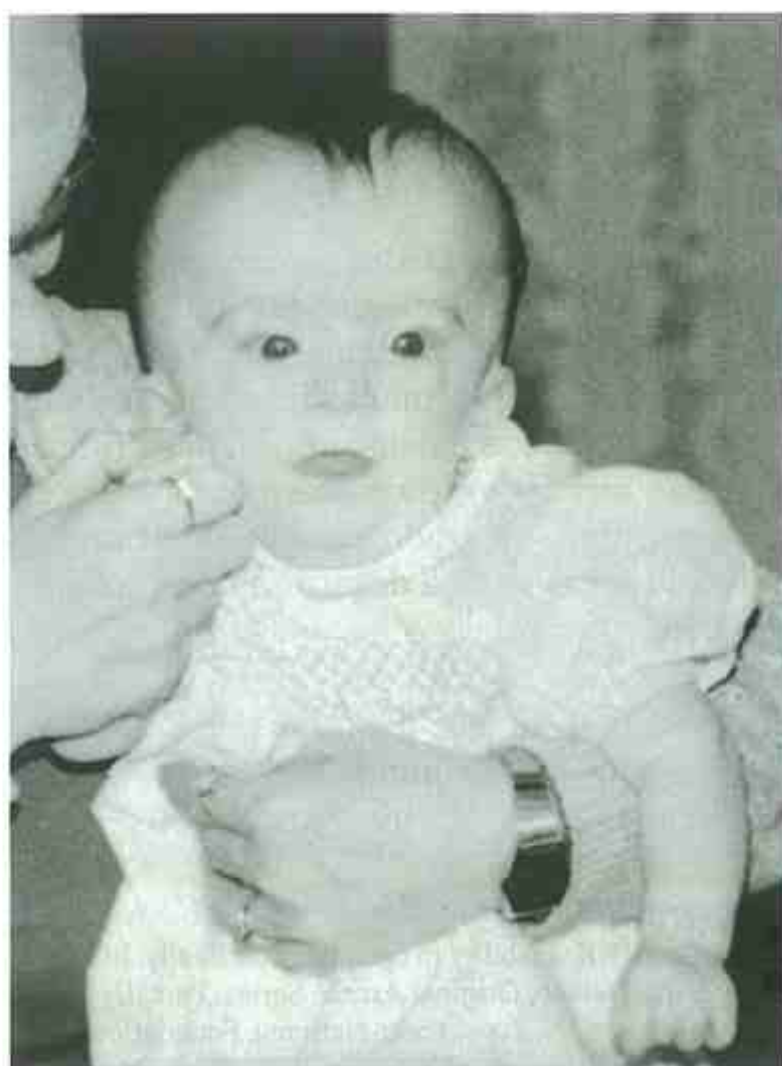
hemivértebras, costillas ausentes/hipoplásicas, cuello corto, sindactilia, braquidactilia, pulgar situado proximalmente, hipospadias, deficiencia de la hormona del crecimiento, malrotación intestinal, atresia anal, hipoacusia neurosensorial, arteria umbilical única, hidronefrosis, inmunodeficiencia.

HISTORIA NATURAL. En la mitad de los casos descritos se ha producido la muerte antes de los 4 años de edad, principalmente relacionada con la gravedad de la malformación cardiovascular. De modo infrecuente, se requirió la derivación por la hidrocefalia. Se dispone de información limitada en relación con el nivel intelectual. Una niña de 6 años de edad tenía una actividad intelectual correspondiente al nivel de una niña de 4 años y medio a 5 años, y un niño de 13 años de edad tenía un «retraso mental leve». Se desconoce el grado de la relación entre la deficiencia del crecimiento y la deficiencia en la hormona del crecimiento.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Se dispone de algunos datos que indican que el gen se localiza en el cromosoma 22q11.2.

Bibliografía

- Ritscher D et al: Dandy-Walker (like) malformation, atrio-ventricular septal defect and a similar pattern of minor anomalies in two sisters: A new syndrome? *Am J Med Genet* 26:481-491, 1987.
- Verloes H et al: 3C syndrome: Third occurrence of cranio-cerebello-cardiac dysplasia (Ritscher-Schinzel syndrome). *Clin Genet* 35:205-208, 1989.
- Kosaki K et al: Ritscher-Schinzel (3C) syndrome: Documentation of the phenotype. *Am J Med Genet* 68:421-427, 1997.
- Leonardi ML et al: Ritscher-Schinzel cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: Report of four new cases and review. *Am J Med Genet* 102:237-242, 2001.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome 3C. A-E, Niña afectada a los 8 meses, 4 años y 13 años de edad. Obsérvese la frente elevada, las orejas de implantación baja, la ligera hipoplasia maxilar, el quinto dedo corto, y las contracturas interfalángicas. (De Wheeler PG et al: Am J Med Genet 87: 61, 1999; con permiso.)

SÍNDROME DE HECHT

(SÍNDROME DE TRISMO-SEUDOCAMPTODACTILIA)

Este trastorno del desarrollo y la función musculares fue descrito por primera vez por Hecht y Beals, y por Wilson et al, en 1968. Más recientemente ha quedado bien delimitado por Mabry et al en un gran pedigrí en el que el caso inicial de Estados Unidos era una chica holandesa que llegó a dicho país con «manos en gancho y una boca pequeña».

ANOMALÍAS. Parece que las anomalías se basan en unos músculos cortos y, especialmente, unos tendones cortos.

Músculos y tendones. Abertura limitada de la boca, en ocasiones con una apófisis coronoides hipertrofiada; tendones flexores cortos, de modo que cuando la mano está dorsiflexionada, los dedos se hallan parcialmente flexionados; en ocasiones, los músculos flexores cortos del pie causan problemas, como unos dedos vueltos hacia abajo, pies en equinovaro, calcaneo-valgo, y metatarso aducto; músculos isquiotibiales y gastrocnemios cortos.

HISTORIA NATURAL. El recién nacido puede tener unas manos cerradas en puño apretado y, posteriormente, por lo general, gatea sobre los

nudillos de los dedos. Estos pacientes pueden tener problemas de alimentación debido a la boca pequeña y tienden a comer lentamente. La amigdalectomía y/o la intubación pueden presentar problemas importantes. Puede haber minusvalías profesionales, como mecanografía u otras situaciones en las que se requiera un grado elevado de destreza manual. En un caso se ha descrito la corrección quirúrgica del trismo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante, con un exceso 2:1 inexplicado de mujeres afectadas.

Bibliografía

- Hecht F, Beals RK: Inability to open the mouth fully. In Bergsma D (ed): Birth Defects Original Article Series. Part III: Limb Malformation, vol. V. New York: National Foundation March of Dimes, 1968, p 96.
- Wilson RV et al: Autosomal dominant inheritance of shortening of flexor profundus muscle tendon. In Bergsma D (ed): Birth Defects Original Article Series. Part III: Limb Malformation, vol. V. New York: National Foundation March of Dimes, 1968, p 99.
- Mabry CC et al: Trismus camptomelic syndrome. J Pediatr 85:503, 1974.
- Lefaivre J-F et al: Surgical correction of trismus in a child with Hecht syndrome. Ann Plast Surg 50:310, 2003.

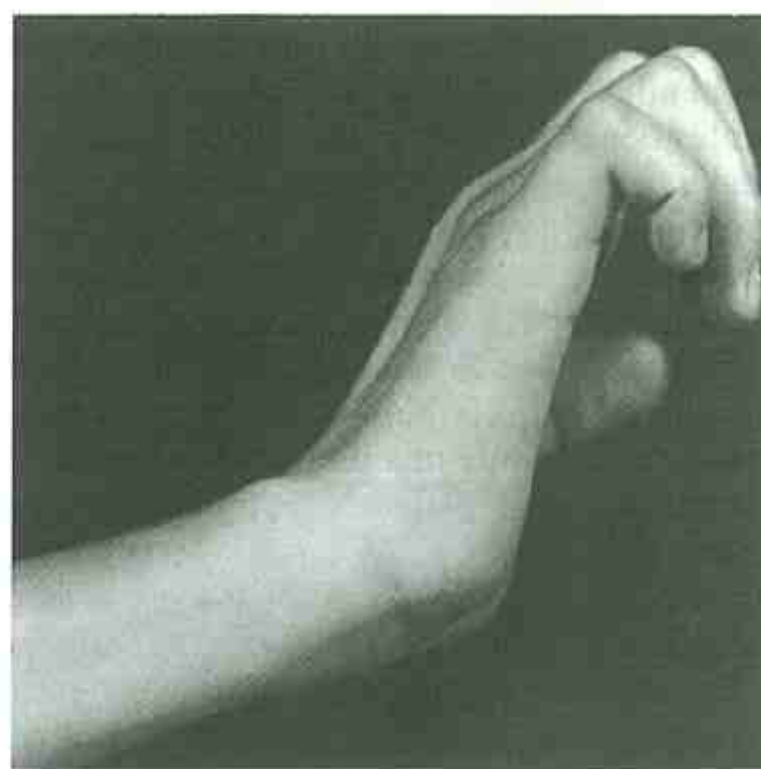
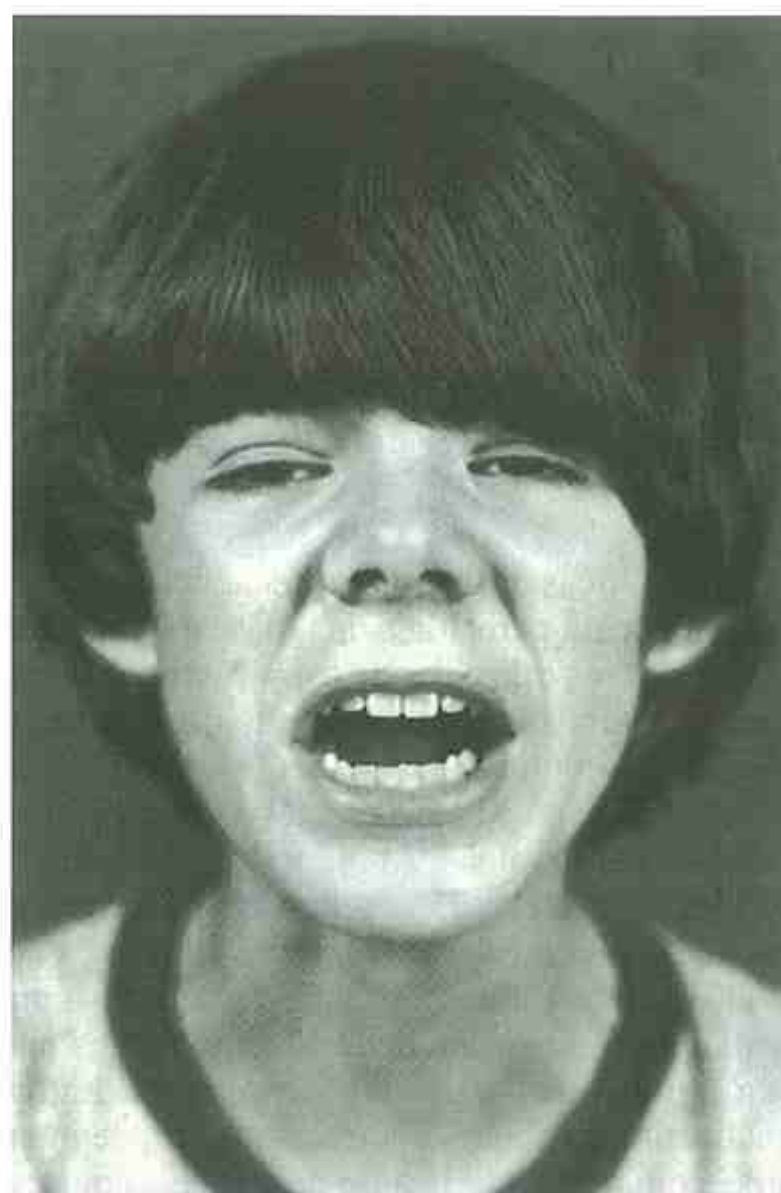
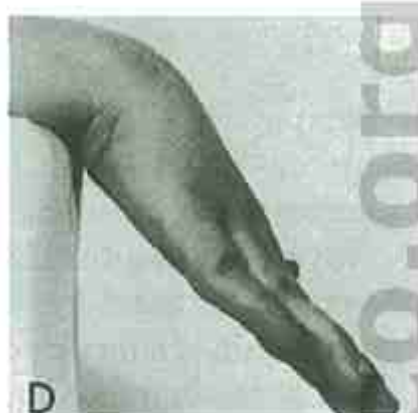
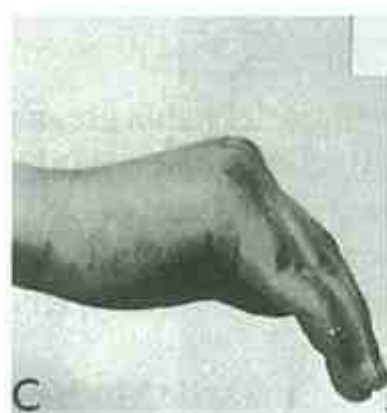
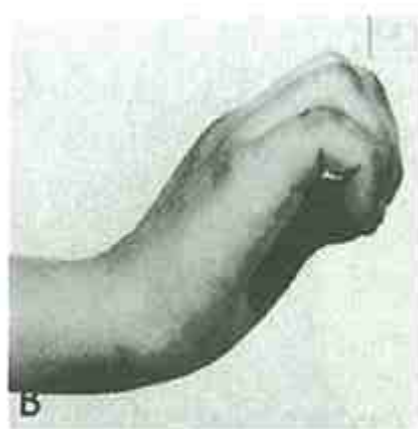
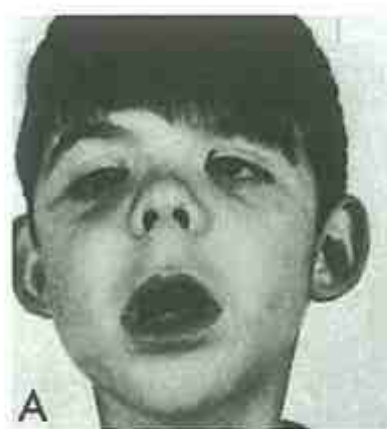


FIGURA 1. Síndrome de Hecht. Arriba: niño con abertura máxima de la boca (A), mano en dorsiflexión que muestra flexión de los dedos (B), mano extendida con una cierta flexión de los dedos (C), pero la mano en flexión volar sin flexión del dedo (D). Derecha: niño de 13 años de edad con máxima abertura de la boca y dedos flexionados después de la flexión de la mano. (Arriba y derecha: cortesía del Dr. C. Charlton Mabry, Universidad de Kentucky Medical School, Lexington.)

G Defectos faciales como característica mayor

SECUENCIA DE MOEBIUS

Parálisis del sexto y del séptimo pares craneales

Las características básicas de la secuencia de Moebius son una cara parecida a una máscara con parálisis de los pares craneales sexto y séptimo, por lo general, bilateral. Los casos estudiados mediante necropsia han implicado al menos cuatro modos de patología del desarrollo en la génesis del problema. Son éstos: (1) hipoplasia a ausencia de los núcleos cerebrales centrales; (2) degeneración destructiva de los núcleos centrales del cerebro (tipo más común); (3) afectación nerviosa periférica, y (4) una miopatía. Así, la secuencia de Moebius no es más que un signo clínico y es muy inespecífica. La micrognatia, una característica frecuente, puede interpretarse como secundaria a un déficit neuromuscular en el movimiento temprano del maxilar inferior. Conduce a un paladar hendido con forma de «U» o úvula hendida en un tercio de los casos. Algunos pacientes tienen una mayor afectación de los pares craneales, que incluyen los pares craneales tercero, cuarto, quinto, noveno, décimo y duodécimo. En los casos en que hay una afectación craneal más extensa, la lengua puede tener una movilidad limitada o ser pequeña. Puede haber ptosis palpebral y/o protrusión de la oreja. Son comunes un lagrimeo anormal, resultado de una inervación aberrante de la glándula lagrimal, y afectación limitada de la abducción y la aducción. La hipoacusia, muy frecuentemente como consecuencia de una otitis media crónica, es habitual. Aproximadamente, un tercio de los pacientes tiene pies en equinovaro, lo que muy probablemente es consecuencia de una deficiencia neurológica relacionada con un movimiento temprano de los pies. El autismo se produce en, aproximadamente, el 25% de los casos y, aproximadamente el 30% de los pacientes tiene retraso mental, la mayoría grave, como indicación clara de que en algunos casos el defecto del sistema nervioso central (SNC) no sólo afecta a los núcleos cerebrales. Todos los individuos con retraso mental importante muestran síntomas intensos de autismo. Se da un trastorno del habla en la mayoría de los casos. Las dificultades en la toma de alimentos y los problemas de aspiración llevan, con frecuencia, a insuficiencia ponderal durante la lactancia. La cara

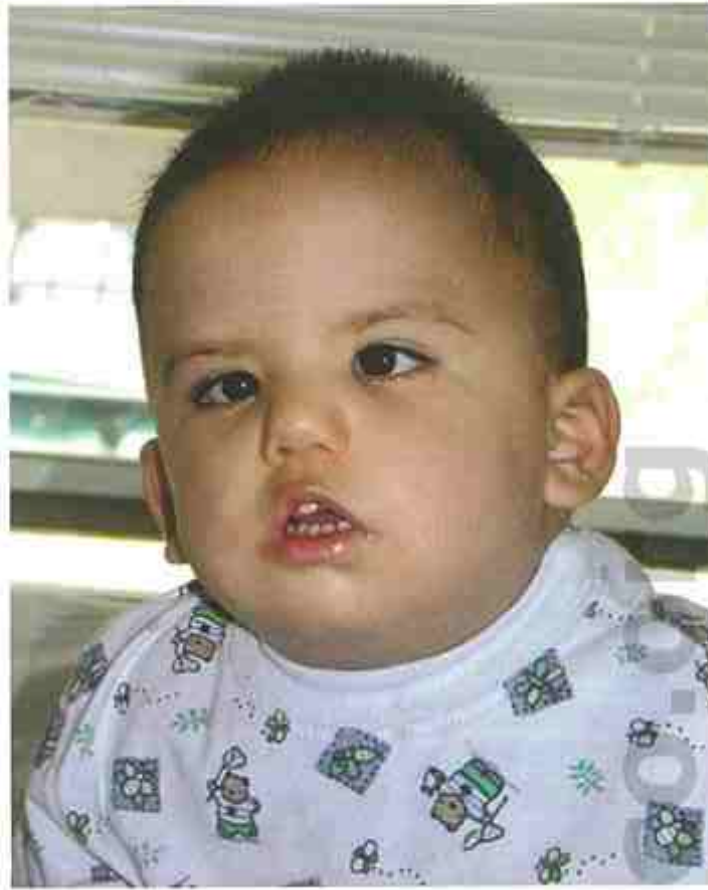
inexpresiva y los impedimentos del habla crean problemas en la aceptación y adaptación social. Los defectos asociados no relacionados con el SNC incluyen hipodontia, defectos de reducción de extremidades, sindactilia, secuencia de Poland y, en ocasiones, anomalía de Klippel-Feil.

Lo más común es que la secuencia de Moebius sea una ocurrencia esporádica en una familia por lo demás normal. En la mayoría de dichos casos, una irrigación insuficiente de las estructuras dependientes de la arteria subclavia primitiva en desarrollo lleva a las características variables observadas en este trastorno. Los datos de que numerosos individuos afectados hayan nacido de madres que padecieron sucesos durante el embarazo que pudieran haber causado insultos isquémicos/hipóxicos transitorios al feto sugieren que este trastorno puede ser debido a cualquier fenómeno que interfiera con la circulación uterina/fetal.

La asociación de la parálisis del séptimo par craneal con o sin parálisis del sexto par craneal, pero sin defectos de reducción de las extremidades, puede ser familiar, con un modo de herencia autosómica dominante en algunos casos.

Bibliografía

- Moebius PJ: Ueber angeborene doppelseitige Abducens-Facialis-Laehmung. Munch Med Wochenschr 35:91, 1888.
- Henderson JL: The congenital facial diplegia syndrome: Clinical features, pathology, and aetiology: A review of sixty-one cases. Brain 62:381, 1939.
- Sugarman GI, Stark HH: Möbius anomaly with Poland's anomaly. J Med Genet 10:192, 1973.
- Baraitser M: Genetics of Möbius syndrome. J Med Genet 14:415, 1977.
- Meyerson MD, Foushee DR: Speech, language and hearing in Moebius syndrome. Dev Med Child Neurol 20:357, 1978.
- Bouwes-Bavinck JN, Weaver DD: Subclavian artery supply disruption sequence: Hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. Am J Med Genet 23:903, 1986.
- Lipson AH et al: Moebius syndrome: Animal model-human correlations and evidence for a brainstem vascular etiology. Teratology 40:339, 1989.
- Kumar D: Moebius syndrome. J Med Genet 27:122, 1990.
- St. Charles S et al: Moebius sequence: Further in vivo support for the subclavian artery supply disruption sequence. Am J Med Genet 47:289, 1993.
- Stromland K et al.: Moebius sequence—a Swedish multidiscipline study. Eur J Pediatr Neurol 6:35, 2002.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Secuencia de Moebius. A-E, Niños afectados a diferentes edades y que muestran un puente nasal alto, micrognatia con limitación del movimiento del maxilar inferior, boca pequeña con ángulos dirigidos hacia abajo, cara inexpresiva con déficit de la mirada lateral y ptosis ligera. (D y E, De Stromland K et al: Eur J Paediatr Neurol 6: 35, 2002.)

SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS-PTOSIS-EPICANTO INVERSO

(SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS FAMILIAR)

Pliegue en el canto interno, desplazamiento hacia afuera de los ángulos internos, ptosis

Esta entidad, predominantemente una displasia de los párpados, fue descrita por Vignes en 1889, y se han documentado más de 200 familias. Se ha sugerido la existencia de dos tipos: tipo I, asociado con infertilidad en las mujeres afectadas; y tipo II, transmitido tanto por hombres como por mujeres.

ANOMALÍAS

Ojos. Pliegue del canto interno invertido entre el párpado superior y el inferior, fisuras palpebrales cortas con desplazamiento externo de los cantos internos, puente nasal bajo y ptosis de los párpados, hipoplasia, fibrosis del músculo elevador de los párpados, estrabismo, ambliopía, cejas con aumento en su longitud vertical y arqueadas.

Orejas. Desarrollo incompleto. Forma de copa.

Endocrinológicas. Las mujeres con el tipo I tienen irregularidades menstruales o amenorrea, infertilidad y aumento de las concentraciones de gonadotropina.

Otras. Hipotonía variable en las primeras etapas de la vida.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental, defecto cardíaco; anomalías oculares que incluyen microftalmía, microcornea, hipermetropía, triquiasis, colobomas del disco óptico, disgenesia trabecular, hipoplasia congénita del nervio óptico, nistagmo; carcinoma endometrial; tumor de las células de la granulosa.

HISTORIA NATURAL. Está indicada la cirugía plástica tanto por motivos cosméticos como para mejorar la función ocular. La ambliopía, que se produce en más de la mitad de los pacientes, se asocia muy frecuentemente con ptosis asimétrica, aunque también se produce cuando la ptosis es bilateral. Aunque la mayoría de las mujeres con el tipo I tienen una menarquia normal y pueden inicialmente ser fértiles, pronto se desarrolla en ellas resistencia ovárica a las gonadotropinas o insuficiencia ovárica prematura verdadera. En al menos un caso se ha documentado insuficiencia ovárica primaria en la infancia temprana.

ETIOLOGÍA. Hay un patrón de herencia autosómica dominante en el tipo I y en el tipo II. Las mutaciones en el gen del factor de transcripción forkhead 2 (FOXL2) localizado en 3q22.3-q23 han sido documentadas en el 67% de los casos y son responsables de ambos tipos. El tipo I está causado por mutaciones truncantes que llevan a haploinsuficiencia, mientras que el tipo II está causado por mutaciones que generan productos proteicos elongados. La importancia de distinguir entre ambos tipos se relaciona con las capacidades reproductoras y las irregularidades menstruales, como la amenorrea en mujeres con el tipo I. Con la excepción de la infertilidad en las mujeres, los dos tipos son clínicamente indistinguibles. Lamentablemente, no puede predecirse de modo definitivo la fertilidad de la mujer atendiendo al defecto molecular FOXL2. Por consiguiente, puede lograrse la separación de los dos tipos sólo por medio de una combinación de pruebas moleculares y de una cuidadosa historia familiar. Si el individuo afectado, ya sea hombre o mujer, es un miembro de una familia en la que el trastorno se ha transmitido sólo a través de los varones, muy probablemente es del tipo I, mientras que si la transmisión ha ocurrido a través de hombres y mujeres, es del tipo II.

Bibliografía

- Vignes A: Epicanthus héréditaire. Rev Gen Ophthalmol (Paris) 8:438, 1889.
- Sacrez R et al: Le blépharophimosis compliqué familial: Étude des membres de la famille Blé. Ann Pediatr (Paris) 10:493, 1963.
- Kohn R, Romano PE: Blepharoptosis, blepharophimosis, epicanthus inversus, and telecanthus—a syndrome with no name. Am J Ophthalmol 72:625, 1972.
- Zlotogora J, Sagi M, Cohen T: The blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome: Delineation of two types. Am J Hum Genet 35:1020, 1983.
- Jones CA, Collin JRD: Blepharophimosis and its association with female infertility. Br J Ophthalmol 68:533, 1984.
- Oley C, Baraister M: Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (BPES syndrome). J Med Genet 25:47, 1988.
- Beaconsfield M et al: Visual development in the blepharophimosis syndrome. Br J Ophthalmol 75:746, 1991.
- DeBaere E et al: Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) families demonstrates a genotype-phenotype correlation. Hum Mol Genet 10:1591, 2001.
- Fokstuen S et al: FOXL2-Mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES): Challenges for genetic counseling in female patients. Am J Med Genet 117:143, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de blefarofimosis. A-C, Madre e hijo. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SECUENCIA DE ROBIN

(SÍNDROME DE PIERRE ROBIN)

Micrognatia, glosoptosis, paladar blando hendido; defecto primario-hipoplasia mandibular temprana

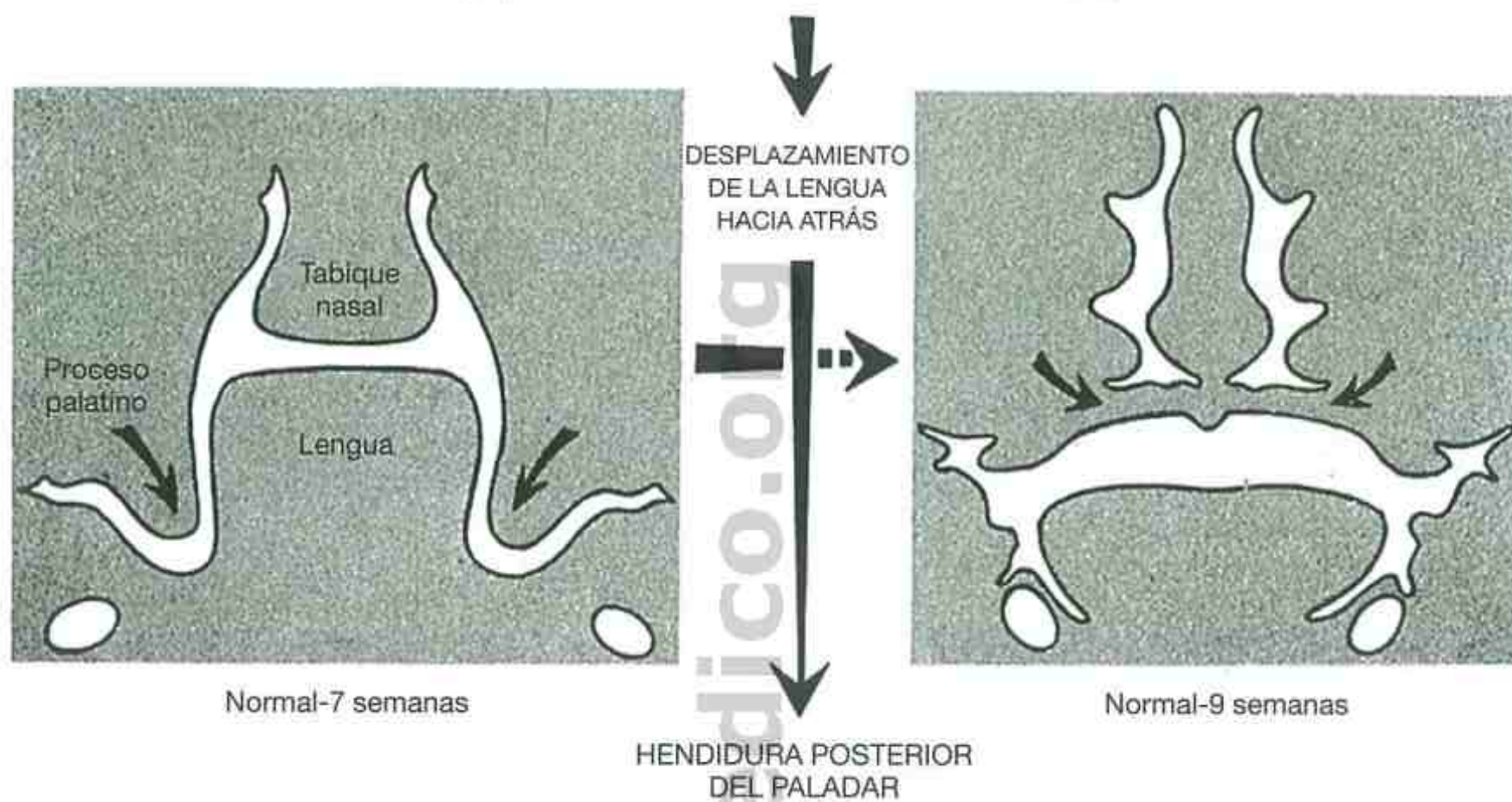
El defecto iniciador único de este trastorno puede ser una hipoplasia del área mandibular antes de las 9 semanas en el útero, que hace que la lengua se localice en la parte posterior de la boca y que, por lo tanto, altere el cierre de los procesos palatinos posteriores que deben «crecer por encima» de la lengua para reunirse en la línea media. En la página siguiente se ilustra el mecanismo patogenético propuesto. El contorno redondeado en U del paladar «hendido» en algunos de estos pacientes (ver ilustración) es compatible con el tipo de patología del desarrollo causal y difiere de la forma en «V» invertida usual de la mayoría de los paladares hendidos. El estudio de Latham de un feto de 17 semanas con la secuencia de Robin le llevó a la misma conclusión: que la anomalía primaria es una retrognatia mandibular temprana. La obstrucción posterior de las vías respiratorias puede requerir, en orden de menor a mayor invasividad, un posicionamiento en prono, vía respiratoria nasal, intubación nasoesofágica, adherencia del labio a la lengua, distracción mandibular y traqueostomía. La obstrucción de las vías respiratorias puede llevar a hipoxia, cor pulmonale, insuficiencia ponderal y trastorno cerebral. Se han descrito unas tasas de mortalidad tan elevadas como el 30%. Puede producirse una obstrucción significativa de las vías respiratorias durante las primeras 4 semanas de vida. Por consiguiente, se debe monitorizar a los niños afectados cuidadosamente durante dicho período, centrándose en la causa obstructiva de la apnea y en la preservación de la vía aérea. Dado que puede producirse una hipoxia sig-

nificativa sin claros signos de obstrucción, puede ser de utilidad la polisomnografía durante el primer mes para identificar a los lactantes con riesgo significativo. Son comunes los problemas con la alimentación, hasta requerir sonda nasogástrica, y guardan relación en muchos casos con hipertonia del esfínter esofágico inferior, insuficiencia de relajación del esfínter esofágico inferior en la deglución, y discinesia esofágica. Aunque la secuencia de Robin se produce a menudo en individuos por lo demás normales, en los que el pronóstico es muy bueno si sobreviven en el período temprano de obstrucción respiratoria, este trastorno también se produce con frecuencia como un hallazgo más de un síndrome polimalformativo, como el síndrome de la trisomía 18, el síndrome de Stickler, u otros trastornos. También puede ser consecuencia de una opresión mecánica intrauterina, en la que el mentón se encuentra comprimido de tal modo que limita su crecimiento antes del cierre palatino.

Bibliografía

- Dennison WM: The Pierre Robin syndrome. *Pediatrics* 36:336, 1965.
- Latham RA: The pathogenesis of cleft palate associated with the Pierre Robin syndrome. *Br J Plast Surg* 19:205, 1966.
- Hanson JW, Smith DW: U-shaped palatal defect in the Robin anomaly: Developmental and clinical relevance. *J Pediatr* 87:30, 1975.
- Bull MJ et al: Improved outcome in Pierre Robin sequence: Effect of multidisciplinary evaluation and management. *Pediatrics* 86:294, 1990.
- Baujat G et al: Oroesophageal motor disorders in Pierre Robin syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32:297, 2001.

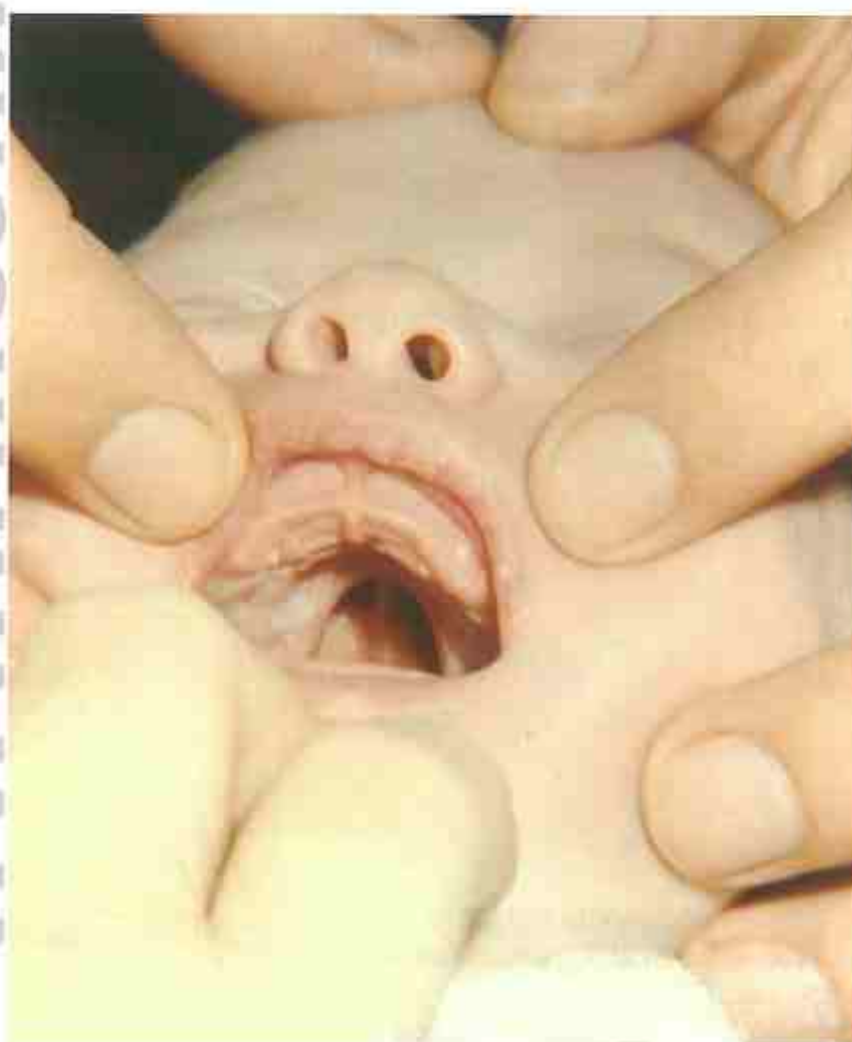
SÍNDROME DE PIERRE ROBIN
Anomalia primaria en el desarrollo mandibular
Hipoplasia del maxilar inferior antes de las 9 semanas



A



B



C

FIGURA 1. **A,** Patogenia de la secuencia de Robin. **B,** Obsérvese la importante micrognatia. **C,** Obsérvese la forma redondeada en «U» inusual de la «hendidura» palatina en un paciente con la secuencia de Robin compatible con un cierre incompleto del paladar, secundario al desplazamiento de la lengua en sentido posterior.

SECUENCIA DEL LABIO LEPORINO

Defecto primario-cierre del labio

A los 35 días de edad uterina, el labio está normalmente fusionado, como se ilustra en la figura 1. Un fracaso en la fusión labial, como se muestra, puede alterar, posteriormente, el cierre de los procesos palatinos, que no se fusionan completamente hasta la octava a novena semanas. Así, el paladar hendido es una asociación frecuente con el labio leporino. Otras anomalías secundarias comprenden defectos del desarrollo dental en el área del labio leporino y un crecimiento incompleto de las alas de la nariz en el lado de la hendidura. Puede haber un ligero hipertelorismo ocular, cuya razón precisa es indeterminada. Las anomalías terciarias pueden incluir dificultad en el habla y múltiples episodios de otitis media como consecuencia de la incompetencia palatina, así como hipoacusia de conducción.

ETIOLOGÍA Y ASESORAMIENTO SOBRE EL RIESGO DE RECURRENCIA.

La causa de este trastorno suele ser desconocida. Hay una mayor probabilidad de que se dé en varones. Cuanto mayor sea el defecto, mayor será el riesgo de recurrencia en futuros hermanos. Con un defecto unilateral, el riesgo de recurrencia es del 2,7%; con un defecto bilateral, es del 5,4%. A continuación, proporcionamos las cifras de riesgo general: padres no afectados con un niño afectado,

4% para hermanos futuros; padres no afectados con dos niños afectados, 10% para hermanos futuros. Si está afectado uno de los padres, el padre o la madre, el riesgo en la descendencia es del 4%. Un padre afectado con un hijo afectado tiene un riesgo del 14% de afectación en la futura descendencia.

COMENTARIO. Hasta el 15% de los lactantes que sobreviven al período de recién nacido con labio leporino, con o sin paladar hendido, y el 42% de los que tienen paladar hendido tienen el defecto como parte de un patrón más amplio de morfogénesis alterada. Se debe identificar a tales individuos antes de utilizar las cifras expuestas en cuanto al asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia. Además, el diagnóstico de base puede tener impacto sobre el pronóstico.

Bibliografía

- Bixler D: Heritability of clefts of the lip and palate. *J Prosthet Dent* 33:100, 1975.
Carter CO et al: A three generations family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet* 19:246, 1982.
Shprintzen RJ et al: Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet* 20:585, 1985.
Jones MC: Facial clefting: Etiology and developmental pathogenesis. *Clin Plast Surg* 20:599, 1993.

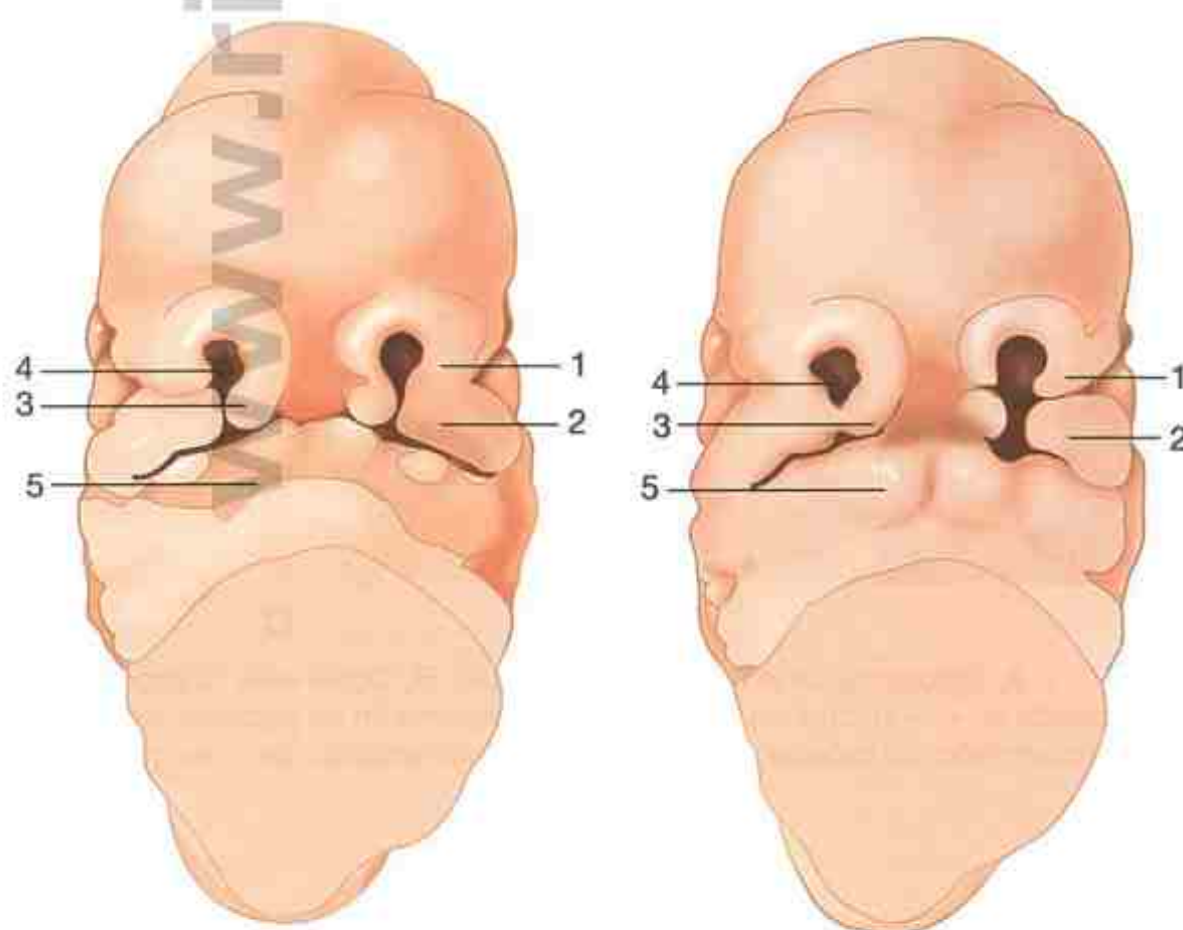
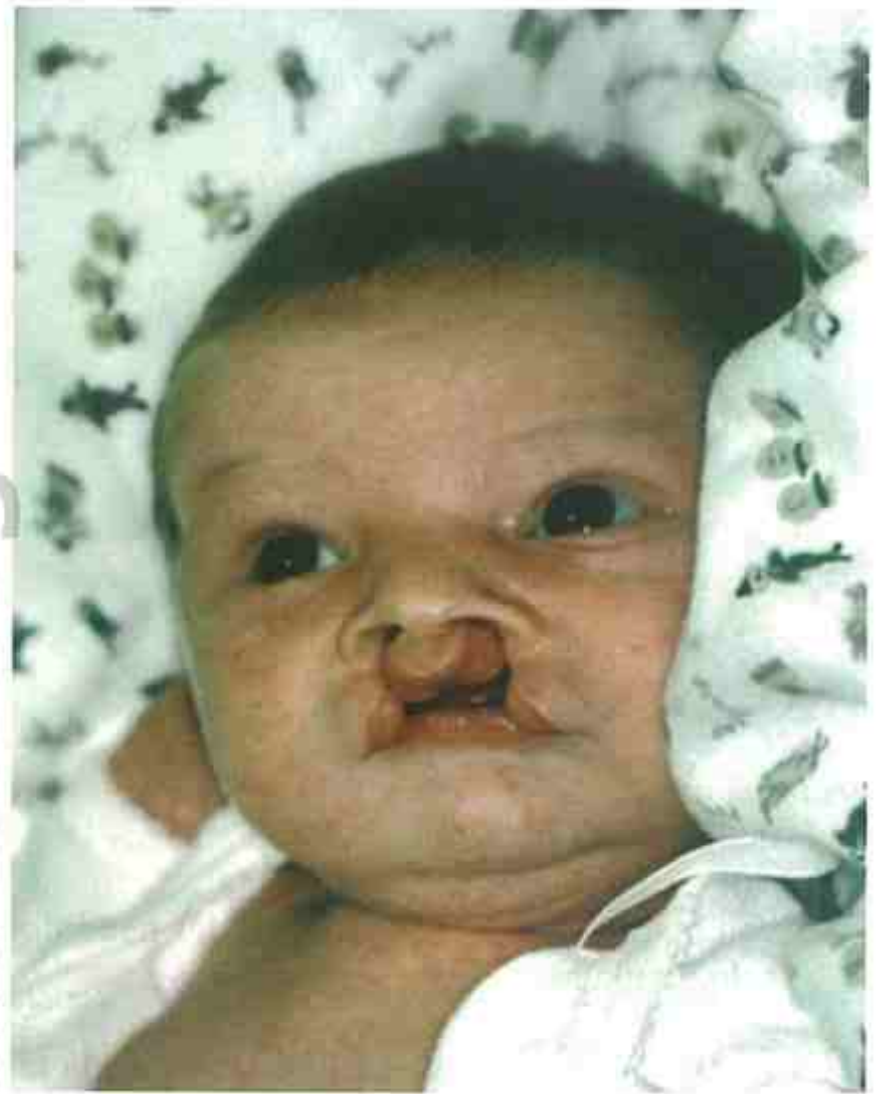


FIGURA 1. Secuencia del labio leporino. *Izquierda*, Embrión normal de 35 días. *Derecha*, Embrión abortado espontáneamente a los 35 días, con hipoplasia del primordio nasal izquierdo y, por lo tanto, labio leporino. 1, abombamiento nasal lateral; 2, abombamiento maxilar; 3, abombamiento nasal interno; 4, orificios nasales; 5, abombamiento mandibular. (*Izquierda y derecha*, cortesía del professor G. Töndury, Universidad de Zúrich.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Todas las gradaciones del paladar hendido y sus consecuencias, desde un labio leporino unilaterial aislado hasta una hendidura ampliamente abierta con consecuencia secundaria de paladar hendido, alas nasales acampanadas y ligero hipertelorismo ocular. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE VAN DER WOUDE

(SÍNDROME DE FOSILLAS LABIALES-LABIO LEPORINO)

Fosilla(s) en el labio inferior, con o sin labio leporino, con o sin premolares segundos

Originalmente descrito por Van der Woude en 1954, este trastorno es el síndrome de malformaciones múltiples más común asociado con labio leporino con o sin paladar hendido.

ANOMALÍAS

Orales. Fosillas en el labio inferior (80%); hipodontia, ausencia de incisivos centrales y laterales, caninos o bicúspides; labio leporino con o sin paladar hendido, paladar hendido solo, úvula hendida.

HISTORIA NATURAL. Se recomienda la eliminación quirúrgica de las fístulas, que representan pequeñas glándulas salivales accesorias, porque pueden producir un exudado de material mucoso acuoso que puede molestar al individuo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. El gen respon-

sable de la gran mayoría de los casos de este trastorno, factor 6 regulador de interferón (IRF6) ha sido mapado en el brazo largo del cromosoma 1 en q32-41. Las mutaciones en IRF6 no sólo llevan al síndrome de Van der Woude, sino también al síndrome de pterigión poplíteo. Es interesante señalar que estos dos trastornos han sido observados en la misma familia.

Bibliografía

- Van der Woude A: Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 6:244, 1954.
- Cervenka J, Gorlin RJ, Anderson VE: The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip or cleft palate: Genetic considerations. *Am J Hum Genet* 19:416, 1967.
- Janku P et al: The Van der Woude syndrome in a large kindred: Variability, penetrance, genetic risks. *Am J Med Genet* 5:117, 1980.
- Sander A et al: Evidence for a microdeletion in 1q32-41 involving the gene responsible for Van der Woude syndrome. *Hum Mol Genet* 3:575, 1994.
- Kondo S et al: Mutations in IRF6 causes Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 32:285, 2002.
- Muenke M: The pit, the cleft and the web. *Nat Genet* 32:219, 2002.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Van der Woude. A y B, Dos niños afectados. Obsérvense las fosillas labiales en ambos. Se ha reparado el paladar hendido bilateral en B. (B, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SECUENCIA DE DISPLASIA FRONTAL NASAL (SÍNDROME DE LA CARA CON HENDIDURA MEDIA)

Defecto primario desconocido en el desarrollo mediofacial con alineación aposicional anterior incompleta de los ojos

DeMyer reconoció las gradaciones transicionales en la intensidad de este defecto primario, presumiblemente único, localizado en 33 casos, y denominó a este patrón de anomalías síndrome de la hendidura facial media. Sedano et al extendieron posteriormente estas observaciones y recomendaron la denominación de displasia frontonasal como más apropiada para este defecto. La figura de la página siguiente presenta una interpretación básica de la patogenia del desarrollo y las gradaciones de la secuencia.

ANOMALÍAS. Exponemos los defectos que pueden producirse en los casos más graves; los casos más leves pueden tener sólo algunos de los defectos.

Ojos. Hipertelorismo ocular, desplazamiento lateral de los cantos internos.

Frente. Pico de viuda, déficit en la línea media del hueso frontal (cráneo bifido oculto).

Nariz. Variabilidad desde una punta nasal ancha y escotada a unas fosas nasales completamente divididas con hipoplasia a ausencia del prolabio, y premaxilar con labio leporino de línea media, escotaduras variables de las alas nasales, raíz nasal ancha, y ausencia de formación de la punta de la nariz.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Pólipos nasales accesorios; microftalmía; papilomas cutáneos preauriculares, orejas de implantación baja, sordera de conducción; retraso mental; lipoma cutáneo frontal o lipoma del cuerpo calloso; agenesia del cuerpo calloso; tetralogía de Fallot.

HISTORIA NATURAL. Dependiendo de la intensidad del defecto, suele estar indicada la cirugía cosmética radical. La mayoría de los individuos afectados tienen una inteligencia normal.

DeMyer observó un 8% de retraso mental importante y un 12% de ligero deterioro de la inteligencia.

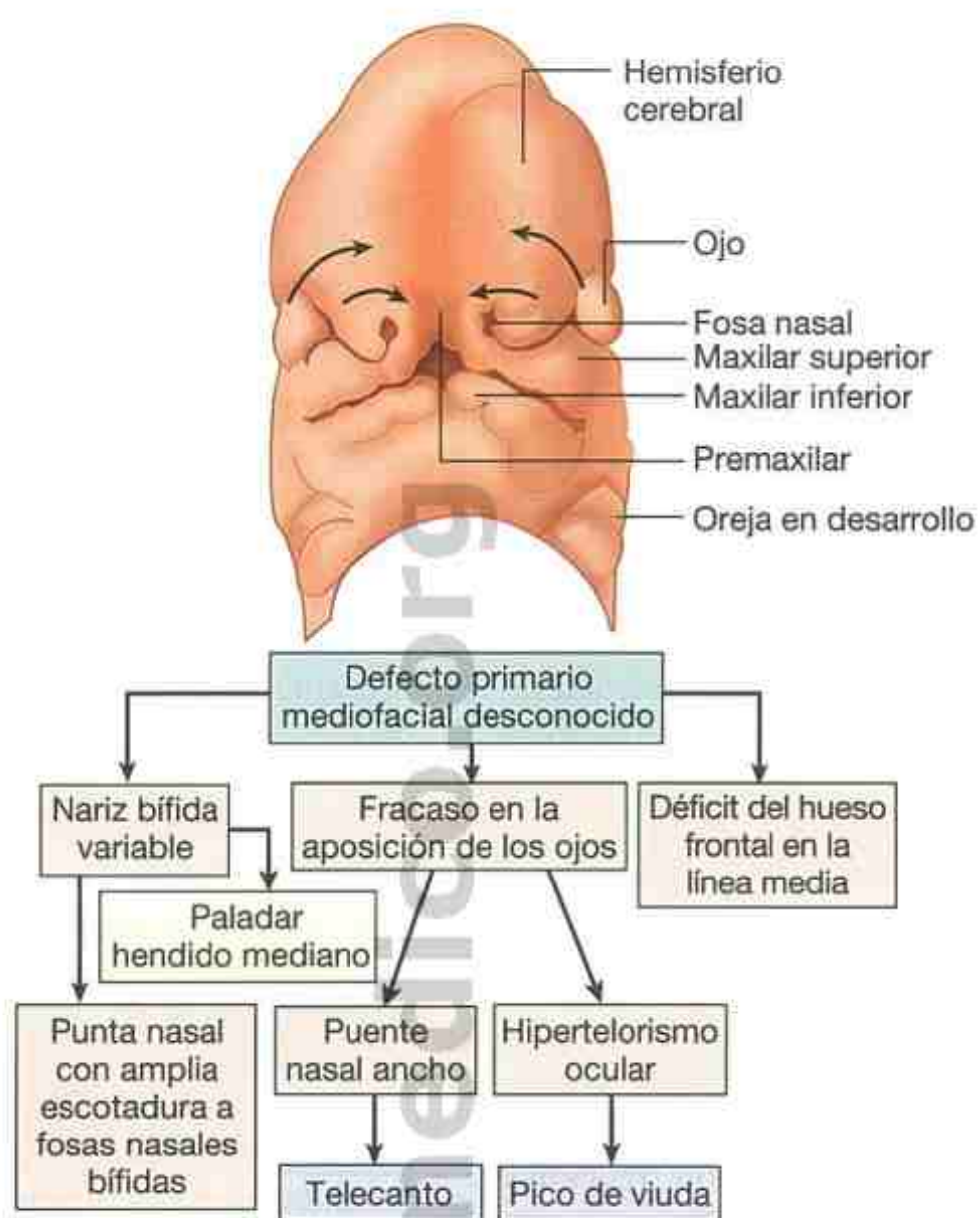
ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es desconocida, con una ocurrencia esporádica; en ocasiones es familiar.

COMENTARIO. En 13 individuos se ha observado displasia frontonasal en asociación con defectos del SNC y anomalías de las extremidades, como hipoplasia/aplasia tibial, pies en equinovaro y polidactilia preaxial de los pies, y recibe la denominación de disostosis frontonasal acromélica. Algunos de los niños afectados eran el fruto de matrimonios consanguíneos, lo que suscita la posibilidad de una herencia autosómica recesiva.

La displasia frontonasal asociada con anomalías del disco óptico, encefalocele basal, ausencia del cuerpo calloso, diabetes insípida y deficiencia hipofisaria parece ser otro subgrupo bien delimitado dentro del espectro de la displasia frontonasal. Todos los casos han sido esporádicos.

Bibliografía

- DeMyer W: The median cleft face syndrome: Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. *Neurology [Minn]* 17:961, 1967.
- Sedano HO et al: Frontonasal dysplasia. *J Pediatr* 76:906, 1970.
- Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Perez-Hiqueras A: Frontonasal dysplasia and lipoma of the corpus callosum. *Eur J Pediatr* 144:66, 1985.
- Sedano HO, Gorlin RJ: Frontonasal malformation as a field defect and in syndromic associations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65:704, 1988.
- Grubben C et al: Anterior basal encephalocele in the median cleft face syndrome: Comments on nosology and treatment. *Genet Couns* 38:103, 1990.
- Lees MM et al: Frontonasal dysplasia with optic disc anomalies and other midline craniofacial defects: A report of six cases. *Clin Dysmorphol* 7:157, 1998.
- Slaney S et al: Acromelic frontonasal dysostosis. *Am J Med Genet* 83:109, 1999.



A



B



C

FIGURA 1. *Superior*, Patogenia del desarrollo de la secuencia de displasia frontonasal. *Inferior*, Individuos afectados.

SÍNDROME DE FRASER

(SÍNDROME DE CRIPTOFTALMÍA)

Criptoftalmía, defecto del pabellón auricular, anomalía genital*

La asociación de múltiples malformaciones en pacientes con la infrecuente anomalía de criptoftalmía fue apreciada antes de 1962, cuando Fraser expuso un síndrome bastante distintivo observado en dos grupos de hermanos. Se han descrito más de 100 casos. Dado que la criptoftalmía no es una característica fija de este trastorno, es más apropiado denominarlo síndrome de Fraser.

ANOMALÍAS

Faciales. La criptoftalmía (93%), por lo general bilateral y frecuentemente con defecto ocular; crecimiento de la línea capilar sobre la parte externa de la frente que se extiende hasta la parte lateral de la ceja (34%), con frecuencia asociado con una depresión del hueso frontal subyacente; narinas hipoplásicas escotadas; nariz ancha con puente deprimido; anomalías en las orejas (44%), muy comúnmente con atresia del conducto auditivo externo y orejas en forma de copa.

Actividad. Deficiencia mental en, aproximadamente, el 50% de los supervivientes.

Extremidades. Sindactilia cutánea parcial (57%).

Genitales. Desarrollo incompleto (49%); varón: hipospadias, criptorquidia; hembra: útero bicornue, atresia vaginal, clitorimegalia.

Otras. Estenosis o atresia laríngea (21%), hipoplasia o agenesia renal (37%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia, hidrocefalia, encefalocele, patrón anormal de las circunvoluciones cerebrales, mielomeningocele, surco en la línea media hacia la punta de la nariz, ausencia unilateral de una fosa nasal, atresia o estenosis coanal, estenosis subglótica, labio leporino con o sin paladar hendido (4%), paladar hendido (3%), lengua atada (6%), maloclusión dental y apiñamiento, defectos del cráneo óseo, hipertelorismo, defecto del conducto lagrimal (9%), coloboma del párpado superior (6%), ausencia de las

cejas o de las pestañas, microftalmía, anoftalmía, opacificación corneal, hendidura mediofacial parcial, defecto del oído medio, fusión del borde superior de la oreja al cuero cabelludo, microtia, orejas de implantación baja, pezones bastante separados, hiperplasia pulmonar, anomalías de los uréteres o de la vejiga urinaria, ombligo bajo, atresia anal, malformación del intestino delgado, defectos cardíacos, aplasia/hipoplasia del timo, diástasis de la sínfisis del pubis, ausencia parcial del esternón, ausencia de falanges, pulgar hipoplásico o ausente.

HISTORIA NATURAL. Este trastorno debe ser considerado en los mortinatos con agenesia renal. Dado que el defecto del desarrollo palpebral se acompaña, con frecuencia, de anomalía ocular, la probabilidad de lograr una percepción visual adecuada es pequeña, aunque en un caso la intervención quirúrgica temprana tuvo éxito. La capacidad auditiva suele ser normal. El 25% de los individuos afectados son mortinatos y otro 20% fallecen antes del primer año de edad. La muerte se relaciona principalmente con los defectos renales o laríngeos. No se ha descrito que ningún individuo afectado se haya reproducido.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. Hay heterogeneidad etiológica en relación con la anomalía criptoftálmica. Se han descrito algunos individuos con criptoftalmía aislada que no tienen el síndrome de Fraser.

Bibliografía

- Fraser CR: Our genetical "load": A review of some aspects of genetical variation. *Ann Hum Genet* 25:387, 1962.
- Gupta SP, Saxena RC: Cryptophthalmos. *Br J Ophthalmol* 46:629, 1962.
- Azvedo ES, Biondi J, Ramalho LM: Cryptophthalmos in two families. *J Med Genet* 10:389, 1973.
- Mortimer G, McEwen HP, Yates JRW: Fraser syndrome presenting as monozygous twins with bilateral renal agenesis. *J Med Genet* 22:76, 1985.
- Thomas IT et al: Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet* 25:85, 1986.
- Gattuso J et al: The clinical spectrum of the Fraser syndrome: Report of three new cases and review. *J Med Genet* 24:549, 1987.
- Ford GR et al: ENT manifestations of Fraser syndrome. *J Laryngol Otol* 106:1, 1992.
- Slavotinek AM, Tift CJ: Fraser syndrome and cryptophthalmos: Review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 39:623, 2002.

*Criptoftalmía (ojo oculto) significa fundamentalmente ausencia de la fisura palpebral que incluye una ausencia variable de las pestañas y de las cejas y defectos oculares, sobre todo de la parte anterior.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Fraser. A-E, Fotografías de la autopsia de un niño varón con criptofalmía, orejas malformadas con atresia de los conductos auditivos externos, sindactilia y desarrollo incompleto de los genitales externos.

SÍNDROME DE MELNICK-FRASER

(SÍNDROME BRANQUIOTORRENAL)

Melnick et al fueron los primeros en describirlo en 1975 y, posteriormente, Fraser et al caracterizaron la asociación de anomalías de los arcos branquiales (fosas preauriculares, fístulas branquiales, con hipoacusia e hipoplasia renal, tríada que constituye el síndrome branquiootorrenal (BOR). La prevalencia es de, aproximadamente, 1 por cada 40.000. El síndrome se da en, aproximadamente, el 2% de los niños con sordera profunda.

ANOMALÍAS

Hipoacusia	90%
Fosas preauriculares	80%
Fístulas o quistes branquiales	50%
Pabellones auriculares anormales	35%
Estenosis del conducto auditivo externo	30%
Malformación del oído medio o interno	—
Estenosis/aplasia del conducto lagrimal	10%
Displasia renal	65%

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cara larga y estrecha, papiloma cutáneo preauricular, colesteatoma congénito, anomalías del nervio facial, «paladar constreñido», sobremordida, microdontia de la dentición permanente, paladar hendido, úvula bífida, parálisis facial, lagrimación gustativa (producción de lágrimas durante la comida debido a un crecimiento mal dirigido de las fibras del séptimo par craneal), luxación congénita de cadera, ausencia de rotación intestinal, quiste de duplicación pancreática, bocio eutiroideo, tumor intracraneal benigno.

HISTORIA NATURAL. Las fosas auriculares o las hendiduras branquiales pueden no dar ningún problema hasta que se manifiesta la hipoacusia, o pueden infectarse y requerir cirugía. La hipoacusia puede ser neurosensitiva (25%), conductiva (25%) o mixta (50%), y su intensidad puede ir de leve a grave. La edad de inicio de la hipoacusia puede ser desde la infancia temprana hasta la etapa adulta joven, y en ocasiones es precipitada. En algunas familias ha sido progresiva. Puede haber malformaciones del oído medio, sistema vestibular y cóclea, que incluyen osículos desplazados, malformados o fusionados y la malformación de Mondini de la cóclea. Los defectos del oído externo varían desde una intensa microtia hasta anomalías menores de los pabellones auriculares, que se des-

criben como de forma variable, en copa o asa, aplastados o hipoplásicos. El conducto externo puede ser estrecho, inclinado hacia arriba, o malformado, lo que hace difícil la exploración otoscópica.

Las anomalías renales van desde una displasia menor (polos superiores que terminan de modo afilado, cálices despuntados, duplicación del sistema colector) hasta agenesia renal bilateral con insuficiencia renal en, aproximadamente, el 6% de los pacientes.

ETIOLOGÍA. Este trastorno está causado por un gen autosómico dominante con una expresión variable. Las mutaciones en el homólogo humano del gen ausente de los ojos de *Drosophila* (*eya*), denominado *EYA1*, localizado en el cromosoma 8q13.3, son responsables de, aproximadamente, el 50% de los casos. Se ha emitido la hipótesis de que la falta de mutaciones confirmadas en el resto refleja un fracaso para buscar selectivamente los reordenamientos genómicos complejos causantes de la enfermedad con el empleo del análisis de Southern blot, o bien que las mutaciones en otro gen de la misma región podrían causar un fenotipo similar.

COMENTARIO. En la mayoría de los individuos afectados del síndrome branquioótico se producen mutaciones del gen *EYA1*, y dicho síndrome se manifiesta con las mismas características clínicas que el síndrome branquio-oto-renal con la excepción de las anomalías renales. Esto, además de la acusada superposición fenotípica, indica que son variantes fenotípicas del mismo trastorno o defectos alélicos del gen *EYA1*.

Bibliografía

- Melnick M et al: Autosomal dominant branchio-otorenal dysplasia. *Birth Defects* 11(5):121, 1975.
- Melnick M et al: Familial branchio-oto-renal dysplasia: A new addition to the branchial arch syndromes. *Clin Genet* 9:25, 1976.
- Fraser FC et al: Genetic aspects of the BOR syndrome—branchial fistulas, ear pits, hearing loss, and renal anomalies. *Am J Med Genet* 2:241, 1978.
- Fraser FC, Sproule JR, Halal F: Frequency of the branchio-otorenal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. *Am J Med Genet* 7:341, 1980.
- Heimler A, Lieber E: Branchio-oto-renal syndrome: Reduced penetrance and variable expressivity in four generations of a large kindred. *Am J Med Genet* 25:15, 1986.
- Smith RJH, Schwartz C: Branchio-oto-renal syndrome. *J Commun Disord* 31:411, 1998.
- Vervoort VS et al: Genomic rearrangements of *EYA1* account for a large fraction of families with BOR syndrome. *Eur J Hum Genet* 10:757, 2002.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome de Melnick-Fraser. A-C, Obsérvense la oreja anómala, la fosa preauricular y el quiste branquial. D-F, Niña de 10 años de edad. Obsérvense las fosas preauriculares, una forma ligeramente anómala de la oreja, y quistes branquiales. (A-F, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME BRANQUIOOCULOFACIAL

Defectos branquiales, obstrucción del conducto lagrimal, pseudohendidura del labio superior

Los individuos con este trastorno fueron descritos inicialmente en 1982 por Lee et al, y en 1983 por Hall et al. La designación de síndrome branquio-oculofacial fue introducida por Fujimoto et al. Se han descrito más de 30 casos.

ANOMALÍAS

Actividad. Retraso mental (25%), ligero en la mayoría de los casos.

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento prenatal (27%), deficiencia en el crecimiento postnatal (50%).

Branquiales. Seno/tracto fistuloso (45%), lesión cutánea atrófica/aplasia congénita del cutis/cicatriz (57%), lesión hemangiomatosa (36%).

Oculares. Obstrucción del conducto lagrimal (78%), colobomas (47%), microftalmía/anoftalmía (44%), fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba (48%), telecanto (58%), miopía (46%).

Auriculares. Orejas de implantación baja, con rotación hacia atrás, muy plegadas o malformadas (85%); hélice superior hipoplásica (43%); hipoacusia conductiva (71%); senos supraauriculares (15%).

Orales. Labio superior anormal (90%), que incluye una pseudohendidura (aspecto de labio leporino reparado), labio leporino incompleto o completo; anomalías dentales (56%); micrognatia (50%).

Otras. Encanecimiento prematuro del cabello (67%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia; mechón de pelo blanco; ptosis; quiste

orbitario; parálisis del nervio facial; cataratas; estrabismo; fosa preauricular; fosa auricular posterior; microtia; hipoacusia neurosensitiva; paladar hendido; fosas en los labios; timo dérmico ectópico en la región cervical; punta nasal ancha o dividida; quistes subcutáneos en el cuero cabelludo; agenesia renal; anomalías de las manos que comprenden polidactilia, clinodactilia, polidactilia preaxial y pliegue palmar transversal único; agenesia del vermis cerebeloso.

HISTORIA NATURAL. Es común un habla hipernasal con hipoacusia de conducción. El encanecimiento prematuro del cabello del cuero cabelludo comienza normalmente hacia los 18 años de edad, pero se ha observado en una edad tan temprana como los 10 años. La inteligencia suele ser normal. Se ha sugerido una disminución de la capacidad reproductiva tanto en varones como en mujeres.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante.

Bibliografía

- Lee WK et al: Bilateral branchial cleft sinuses associated with intrauterine and postnatal growth retardation, premature aging, and unusual facial appearance: A new syndrome with dominant transmission. *Am J Med Genet* 11:345, 1982.
- Hall BD et al: A new syndrome of hemangiomatous branchial clefts, lip pseudoclefts, and unusual facial appearance. *Am J Med Genet* 14:135, 1983.
- Fujimoto A et al: New autosomal dominant branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet* 27:943, 1987.
- McCool M, Weaver D: Branchio-oculo-facial syndrome: Broadening the spectrum. *Am J Med Genet* 49:414, 1994.
- Raveh E et al: Branchio-oculo-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 53:149, 2000.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome branquiooculofacial. A-C, Niño varón a los 3 días y los 8 meses de edad. Obsérvense la pseudohendidura del labio y las orejas de implantación baja y rotadas hacia atrás, con hélice superior hipoplásica. (De Fujimoto A et al: Am J Med Genet 27: 943, 1987. Copyright © 1987. Reimpresión con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME CHARGE

Este trastorno, al que inicialmente se hacía referencia como asociación, fue considerado por vez primera por Hall, y se han observado muchas anomalías similares en pacientes en los que se investigaba si tenían coloboma ocular. El espectro fue ampliado por Pagon et al para incluir coloboma, cardiopatía (*heart disease*), atresia coanal, retraso en el crecimiento y el desarrollo y/o anomalías del SNC, anomalías genitales e hipogonadismo, anomalías de la oreja (*ear*) y sordera. Atendiendo a la especificidad del patrón de malformaciones se sugirió que esta afección representa un síndrome diferenciado. Recientemente se ha identificado una etiología genética que apoya este concepto.

ANOMALÍAS

Secuencia de malformación colobomatosa (que va desde coloboma del iris aislado, sin deterioro visual, hasta anoftalmía clínica; es muy común el coloboma retiniano)	80-90%
Defecto cardíaco (tetralogía de Fallot, conducto arterioso permeable, doble orificio de salida del ventrículo derecho con canal auriculoventricular, defecto del tabique ventricular, defecto del tabique auricular, arco aórtico del lado derecho)	75-80%
Atresia coanal (membranosa u ósea)	58%
Deficiencia del crecimiento (por lo general, posnatal)	70%
Deficiencia mental (de ligera a profunda, en varios pacientes en cuya autopsia se vieron variantes de arrinencefalia, y varios adultos con demostración de hipogonadismo hipogonadotrófico reminiscente del síndrome de Kallmann)	100%
Hipoplasia genital (en varones)	75%
Anomalías del oído o sordera (que va de unas orejas pequeñas sin malformación de los pabellones auriculares a unas orejas en forma de copa, orejas colgantes; sordera neurosensitiva, o bien sordera mixta neurosensitiva y de conducción, que va de ligera a profunda)	90%

ANOMALÍAS OCASIONALES. Micrognatia, incluida la secuencia de malformación de Robin; labio leporino; paladar hendido; anomalías en múltiples pares craneales (I, VII, VIII, IX

y/o X); dificultades para tomar alimentos como consecuencia de una débil succión e incompetencia velofaríngea; secuencia de DiGeorge; anomalías renales; onfalocelo; fístula traqueoesofágica; anomalías costales; escoliosis; hemivértebras; anomalías de las manos que comprenden polidactilia, ectrodactilia, hipoplasia del pulgar y alteración de los pliegues palmares; cuello palmeado; hombros inclinados; anomalías de los pezones; ptosis; hipertelorismo ocular; microcefalia; atresia o estenosis anal; deficiencia de la hormona del crecimiento.

HISTORIA NATURAL. En algunos casos, la intensidad de estos defectos ha sido tal que se ha producido la muerte durante el período perinatal, como consecuencia de insuficiencia respiratoria, hipocalcemia resistente al tratamiento, o cardiopatía congénita. Aunque en algunos pacientes ha habido deficiencia en el crecimiento prenatal, la mayoría de ellos han tenido el tamaño apropiado para la edad gestacional, con una alteración del crecimiento longitudinal, que puede llegar a estar por debajo del tercer percentil durante los 6 primeros meses de vida, en ocasiones debido a deficiencia de la hormona del crecimiento. La mayoría de los pacientes han mostrado un cierto grado de deficiencia mental o de defectos del SNC, y las minusvalías visuales o auditivas pueden comprometer aún más la función cognitiva. Las anomalías en varios pares craneales pueden ser más comunes de lo que previamente se había apreciado y pueden ser responsables de parálisis facial, dificultades en la toma de alimentos e hipoacusia neurosensitiva.

ETIOLOGÍA. Son responsables de este trastorno las mutaciones en el gen CDH7, miembro de la familia de genes helicasa con cromodominio ligador de ADN (CHD, *chromodomain helicase DNA-binding*). Se cree que esta clase de proteínas son importantes en el desarrollo embrionario temprano al afectar a la estructura de la cromatina y la expresión génica.

Bibliografía

- Hall BD: Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 95:395, 1979.
- Hittner HM et al: Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation—a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 16:122, 1979.
- Pagon RA et al: Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 99:223, 1981.
- August JP et al: Hypopituitarism and the CHARGE association. *J Pediatr* 103:424, 1983.

Davenport SLH et al: The spectrum of clinical features in CHARGE association. *Clin Genet* 29:298, 1986.
 Byerly KA, Pauli RM: Cranial nerve abnormalities in CHARGE association. *Am J Med Genet* 45:751, 1993.
 Derenoncourt A et al: CHARGE association and growth hormone deficiency. *Clin Res* 42:51A, 1994.

Blake KD et al: CHARGE association: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 37:159, 1998.
 Vissers LELM et al: Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet*, August 8, 2004. Available at: <http://www.nature.com/nature-genetics/>.



A

B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome CHARGE. **A y B,** Recién nacidos con atresia coanal, orejas aberrantes y micrognatia. El lactante de **A** tiene un defecto cardíaco, y el lactante de **B** tenía un coloboma. Obsérvense las anomalías auriculares típicas. **C-E,** Niño de 10 años de edad con retraso mental. Obsérvense la microftalmía unilateral, la parálisis facial y las anomalías auriculares. (**C-E,** Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE WAARDENBURG, TIPOS I Y II

*Desplazamiento lateral de los cantos internos,
albinismo parcial, sordera*

Waardenburg expuso este patrón de malformación en 1951. Observó este síndrome en el 1,4% de niños con sordera congénita y, a partir de estos datos, estimó que la incidencia era de, aproximadamente, 1 por cada 42.000 en Holanda. Se han descrito cuatro tipos: tipo I, asociado con desplazamiento lateral de los cantos internos; tipo II, caracterizado por cantos internos situados normalmente; tipo III (síndrome de Klein-Waardenburg) cuyas características principales son defectos de la extremidad superior que incluyen hipoplasia de los músculos y huesos, contracturas en flexión y sindactilia, además de anomalías oculoauditivas y pigmentarias características del tipo I, y tipo IV (síndrome de Shah-Waardenburg), que incluye la enfermedad de Hirschprung combinada con características del tipo II.

ANOMALÍAS. Desplazamiento hacia afuera de los cantos internos con fisuras palpebrales cortas; puente nasal ancho y alto con alas nasales hipoplásicas; cejas pobladas y con pelo ascendente en la parte interna, que pueden juntarse en la línea media; albinismo parcial manifestado por unos fondos de ojo hipopigmentados, pestañas, cejas y mechón anterior de color blanco, encanecimiento prematuro, lesiones cutáneas hipopigmentadas, iris hipocrómicos; sordera; en la tomografía o en la tomografía computarizada se aprecia comúnmente aplasia del conducto semicircular posterior; maxilar inferior ancho.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Sutura metópica permeable, estrabismo, punta redondeada de la nariz, labios llenos con «arco de Cupido» acentuado en el labio superior, surco nasolabial liso, labio leporino y paladar hendido, anisocoria, anomalía cardíaca (defecto del tabique ventricular), defecto de las extremidades superiores; aganglionosis de Hirschprung, atresia esofágica y atresia anal; anomalía de Sprengel, vértebras y costillas supernumerarias, defecto del cierre del tubo neural, escoliosis; riñón multiquístico displásico; ausencia de vagina y de los anexos uterinos.

HISTORIA NATURAL. El albinismo parcial se expresa muy comúnmente como un mechón

de pelo blanco y/o unos ojos de color azul pálido con hipoplasia del estroma del iris; sin embargo, puede estar presente como heterocromía del iris, áreas de vitíligo en la piel, placas de pelo blanco aparte del mechón anterior blanco y/o pigmentación moteada periférica de la retina. El mechón anterior blanco puede estar presente al nacimiento y volverse pigmentado más tarde; el cabello puede encanecerse prematuramente y adoptar un color gris o blanco.

La sordera, la característica más grave, es neurosensible, congénita y, por lo general, no es progresiva. Puede ser unilateral o bilateral y varía de ligera a profunda, aunque, normalmente, suele ser profunda. Parece que el defecto radica en el órgano de Corti, con cambios atróficos en el ganglio espiral y en el nervio. La sordera es una característica en el 25% de los casos del tipo I (con desplazamiento lateral de los cantos internos) y en el 50% de los casos del tipo II.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón hereditario autosómico dominante en los tipos I, II, III y en algunos casos del tipo IV. El tipo I y el tipo III están causados por mutaciones en el gen PAX3, localizado en 2q35. Aproximadamente, el 15% de los casos del tipo II están causados por mutaciones en el gen de la microftalmia humana (MITF) en 3p12.3-p14.1. Las mutaciones en el gen del receptor de endotelina-B (EDNRB), el gen para su ligando endotelina-3 (EDN3), y el gen SOX10 son responsables del tipo IV. El tipo IV se hereda como trastorno autosómico recesivo cuando está causado por mutaciones en EDNRB y EDN3, y como trastorno autosómico dominante cuando es el resultado de mutaciones en SOX10.

Bibliografía

- Waardenburg PJ: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 3:195, 1951.
- DiGeorge AM, Olmsted RW, Harley RD: Waardenburg's syndrome. *J Pediatr* 57:649, 1960.
- Hageman MJ, Delleman JW: Heterogeneity in Waardenburg syndrome. *Am J Hum Genet* 29:468, 1977.
- Klein D: Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein-Waardenburg syndrome (type III). *Am J Med Genet* 14:231, 1983.

- Tassabehji M et al: Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the PAX-3 paired box gene. *Nature* 355:635, 1992.
- Hoth CF et al: Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet* 52:455, 1993.
- Tassabehji M et al: Waardenburg syndrome type II caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nat Genet* 8:251, 1994.

- Read AP, Newton VP: Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 34:656, 1997.
- Touraine RL et al: Neurological phenotype in Waardenburg syndrome type 4 correlates with novel SOX10 truncating mutations and expression in developing brain. *Am J Hum Genet* 66:1496, 2000.
- Pardono E et al: Waardenburg syndrome: Clinical differentiation between types I and II. *Am J Med Genet* 117:223, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Waardenburg. A y B, Obsérvense el desplazamiento hacia fuera de los cantos internos, el ancho puente nasal con alas nasales hipoplásicas, el ensanchamiento de la parte medial de las cejas, y el iris hipocrómico.

DR. VICTOR M. GONZALEZ G.
PEDIATRA - HOSPITAL GENERAL
REG. NAL 11773/89

SÍNDROME DE TREACHER-COLLINS

(DISOSTOSIS MANDIBULOFACIAL, SÍNDROME DE FRANCESCHETTI-KLEIN)

Hipoplasia malar con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, defecto del párpado inferior, malformación del oído externo

Aunque Thomson describió el primer caso en 1846, el síndrome se ha asociado con Treacher Collins, que describió dos casos en 1900. Franceschetti y Klein, en la década de 1940, realizaron unas descripciones más extensas de esta afección y la denominaron disostosis mandibulofacial.

ANOMALÍAS

Fisuras palpebrales de oblicuidad antimongoloide	89%
Hipoplasia malar, con o sin hendidura en el hueso cigomático	81%
Hipoplasia mandibular	78%
Coloboma en el párpado inferior	69%
Ausencia parcial a total de las pestañas inferiores	53%
Malformación de las orejas	77%
Defecto del conducto auditivo externo	36%
Sordera de conducción	40%
Pérdida visual	37%
Paladar hendido	28%
Paladar blando incompetente	32%
Proyección del pelo del cuero cabelludo hacia la parte externa de la mejilla	26%

ANOMALÍAS OCASIONALES. En sólo el 5% de los casos se ha descrito hipoplasia faríngea, coloboma del párpado superior, dacriostenosis, microftalmía, estrabismo, ptosis, macrostomía, microstomía, atresia coanal, fístulas ciegas y papilomas cutáneos entre la oreja y el ángulo de la boca, ausencia de glándula parótida, defecto cardíaco congénito, criptorquidia, retraso mental.

HISTORIA NATURAL. Pueden producirse problemas respiratorios tempranos como consecuencia de tener una vía respiratoria estrecha y, en ocasiones, se puede requerir una traqueostomía temporal. La vía respiratoria estrecha puede dificultar la intubación. Como la gran mayoría de estos pacientes tiene una inteligencia normal, el recono-

cimiento precoz de la sordera y su corrección con audífonos o cirugía (cuando es posible) son de gran importancia para el desarrollo. La ambliopía —secundaria a errores de refracción, anisometropía, estrabismo y/o ptosis— es la causa más común de pérdida visual y se debe buscar cuidadosamente en todos los casos. El crecimiento de los huesos de la cara durante la lactancia y la infancia da lugar a una cierta mejoría estética, que puede, además, favorecerse por la cirugía plástica.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Las mutaciones en un gen, TCOF1, que se localiza en 5q31.3-32, son responsables de este trastorno. El gen TCOF1 codifica una proteína denominada *treacle*, cuya función es desconocida. Hay una amplia variabilidad en su expresión.

COMENTARIO. A pesar de mostrar una acusada variabilidad en la expresión, una exploración clínica y radiológica cuidadosa para descartar características sutiles, como hipoplasia del arco cigomático, en las radiografías occipitomentonianas, suele ser diagnóstica incluso en el individuo con el grado más leve de afectación.

Bibliografía

- Thomson A: Notice of several cases of malformation of the external ear, together with experiments on the state of hearing in such persons. *Month J Med Sci* 7:420, 1846.
- Treacher Collins E: Case with symmetrical congenital notches in the outer part of each lower lid and defective development of the malar bones. *Trans Ophthalmol Soc UK* 20:90, 1900.
- Franceschetti A, Klein D: The Mandibulofacial Dysostosis: A New Hereditary Syndrome. Copenhagen: E. Munksgaard, 1949.
- Peterson-Falzone S, Pruzansky S: Cleft palate and congenital palatopharyngeal incompetency in mandibulofacial dysostosis. *Cleft Palate J* 13:354, 1976.
- Shprintzen RJ, Berkman MD: Pharyngeal hypoplasia in Treacher Collins syndrome. *Arch Otolaryngol* 105:127, 1979.
- Dixon MJ et al: Narrowing the position of the Treacher Collins syndrome locus to a small interval between three new microsatellite markers at 5q32-33.1. *Am J Hum Genet* 52:907, 1993.
- Hertle RW et al: Ophthalmic features and visual prognosis in the Treacher Collins syndrome. *Br J Ophthalmol* 77:642, 1993.

Dixon MJ et al: Treacher Collins syndrome: Correlation between clinical and genetic linkage studies. *Clin Dysmorph* 3:96, 1994.
The Treacher Collins Syndrome Collaborative Group: Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nat Genet* 12:130, 1996.

Posnick JC, Ruiz RL: Treacher Collins syndrome: Current evaluation, treatment, and future directions. *Cleft Palate Craniofac J* 37:434, 2000.
Ellis PE et al: Mutation testing in Treacher Collins syndrome. *J Orthodontia* 29:293, 2002.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome de Treacher-Collins. **A-C**, Varón adolescente. Obsérvese que el cabello se extiende hasta la parte externa de la mejilla, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, hipoplasia malar, orejas malformadas y micrognatia. **D**, Padre afectado y su hija afectada. **E y F**, Obsérvense la hendidura del hueso zigomático y el coloboma de los párpados superior e inferior. (A-F, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE MARSHALL

En 1958, Marshall describió siete miembros de una familia pertenecientes a tres generaciones distintas con un trastorno caracterizado por cataratas, sordera neurosensorial y una nariz extraordinariamente corta con un puente plano.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura corta.

Facies. Nariz corta y deprimida, con puente nasal plano y orificios nasales antevertidos; aspecto de ojos grandes; parte media de la cara plana; incisivos superiores prominentes y sobresalientes; labios gruesos.

Ojos. Hipertelorismo ocular, miopía, cataratas, esotropía.

Audición. Hipoacusia neurosensorial o mixta, que afecta principalmente a las altas frecuencias y suele ser progresiva.

Esqueléticas. Engrosamiento de la calota craneal; senos frontales ausentes; calcificaciones en la hoz del cerebro, tentoriales y meníngeas; anomalías espondiloepifisarias, que incluyen platispondilia ligera, epífisis ligeramente pequeñas e irregulares de la parte distal del fémur y de la parte proximal de la tibia, incurvación hacia fuera del radio y del cúbito, y amplios penachos de las falanges distales.

Otras. Braquicefalia; pelo escaso en el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental, glaucoma, desprendimiento de retina,

ruptura espontánea de la cápsula del cristalino, paladar hendido, disfunción asintomática del sistema vestibular central y periférico, criptorquidia, clinodactilia del quinto dedo.

HISTORIA NATURAL. Las cataratas pueden reabsorberse espontáneamente. Se ha observado hipoacusia al inicio de la infancia y progresa, con frecuencia, de moderada a intensa en la etapa de adulto.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Son responsables las mutaciones en el gen que codifica la cadena $\alpha 1$ del colágeno de tipo XI (COL11A1), que se localiza en el cromosoma 1p21. Algunos casos del síndrome de Stickler se deben también a mutaciones en COL11A1.

Bibliografía

- Marshall D: Ectodermal dysplasia: Report of a kindred with ocular abnormalities and hearing defect. *Am J Ophthalmol* 45:143, 1958.
- Zellweger H, Smith JK, Grützner P: The Marshall syndrome: Report of a new family. *J Pediatr* 84:868, 1974.
- O'Donnell JJ, Sirkin S, Hall BD: Generalized osseous abnormalities in the Marshall syndrome. *Birth Defects* 12(5):299, 1976.
- Aymé S, Preus M: The Marshall and Stickler syndromes: Objective rejection of lumping. *J Med Genet* 21:34, 1984.
- Shanske AL et al: The Marshall syndrome: Report of a new family and review of the literature. *Am J Med Genet* 70:52, 1997.
- Griffith AJ et al: Marshall syndrome associated with a splicing defect at the COL11A1 locus. *Am J Hum Genet* 62:816, 1998.
- Griffith AJ et al: Audiovestibular phenotype associated with a COL11A1 mutation in Marshall syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:891, 2000.



FIGURA 1. Síndrome de Marshall. A-D, Familia de tres generaciones que incluye un padre, sus dos hijas y dos de sus nietos. Obsérvense la nariz deprimida corta, un puente nasal plano, fosas nasales en anteversión y aspecto de ojos de gran tamaño.

SÍNDROME CERVICOOCULOACÚSTICO

(SÍNDROME DE WILDERVANCK)

Anomalía de Klippel-Feil, parálisis del motor ocular externo con globos oculares retraídos, sordera neurosensitiva

Inicialmente descrito por Wildervanck en 1952, este trastorno fue caracterizado con mayor detalle por el mismo investigador, quien, en 1978, resumió las características clínicas de 62 pacientes afectados.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Asimetría con cuello corto y línea capilar baja, papilomas cutáneos y fosas preauriculares.

Ojos. Anomalía de Duane (parálisis del motor ocular externo con retracción del globo ocular y estrechamiento de la fisura palpebral del ojo afectado en aducción), dermoides epibulbares.

Auditivas. Hipoacusia neurosensitiva, conductiva o mixta; suele haber un laberinto vestibular malformado; en ocasiones está alterada la cóclea.

Esqueléticas. Anomalía de Klippel-Feil (fusión de dos o más vértebras cervicales y, en ocasiones, torácicas), tortícolis, escoliosis, deformidad de Sprengel.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental; deficiencia del crecimiento; meningocele occipital; hipoplasia cerebelosa y del tronco encefálico, que afecta principalmente a la protuberancia y al bulbo raquídeo; diastematomyelia cervical; pseudopapiledema; lagrimeo durante la alimentación oral; hidrocefalia; paladar hendido; anomalías del

oído; defectos cardíacos; costillas cervicales; agenesia renal; colelitiasis.

HISTORIA NATURAL. Deformaciones importantes del área craneofacial, que pueden progresar a veces con grados significativos de tortícolis. En la gran mayoría de los casos, la inteligencia es normal. Se debe efectuar una exploración con tomografía computarizada para documentar cualquier anomalía del oído interno. Se debe considerar la exploración con resonancia magnética para detectar posibles anomalías craneomedulares.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es desconocida; todos los casos han sido esporádicos. La mayoría de los individuos afectados han sido mujeres.

Bibliografía

- Wildervanck LS: The cervico-oculo-acoustic syndrome. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology: Congenital Malformations of the Spine and Spinal Cord*, vol. 32. Amsterdam, NY: Elsevier/North-Holland Biomedical, 1978.
- West PDB et al: Wildervanck's syndrome: Unilateral Mondini dysplasia identified by computed tomography. *J Laryngol Otol* 103:408, 1989.
- Gupte G et al: Wildervanck syndrome (cervico-oculo-acoustic syndrome). *J Postgrad Med* 38:180, 1992.
- Brodsky MC et al: Brainstem hypoplasia in the Wildervanck (cervico-oculo-acoustic) syndrome. *Arch Ophthalmol* 116:383, 1998.
- Balci S et al: Cervical diastematomyelia in the cervico-oculo-acoustic (Wildervanck) syndrome: MRI findings. *Clin Dysmorphol* 11:125, 2002.



A



B

FIGURA 1. Síndrome cervicooculoacústico. **A** y **B**, Obsérvense el cuello corto con una baja línea del pelo, papiloma cutáneo preauricular y anomalías de la oreja.

H Defectos faciales y de las extremidades como características mayores

SÍNDROME DE MILLER

(SÍNDROME DE DISOSTOSIS ACROFACIAL POSTAXIAL)

Facies similar a la del síndrome de Treacher Collins; deficiencia de las extremidades, especialmente postaxial

En 1979, Miller et al reunieron seis casos, cuatro de ellos documentados en la literatura, y reconocieron este trastorno como una entidad específica. El aspecto facial es similar al del síndrome de Treacher Collins y, en combinación con defectos en las extremidades, se asemeja al síndrome de Nager. La intensidad de las deficiencias postaxiales lo distingue del síndrome de Nager.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Hipoplasia malar, en ocasiones con signos radiológicos de una hendidura ósea vertical, con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo; colobomas de los párpados y ectropión; micrognatia; labio leporino y/o paladar hendido; orejas hipoplásicas en forma de copa.

Extremidades. Ausencia de los quintos dedos en las cuatro extremidades, con o sin acortamiento de los antebrazos, y curvatura hacia adentro con hipoplasia cubital y radial; sindactilia.

Otras. Pezón o pezones accesorios.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia en el crecimiento posnatal, atresia coanal, hipacusia de conducción, hipoplasia de los pulgares, patrón dérmico de arcos bajos, tórax excavado, sinus-

tosis radiocubital, vértebras supernumerarias, defectos costales, luxación congénita de cadera, defectos cardíacos, ausencia de hemidiafragma, estenosis pilórica, anomalías renales, criptorquidia, malrotación del intestino medio.

HISTORIA NATURAL. Estos individuos suelen tener una inteligencia normal. Está indicada la evaluación de la audición en todos los casos. El aspecto craneofacial cambia en ocasiones con la edad, con un grado progresivamente mayor de ectropión y de asimetría facial, así como un aspecto facial más triangular, con labios finos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva.

Bibliografía

- Genée E: Une forme extensive de dysostose mandibulofaciale. *J Genet Hum* 17:45, 1969.
- Smith DW, Pashayan H, Wildervanck LS: Case report 28. *Syndrome Identification* 3(1):7, 1975.
- Miller M, Fineman R, Smith DW: Postaxial acrofacial dysostosis syndrome. *J Pediatr* 95:970, 1979.
- Ogilvy-Stuart AL, Parsons AC: Miller syndrome (postaxial acrofacial dysostosis): Further evidence for autosomal recessive inheritance and expansion of the phenotype. *J Med Genet* 28:695, 1991.
- Chrzanowska K, Fryns JP: Miller postaxial acrofacial dysostosis: The phenotypic changes with age. *Genet Couns* 4:131, 1993.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Miller. A-D, Individuo afectado que muestra hipoplasia malar y maxilar superior acusada y defectos en el párpado inferior. Obsérvese el audífono, requerido por la sordera del oído medio. La deficiencia en las manos y en los pies es completa en el quinto radio e incompleta en los otros dedos. (De Miller M et al: J Pediatr 95: 970, 1979; con permiso.)

SÍNDROME DE NAGER

(SÍNDROME DE DISOSTOSIS ACROFACIAL DE NAGER)

Hipoplasia de los radios, hipoplasia malar, defectos de la oreja

En 1948, Nager y DeReynier describieron el caso de un paciente con un síndrome similar al de Treacher Collins con defectos en los radios, y posteriormente se han reconocido más de 75 casos.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Inteligencia normal, sordera de conducción, generalmente bilateral, y problemas con la articulación del habla.

Craneofaciales. Hipoplasia malar con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo; puente nasal alto; micrognatia; ausencia parcial o total de las pestañas inferiores; orejas de implantación baja y rotadas hacia atrás; papilomas cutáneos preauriculares; atresia del conducto auditivo externo; paladar hendido.

Extremidades. Hipoplasia a aplasia del pulgar, con o sin radio; sinostosis radiocubital proximal y limitación de la extensión del codo; antebrazos cortos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental; microcefalia; hidrocefalia secundaria a estenosis del acueducto; polimicrogria; deficiencia del crecimiento posnatal; coloboma del párpado inferior; proyección del pelo del cuero cabelludo hacia la mejilla; labio leporino; insuficiencia del velo faríngeo; hipoplasia de la laringe o de la epiglotis; fibrosis y anquilosis de la articulación temporomandibular; sindactilia, clinodactilia o camptodactilia de las manos; pulgares duplicados y trifalángicos; dedos de los pies ausentes o hipoplásicos; dedos de los pies superpuestos; sindactilia de los dedos de los pies; dedos gordos hipoplásicos en situación posterior, dedo gordo en valgo, dedo gordo ancho; ausencia de los pliegues de flexión distales en los dedos de los pies; defectos de reducción de las extremidades; luxación de cadera; pies zambos; primera costilla hipoplásica; escoliosis; anomalías vertebrales y en la columna cervical; defectos cardíacos; anomalías genitourinarias; enfermedad de Hirschprung; urticaria pigmentosa.

HISTORIA NATURAL. Las recomendaciones en cuanto a la detección precoz de la sordera, aumento de la audición con audífonos y cirugía plástica son similares a las relacionadas con el síndrome de Treacher Collins. Se deben considerar seriamente las complicaciones anestésicas. Los retrasos en el habla y en el desarrollo del lenguaje se relacionan principalmente con la hipoacusia. Con frecuencia, se producen tempranamente problemas respiratorios y relacionados con la alimentación. A menudo, es necesaria la gastrostomía o la alimentación por sonda nasogástrica. La incidencia de prematuridad es alta. La mortalidad perinatal es de, aproximadamente, el 20%, y se relaciona con el sufrimiento respiratorio, secundario a micrognatia y anomalías del paladar. El tratamiento debe ser el mismo que el de la secuencia de Robin.

ETIOLOGÍA. La mayoría de los casos han sido esporádicos. Sin embargo, se han documentado siete casos de transmisión de padres a hijos, lo que sugiere una herencia autosómica dominante en algunos casos. Se han descrito seis familias en las que padres no afectados han procreado más de un niño afectado, lo que sugiere una herencia autosómica recesiva en otros casos.

Bibliografía

- Nager FR, deReynier JP: Das Gehörorgan bei den angeborenen Kopfmisbildungen. *Pract Otorhinolaryngol (Basal)* 10(Suppl 2):1, 1948.
- Bowen P, Harley F: Mandibulofacial dysostosis with limb malformations (Nager's acrofacial dysostosis). *Birth Defects* 10(5):109, 1974.
- Walker F: Apparent autosomal recessive inheritance of Treacher-Collins syndrome. *Birth Defects* 10(8):135, 1974.
- Meyerson MD et al: Nager acrofacial dysostosis: Early invention and long-term planning. *Cleft Palate J* 14:35, 1977.
- Halal F et al: Differential diagnosis of Nager acrofacial dysostosis syndrome: Report of four patients with Nager syndrome and discussion of other related syndromes. *Am J Med Genet* 14:209, 1983.
- Krauss CM, Hassell LA, Gang DL: Brief clinical report: Anomalies in an infant with Nager acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet* 21:761, 1985.
- Aylsworth AL et al: Nager acrofacial dysostosis: Male-to-male transmission in 2 families. *Am J Med Genet* 41:83, 1991.
- McDonald MT, Gorski JL: Nager acrofacial dysostosis. *J Med Genet* 30:779, 1993.
- Groeper K et al: Anaesthetic implications of Nager syndrome. *Paediatr Anaesth* 12:365, 2002.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Nager. **A** y **B**, Obsérvense la hipoplasia malar, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, puente nasal alto, micrognatia y aplasia del pulgar. (Cortesía del Dr. Stephen Braddock, Universidad de Missouri, Columbia.)

SÍNDROME DE TOWNES-BROCKS

Anomalías en los pulgares, anomalías auriculares, anomalías anales

Townes y Brocks fueron los primeros en describir este trastorno en 1972, y al menos se han descrito 65 individuos afectados.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Anomalías auriculares, que incluyen un plegamiento excesivo de la hélice superior y unas orejas pequeñas, en ocasiones en forma de copa; características variables de microsomía hemifacial, especialmente papilomas cutáneos preauriculares.

Audición. Hipoacusia, que va de ligera a profunda; con frecuencia, hay un pequeño componente de conducción.

Extremidades. Anomalías de las manos, que comprenden un pulgar ancho, bífido o trifalángico; polidactilia preaxial; desviación cubital de la parte distal del pulgar; pseudoepífisis de los segundos metacarpianos; fusión del piramidal y del ganchoso; ausencia de los huesos piramidal y escafoides; fusión o cortedad de los metatarsianos; prominencia de las extremidades distales de los metatarsianos externos; tercer dedo del pie ausente o hipoplásico; clinodactilia del quinto dedo del pie.

Ano. Ano imperforado, situación anterior y estenosis; fístula rectovaginal o rectoperineal.

Genitourinarias. Riñones hipoplásicos o displásicos unilaterales o bilaterales, agenesia renal, riñón multiquístico, valvas uretrales posteriores, reflujo vesicoureteral, estenosis meatal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental; microcefalia; microtia; fosa preauricular; anomalías estructurales del oído medio; defecto cardíaco; atresia duodenal; ovario quístico; rafe perineal prominente; escroto bífido; hipospadias; sindactilia de los dedos de la mano 2-3 y 3-4; anomalías de los dedos de

los pies, que incluyen clinodactilia del quinto dedo, ausencia o hipoplasia del tercer dedo, sindactilia de los dedos 3-4, superposición del segundo, tercer y cuarto dedos; escoliosis.

HISTORIA NATURAL. La hipoacusia puede ser progresiva y es peor en las frecuencias altas. En algunos casos se produce insuficiencia renal o deterioro de la función renal. Está indicada la monitorización de la función renal de por vida.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante con una acusada variabilidad en la intensidad de la expresión de cada característica. Son responsables las mutaciones en SALL1, gen que se expresa en todos los órganos afectados en este trastorno y se localiza en 16q12.1.

COMENTARIO. Este singular trastorno genético abarca muchas de las características de la asociación VATERR y de la secuencia de malformación facioaurículovertebral.

Bibliografía

- Townes PL, Brocks ER: Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot and ear anomalies. *J Pediatr* 81:321, 1972.
- Reid IS, Turner G: Familial anal abnormality. *J Pediatr* 88:992, 1976.
- Kurnit DM et al: Autosomal dominant transmission of a syndrome of anal, ear, renal and radial congenital malformations. *J Pediatr* 93:270, 1978.
- Walpole IR, Hockey A: Syndrome of imperforate anus, abnormalities of hands and feet, satyr ears, and sensorineural deafness. *J Pediatr* 100:250, 1982.
- Monteiro de Pino-Neto J: Phenotypic variability in Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet* 18:147, 1984.
- O'Callaghan M, Young ID: The Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 27:457, 1990.
- Cameron TH et al: Townes-Brocks syndrome in two mentally retarded youngsters. *Am J Med Genet* 41:1, 1991.
- Kohlhase J et al: Molecular analysis of SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome. *Am J Hum Genet* 64:435, 1999.
- Powell CM, Michaelis RC: Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 36:89, 1999.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Townes-Brocks. A-E, Variación de la morfogénesis facial con grandes orejas protruidas, papilomas cutáneos y rasgos que se asemejan a los de la secuencia facioauriculovertebral (microsomía hemifacial, síndrome de Goldenhar). Obsérvense el ano imperforado, hipoplasia de la eminencia tenar e hipoplasia del tercer dedo del pie.

SÍNDROME OROFACIODIGITAL

(SÍNDROME OFD, TIPO I)

Frenillos y hendiduras orales, hipoplasia de las alas de la nariz, asimetría de los dedos

Papillon-Léague y Psaume expusieron esta afección como entidad clínica en 1954. Se han descrito más de 160 casos. Se han delimitado nueve síndromes orofaciodigitales diferentes. Sólo los tipos I y II se exponen en detalle en este texto.

ANOMALÍAS

Orales. Frenillos múltiples o hiperplásicos entre la membrana mucosa bucal y el borde alveolar, labio leporino en línea media, lengua lobulada/bífida con nódulos, hendidura del reborde alveolar (en la zona de los incisivos laterales, que pueden faltar), paladar hendido, caries dental y dientes anteriores anómalos.

Faciales. Hipoplasia de los cartílagos alares, situación lateral de los cantos internos; *milia* de las orejas y parte superior de la cara en la lactancia.

Digitales. Acortamiento asimétrico de los dedos con clinodactilia, sindactilia o braquidactilia de las manos y polidactilia unilateral de los pies.

Cuero cabelludo. Pelo seco, rugoso y escaso; cuero cabelludo seco.

Sistema nervioso central. Deficiencia mental variable en, aproximadamente, el 57% de los casos, con un CI medio de 70; malformaciones cerebrales (20%), que incluyen ausencia del cuerpo calloso, quiste intracerebral, porencefalia, hidrocefalia, hipoplasia del vermis, polimicrogiria focal, heterotopia cortical, periventricular y subaracnoidea, y malformación de Dandy-Walker.

Craneales. Aumento del ángulo nasión-silla turcabasión en la base del cráneo.

Renales. Nefropatía poliquística en el adulto; histológicamente hay un predominio de quistes glomerulares.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipoplasia del esmalte, dientes supernumerarios, hamartoma de la lengua, fístula en el labio inferior, atresia coanal, protuberancia frontal, hipoplasia de la rama del maxilar inferior y del pómulo, rarefacción metafisaria no progresiva, alopecia, piel seborreica granular.

HISTORIA NATURAL. Los pacientes pueden tener problemas durante la lactancia; hasta un ter-

cio fallece durante este período. El tratamiento se dirige a la corrección quirúrgica de las hendiduras orales y al cuidado dental, incluidas las prótesis cuando estén indicadas. Se debe realizar una evaluación psicométrica, porque, aproximadamente, la mitad de los pacientes descritos tiene retraso mental. Se debe monitorizar la función renal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X, con letalidad en la gran mayoría de los varones afectados. Las mutaciones en OFD1 (antiguamente denominado Cxorf5), localizado en Xp22, son responsables del tipo I.

COMENTARIO. Toriello ha expuesto las principales características que distinguen los tipos III al IX. Con la excepción del tipo V, todos presentan anomalías orales, faciales y digitales similares. Existe una superposición significativa entre los nueve tipos, lo que hace difícil proporcionar un consejo apropiado en relación con el pronóstico.

El tipo III (síndrome de Sugarman), trastorno autosómico recesivo, se distingue clínicamente por polidactilia sólo postaxial, nariz bulbosa, dientes extrapequeños y máculas rojas asociadas con un parpadeo oscilante o sacudidas mioclónicas.

El tipo IV (síndrome de Burn-Baraister), trastorno autosómico recesivo, se distingue por unas tibias cortas, polidactilia pre o postaxial de las manos y los pies, sindactilia de las manos, pies zambos, metáfisis anchas y sordera.

El tipo V (síndrome de Thurston), afección autosómica recesiva, incluye labio leporino en la línea media, frenillo duplicado, y polidactilia postaxial de las manos y de los pies.

El tipo VI (síndrome de Varadi), afección autosómica recesiva, se distingue por polisindactilia preaxial de los dedos de los pies y polidactilia postaxial de los dedos de las manos, metacarpianos en forma de «Y» con polidactilia central, anomalías cerebelosas (hipoplasia/aplasia del vermis o anomalía de Dandy-Walker). Otras características ocasionales son deficiencia de la hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotrópico y hamartoma hipotalámico.

Se ha descrito el tipo VII (síndrome de Whelan) en una pareja madre-hija. Las características que distin-

guen esta afección comprenden hidronefrosis congénita, pelo áspero, asimetría facial, debilidad facial y papilomas cutáneos preauriculares.

El tipo VIII es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, que se distingue del tipo I por polidactilia pre y postaxial de las manos y por duplicación bilateral de los dedos gordos de los pies, cortedad de los huesos largos, tibias anormales, estatura corta, anomalías laríngeas, incisivos centrales ausentes o anormales, punta nasal ancha o bífida, y ramificación de los metacarpianos: tipo VIII OFD metacarpianos.

El tipo IX es un trastorno autosómico recesivo. Las características que distinguen esta afección son anomalías retinianas consistentes en áreas atróficas de origen colobomatoso, hamartoma y desprendimiento.

Bibliografía

- Papillon-Léage Mme, Psaume J: Une malformation héréditaire de la muqueuse buccale: Brides et freins anormaux. *Rev Stomatol (Paris)* 55:209, 1954.
- Gorlin RJ, Psaume J: Orodigitofacial dysostosis—a new syndrome. *J Pediatr* 61:520, 1962.
- Doege TC et al: Studies of a family with the oral-facial-digital syndrome. *N Engl J Med* 271:1073, 1964.
- Majewski F et al: Das oro-facio-digitale Syndrom: Symptome und Prognose. *Z Kinderheilkd* 112:89, 1972.
- Donnai D et al: Familial orofaciodigital syndrome type I presenting as adult polycystic kidney disease. *J Med Genet* 24:84, 1987.
- Toriello HV: Oral-facial-digital syndromes, 1992. *Clin Dysmorphol* 2:95, 1993.
- Toriello HV et al: Six patients with oral-facial-digital syndrome IV: The case for heterogeneity. *Am J Med Genet* 69:250, 1997.
- Doss BJ et al: Neuropathologic findings in a case of OFDS type VI (Varadi syndrome). *Am J Med Genet* 77:38, 1998.
- Ferrante MI et al: Identification of the gene for oral-facial-digital type I syndrome. *Am J Hum Genet* 68:569, 2001.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome orofaciodigital, tipo I. A-C, Obsérvense los milios de las orejas y la parte superior de la cara en la lactancia, labio leporino en línea media y las alas nasales hipoplásicas. (A-G, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

(Continúa)



D



E



F



G

FIGURA 1. (Cont). **D y E**, Obsérvense las hendiduras del reborde alveolar, paladar hendido y lengua lobulada. **F y G**, Obsérvese el acortamiento asimétrico de los dedos con sindactilia y clinodactilia.

SÍNDROME DE MOHR

(SÍNDROME OFD, TIPO II)

*Lengua hendida, sordera de conducción,
reduplicación parcial del dedo gordo del pie*

Mohr describió este patrón en varios hermanos varones en 1941. Se han publicado más de 30 casos.

ANOMALÍAS

Generales. Estatura ligeramente corta; sordera de conducción debida, aparentemente, a un defecto del yunque.

Cara y boca. Puente nasal bajo con desplazamiento hacia fuera de los cantos internos; punta nasal ancha, en ocasiones, ligeramente bífida; labio leporino parcial en la línea media; hipertrofia de los frenillos normales; hendidura lingual en la línea media, nódulos en la lengua; borde alveolar ensanchado; hipoplasia del arco cigomático, maxilar superior y cuerpo del maxilar inferior.

Extremidades. Reduplicación parcial del dedo gordo del pie y del primer metatarsiano, cuneiformes y cuboides; manos relativamente cortas con clinodactilia del quinto dedo; polidactilia postaxial bilateral de las manos; polisindactilia preaxial bilateral de los pies (en ocasiones sólo unilateral); ensanchamiento e irregularidad metafisarias.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Huesos craneales wormianos, ausencia de los incisivos centra-

les, paladar hendido, múltiples frenillos, tórax excavado, escoliosis.

HISTORIA NATURAL. Estos pacientes tienen aparentemente una inteligencia normal, y está indicada la cirugía plástica para tratar las hendiduras, los frenillos y la reduplicación parcial del dedo gordo del pie.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva.

Bibliografía

- Mohr OL: A hereditary sublethal syndrome in man. *Skr Norske Vidensk Akad I Mat Naturv Klasse* 14:3, 1941.
- Rimoin DL, Edgerton MT: Genetic and clinical heterogeneity in the oral-facial-digital syndromes. *J Pediatr* 71:94, 1967.
- Pfeiffer RA, Majewski F, Mannkopf H: Das syndrome von Mohr und Classen. *Klin Paediatr* 184:224, 1972.
- Levy EP, Fletcher BD, Fraser FC: Mohr syndrome with subclinical expression of the bifid great toe. *Am J Dis Child* 128:531, 1974.
- Baraitser M: The orofacial digital (OFD) syndromes. *J Med Genet* 23:116, 1986.
- Hosalkar HS et al: Mohr syndrome: A rare case and distinction from orofacial digital syndrome I. *J Postgrad Med* 45:123, 1999.
- Sakai N et al: Oral-facial-digital syndrome type II (Mohr syndrome): Clinical and genetic manifestations. *J Craniofac Surg* 13:321, 2002.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome de Mohr. A-C, Obsérvense el labio leporino en la línea media, desplazamiento hacia fuera de los cantos internos, punta nasal ancha y nódulos linguales. D-F, Obsérvense la polidactilia postaxial de las manos y los pies, y la polidactilia preaxial de los pies.

SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2

(SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL,
SÍNDROME DE DIGEORGE, SÍNDROME DE SHPRINTZEN)

En 1965, DiGeorge describió un paciente con hipoparatiroidismo y deficiencia de la inmunidad celular, secundaria a hipoplasia tímica. El patrón de malformación se expandió rápidamente para incluir otros defectos de los tercero y cuarto arcos branquiales, así como características faciales dismórficas. En 1978, Shprintzen et al describieron un grupo de niños con paladar hendido o incompetencia velofaríngea, defectos cardíacos y una nariz prominente (síndrome velocardiofacial). Se determinó posteriormente que los individuos con el síndrome velocardiofacial y la mayoría de los individuos con la afección descrita por DiGeorge tenían una delección del cromosoma 22q11.2. Actualmente, se sabe que los dos trastornos representan manifestaciones diferentes del mismo defecto genético.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Desarrollo normal o ligeros problemas de aprendizaje (62%); problemas en el aprendizaje de moderados a importantes (18%); El CI varía generalmente entre 70 y 90, y algunos lo tienen ligeramente más elevado; trastornos psiquiátricos en, aproximadamente, el 10% de los casos.

Crecimiento. Inicio posnatal de una estatura corta (36%).

Orejas y audición. Hipoacusia de conducción, secundaria al paladar hendido; anomalías auriculares menores.

Craneofaciales. Hendidura del paladar secundario, ya manifiesto o submucoso; incompetencia velofaríngea; amígdalas pequeñas o ausentes; nariz prominente con raíz nasal cuadrada y base alar estrecha; fisuras palpebrales estrechas; abundante pelo en el cuero cabelludo; área cigomática deficiente; exceso maxilar vertical con una cara larga; maxilar inferior retraído con deficiencia mentoniana; microcefalia (entre el 40 y el 50%).

Extremidades. Esbeltas e hipotónicas, con manos y dedos hiperextensibles (63%).

Cardíacas. Defectos presentes en el 85% de los casos; el más común es un defecto del tabique ventricular (62%); arco aórtico derecho (52%); tetralogía de Fallot (21%); arteria subclavia izquierda aberrante.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Secuencia de la malformación de Robin; labio leporino; facies asimétrica al llorar; parálisis del nervio facial; hoyuelo nasal; aumento de volumen, desplazamiento hacia dentro u otras anomalías de las arterias carótidas internas (25%); hernias umbilicales o inguinales; defectos estructurales del cerebro, como atrofia cerebral, hipoplasia cerebelosa, defecto vascular cerebral, quiste del septo pelúcido, hidrocefalia, cuerpo calloso hipoplásico y ventrículos con aumento de volumen; mielomeningocele; riñones ausentes, displásicos o multiquísticos; uropatía obstructiva; reflujo vesicoureteral; criptorquidia; hipospadias; anomalías anales; membrana laríngea; tortuosidad de los vasos retinianos (30%); discos ópticos pequeños; coloboma ocular; cataratas; holoprosencefalia; defectos del cierre del tubo neural; hipotiroidismo; enfermedad de Graves; función anormal de las células T y ausencia de tejido tímico; polidactilia pre y postaxial; pies en equinovaro; escoliosis; vértebras anormales; artritis.

HISTORIA NATURAL. La muerte, a causa casi de modo exclusivo de defectos cardíacos, se ha producido en el 8% de los casos, más de la mitad en el primer mes de vida y la mayoría antes de los 6 meses. La hipotonía en la lactancia es frecuente (del 70 al 80% de los casos). La hipocalcemia neonatal transitoria se da en el 60% de los niños. Como consecuencia de la hipocalcemia se producen convulsiones (21%). A menudo, hay un retraso en el habla y el lenguaje está alterado. El habla es casi siempre hipernasal, ya que la musculatura faríngea es hipotónica. Las capacidades de socialización pueden superar a las capacidades intelectuales. La personalidad puede tender hacia una conducta perseverante, con un pensamiento concreto secundario al trastorno intelectual, o trastornos del aprendizaje. En, aproximadamente, el 10% de los individuos afectados se desarrollan trastornos psiquiátricos, principalmente, esquizofrenia crónica y delusiones paranoides, con una edad de inicio que varía entre los 10 y los 21 años. En varios pacientes se ha observado apnea del sueño obstructiva, después de la cirugía faríngea para mejorar el habla. Se pueden diagnosticar las anomalías de las arterias carótidas internas por la demostración de pulsaciones visibles en la musculatura de la pared posterior de la faringe, mediante el empleo de nasofaringoscopia de fibra óptica y resonancia magnética (RM) de la faringe. Clínicamente, no son frecuentes los problemas inmunológicos significativos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Los individuos afectados tienen una delección intersticial del cromosoma 22q11.2, que se detecta con el empleo de la hibridación fluorescente in situ (FISH). Debido a la acusada variabilidad de la expresión, se debe investigar a ambos progenitores del niño afectado para determinar si pueden ser portadores de la delección.

Bibliografía

Shprintzen RJ et al.: A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: Velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 15:56, 1978.

Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB: Cardiac malformations in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Cardiol* 46:643, 1980.

Shprintzen RJ et al: The velo-cardio-facial syndrome: A clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 67:167, 1981.

Fitch N: Velo-cardio-facial syndrome and eye abnormality. *Am J Med Genet* 15:699, 1983.

Williams MA, Shprintzen RJ, Goldberg RB: Male-to-male transmission of the velo-cardio-facial syndrome: A case report and review of 60 cases. *J Craniofac Genet Dev Biol* 5:175, 1985.

Driscoll DA et al: Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 44:261, 1992.

Scrambler PJ et al: The velo-cardio-facial syndrome is associated with chromosome 22 deletions which encompass the DiGeorge syndrome locus. *Lancet* 339:1138, 1992.

Goldberg R et al: Velo-cardio-facial: A review of 120 patients. *Am J Med Genet* 45:313, 1993.

Ryan AK et al: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. *J Med Genet* 34:798, 1997.

Wooden M et al: Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med* 3:34, 2001.

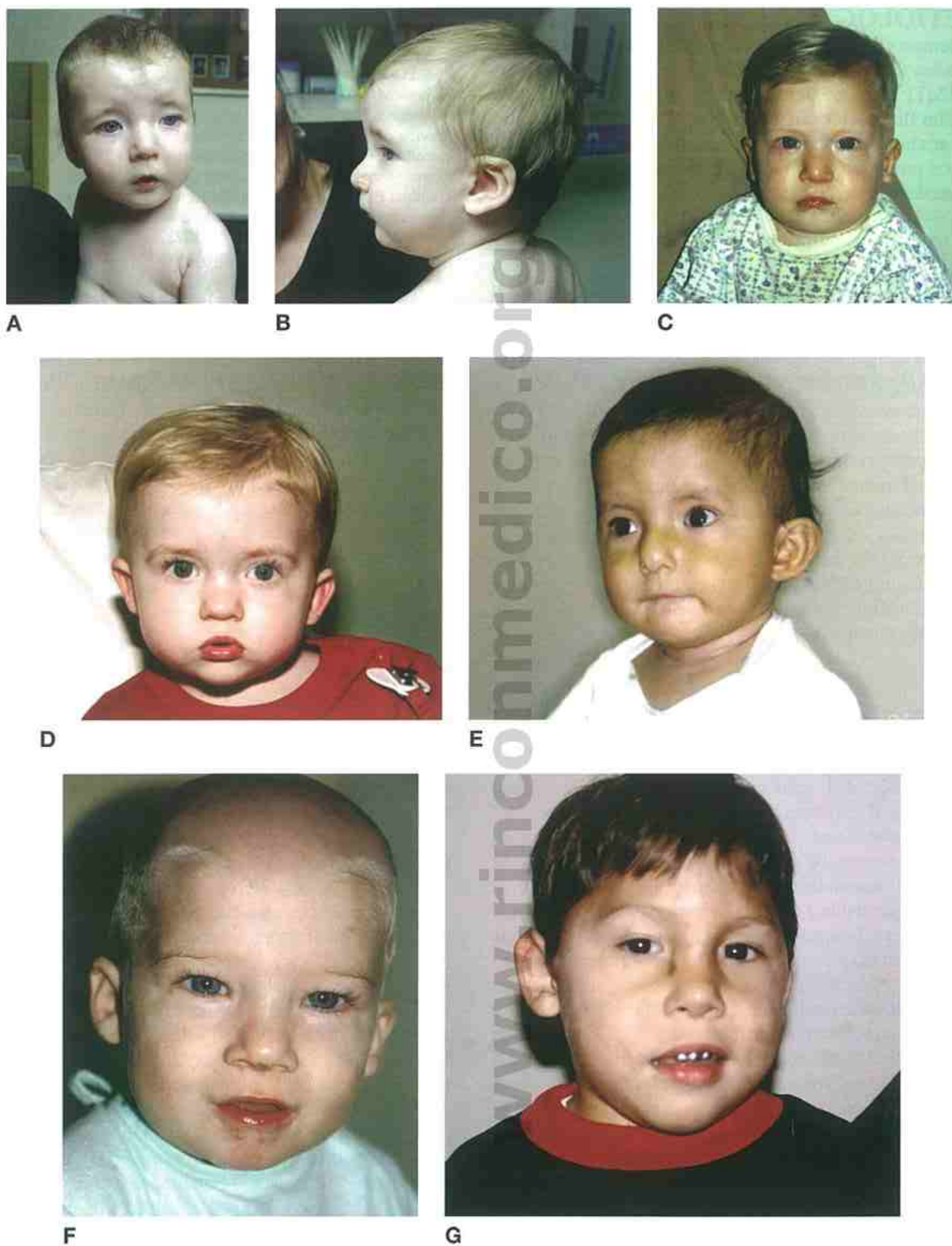


FIGURA 1. Síndrome de delección de 22q11.2. **A-G,** Fenotipo en niños de 8 meses a 3 años de edad. Obsérvense la nariz estrecha con una raíz nasal cuadrada y alas nasales estrechas; fisuras palpebrales cortas, y el surco nasolabial algo liso. (C, F y G, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego; D y E, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A

B

FIGURA 2. **A** y **B**, Niño de 12 años de edad. Rasgos faciales que subrayan la configuración nasal. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME OCULODENTODIGITAL

(DISPLASIA OCULODENTODIGITAL)

Microftalmía, hipoplasia del esmalte, camptodactilia de los quintos dedos

Descrito originalmente en 1920 por Lohmann, este patrón fue caracterizado más extensamente por Gorlin, Meskin y St. Geme, en 1963.

ANOMALÍAS

Ojos. Microftalmía, microcórnea, iris poroso fino; fisuras palpebrales cortas y epicantos.

Nariz. Delgada, alas nasales hipoplásicas con pequeñas fosas nasales.

Dientes. Hipoplasia del esmalte.

Manos y pies. Sindactilia de los dedos cuarto y quinto, terceros y cuartos dedos de los pies; camptodactilia de los quintos dedos; hipoplasia de las falanges medias o aplasia de uno o más dedos de las manos o de los pies.

Pelo. Fino, seco o escaso y de crecimiento lento.

Neurológicas. Disartria, vejiga neurógena, paraparesia espástica, ataxia, nistagmo, debilidad del músculo tibial anterior, parestesias y convulsiones.

Otras anomalías esqueléticas. Huesos tubulares anchos y maxilar inferior con borde alveolar ancho.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental, microcefalia, glaucoma, cataratas, hipoacusia, hipotelorismo orbitario óseo con distancia normal de los cantos internos, anodontia parcial, microdontia, pérdida prematura de los dientes, labio leporino y paladar hendido, trastorno auditivo de conducción, cúbito valgo, luxación de cadera, osteopetrosis, mala postura, hiperostosis del cráneo y de las vértebras, sustancia blanca del SNC anormal en la RM, calcificación de los ganglios basales.

HISTORIA NATURAL. La función intelectual suele ser normal. Es frecuente una progresiva disfunción neurológica, que se suele manifestar con vejiga espástica o trastornos de la marcha, con frecuencia en la segunda década de la vida. La demostración en la RM de anomalías bilaterales difusas en la sustancia blanca cerebral subcortical puede ser indicativa de una leucodistrofia lentamente progresiva. Las características faciales se vuelven más manifiestas después de los 3 a 4 años de vida. Dado que se ha descrito glaucoma de ángulo abierto como complicación tardía, se recomienda una evaluación oftalmológica periódica.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante con una expresión variable; muchos casos representan mutaciones frescas. Las mutaciones en el gen 43 de la conexina, o GJA1, localizado en el cromosoma 6q22-q23, son responsables de este trastorno.

Bibliografía

- Lohmann W: Beitrag zur Kenntnis des reinen Mikrophthalmus. Arch Augenh 86:136, 1920.
- Gorlin RJ, Meskin LH, St. Geme JW: Oculodentodigital dysplasia. J Pediatr 63:69, 1963.
- Eidelman E, Chosack A, Wagner ML: Orodigitofacial dysostosis and oculodentodigital dysplasia: Two distinct syndromes with some similarities. Oral Surg 23:311, 1967.
- Judisch GF et al: Oculodentodigital dysplasia. Arch Ophthalmol 97:878, 1979.
- Loddenkemper T et al: Neurological manifestations of the oculodentodigital dysplasia syndrome. J Neurol 249:584, 2002.
- Paznekas WA et al: Connexin 43 (GJA1) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. Am J Hum Genet 72:408, 2003.



A



B

FIGURA 1. A y B, Lactantes con síndrome oculodentodigital. Obsérvense las pequeñas alas de la nariz, una pequeña mandíbula inferior y sindactilia cutánea 4-5. (B, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C

FIGURA 2. A-C, Obsérvense la microcórnea; fisuras palpebrales cortas; alas nasales delgadas e hipoplásicas, e hipoplasia del esmalte. (A, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego; C, Cortesía de la Dra. Blanca Gener Querol, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.)



A



B

FIGURA 3. **A** y **B**, Sindactilia de los dedos 4 y 5, que ha sido corregida quirúrgicamente en **A**. (Cortesía de la Dra. Blanca Gener Querol, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.)

SÍNDROME DE MICROFTALMÍA DE LENZ

Microftalmía, retraso en el crecimiento, anomalías en las orejas

Inicialmente descrito por Lenz en 1955, se han documentado más de 20 casos de este trastorno.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Retraso en el desarrollo motor, hipotonía, retraso mental de moderado a intenso.

Crecimiento. Retraso en el crecimiento de inicio posnatal, con respecto a la altura y el peso.

Craneofaciales. Microcefalia. Orejas prominentes y protuberantes, sin cartílago; paladar con arco alto; dientes ampliamente espaciados con ausencia de incisivos superiores.

Oculares. Microftalmía colobomatosa o no colobomatosa, por lo general bilateral y simétrica, que va de anoftalmía ligera a completa; ptosis.

Manos y pies. Clinodactilia del quinto dedo, sindactilia, almohadillas fetales en las puntas de los dedos.

Otras. Tórax cilíndrico, hombros inclinados, cifoescoliosis, adelgazamiento del tercio externo de la clavícula, lordosis, hipospadias.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Desprendimiento de retina; dientes en forma de clavija o apiña-

dos; paladar hendido; papiloma cutáneo preauricular; hipoacusia; cuello palmeado; camptodactilia; pulgares hipoplásicos, duplicados o anchos; pseudoacropaquia; prolapso de la válvula mitral; válvula aórtica bicúspide; ligera coartación de la aorta; aplasia/hipoplasia renal; sistema renal duplicado; ano imperforado; fosa sacra; disgenesia del cuerpo calloso y dilatación de los ventrículos laterales.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia recesiva ligado al cromosoma X. Los estudios de enlace han indicado que el gen se localiza en la región del cromosoma Xq27-Xq28. Las mujeres portadoras obligadas pueden manifestar abortos espontáneos recurrentes, estatura corta, y sindactilia 2-3 de los pies.

Bibliografía

- Lenz W: Recessivgeschlechtsgebundene Microphthalmie mit multiplen missbildungen. *Z Kinderheilkd* 77:384-390, 1955.
- Hermann J, Opitz JM: The Lenz microphthalmia syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* V:138-143, 1969.
- Traboulsi EI et al: The Lenz microphthalmia syndrome. *Am J Ophthalmol* 105:40-45, 1988.
- Forrester S et al: Manifestations in four males with an obligate carrier of the Lenz microphthalmia syndrome. *Am J Med Genet* 98:92-100, 2001.



A



B



C



D



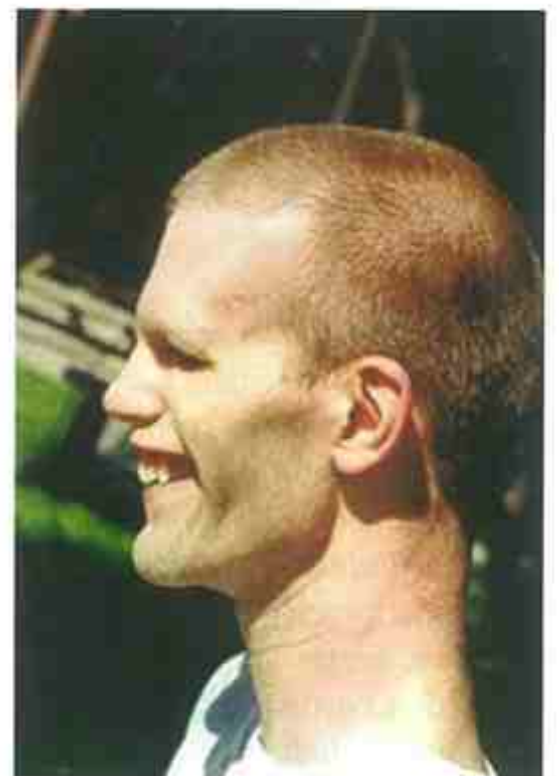
E



F



G



H

FIGURA 1. Síndrome de microftalmía de Lenz. Tres hermanos, de 18 meses, 9 años y 15 años de edad (A-F), y su tío materno afectado, de 27 años de edad (G y H). Obsérvense las orejas prominentes, microftalmía, tórax estrecho y hombros inclinados. (A-H, De Forrester S et al: Am J Med Genet 2001; 98: 92; con permiso.)

SÍNDROME OTOPALATODIGITAL, TIPO I

(SÍNDROME DE TAYBI)

Sordera, paladar hendido, dedos anchos en su parte distal con uñas cortas

Inicialmente descrito por Taybi en 1962, con posterioridad se han reconocido muchos casos.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Ligero retraso mental; CI de 75 a 90.

Crecimiento. Estatura corta, por debajo del percentil 10 para la edad.

Audición. Hipoacusia de conducción, neurosensorial o mixta; la intensidad varía y es casi siempre bilateral; anomalías de los huesecillos.

Craneales. Prominencia frontal y occipital con engrosamiento del hueso frontal y base craneal gruesa, con una angulación naso-basal acusada; ausencia de los senos frontales y esfenoidales.

Faciales. Hipoplasia de los huesos nasales e hipertelorismo ocular con nariz y boca pequeñas, pero con plenitud lateral de los bordes supraorbitarios, puente nasal ancho, hipoplasia mediofacial y fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo.

Boca. Anodontia parcial, dientes enclavados o ambas anomalías; hendidura del paladar blando, amígdalas pequeñas.

Medioesqueléticas. Tronco pequeño, tórax excavado, fracaso en la fusión del arco neural, crestas ilíacas pequeñas.

Extremidades. Limitación de la extensión del codo; incurvación interna de las tibias; falanges distales cortas y anchas de los pulgares y de los dedos gordos de los pies, y en menor medida de otros dedos, con uñas cortas; clinodactilia del quinto dedo de la mano; relativamente cortos los metacarpianos tercero, cuarto y quinto; fusión de los huesos ganchoso y grande del carpo; centro de osificación accesorio en la base del segundo metatarsiano; dedos de los pies ampliamente espaciados.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso en el cierre de la fontanela anterior, luxación de cade-

ra, limitación de la flexión de la rodilla, sindactilia de los dedos de los pies, distrofia de la uña del dedo gordo del pie, escoliosis, hipoplasia del seno transversal con aumento de volumen de los senos occipitales.

HISTORIA NATURAL. Hay retraso en el desarrollo del habla a causa de la hipoacusia, retraso mental o ambos fenómenos. El componente neurosensorial de la hipoacusia es progresivo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de transmisión ligado al cromosoma X con una expresión intermedia en las mujeres y una expresión completa en los varones. Son responsables las mutaciones en FLNA, gen que codifica la filamina A, proteína que regula la reorganización del citoesqueleto. Se ha mapeado el gen FLNA en Xq28. Los rasgos en el sexo femenino incluyen plenitud de los bordes supraorbitarios externos, uñas cortas, clinodactilia de los dedos de los pies y anomalías radiológicas en las extremidades y en el cráneo.

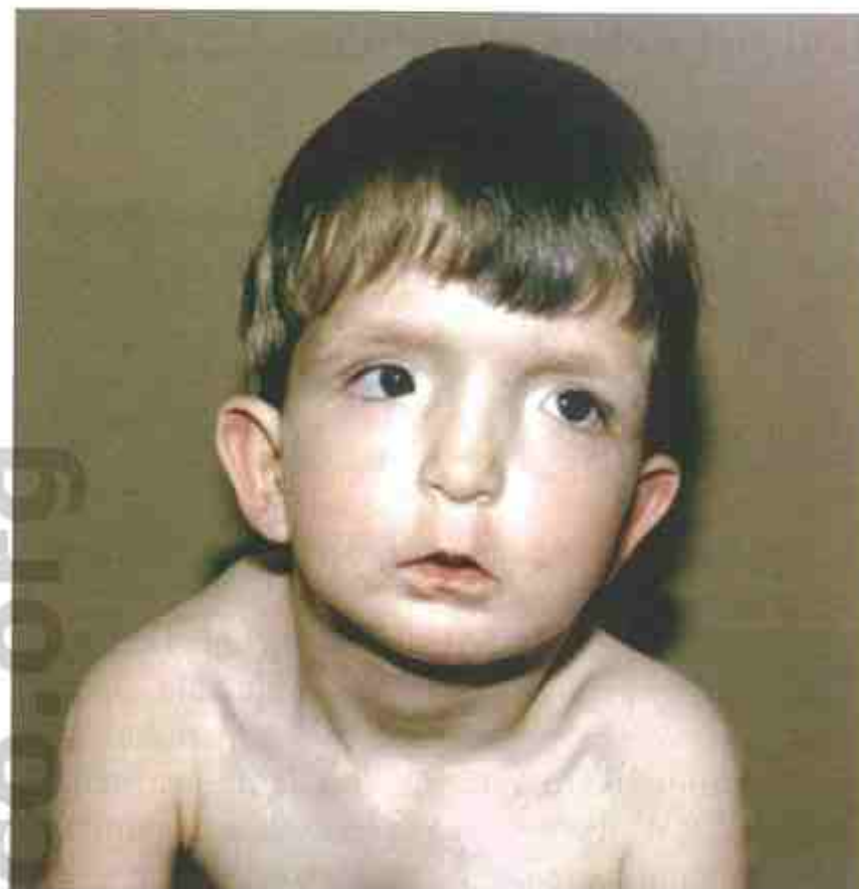
COMENTARIO. El síndrome otopalatodigital, tipos I y II, displasia frontometafisaria, y el síndrome de Melnick-Needles son afecciones alélicas, todas ellas causadas por mutaciones en FLNA.

Bibliografía

- Taybi H: Generalized skeletal dysplasia with multiple anomalies. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 88:450, 1962.
- Dudding BA, Gorlin RJ, Langer LO: The oto-palato-digital syndrome: A new symptom-complex consisting of deafness, dwarfism, cleft palate, characteristic facies, and a generalized bone dysplasia. Am J Dis Child 113:214, 1967.
- Gorlin RJ, Poznanski AK, Hendon I: The oto-palato-digital (OPD) syndrome in females. Oral Surg 35:218, 1973.
- Biuncalana V et al: Oto-palato-digital syndrome type I: Further evidence for assignment of the locus to Xq28. Hum Genet 88:228, 1991.
- Zaytoun GM et al: The oto-palato-digital syndrome: Variable clinical expressions. Otolaryngol Head Neck Surg 126:129, 2002.
- Robertson SP et al: Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. Nat Genet 33:487, 2003.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome otopalatodigital, tipo I. **A-E**, Obsérvense la prominencia frontal del cráneo; tronco pequeño y tórax excavado; limitación de la extensión del codo; longitud y forma irregulares de las falanges distales, especialmente del pulgar y del dedo gordo del pie. (**A-D**, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego; **E**, Radiografía de Dudding BA, Gorlin RJ, Langer LO: Am J Dis Child 1967; 113: 214; con permiso. Copyright 1967, American Medical Association.)

SÍNDROME OTOPALATODIGITAL, TIPO II

Fitch et al y, posteriormente, Kozlowski et al describieron este patrón de malformación en dos medio hermanos. Se han descrito, aproximadamente, 20 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento posnatal en los supervivientes.

Craneofaciales. Cierre tardío de una fontanela anterior grande; suturas anchas; frente prominente; orejas malformadas de implantación baja; hipertelorismo ocular; oblicuidad antimongoloide de las fisuras palpebrales; puente nasal plano; boca pequeña; micrognatia; paladar hendido; las radiografías muestran fontanelas densas; reborde supraorbitario y base craneal con inframineralización de la bóveda craneal; mandíbula pequeña con ángulo obtuso.

Extremidades. Dedos flexionados superpuestos; pulgares y dedos gordos de los pies cortos y anchos; polidactilia; sindactilia variable de las manos y de los pies; clinodactilia del segundo dedo de la mano; incurvación de radio, cúbito, fémur y tibia; peroné pequeño o ausente; metacarpianos hipoplásicos irregulares; quinto metatarsiano no osificado; falanges de los dedos de las manos y de los pies cortas, ausentes o mal osificadas; subluxación de codos, muñecas y rodillas; luxación congénita de cadera; pies en mecedora.

Otras. Hipoacusia de conducción, tórax excavado, tórax estrecho con clavículas y costillas delgadas y ondulantes, cuerpos vertebrales aplanados, ilion hipoplásico, conducto lumbosacro ensanchado, retraso mental, microcefalia, anomalías cerebrales de la fosa posterior.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Anomalías dentales, hueso grande del carpo transversal, clinodactilia del segundo dedo de la mano, retraso en la edad de los huesos del carpo y edad ósea avanzada de las falanges, dedos gordos de los pies ausentes, onfalocelo, criptorquidia, hipospadias, ausencia de glándulas suprarrenales.

HISTORIA NATURAL. La mayor parte de los individuos afectados fueron mortinatos o fallecieron antes de los 5 meses de edad, debido a dificultades respiratorias en la mayoría de los casos. Se desconoce la incidencia de retraso mental en los supervivientes. Aunque se ha documentado un retraso significativo en el desarrollo, un niño de 18 meses de edad y otro de 6 años de edad experimentaron un desarrollo normal. El aspecto facial, así como las curvaturas óseas, tienden a normalizarse con la edad. Parecen defectuosos la osificación membranosa y el remodelado óseo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se halla ligado al cromosoma X, con manifestaciones ligeras tales como cara ancha, oblicuidad antimongoloide de las fisuras palpebrales y paladar hendido o úvula bífida en las mujeres heterocigóticas. Son responsables las mutaciones en FLNA, que se ha mapeado en Xq28.

COMENTARIO. El síndrome otopalatodigital, tipos I y II, la displasia frontometafisaria y el síndrome de Melnick-Needles son afecciones alélicas, todas ellas causadas por mutaciones en FLNA.

Bibliografía

- Fitch N, Jequier S, Papageorgiou A: A familial syndrome of cranial, facial, oral and limb anomalies. *Clin Genet* 10:226, 1976.
- Kozlowski K et al: Oto-palato-digital syndrome with severe x-ray changes in two half brothers. *Pediatr Radiol* 6:97, 1977.
- Fitch N, Jequier S, Gorlin R: The oto-palato-digital syndrome, proposed type II. *Am J Med Genet* 15:655, 1983.
- Brewster TG et al: Oto-palato-digital syndrome, type II—an X-linked skeletal dysplasia. *Am J Med Genet* 20:249, 1985.
- Blanchet P et al: Multiple congenital anomalies associated with an oto-palatal-digital syndrome type II. *Genet Couns* 4:289, 1993.
- Holder SE, Winter RM: Otopalatodigital syndrome type II. *J Med Genet* 30:310, 1993.
- Preis S et al: Oto-palato-digital syndrome type II in two unrelated boys. *Clin Genet* 45:154, 1994.
- Savarirayan R et al: Oto-palato-digital syndrome, type II: Report of three cases with further delineation of the chondro-osseous morphology. *Am J Med Genet* 95:193, 2000.
- Robertson SP et al: Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause of diverse malformations in humans. *Nat Genet* 33:487, 2003.



FIGURA 1. A y B, Neonato con síndrome otopalatodigital, tipo II. Obsérvense la frente prominente, hipertelorismo ocular, puente nasal plano, boca pequeña, micrognatia y los dedos superpuestos flexionados. C, Radiografías de la mano al año de edad y a los 5 años, que ponen de manifiesto unos metacarpiarios hipoplásicos irregulares, epífisis anormales de las falanges proximales 4 y 5, y polidactilia postaxial. (A-C, De Fitch et al: Am J Med Genet 1983; 15: 655; con permiso.)

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY

Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, nariz bulbosa, dedos afilados

Coffin et al, en 1966, y Lowry et al, en 1971, describieron, independientemente, un síndrome de retraso mental asociado con una cara tosca, estatura corta, y manos gruesas y blandas con dedos afilados. Temtamy reconoció la similitud entre los dos y denominó a dicho trastorno síndrome de Coffin-Lowry. La facies puede tener un aspecto similar a la del síndrome de Williams.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento de leve a moderada, aparentemente de inicio posnatal; edad ósea retrasada.

Funcionalidad. Retraso mental, por lo general severo; debilidad relativa; hipotonía.

Faciales. Aspecto tosco, con fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo e hipoplasia maxilar, ligero hipertelorismo, frente prominente y nariz corta y ancha con alas nasales y tabique nasal gruesos, fosas nasales antevertidas; boca abierta y grande con labio inferior grueso y evertido; orejas prominentes.

Dentales. Hipodontia, maloclusión, dientes ampliamente separados y grandes incisivos mediales.

Tórax. Esternón bífido corto con tórax en quilla y excavado.

Columna vertebral. Defectos vertebrales en los bordes anterosuperiores, escoliosis toracolumbar y cifosis.

Extremidades. Manos anchas y blandas con dedos pequeños, afilados y flácidos, con una amplia base y estrechos distalmente; aspecto de palillos de tambor con penachos en las falanges distales en la radiografía; uñas pequeñas en los dedos de las manos; pliegue hipotenar transversal accesorio; plenitud de los antebrazos debido a un aumento de la grasa subcutánea; pies planos; ligamentos laxos.

espacios intervertebrales, placas terminales irregulares, y formación de cuñas en la parte anterior; pliegue simiesco; hernia inguinal; prolapso rectal; prolapso uterino; insuficiencia de la válvula mitral; hipoacusia neurosensorial; cataratas; cambios retinianos; pérdida prematura de los dientes primarios.

HISTORIA NATURAL. En los varones, el retraso mental suele ser importante, dejando al paciente sin habla. La plenitud de la frente y de los labios se vuelve más exagerada con el paso del tiempo. La displasia vertebral y la cifoescoliosis no se desarrollan, generalmente, hasta después de los 6 años de edad. Es común una erupción tardía y una pérdida prematura de los dientes. En ocasiones, se produce una conducta psicótica de inicio hacia los 20 años en las mujeres afectadas, mientras que los varones suelen ser alegres, de trato fácil y amistosos. Los episodios de caídas desencadenados por estímulos táctiles o auditivos inesperados o por excitación, en los que el paciente experimenta episodios de caídas hacia atrás, se inician entre la etapa media de la infancia y la adolescencia. La esperanza de vida puede verse reducida en los varones afectados, hecho relacionado, principalmente, con trastornos cardíacos, respiratorios, neurológicos y cifoescolióticos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X, con una sorprendente similitud entre los varones hemigigotos muy afectados. Los hallazgos clínicos en las mujeres afectadas incluyen un retraso mental moderado, cambios faciales ligeros, dedos afilados, obesidad y baja estatura, aunque algunas son completamente normales. Son responsables las mutaciones en el gen RSK2, que ha sido mapeado en Xp22.2.

Bibliografía

- Coffin GS, Siris E, Wegienka LC: Mental retardation with osteochondilaginous anomalies. *Am J Dis Child* 112:205, 1966.
- Lowry B, Miller JR, Fraser FC: A new dominant gene mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 121:496, 1971.
- Temtamy SA et al: The Coffin-Lowry syndrome: A simply inherited trait comprising mental retardation, facio-digital anomalies and skeletal anomalies. *Birth Defects* 11(6):133, 1975.
- Hunter AGW, Partington MW, Evans JA: The Coffin-Lowry syndrome: Experience from four centres. *Clin Genet* 21:321, 1982.
- Vles JSH et al: Early signs in Coffin-Lowry syndrome. *Clin Genet* 26:448, 1984.
- Gilgenkrantz S et al: Coffin-Lowry syndrome: A multicenter study. *Clin Genet* 34:230, 1988.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia; calota craneal gruesa; ventrículos laterales dilatados; convulsiones; miocardiopatía; prolapso de la válvula mitral; radiográficamente se observa hipoplasia de los senos y mastoides, retraso en el cierre de la fontanela anterior, estrechamiento del agujero occipital y en las vértebras toracolumbares hay estrechamiento de los

Hartsfield JK et al: Pleiotrophy in Coffin-Lowry syndrome: Sensorineural hearing deficit and premature tooth loss as early manifestations. *Am J Med Genet* 45:552, 1993.
 Hanauer A, Young ID: Coffin-Lowry syndrome: Clinical and molecular features. *J Med Genet* 39:705, 2002.

Hunter AGW: Coffin-Lowry syndrome: A 20-year follow-up and review of long-term outcomes. *Am J Med Genet* 111:345, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Coffin-Lowry. **A-D,** Obsérvense las fisuras palpebrales con oblicuidad hacia abajo; hipoplasia maxilar; frente prominente; boca grande y abierta con labio inferior evertido; orejas prominentes; maloclusión dental; dedos afilados, y aspecto en palillo de tambor con penachos en las falanges terminales en la radiografía. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE α -TALASEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X/RETRASO MENTAL

Retraso mental importante, cara característica, anomalías genitales

Descrito por vez primera en 1990 por Wilkie et al, este trastorno fue caracterizado con mayor detalle por Gibbons et al en 1991. Se han identificado más de 40 individuos afectados.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Retraso mental importante, hipotonía inicial, seguida, frecuentemente, de espasticidad, convulsiones, morderse o golpearse y sensibilidad extrema.

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento posnatal, que en ocasiones no se manifiesta hasta la adolescencia; retraso en la edad ósea.

Craneofaciales. Microcefalia; telecanto; epicanto; puente nasal bajo; nariz pequeña y triangular con fosas nasales antevertidas; hipoplasia mediofacial; boca grande con forma de carpa, que, con frecuencia, se mantiene abierta; labios gruesos; lengua grande y protruida; incisivos ampliamente separados; orejas pequeñas, simples, deformadas, de implantación baja o rotadas hacia atrás.

Extremidades. Dedos afilados; clinodactilia del quinto dedo; superposición de los dedos de las manos y de los pies; deformidades del pie que incluyen equinovaro, pie plano y calcaneoalago.

Genitales. Criptorquidia, disgenesia testicular, escroto en chal y/o hipoplásico, pene pequeño, hipospadias.

Hematológicas. Anemia microcítica hipocrómica leve; forma leve de enfermedad con hemoglobina H (tipo de talasemia-alfa); la hemoglobina H que puede detectarse electroforéticamente en este trastorno varía entre el 0 y el 6,7%; en casi todos los casos, al utilizar azul de cresilo brillante al 1% (BCB), la hemoglobina H forma inclusiones, que pueden detectarse en el 0,01 al 40% de los hematíes.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Atrofia cerebral, paladar hendido, cifoescoliosis, hemivértebras, costilla ausente, cuerpos vertebrales ovoides, esternón corto, falanges terminales pequeñas o con aspecto de palillo de tambor, ausencia de senos frontales, deformidad en flexión del dedo índice, hernia

umbilical, defectos cardíacos, agenesia renal, hidronefrosis, pseudohermafroditismo en el varón.

HISTORIA NATURAL. Retraso mental importante con ausencia de habla expresiva, comprensión limitada, y el desarrollo de un control limitado de la vejiga y del intestino es lo más habitual. Algunos pacientes no andan independientemente hasta finales de la adolescencia y algunos no lo hacen en absoluto. Con frecuencia se producen episodios de apnea y cianosis, así como extremidades frías/cianóticas. Regurgitación del alimento con frecuencia inducida al llevarse los dedos a la garganta. También se produce una salivación excesiva, reflujo gastroesofágico y estreñimiento. Son comunes las infecciones urinarias recurrentes y pulmonares, así como la aparición de blefaritis/conjuntivitis.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Son responsables de este trastorno las mutaciones en el gen de la talasemia-alfa/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), que se ha identificado y mapeado en Xq13.3. Se han descrito más de 70 mutaciones del gen. Aún no está completamente comprendida la función de la proteína de la talasemia-alfa/retraso mental ligada a X. La prueba diagnóstica más sensible es la demostración de inclusiones de hemoglobina H en los hematíes, después de incubación con BCB. La incapacidad para demostrar hemoglobina H por electroforesis no debe excluir el diagnóstico. Las mujeres portadoras tienen frecuentemente unas pocas células que contienen hemoglobina H en la sangre periférica después de la incubación con BCB al 1%. En la electroforesis es visible, en ocasiones, una banda débil de hemoglobina H.

Bibliografía

- Wilkie AOM et al: Clinical features and molecular analysis of the α thalassemia/mental retardation syndromes. II. Cases due to deletions involving chromosome band 16p13.3. *Am J Hum Genet* 46:1112, 1990.
- Wilkie AOM et al: Clinical features and molecular analysis of the α thalassemia/mental retardation syndromes. II. Cases without detectable abnormality of the α globin complex. *Am J Hum Genet* 46:1127, 1990.
- Gibbons RJ et al: A newly defined X linked mental retardation syndrome with α thalassemia. *J Med Genet* 28:729, 1991.
- Gibbons RJ et al: X linked α thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: Localization to Xq12-q21.31 by X inactivation and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 51:1136, 1992.

Logie LJ et al: Alpha thalassemia mental retardation (ATR-X): A typical family. Arch Dis Child 70:439, 1994.
Gibbons RJ et al: Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassemia (ATR-X syndrome). Cell 80:837, 1995.

Gibbons RJ et al: Clinical and hematological aspects of the X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). Am J Med Genet 55:288, 1995.
McPherson EW et al: X-linked alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: A new kindred with severe genital anomalies and mild hematological expression. Am J Med Genet 55:302, 1995.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X. **A y B,** Niño afectado de 12 años de edad. **C,** El mismo paciente a los 15 años de edad. Obsérvense el telecantho, los pliegues epicráticos, el puente nasal bajo y la boca grande con labios gruesos. **D,** Obsérvense el afinamiento de los dedos y la clinodactilia del quinto dedo.

SÍNDROME FG

Ano imperforado, hipotonía, frente prominente

Descrito inicialmente por Opitz y Kaveggia, al observar en tres hermanos y dos de sus primos primeros varones, en la actualidad hay más de 50 casos documentados de este trastorno recesivo ligado al cromosoma X.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Retraso mental (97%); retraso en el desarrollo motor o hipotonía (90%); trastornos electroencefalográficos con convulsiones (70%); estrabismo (52%); conducta hiperactiva con breve período de atención (70%); personalidad afable y extrovertida con berrinches ocasionales en respuesta a frustraciones (54%).

Crecimiento. Inicio posnatal de una estatura corta.

Craneofaciales. Comienzo posnatal de macrocefalia (74%); fontanela anterior grande (77%); frente prominente (95%); pelo frontal dirigido hacia arriba (91%); hipertelorismo ocular (83%); labio inferior prominente (44%); orejas pequeñas con estructura sencilla (66%); arrugas en la piel facial; pelo fino y escaso (66%); epicantos; fisuras palpebrales cortas oblicuas hacia abajo (85%); paladar estrecho; córnea de aspecto grande (75%).

Gastrointestinales. Anomalías anales, como ano imperforado y ano situado anteriormente (38%); estreñimiento (69%).

Esqueléticas. Pulgares y dedos gordos del pie anchos (81%); clinodactilia (53%); camptodactilia (55%); contracturas en múltiples articulaciones; sindactilia (54%); pliegue simiesco (60%); defectos vertebrales menores (64%); esternón anormal (69%).

Otras. Agenesia completa o parcial del cuerpo calloso, hoyuelo sacro, criptorquidia (36%), recuento bajo del total de crestas dérmicas, almohadillas fetales persistentes en las puntas de los dedos (50%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Craneosinostosis, paladar hendido, labio leporino, atresia coanal, hidrocefalia, conducto auditivo estenótico, cuello corto, defectos de la migración neuronal, malrotación del ciego, ausencia de mesenterio, estenosis pilórica, dilatación del tracto urinario, hipospadias, defecto cardíaco, ectrodactilia, sordera neurosensorial, voz de tono alto.

HISTORIA NATURAL. Puede producirse la muerte por complicaciones pulmonares en los 2 primeros años de vida. El estreñimiento, común en la lactancia, se suele resolver en la etapa media de la infancia. Aunque el retraso mental ha sido importante en los supervivientes, su personalidad generalmente afable ha llevado a un acomodo social adecuado en la mayoría de los casos. La hipotonía inicial con laxitud ligamentosa tiende a evolucionar a espasticidad, con contracturas articulares y marcha inestable en los adultos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Se han identificado al menos cuatro loci diferentes en el cromosoma X como causantes de este trastorno, lo que documenta de este modo la heterogeneidad genética.

Bibliografía

- Opitz JM, Kaveggia EG: Studies of malformation syndromes of man XXXIII: The FG syndrome. An X-linked recessive syndrome of multiple congenital anomalies and mental retardation. *Z Kinderhkd* 117:1, 1974.
- Romano C et al: A clinical follow-up of British patients with FG syndrome. *Clin Dysmorphol* 3:104, 1994.
- Graham JM et al: FG syndrome: Report of three new families with linkage to Xq12-q22.1. *Am J Med Genet* 80:145, 1998.
- Ozonoff S et al: Behavioral phenotype of FG syndrome: Cognition, personality, and behavior in eleven affected boys. *Am J Med Genet* 97:112, 2000.
- Piluso G et al: Genetic heterogeneity of FG syndrome: A fourth locus (FGS4) maps to Xp11.4-p11.3 in an Italian family. *Hum Genet* 112:124, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome FG. Tres hermanos varones afectados, de 27 (A y B), 17 (C) y 29 años de edad (D).

SÍNDROME DE STICKLER

(ARTROOFTALMOPATÍA HEREDITARIA)

Facies plana, miopía, displasia espondiloepifisaria

En 1965, Stickler et al describieron las observaciones iniciales de individuos afectados de cinco generaciones de una familia; los aspectos esqueléticos han sido documentados con mayor detalle por Spranger, y el espectro total de este trastorno ha sido expuesto por Herrmann et al.

ANOMALÍAS

Orofaciales. Facies plana con puente nasal deprimido, ojos prominentes, epicanthos, nariz corta y fosas nasales en anteversión; hipoplasia mediofacial o mandibular; hendiduras del paladar duro/blando y, en ocasiones, de la úvula. Sordera de la secuencia de Robin (tanto neurosensorial como de conducción); anomalías dentales.

Oculares. Miopía, generalmente presente antes de los 6 años de edad, no progresiva y de alto grado; desprendimiento de retina; cataratas; en la mayoría de los pacientes son manifiestas anomalías de la formación del vítreo y la arquitectura del gel, con un gel vítreo vestigial, que ocupa el espacio retrocristalino inmediato, rodeado por una membrana plegada nítida, y que recibe la denominación de fenotipo de tipo 1; en el fenotipo de tipo 2 hay unos fascículos de fibras escasos e irregularmente engrosados en la cavidad vítrea.

Musculoesqueléticas. Hipotonía, articulaciones hiperextensibles, pies en equinovaro; al nacer pueden haber articulaciones grandes prominentes; en la infancia puede producirse una grave artropatía; las artralgias simulan la artritis reumatoide juvenil; subluxación de cadera; los hallazgos radiográficos que comienzan en la infancia comprenden una displasia espondiloepifisaria de leve a moderada (es decir, vértebras planas con acunamiento anterior, infradesarrollo de las epífisis tibiales distales, y epífisis femorales irregulares planas); los huesos largos muestran unas diáfisis desproporcionadamente estrechas en relación con su anchura metafisaria; en la etapa adulta se produce una degeneración secundaria de las superficies articulares.

Otras. Prolapso de la válvula mitral.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Escoliosis, cifosis y aumento de la lordosis lumbar; aracno-

dactilia con hábito marfanoide; tórax excavado; hernia discal torácica; mielopatía torácica; pies planos; tibia valga; deficiencia mental; estatura corta; luxación del cristalino; glaucoma.

HISTORIA NATURAL. La artritis, si aparece, suele convertirse en un problema después de los 30 años de edad. Los síntomas se agravan con los años, lo que lleva, en algunos casos, a necesitar una artroplastia total de cadera. Las anomalías vertebrales, que se producen de modo casi general, evolucionan con la edad y se asocian con dolor lumbar. La miopía progresiva puede dar lugar a desprendimiento de retina y causar ceguera, la complicación más importante de este trastorno. Aunque la miopía se desarrolla en el 40% de los pacientes antes de los 10 años de edad, y en el 75% antes de los 20 años, en algunos individuos no aparece hasta después de los 50 años de edad. Puede producirse desprendimiento de retina en la infancia, pero lo normal es que se produzca después de los 20 años de edad. Es de esperar que el desprendimiento pueda corregirse quirúrgicamente si se reconoce precozmente. Los individuos afectados con prolapso de la válvula mitral deben evaluarse periódicamente y recibir profilaxis antibiótica antes de someterse a determinados procedimientos quirúrgicos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. Aunque se ha documentado una expresión muy variable, la variabilidad aparece principalmente entre familias. Dentro de cada familia, la similitud en el fenotipo clínico de paciente a paciente es la norma. La mayoría de los casos se asocian con el fenotipo vítreo de tipo I y muestran alteraciones del gen que codifica el colágeno de tipo II (COL2A1), localizado en el cromosoma 12q13. Algunos pacientes con el fenotipo vítreo de tipo 2 tienen mutaciones en el gen que codifica la cadena $\alpha 1$ del colágeno de tipo XI (COL11A1) en el cromosoma 1p21. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica la cadena $\alpha 2$ de colágeno de tipo XI (COL11A2) en el cromosoma 6q21.3 en individuos con síndrome de Stickler que no presentan anomalías oculares.

COMENTARIO. Se debe sospechar el síndrome de Stickler en cualquier neonato que presente la secuencia de Robin, sobre todo, en los que tienen una historia familiar de paladar hendido, y en los pacien-

tes con miopía de herencia dominante, desprendimiento de retina no traumático y/o displasia espondiloepifisaria ligera.

Bibliografía

Stickler GB et al: Hereditary progressive arthroophthalmopathy. Mayo Clin Proc 40:433, 1965.
 Stickler GB, Pugh DG: Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. II. Additional observations on vertebral abnormalities, a hearing defect, and a report of a similar case. Mayo Clin Proc 42:495, 1967.
 Spranger J: Arthro-ophthalmopathia hereditaria. Ann Radiol (Paris) 11:359, 1968.

Herrmann J et al: The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy). Birth Defects 11(2):76, 1975.
 Liberfarb RM, Hirose T, Holmes LB: The Wagner-Stickler syndrome: A study of 22 families. J Pediatr 99:394, 1981.
 Temple IK: Stickler's syndrome. J Med Genet 26:119, 1989.
 Lewkonia RA: The arthropathy of hereditary arthroophthalmopathy (Stickler syndrome). J Rheumatol 19:1271, 1992.
 Zlotogora J et al: Variability of Stickler syndrome. Am J Med Genet 42:337, 1992.
 Snead MP, Yates JRW: Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. J Med Genet 36:353, 1999.
 Rose PS et al: The hip in Stickler syndrome. J Pediatr Orthop 21:657, 2001.
 Rose PS et al: Thoracolumbar spinal abnormalities in Stickler syndrome. Spine 26:403, 2001.

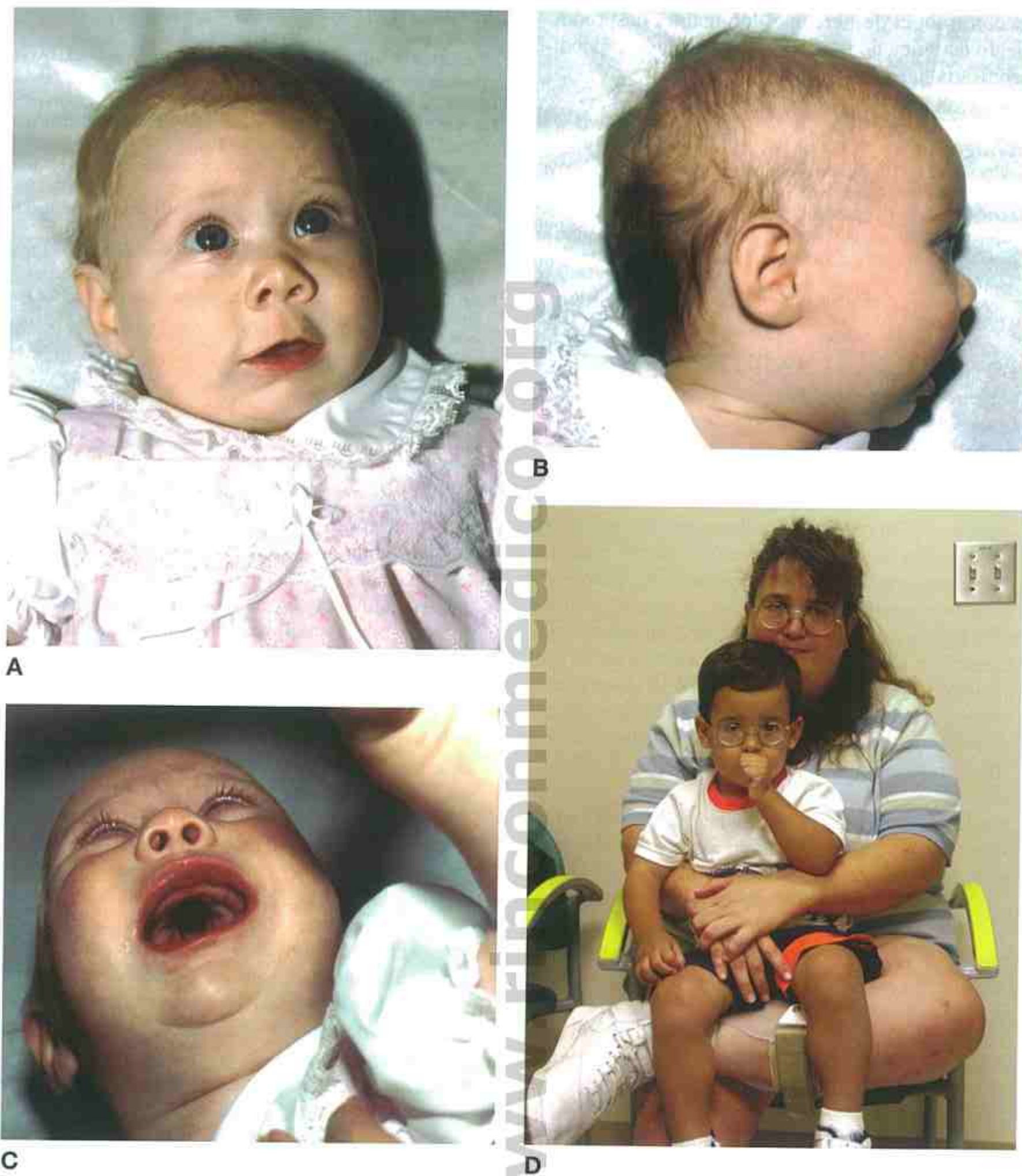


FIGURA 1. Síndrome de Stickler. A-C, Niña lactante que muestra una cara plana, puente nasal deprimido, pliegues epicánticos, nariz corta con fosas nasales en anteversión, hipoplasia maxilar, micrognatia y hendidura palatina en forma de U (secuencia de Robin). D, Madre y su hijo afectado.



FIGURA 2. Radiografías que muestran aracnodactilia, fusión de algunos centros carpianos y ligera displasia espondiloepifisaria.

SÍNDROME DE CATEL-MANZKE

*Micrognatia, paladar hendido,
hiperfalangia del dedo índice*

Descrito por vez primera por Catel en 1961 en un paciente que fue revaluado por Manzke en 1966, se han descrito más de 20 pacientes con esta afección.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia en el crecimiento posnatal (75%).

Faciales. Paladar hendido (78%), micrognatia (72%), orejas malformadas (33%).

Extremidades. Hiperfalangia del dedo índice en el 100% de los casos (hueso accesorio entre las falanges proximales de los dedos 2 y 3), clinodactilia del quinto dedo (39%), pliegue palmar único (40%).

Otras. Defectos cardíacos (39%), principalmente defectos septales, acompañados de cabalgamiento de la aorta, coartación de la aorta o dextrocardia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso en el desarrollo, convulsiones, deficiencia en el crecimiento prenatal, cuello corto, labio leporino, anomalías vertebrales/costales, tórax excavado/en quilla, pies en equinovaro, laxitud/luxación articular, campodactilia, criptorquidia, hernias umbilicales e inguinales, paresia facial.

HISTORIA NATURAL. La observación cuidadosa para reconocer la obstrucción de la vía respiratoria superior, secundaria a la secuencia de Robin, debe formar parte de la atención de rutina de los recién nacidos con este trastorno. La insuficiencia ponderal se relaciona con problemas respiratorios o cardíacos. La gran mayoría de los casos tienen una inteligencia normal. Con la edad, el hueso accesorio se fusiona con la epífisis falángica proximal.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es desconocida. La mayoría de los casos han sido esporádicos. Aunque casi todos ellos se han producido en varones, se han descrito por lo menos cuatro niñas afectadas.

Bibliografía

- Catel W: Differentialdiagnose von Krankheitsymptomen bei Kindern und Jugendlichen, vol. 1, ed. 3. Stuttgart: Thieme, 1961.
- Manzke VH: Symmetrische hyperphalangie des zweiten fingers durch ein akzessorisches metacarpale. Fortschr Roentgenstr 105:425, 1966.
- Skinner SA et al: Catel-Manzke syndrome. Proc Greenwood Genet Center 8:60, 1989.
- Wilson GN et al: Index finger hyperphalangy and multiple anomalies: Catel-Manzke syndrome? Am J Med Genet 46:176, 1993.
- Kant SG et al: The Catel-Manzke syndrome in a female infant. Genet Couns 9:187, 1998.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Catel-Manzke. **A-C**, Niño de 15 meses de edad. Obsérvense la micrognatia y las típicas anomalías de la mano con huesos accesorios en la base del dedo índice e hipoplasia del segundo metacarplano. (De Stevenson RE et al: J Med Genet 1980; 17: 238; con permiso.)

SÍNDROME DE LANGER-GIEDION

(SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO, TIPO II, TRP II)

Exostosis múltiples, nariz bulbosa con facies peculiar, piel laxa y abundante en la lactancia

En 1974, Hall et al describieron cinco casos de este trastorno e incluyeron otros dos nuevos casos esporádicos documentados. Langer et al han realizado una extensa revisión de la literatura, y han incluido datos de más de 30 pacientes. Aunque las caras de estos pacientes se asemejan a las caras del síndrome tricorrinofalángico de tipo I, otras características permiten la separación de los dos síndromes.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Comienzo posnatal de ligera deficiencia del crecimiento.

Funcionalidad. Retraso mental de ligero a intenso en el 70% de los casos; el resto de los pacientes se encuentran en el rango normal a torpe-normal; retraso en el inicio del habla; hipoacusia neurosensorial.

Craneales. Microcefalia.

Faciales. Orejas grandes que protruyen hacia fuera; cejas gruesas; ojos hundidos; nariz grande y bulbosa con alas nasales y septo engrosados, fosas nasales en tienda de campaña, dorsalmente, y puente nasal ancho; surco nasolabial simple, prominente y elongado; labio superior delgado; recesión del maxilar inferior.

Pelo. Cuero cabelludo con pelo escaso.

Piel. Abundancia o laxitud en la lactancia, que vuelve a aparecer con la edad, nevos maculopapulares alrededor del cuero cabelludo, cara, cuello, parte superior del tórax y extremidades superiores.

Manos. Epífisis de forma cónica, que se observan radiológicamente, aproximadamente, de los 3 a los 4 años de edad; ausencia de modelación normal en las regiones metafisarias; las extremidades falángicas proximales tienen una forma que no recuerda la forma en embudo normal; metáfisis en forma de ganchos sobre los bordes externos de las epífisis cónicas; exostosis; uñas quebradizas.

Huesos. Exostosis múltiples de los huesos tubulares largos, con inicio y distribución similares a los de la variedad autosómica dominante de las exostosis cartilaginosas múltiples; las exostosis pueden afectar a otras áreas, como las costillas, las escápulas y los huesos de la pelvis.

Otras. Cambios similares a los de la enfermedad de Perthes en la epífisis capital femoral, defectos de segmentación de las vértebras con escoliosis, estrechez de la parte posterior de las costillas; escápulas aladas; sindactilia; laxitud articular; hipotonía; esotropía; infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior; maloclusión; anomalías dentales.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Tendencia a las fracturas, huesos delgados hipomineralizados, clinobraquidactilia, pliegue simiesco, fémures combados, hemimelia tibial, hipotelorismo ocular, ptosis, ojos prominentes, epicantos, coloboma del iris, parálisis del motor ocular externo, papiloma del trago, defectos cardíacos, hernia inguinal y umbilical, reflujo ureteral, pezones ampliamente separados, retraso en el desarrollo sexual, falo pequeño, criptorquidia, telarquía y pubarquía prematuras, hidrometrocolpos, electroencefalografía anormal, convulsiones, hipoacusia de conducción, anemia hipocrómica.

HISTORIA NATURAL. Algunos neonatos presentan tal abundancia o laxitud de la piel al nacer que son diagnosticados, erróneamente, de síndrome de Ehlers-Danlos. Los niños experimentan infecciones respiratorias recurrentes hasta que tienen de 4 a 5 años de edad. La salud general suele ser buena después de dicha edad, con la excepción de una tendencia a las fracturas y los problemas de exostosis múltiples con sus efectos variables sobre el crecimiento óseo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno está causado por una delección en la región 8q24.11-q24.13. En la mayoría de los casos, la delección es visible con estudios citogenéticos. Se han descrito unos pocos casos de transmisión vertical. Sin embargo, la gran mayoría han sido esporádicos. El síndrome de Langer-Giedion es un síndrome de genes contiguos que afecta al gen del tricorrinofalángico (TRPS), localizado en 8q24, y al gen implicado en la exostosis múltiple (EXT1). Cuando quedan delecionadas regiones mayores de 8q, normalmente aparece retraso mental.

Bibliografía

Hall BD et al: Langer-Giedion syndrome. Birth Defects 10(12):147, 1974.

- Langer LO et al: The tricho-rhino-phalangeal syndrome with exostosis (or Langer-Giedion syndrome): Four additional patients without mental retardation and review of the literature. *Am J Med Genet* 19:81, 1984.
- Bühler EM et al: A final word on the tricho-rhino-phalangeal syndromes. *Clin Genet* 31:273, 1987.

- Nardmann J et al: The tricho-rhino-phalangeal syndromes: Frequency and parental origin of 8q deletions. *Hum Genet* 99:638, 1997.
- Stevens CA, Moore CA: Tibial hemimelia in Lange-Giedion syndrome—possible gene location for the tibial hemimelia at 8q. *Am J Med Genet* 85:409, 1999.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Langer-Giedion. **A-C**, Recién nacido. Obsérvense la piel holgada, la nariz bulbosa con escotaduras de las alas de la nariz, y el surco nasolabial simple, pero prominente. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.) **D y E**, Niño de 7 años de edad. Obsérvense la escasez del pelo, la nariz bulbosa, el surco nasolabial simple, pero prominente, las fosas nasales en forma de tienda de campaña, el labio superior delgado, las orejas prominentes, y la exostosis en la escápula y el húmero proximal. (**D y E**, Cortesía del Dr. Bryan Hall, Universidad de Kentucky, Lexington.)



FIGURA 2. Individuo de 11 años y medio de edad, que presenta exostosis, epífisis cónica y metáfisis en gancho en las extremidades proximales de varias de las falanges medias.

SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO, TIPO I (TRP I)

Nariz bulbosa, pelo escaso, epífisis cónica

En 1956, Klingmuller describió dos hermanos con este patrón de malformación. Giedion estableció, posteriormente, el síndrome y adoptó la designación de tricorrinofalángico.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Ligera deficiencia en el crecimiento (percentiles de 3 a 10).

Faciales. Nariz en forma de pera, surco nasolabial prominente y largo, paladar estrecho, con o sin micrognatia, orejas grandes prominentes; dientes pequeños, con caries y maloclusión dental; surco horizontal en el mentón.

Pelo. Pelo escaso y fino, con hipopigmentación relativa.

Uñas. Delgadas.

Esqueléticas. Metacarpianos y metatarsianos cortos, especialmente el cuarto y el quinto; desarrollo de la articulación falángica media ensanchada con epífisis de forma cónica, especialmente de los segundos a cuartos dedos de las manos y de los pies; epífisis radiales distales hendidas; escápulas aladas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Coxa plana y coxa magna, aplanamiento de la epífisis de la cabeza femoral, sindactilia parcial, tórax en quilla, pies planos, estatura corta, deficiencia mental, craneosinostosis, voz profunda, hipotonía durante la lactancia.

HISTORIA NATURAL. Al nacer, el pelo suele ser escaso. Pueden producirse cambios óseos al inicio de la infancia y empeorar hasta que se completa el crecimiento en la adolescencia. En algunos casos se han observado frecuentes infecciones respiratorias superiores. En la etapa adulta joven o más tarde, a

menudo se desarrolla enfermedad degenerativa de la cadera.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante. En la mayoría de los pacientes con el síndrome tricorrinofalángico de tipo I se han observado mutaciones en TRPS1, gen que codifica un factor de transcripción de dedo de cinc. El gen se localiza en la banda del cromosoma 8q24.1.

COMENTARIO. Además de los tipos I y II del TRPS, se ha reconocido un trastorno que representa el extremo más grave del espectro del TRPS, que se manifiesta por características del TRPS de tipo I más cordedad severa de todas las falanges y metacarpianos, y una estatura corta. La inteligencia es normal y no hay exostosis. Este trastorno, referido como TRPS de tipo III, puede estar causado por mutaciones específicas en TRPS1.

Bibliografía

- Klingmuller G: Über eigentümliche Konstitutions-anomalien bei 2 Schwestern und ihre Beziehungen zu neueren entwicklungspathologischen Befunden. *Hautarzt* 7:105, 1956.
- Giedion A: Das tricho-rhino-phalangeale Syndrom. *Helv Paediatr Acta* 21:475, 1966.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Wolfson J: Trichorhino-phalangeal syndrome. *Am J Dis Child* 118:585, 1969.
- Fontaine G et al: Le syndrome trichorhinophalangien. *Arch Fr Pediatr* 27:635, 1970.
- Felman AH, Frias JL: The tricho-rhino-phalangeal syndrome: Study of 16 patients in one family. *AJR* 129:631, 1977.
- Goodman RM et al: New clinical observations in the trichorhinophalangeal syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1:15, 1981.
- Buhler EM et al: A final word on the tricho-rhino-phalangeal syndromes. *Clin Genet* 31:273, 1987.
- Momeni P et al: Mutations in a new gene, encoding a zinc-finger protein, cause tricho-rhino-phalangeal syndrome type I. *Nat Genet* 24:71, 2000.
- Ludecke H-J et al: Genotype and phenotype spectrum in the trichorhino-phalangeal syndromes types I and III. *Am J Hum Genet* 68:81, 2001.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome tricorinofalángico. Hijo de 6 años de edad (A) e hija de 9 años de edad (B) de un padre afectado que se volvió alopecico a los 21 años de edad. Los niños tienen un pelo fino, de crecimiento lento. Obsérvense las fosas nasales hipoplásicas en forma de tienda de campaña y el surco nasolabial prominente. C-F, Obsérvese también la longitud asimétrica de los dedos de la mano relacionada con los datos radiográficos de una forma de copa irregular de las metáfisis con epífisis cónica. (A-F, Cortesía de D. Weaver, Universidad de Indiana, Indianápolis.)

SÍNDROME DE ECTRODACTILIA-DISPLASIA ECTODÉRMICA-FISURACIÓN (SÍNDROME EEC)

Ectrodactilia, displasia ectodérmica, labio y paladar hendidos

Aunque anteriormente ya se había observado la asociación de ectrodactilia y labio leporino, no fue hasta 1970 cuando Rüdiger et al se dieron cuenta de que algunos de estos pacientes presentaban también rasgos de displasia ectodérmica, y denominaron a este trastorno síndrome EEC. Bixler et al añadieron dos nuevos casos y resumieron las observaciones anteriores. Se han descrito más de 200 casos.

ANOMALÍAS. Todas las características son variables.

Piel. Piel blanca y delgada, con ligera hiperqueratosis; pezones hipoplásicos.

Pelo. Rubio, escaso, fino, pero fuerte, en todas las áreas pilosas; en la observación por microscopia electrónica de barrido se observa distorsión del bulbo piloso y surcos longitudinales del tallo piloso.

Dientes. Anodontia parcial, microdontia, caries.

Ojos. Iris azules, fotofobia, blefarofimosis, defectos del sistema del conducto lagrimal (59%), blefaritis, dacriocistitis.

Cara. Labio leporino, con o sin paladar hendido (68%); hipoplasia maxilar; ligera hipoplasia malar.

Extremidades. Defectos en la porción media de las manos y de los pies, que varían de sindactilia a ectrodactilia (84%); ligera displasia ungueal.

Genitourinarias. Anomalías en el 52% de los casos, que incluyen megauréter, duplicación del sistema colector, reflujo vesicoureteral, ureterocele, divertículos vesicales, agenesia/displasia renal, hidronefrosis, micropene, criptorquidia, septo vaginal transversal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipacusia de conducción (14%); retraso mental (7%); microcefalia; orejas pequeñas o malformadas; punta nasal ancha; atresia coanal; holoprosencefalia semilobar; polidactilia; clinodactilia; displasia auricular; telecanto/hipertelorismo; hernia inguinal; atresia anal/fístula rectovaginal; deficiencia en la hormona del crecimiento; hipogonadismo hipogonadotrópico; diabetes insípida central.

HISTORIA NATURAL. Estos individuos suelen tener una inteligencia normal y se adaptan ra-

zonablemente bien al entorno social mediante el cierre quirúrgico de las fisuras faciales más (según sea necesario) cirugía de las extremidades, prótesis dentales y el uso de peluca. Las infecciones respiratorias crónicas/recurrentes se dan en el 6% de los casos. Son necesarios la evaluación y el tratamiento tempranos y continuados del defecto del sistema de los conductos lagrimales, porque el principal problema debilitante de este trastorno puede ser una dacriocistitis crónica con cicatrización corneal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene una herencia autosómica dominante con expresión variable. Ninguna de las características considerada por separado, incluida la ectrodactilia, es la norma. Se han identificado, por lo menos, tres tipos y sus loci génicos. El tipo I ha sido asignado al cromosoma 7q11.2-q21.3; el tipo 2 al cromosoma 19, y el tipo 3 al cromosoma 3q27. Se han identificado mutaciones en el gen p63 en 3q27. La mayoría son sustituciones de aminoácidos en el dominio de unión al ADN. El gen p63 es homólogo al gen p53, supresor de tumores. Al menos tres trabajos han documentado la asociación del síndrome EEC con linfoma maligno. En uno de estos estudios se efectuó el análisis de las mutaciones y se documentó una mutación en p63.

Bibliografía

- Cockayne EA: Cleft palate, hare lip, dacryocystitis and cleft hand and feet. *Biometrika* 28:60, 1936.
- Walker JC, Clodius L: The syndromes of cleft lip, cleft palate and lobster-claw deformities of hands and feet. *Plast Reconstr Surg* 32:627, 1963.
- Rüdiger RA, Haase W, Passarge E: Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip-palate. *Am J Dis Child* 120:160, 1970.
- Bixler D et al: The ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome. *Clin Genet* 3:43, 1972.
- Rodini ESO, Richieri-Costa A: EEC syndrome: Report on 20 new patients, clinical and genetic considerations. *Am J Med Genet* 37:42, 1990.
- Roelfsema NM, Cobben JM et al: The EEC syndrome: A literature study. *Clin Dysmorphol* 5:115, 1996.
- Celli J et al: Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome. *Cell* 99:143, 1999.
- Barrow LL et al: Analysis of p63 gene in the classical EEC syndrome, related syndromes, and non-syndromic orofacial clefts. *J Med Genet* 39:559, 2002.
- Akahoshi K et al: EEC syndrome type 3 with a heterozygous germline mutation in the P63 gene and B cell lymphoma. *Am J Med Genet* 120:370, 2003.



A



B



D



C



E



F

FIGURA 1. Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración. A-C, Niño de 13 años y mujer adulta, ambos con una piel delgada, seca y de ligera pigmentación; pelo ralo y fino; labio leporino reparado y ectrodactilia. Obsérvese la inflamación de la conjuntiva en el adulto, que padece fotofobia. (A y B, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego; C, cortesía del Dr. Michael Bamshad, Universidad de Utah, Salt Lake City.) D-F, Obsérvense la variabilidad de la ectrodactilia, la anodontia parcial y la microdontia.

SÍNDROME DE HAY-WELLS CON DISPLASIA ECTODÉRMICA

(SÍNDROME ANQUILOBLÉFARON-DISPLASIA ECTODÉRMICA-FISURACIÓN, SÍNDROME AEC)

Anquilobléfaron, displasia ectodérmica, fisura labiopalatina

En 1976, Hay y Wells describieron un tipo específico de displasia ectodérmica asociada con labio leporino o paladar hendido y fusión filiforme congénita de los párpados. La asociación de fisuras faciales con anquilobléfaron (o blefarosinequia) filiforme había sido documentada anteriormente en varios casos clínicos.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Cara oval; puente nasal ancho; hipoplasia maxilar; labio leporino, paladar hendido o ambos; dientes cónicos ampliamente espaciados; hipodontia a anodontia parcial; anquilobléfaron filiforme adnatum.

Piel. Queratodermia palmar y plantar; exfoliación eritematosa, piel erosionada al nacer desde un área limitada hasta un elevado porcentaje de la superficie corporal; hiperqueratosis; deficiencia irregular parcial de glándulas sudoríparas; anhidrosis parcial; hiperpigmentación.

Uñas. Ausentes o distróficas.

Pelo. Tieso y ralo, que tiende a alopecia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Sordera; conducto auditivo externo atrésico; orejas en forma de copa; atresia del conducto lagrimal; pezones supernumerarios; defecto septal o conducto arterioso permeable; hipospadias; micropene; sequedad vaginal o erosiones; tumor de Wilms.

HISTORIA NATURAL. Se requiere la escisión quirúrgica del anquilobléfaron filiforme adnatum durante el período neonatal temprano. Las anomalías oculares no se asocian con estas bandas tisulares. Sin embargo, es habitual la aparición de fotofobia. Se requiere el cierre quirúrgico de la hendidura facial y una evaluación oftalmológica temprana del sistema del conducto lagrimal. Con frecuencia se produce otitis media. La aparición de graves granulomas crónicos en el cuero cabelludo, que comienzan como infecciones, constituye un problema importante; en un caso se han requerido múltiples injertos de piel. Aunque estos pa-

cientes presentan una capacidad parcial para producir sudor a causa de poseer un menor número de glándulas, de modo que la hipertermia no constituye una amenaza importante, la intolerancia al calor es común. La inteligencia es normal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica dominante con una variabilidad acusada de la expresión. Las mutaciones en el gen p63, que originan sustituciones de aminoácidos en el dominio del motivo alfa estéril (SAM), son responsables de este trastorno. El gen es un homólogo del gen p53, supresor de tumores, y se localiza en 3q27.

COMENTARIO. El anquilobléfaron filiforme adnatum no es un simple fracaso de la separación palpebral. Las bandas de fusión palpebrales se hallan compuestas, histológicamente, de una región central de tejido conjuntivo vascular rodeado completamente por epitelio. También pueden observarse fibras musculares. Estas bandas pueden representar una proliferación anormal de tejido mesenquimatoso en ciertos puntos del borde palpebral o un déficit ectodérmico que permite la unión mesodérmica.

Bibliografía

- Duke-Elder S: Textbook of Ophthalmology, vol. 5. London: Kimpton, 1952.
- Khanna VN: Ankyloblepharon filiforme adnatum. Am J Ophthalmol 43:774, 1957.
- Rogers JW: Ankyloblepharon filiforme adnatum. Arch Ophthalmol 65:114, 1961.
- Long JC, Blandford SE: Ankyloblepharon filiforme adnatum with cleft lip and palate. Am J Ophthalmol 53:126, 1962.
- Hay RJ, Wells RS: The syndrome of ankyloblepharon, ectodermal defects, and cleft lip and palate: An autosomal dominant condition. Br J Dermatol 94:277, 1976.
- Spiegel J, Colton A: AEC syndrome: Ankyloblepharon, ectodermal defects, and cleft lip and palate. J Am Acad Dermatol 12:810, 1985.
- Vanderhooft SL et al: Severe skin erosions and scalp infections in AEC syndrome. Pediatr Dermatol 10:334, 1993.
- McGrath JA et al: Hay-Wells syndrome is caused by heterozygous missense mutations in the SAM domain of p63. Hum Mol Genet 10:221, 2001.
- Fomenkov K et al: p63 Mutations lead to aberrant splicing of the keratinocyte growth factor receptor in the Hay-Wells syndrome. J Biol Chem 278:23906, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Hay-Wells. A-C, Displasia ectodérmica con foliculitis del cuero cabelludo, adherencias entre los párpados y paladar hendido. (Cortesía del Dr. Mark Stephan, Madigan General Hospital, Tacoma, Washington.)

SÍNDROME DE ROBERTS

(SÍNDROME SEUDOTALIDOMÍDICO, HIPOMELIA, HIPOTRICOSIS-HEMANGIOMA FACIAL)

Hipomelia, defecto mediofacial, importante deficiencia en el crecimiento

Este trastorno fue descrito inicialmente por Roberts en 1919 y, más recientemente, por Appelt et al. Freeman et al describieron cinco casos y revisaron las características de los 17 pacientes reconocidos con anterioridad. Los casos descritos por Herrmann et al como «síndrome seudotalidomídico o SC» y el caso descrito por Hall y Greenberg como «síndrome hipomelia-hipotricosis-hemangioma facial» son, probablemente, ejemplos de este trastorno.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Microcefalia (80%), defecto mental importante en algunos casos y deficiencia mental de muy leve a ligera en otros.

Crecimiento. Profunda deficiencia en el crecimiento de inicio prenatal, peso al nacimiento en los niños nacidos a término de 1,5 a 2,2 kg (88%) y la longitud al nacer con frecuencia es menor de 40 cm, deficiencia posnatal en el crecimiento ligera o importante.

Faciales. Labio leporino con o sin paladar hendido y premaxilar prominente, hipertelorismo (87%), hemangioma capilar mediofacial (78%), fosas nasales delgadas, órbitas superficiales y ojos prominentes (69%), escleróticas azuladas, opacidad corneal (68%), micrognatia, orejas malformadas con lóbulos hipoplásicos.

Pelo. Escaso, con frecuencia rubio plateado en algunos supervivientes.

Extremidades. Hipomelia, más intensa en las extremidades superiores, que varía de tetraamelia a tetrafocomelia a menores grados de reducción de las articulaciones; con frecuencia incluye reducción en la longitud o ausencia del húmero (77%), radio (98%) o cúbito (96%); reducción del número o longitud de los dedos de la mano (75%), sindactilia (42%) o clinodactilia; reducción o ausencia de fémur (65%), tibia (74%) o peroné (80%); reducción del número de dedos del pie (27%); desarrollo incompleto de las crestas dérmicas; contracturas en flexión de las rodillas, tobillos, muñecas o codos.

Genitales. Criptorquidia, el falo puede parecer relativamente grande en relación con el tamaño corporal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Encefalocele frontal, hidrocefalia, braquicefalia, craneosinostosis, microftalmía, cataratas, coloboma palpebral, parálisis de pares craneales, cuello corto, hidroma quístico de la nuca, anomalía cardíaca (defecto del tabique auricular), anomalía renal (riñón poliquístico o en forma de herradura), útero bicorne, vesícula biliar rudimentaria, bazo accesorio, fusión esplenogonadal, polihidramnios, trombocitopenia, hipospadias.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los individuos nacidos a término con longitud al nacer menor de 37 cm y defectos importantes en el desarrollo mediofacial y de las extremidades han sido mortinatos o han fallecido en una fase temprana de la lactancia. Los supervivientes han presentado una acusada deficiencia en el crecimiento, y algunos han padecido también un retraso mental importante. Una longitud al nacer superior a 37 cm, defectos menos importantes en las extremidades, ausencia de paladar hendido y presencia de unas fosas nasales delgadas se ha asociado con un mejor pronóstico.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo con una gran variabilidad en la expresión dentro de las familias.

COMENTARIO. Aproximadamente, el 80% de los individuos analizados ha tenido una separación centromérica prematura, que consta de «hinchamiento» o «repulsión» de la heterocromatina constitutiva de muchos cromosomas. El mejor modo de demostrarlo es con el empleo de la técnica de tinción de la banda C.

Bibliografía

- Roberts JB: A child with double cleft of lip and palate, protrusion of the intermaxillary portion of the upper jaw and imperfect development of the bones of the four extremities. *Ann Surg* 70:252, 1919.
- Appelt H, Gerken H, Lenz W: Tetraphokomelie mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Clitorishypertrophie—Ein Syndrom. *Pædiatr Paedol* 2:119, 1966.

- Herrmann J et al: A familial dysmorphogenetic syndrome of limb deformities, characteristic facial appearance and associated anomalies: The pseudothalidomide or SC-syndrome. *Birth Defects* 5:81, 1969.
- Freeman MVR et al: Roberts syndrome. *Clin Genet* 5:1, 1974.
- Grosse FR, Pandel C, Wiedemann HR: Tetraphocomelia-cleft palate syndrome. *Humangenetik* 28:353, 1975.
- Herrmann J, Opitz JM: The SC phocomelia and the Roberts syndrome: Nosologic aspects. *Eur J Pediatr* 125:117, 1977.
- Waldenmaier C, Aldenhoff P, Klemm T: The Roberts syndrome. *Hum Genet* 40:345, 1978.
- Parry DM et al: SC phocomelia syndrome, premature centromere separation, and congenital cranial nerve paralysis in two sisters, one with malignant melanoma. *Am J Med Genet* 24:653, 1986.
- Holmes-Siedle M et al: A sibship with Roberts/SC phocomelia syndrome. *Am J Med Genet* 37:18, 1990.
- Van Den Berg DJ, Francke U: Roberts syndrome: A review of 100 cases and a new rating syndrome for severity. *Am J Med Genet* 47:1104, 1993.
- Sinha AK et al: Clinical heterogeneity of skeletal dysplasia in Roberts syndrome: A review. *Hum Hered* 44:121, 1994.

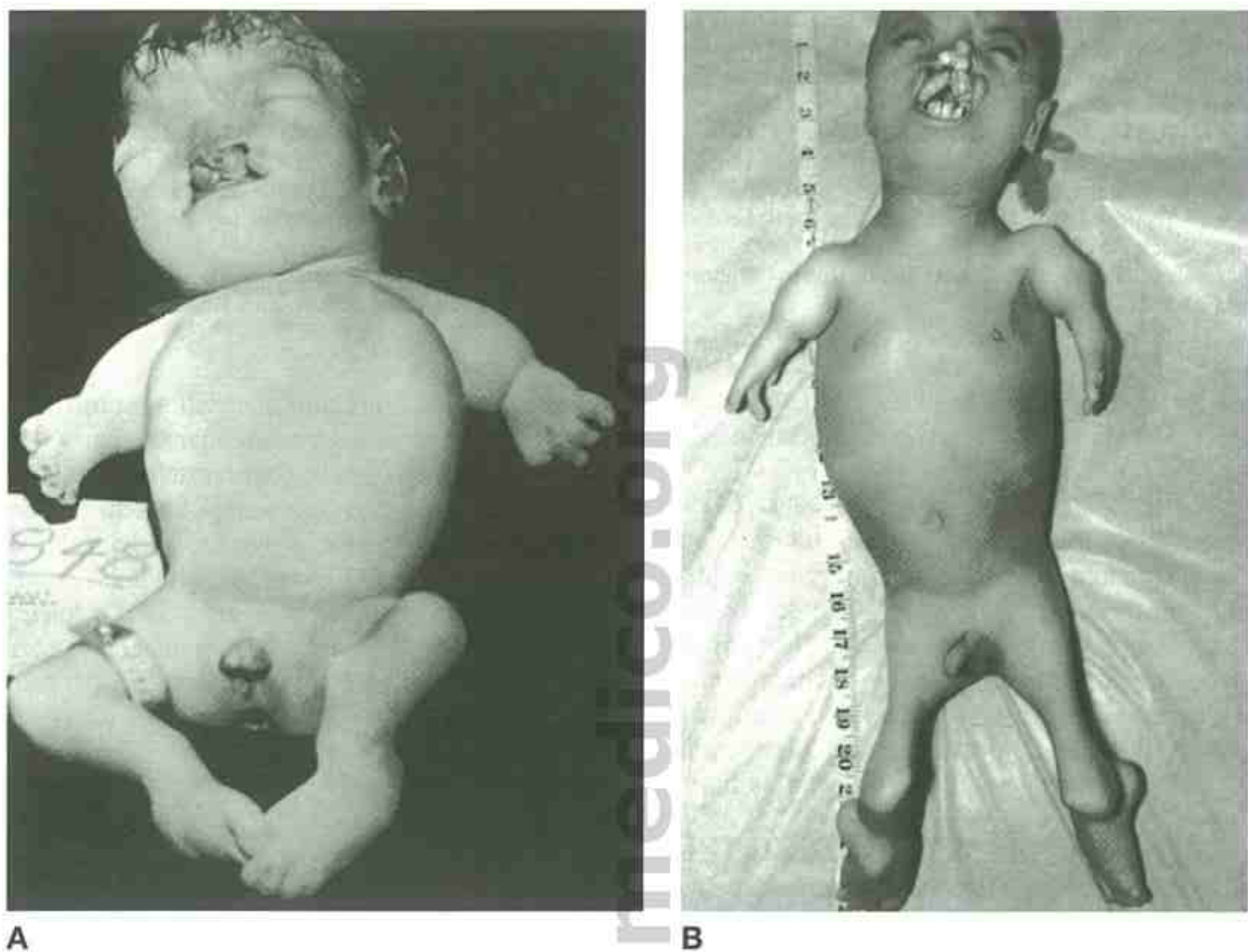
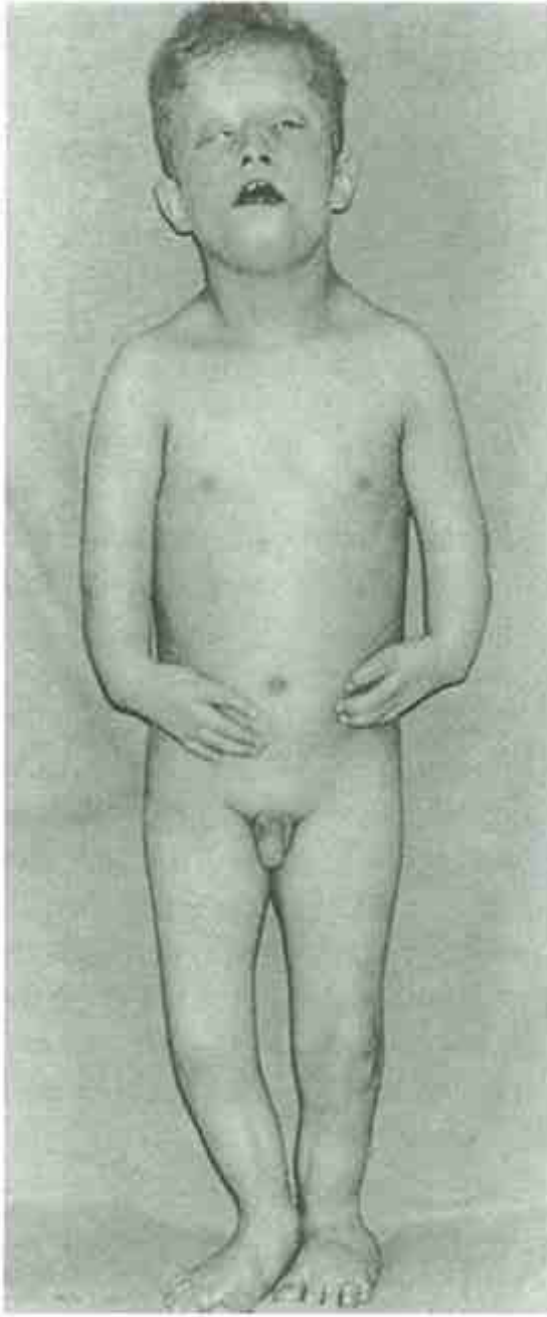
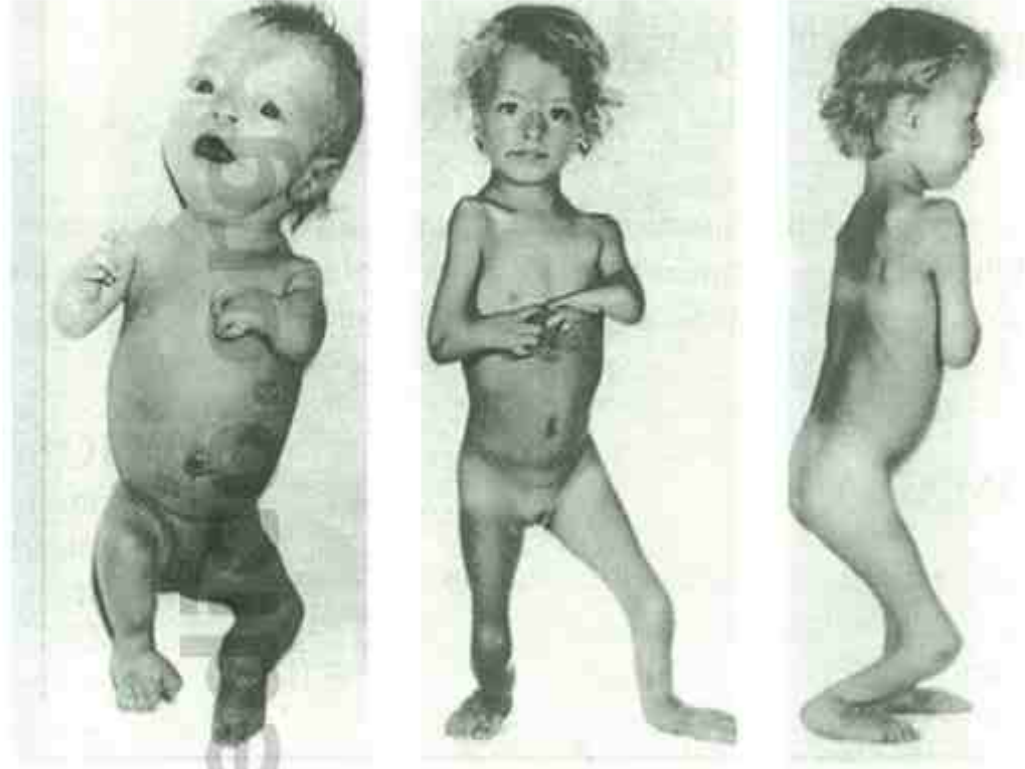


FIGURA 1. Roberts-SC focomelia. **A**, Niña con una muy grave afectación en la autopsia. **B**, Su hermano, de 10 años de edad, con una muy importante deficiencia en el crecimiento y deficiencia mental. (**A** y **B**, De Freeman MV et al: Clin Genet 1974; 5: 1; con permiso.)



A



B

FIGURA 2. A, Niño con una deficiencia mental muy importante con pelo rubio plateado y edad longitudinal de 3 años y medio. (Cortesía de S. Jurenka, St. Amant Wards, Winnipeg, Manitoba.) **B,** El mismo paciente en la etapa lactante y a los 8 años de edad. Obsérvense el hemangioma capilar en la frente en la lactancia y el escaso pelo del cuero cabelludo de niño. (De Hall BD, Greenberg MH: Am J Dis Child 1972; 123: 602; con permiso.)

I Defectos de las extremidades como manifestaciones principales

SÍNDROME DE GREBE

Grebe describió este trastorno en 1952, Quelce-Salgado publicó 47 casos en cinco linajes de una población endogámica brasileña, y Scott resumió más recientemente las observaciones.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja con miembros desproporcionadamente cortos. La altura adulta oscila desde 90,5 cm en las mujeres hasta 100,5 cm en los varones.

Extremidades. Brazos: segmento medio más corto que el proximal, manos cortas, dedos sustituidos por apéndices globulares sin movimiento aparente en las articulaciones metacarpofalángeas, uñas cortas, falta de pronación-supinación en los codos, sin articulación ósea aparente en la muñeca.

Piernas: segmento medio más corto que el proximal, músculos voluminosos que se extienden hasta los tobillos, arco de movimiento limitado en las rodillas y los tobillos, sin articulación aparente de los dedos con el resto del pie.

Radiografías. Radios y cúbitos cortos, sobre todo los segundos; huesos del carpo y falanges rudimentarios; tibias cortas, con intensidad progresiva de la anomalía desde el segmento proximal al distal; pies cortos en valgo, con falanges rudimentarias.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Polidactilia, autoamputación de los dedos de los pies.

HISTORIA NATURAL. Los pacientes afectados tienen una inteligencia normal, muestran un desa-

rrrollo normal de las características sexuales secundarias, caminan sin dificultad y pueden desarrollar una gran destreza.

ETIOLOGÍA. Herencia autosómica recesiva. Son responsables las mutaciones en el gen codificador de la proteína 1 morfogenética derivada del cartílago (CDMP-1), localizado en el cromosoma 20q11.2. La CDMP-1 se expresa principalmente en zonas de diferenciación cartilaginosa de los miembros en desarrollo, así como en la posición de los futuros espacios articulares, lo que sugiere su participación en la formación de la articulación.

COMENTARIO. Los heterocigotos obligatorios tienen altura normal, pero muchas veces presentan anomalías menores de los miembros. Los defectos radiográficos comprenden huesos tubulares cortos, en particular los metacarpianos y las falanges medias.

Bibliografía

- Grebe H: Die Achondrogenesis: Ein einfach rezessives Erbmerkmal. Folia Hered Pathol (Milano) 2:23, 1952.
- Quelce-Salgado A: A new type of dwarfism with various bone aplasias and hypoplasia of the extremities. Acta Genet 14:63, 1964.
- Scott CI: Skeletal dysplasias. Birth Defects 5(3):14, 1969.
- Garcio-Castro JM, Pereze-Comas A: Nonlethal achondrogenesis in two Puerto Rican sibships. J Pediatr 87:948, 1975.
- Romeo G et al: Heterogeneity of non-lethal severe short-limb dwarfism. J Pediatr 91:918, 1977.
- Thomas JT et al: Disruption of human limb morphogenesis by a dominant negative mutation in CDMP-1. Nat Genet 17:58, 1997.
- Costa T et al: Grebe syndrome: clinical and radiographic findings in affected individuals and heterozygotic carriers. Am J Med Genet 75:523, 1998.



FIGURA 1. Síndrome de Grebe. (De Quelco-Salgado A. Acta Genet 1964; 14: 63; con permiso.)

SECUENCIA DE POLAND

Defecto unilateral del músculo pectoral, sindactilia de la mano

Poland describió en 1841 la ausencia unilateral del pectoral menor y la porción esternal del pectoral mayor, en un individuo que presentaba también sindactilia cutánea en la mano del mismo lado. Este patrón peculiar de defectos ha sido descrito después en numerosos casos, con una incidencia estimada de, aproximadamente, 1:20.000. Se ha calculado que el 10% de los pacientes con sindactilia de la mano presenta la secuencia de Poland.

ANOMALÍAS. Manifestaciones *unilaterales* variables, como:

Torácicas. Hipoplasia o ausencia del pectoral mayor, el pezón y la areola; defectos costales.

Extremidades superiores. Hipoplasia distal, con grados variables de sindactilia, braquidactilia, oligodactilia y, en ocasiones, deficiencias por reducción más graves.

Otras. En algunos casos, hemivértebras, anomalía renal, anomalía de Sprengel, dextrocardia aislada sin otros defectos cardiovasculares, asociación con defectos costales ipsolaterales en la secuencia de Poland del lado izquierdo.

HISTORIA NATURAL. En general, los individuos afectados son por lo demás normales.

ETIOLOGÍA. Se desconoce la causa de este trastorno. Es tres veces más común en los varones que en las mujeres, y en el 75% de los casos se afecta el lado derecho. Bouvet et al presentaron pruebas de disminución del flujo sanguíneo en el lado afectado, y sugirieron que el defecto primario podría radicar en el desarrollo de la arteria subclavia proximal, con deficiencia temprana del flujo de sangre hacia la porción distal del miembro y la región pectoral, y pérdida parcial consiguiente de tejido en esas regiones. Bavinck y Weaver han propuesto que la interrupción precoz del flujo sanguíneo en la arteria subclavia es proximal al origen de la arteria torácica interna y distal al origen de la arteria vertebral. En apoyo de una patogenia vascular, se ha sugerido que el tabaquismo materno puede aumentar el riesgo en, aproximadamente, el do-

ble. Aunque la gran mayoría de los casos son esporádicos y el riesgo de recidiva es despreciable, se han publicado varios casos de transmisión padre-hijo, así como nacimiento de varios hermanos afectados, hijos de padres no afectados. Se ha documentado variabilidad marcada de la expresión fenotípica, incluyendo dos grupos de hermanos en los que el caso índice tenía la secuencia de Poland «completa», mientras que un hermano tenía en un caso sólo ausencia del músculo pectoral, y en el otro caso sólo sindactilia de la mano.

COMENTARIO. Bavinck y Weaver sugirieron que las secuencias de Poland, Klippel-Feil y Moebius, de las que se pueden encontrar varias combinaciones en el mismo individuo, se deben agrupar juntas, sobre la base de una patogenia de desarrollo similar, en una sola categoría denominada secuencia de disrupción de la arteria subclavia. Propusieron la hipótesis de que esos procesos son el resultado de la disminución del flujo sanguíneo en la arteria subclavia, la arteria vertebral o sus ramas, durante o alrededor de la sexta semana de desarrollo. El patrón de defectos depende del área específica con disminución del flujo sanguíneo.

Bibliografía

- Poland A: Deficiency of the pectoral muscles. *Guy's Hosp Rep* 6:191, 1841.
- Clarkson P: Poland's syndactyly. *Guy's Hosp Rep* 111:335, 1962.
- David TJ: Nature and etiology of the Poland anomaly. *N Engl J Med* 287:487, 1972.
- Mace JW et al: Poland's syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 11:98, 1972.
- Bouvet J, Maroteaux P, Briard-Guillemot M: Poland's syndrome: Clinical and genetic studies-physiopathology. *Nouv Presse Med* 5:185, 1976.
- Bavinck JNB, Weaver DD: Subclavian artery supply disruption sequence: Hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil and Möebius anomalies. *Am J Med Genet* 23:903, 1986.
- Fraser FC et al: Pectoralis major defect and Poland sequence in second cousins: Extension of the Poland sequence spectrum. *Am J Med Genet* 33:468, 1989.
- Fraser FC et al: Poland sequence with dextrocardia: Which comes first? *Am J Med Genet* 73:194, 1997.
- Martinez-Frias ML et al: Smoking during pregnancy and Poland sequence: Results of a population-based registry and case-control registry. *Teratology* 59:35, 1999.

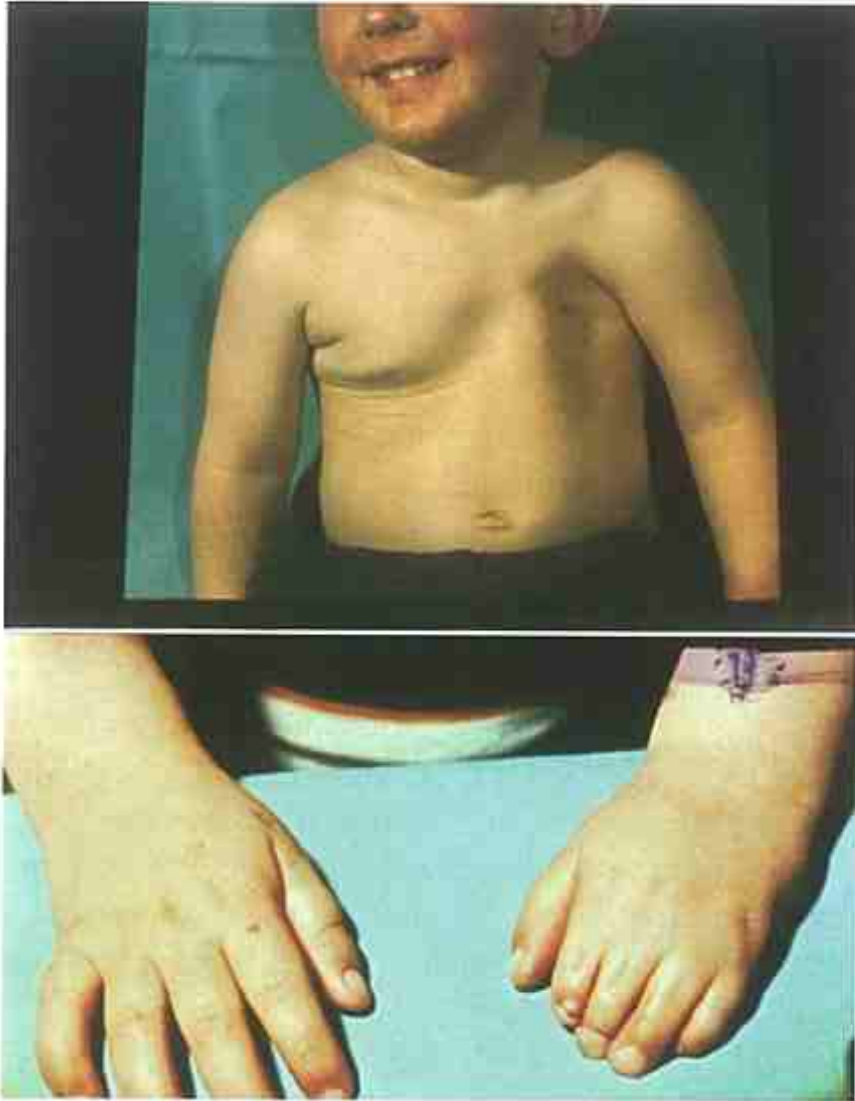


FIGURA 1. Secuencia de Poland. Las manifestaciones más usuales de esta secuencia compleja son la ausencia de pectoral menor y de la porción esternal del pectoral mayor, junto con sindactilia de la mano del mismo lado. La anomalía torácica ósea y la hipoplasia de la mano, presentes en este niño por lo demás normal, representan expresiones más graves del defecto.

SÍNDROME CUBITAL-MAMARIO (ULNAR MAMARIO)

Defectos del radio cubital, ausencia/hipoplasia de desarrollo mamario, disminución/ausencia de vello axilar y de la transpiración

Descrito originalmente en 1882 por Gilly en una mujer con hipoplasia mamaria, imposibilidad de lactar y ausencia de los dedos tercero, cuarto y quinto de las manos y del cúbito, actualmente se han publicado más de 50 casos tanto en varones como en mujeres. El fenotipo clínico y la caracterización molecular han sido descritos con mayor extensión por Bamshad.

ANOMALÍAS

Extremidades. Hipoplasia de las falanges del quinto dedo, fusión falángica parcial o completa del quinto dedo, con ausencia de pliegues interfalángicos, polidactilia postaxial, ausencia de los dedos tercero al quinto, duplicación ventral de la uña del quinto dedo, aplasia/hipoplasia del cúbito, radio corto y ausencia/hipoplasia de los metacarpianos tercero al quinto.

Glándulas apocrinas. Disminución/ausencia de vello y transpiración en las axilas, falta de olor corporal.

Mamas. Hipopigmentación e hipoplasia de la areola, el pezón y la mama; lactancia normal o ausente.

Otras. Retraso de la pubertad y la maduración esquelética en los varones, anomalías genitales, incluyendo escroto en chal, micropene y criptorquidia.

Anomalías ocasionales. Dientes caninos ausentes o ectópicos, paladar hendido, úvula bífida, estenosis subglótica, himen imperforado, ausencia completa de antebrazo y mano, conducto arterioso permeable, prolapso de la válvula mitral, mamilas accesorias, ausencia o fusión de los huesos del carpo en el lado cubital, pliegues de flexión hipoplásicos en los dedos primero y se-

gundo, falanges terminales cortas de los dedos cuarto y quinto del pie, hipoplasia del húmero, la escápula y la clavícula, apófisis xifoides ausente/corta, obesidad, hernia inguinal, agenesia renal, estenosis pilórica, atresia/estenosis anal, deficiencia de gonadotrofinas.

HISTORIA NATURAL. Los varones, a diferencia a las mujeres, se convierten en obesos y desarrollan retraso significativo del crecimiento y la maduración esquelética. Se observa pubertad normal y recuperación del crecimiento, pero muchas veces con un retraso de 5 a 7 años.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter autosómico dominante. Las mutaciones de TBX3, un componente de la familia de genes T-Box localizado en 12q23-24.1, son responsables del síndrome. Esta región contiene también un gen (TBX5) causante del síndrome de Holt-Oram.

Bibliografía

- Gilly E: Absence complete des mamelles chez une femme mere: Atrophie du membre superieur droit. *Courrier Med* 32:27, 1882.
- Pallister PD et al: Studies of malformation syndrome in man XXX-XII: A pleiotrophic dominant mutation affecting skeletal, sexual and apocrine-mammary development. *BD: OAS* 12(5):247, 1976.
- Schinz A: Ulnar-Mammary syndrome. *J Med Genet* 24:778, 1987.
- Bamshad M et al: Clinical analysis of a large kindred with the Pallister ulnar mammary syndrome. *Am J Med Genet* 65:325, 1996.
- Bamshad M et al: Mutations in human BX3 alter limb, apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome. *Nat Genet* 16:311, 1997.



FIGURA 1. Síndrome cubital-mamario. Se aprecia ausencia del cúbito, radio corto, ausencia de los metacarpianos tercero al quinto, disminución del vello axilar e hipoplasia de la mama. (Cortesía del Dr. Michael Bamshad, Universidad de Utah, Salt Lake City.)

SÍNDROME DE PTERIGIÓN POPLÍTEO

(SÍNDROME FACIOGENITOPLOPLÍTEO)

Membrana poplítea, paladar hendido, fosas en el labio inferior

Este trastorno fue descrito por Trelat en 1869; se han publicado más de 80 casos.

ANOMALÍAS

Orales. Paladar hendido con o sin labio leporino (90%), fosas salivales en el labio inferior (46%), banda fibrosa intraoral que conecta los rebordes alveolares superior e inferior (43%), labio superior fino.

Extremidades. Membrana poplítea, que en la forma extrema va desde el talón hasta el isquion (90%). Displasia de las uñas de los pies, pliegue cutáneo piramidal que se extiende desde la base hasta la punta del dedo gordo (33%), sindactilia de los pies.

Genitales. Anomalías en el 51% de los casos, como labios mayores hipoplásicos, displasia escrotal, criptorquidia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Frenillos orales inusuales, hipodoncia, membranas cutáneas entre los párpados (20%), atresia del conducto auditivo externo, pterigión intercrural (9%), sindactilia de las manos, más común de los dedos tercero y cuarto, uñas de los pies bífidas, hipoplasia o aplasia de dedos, defecto por reducción del pulgar, fusión de articulaciones interfalángicas distales, pies en valgo, hipoplasia de la tibia, rótula bífida o ausente, luxación posterior de los peronés, ángulo acetabular bajo, espina bífida oculta, otras anomalías vertebrales, costillas bífidas, esternón corto, escoliosis, genitales externos ambiguos, ectopia o torsión del pene, testículos ectópicos, subdesarrollo de la vagina o el útero, hernias inguinales, cabello anormal.

HISTORIA NATURAL. Suele existir un cordón fibroso denso en la porción posterior del pterigión poplíteo. La imagen de resonancia magnética ha sido usada con éxito para localizar el nervio peroneal y la arteria poplítea, que muchas veces corren a través de

la banda fibrosa, antes de la reparación quirúrgica. Pueden existir defectos asociados de los músculos de las extremidades inferiores, con limitación de la función a pesar de la reparación del pterigión. Las anomalías genitales se deben probablemente a distorsión por las membranas intercrurales, que muchas veces corren desde la porción medial del muslo hasta la base del falo. Puede ser necesario eliminar otras membranas entre los párpados o en la boca. Aunque con frecuencia son necesarias diversas intervenciones correctoras cosméticas y ortopédicas, se pueden anticipar inteligencia normal y buena ambulación en la mayoría de los individuos afectados.

ETIOLOGÍA. Se ha deducido un patrón de herencia autosómica dominante, con variabilidad amplia de la gravedad. Las mutaciones del gen codificador del factor 6 regulador del interferón (IRF6), localizado en el cromosoma 1q32-q41, son responsables de este trastorno, y también del síndrome de Van der Woude, lo que indica que esas dos anomalías son alélicas. Por ahora se desconoce la función del IRF6.

Bibliografía

- Trelat U: Sur un vice conformation très-rare de la lèvre-inférieure. *J Med Chir Prat* 40:442, 1869.
- Hecht F, Jarvinen JM: Heritable dysmorphic syndrome with normal intelligence. *J Pediatr* 70:927, 1967.
- Escobar V, Weaver D: The facio-genito-popliteal syndrome. *Birth Defects* 14:185, 1978.
- Raithel H, Schweckendiek W, Hillig U: The popliteal pterygium syndrome in three generations. *Z Kinderchir* 26:56, 1979.
- Hall JG et al: Limb pterygium syndromes: A review and report of eleven patients. *Am J Med Genet* 12:377, 1982.
- Froster-Iskenius UG: Popliteal pterygium syndrome. *J Med Genet* 27:320, 1990.
- Hunter A: The popliteal pterygium syndrome: Report of a new family and review of the literature. *Am J Med Genet* 36:196, 1990.
- Lees MM et al: Popliteal pterygium syndrome: A clinical study of three families and report of linkage to the Van der Woude syndrome locus at 1q32. *J Med Genet* 36:888, 1999.
- Donnelly LF et al: MR imaging of popliteal pterygium syndrome in pediatric patients. *AJR* 178:1281, 2002.
- Kondo S et al: Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 32:285, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de pterigión poplíteo. **A-C,** Lactante con labio leporino bilateral, fosas labiales y membrana poplíteo. Obsérvese el centro tenso, similar a una barra. (Cortesía del Dr. David Weaver, Universidad de Indiana, Indianapolis.)

SÍNDROME CHILD

Hipomelia e hipoplasia cutánea unilaterales, defecto cardíaco

Falek et al describieron, en 1968, dos hermanas con este patrón peculiar de malformación, y Shear publicó un caso comparable. El término CHILD es un acrónimo de *congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects* (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos de los miembros).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Ligera deficiencia del crecimiento prenatal.

Extremidades. Hipomelia unilateral variable desde la ausencia de un miembro hasta la hipoplasia de algunos metacarpianos y falanges, membranas en los codos y las rodillas, contracturas articulares.

Piel. Lesión cutánea ictiosiforme unilateral, conocida a veces como nevo ictiosiforme o nevo epidérmico inflamatorio, con demarcación nítida en la línea media; se pueden observar pequeñas manchas de piel afectada en el lado opuesto; alopecia unilateral, hiperqueratosis y destrucción ungueal; desde el punto de vista histológico, existe un estrato córneo paraqueratósico grueso, sobre una epidermis acantósica, psoriasiforme, muchas veces con infiltración inflamatoria e histiocitos cargados de lípidos.

Otras anomalías esqueléticas. Hipoplasia ipsolateral de los huesos con afectación de cualquier parte del esqueleto, incluyendo mandíbula inferior, clavícula, escápula, costillas y vértebras; calcificaciones epifisarias puntiformes ipsolaterales durante la lactancia.

Otras. Defectos septales cardíacos, orificio coronario único, ventrículo único, agenesia renal unilateral.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipoplasia ipsolateral del encéfalo, los nervios craneales, la médula espinal, el pulmón, el tiroides, la glándula suprarrenal, el ovario y la trompa de Falopio; deficiencia mental leve; anomalías contralaterales leves de la piel, los huesos o las vísceras; escoliosis; labio leporino; hernia umbilical; sordera; mielomeningocele.

HISTORIA NATURAL. Las lesiones cutáneas, usualmente presentes al nacer, pueden aparecer durante las primeras semanas de vida. Es posible la aparición de nuevas áreas afectadas hasta los 9 años. La cara no está afectada. La muerte a edad temprana se debe sobre todo a defectos cardíacos. Cuando se afecta el lado izquierdo del cuerpo, lo que ocurre con mucha menos frecuencia que la afectación del lado derecho, la gravedad es muy superior. El tratamiento con etretinato, un retinoide aromático, ha tenido éxito para controlar los problemas cutáneos en algunos casos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter dominante ligado al cromosoma X, y produce la muerte en los varones. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se han descrito casos familiares raros con transmisión madre-hija. La mayoría de los casos se deben a mutaciones en el gen NSDHL (similar a la NADH deshidrogenasa esteroidea), localizado en Xq28. Sin embargo, se han publicado por lo menos dos pacientes con una mutación del gen EBP (*emopamil binding protein*, proteína de unión al emopamilo), localizado en Xp11.2. Las mutaciones de este último gen también son responsables de la condrodisplasia *punctata* dominante ligada al cromosoma X.

Bibliografía

- Falek A et al: Unilateral limb and skin deformities with congenital heart disease in twin siblings: A lethal syndrome. *J Pediatr* 73:910, 1968.
- Shear CS et al: Syndrome of unilateral ectromelia, psoriasis, and central nervous system anomalies. *Birth Defects* 7:197, 1971.
- Happle R, Koch H, Lenz W: The CHILD syndrome. *Eur J Pediatr* 134:27, 1980.
- Christiansen JR, Petersen HO, Sogaard H: The CHILD syndrome-congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects: A case report. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 64:165, 1984.
- Hebert A et al: The CHILD syndrome: Histologic and ultrastructural studies. *Arch Dermatol* 123:503, 1987.
- Emami S et al: Peroxisomal abnormality in fibroblasts from involved skin of CHILD syndrome: Case study and review of peroxisomal disorders in relation to skin disease. *Arch Dermatol* 128:1213, 1992.
- Konig A et al: Mutations in the NSDHL gene, encoding a β -hydroxysteroid dehydrogenase, cause CHILD syndrome. *Am J Med Genet* 90:339, 2000.
- Kelley RI et al: Inborn errors of sterol biosynthesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:299, 2001.



FIGURA 1. Síndrome CHILD. Niña afectada a las edades de 3 meses, 13 meses y 23 meses. Obsérvese el eritema y la descamación unilaterales, con hipoplasia ipsolateral. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE HIPOPLASIA FEMORAL - FACIES INUSUAL

Hipoplasia femoral, nariz corta, paladar hendido

Tras las comunicaciones de casos aislados en 1961 y 1965 por Franz y O'Rahilly, y por Lucera et al, Daentl et al describieron cuatro pacientes adicionales y establecieron la entidad de este síndrome peculiar en 1975.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja, debida sobre todo a longitud escasa de los miembros inferiores.

Facies. Nariz corta con alas nasales hipoplásicas, filtro largo y labio superior fino; micrognatia, paladar hendido; fisuras palpebrales ascendentes; implantación baja y malformación de las orejas.

Extremidades. Afectación bilateral, usualmente asimétrica; fémures hipoplásicos o ausentes, y afectación asimétrica variable de los peronés y las tibias; hipoplasia variable de los húmeros con limitación del movimiento del codo, lo que puede incluir sinostosis radiocubital y radiohumeral, y movilidad limitada del hombro; deformidad de Sprengel; pies zambos equinovaros.

Pelvis. Acetábulos hipoplásicos, base ilíaca constreñida con eje vertical del isquion y agujeros obturadores grandes.

Columna vertebral. Sacro displásico, vértebras ausentes o hemivértebras, sacralización de las vértebras lumbares, escoliosis.

Anomalías genitourinarias. Criptorquidia; hernia inguinal; tamaño pequeño del pene, los testículos o los labios mayores; riñones poliquísticos o ausentes, sistema colector anormal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Astigmatismo; esotropía; metatarsianos tercero, cuarto y quinto cortos; polidactilia preaxial de los pies; costillas acintadas, fundidas o ausentes; hernia inguinal; defectos cardíacos, entre ellos comunicación interventricular, estenosis pulmonar y tronco arterioso; craneosinostosis.

HISTORIA NATURAL. Aunque pueden existir problemas en el desarrollo del habla, los pacientes descritos tenían inteligencia normal y la mayoría de ellos caminaban.

ETIOLOGÍA. Se desconoce la causa de este trastorno. Aunque la gran mayoría de los casos son esporádicos, un varón afectado cuya hija presentaba afectación similar, plantea la posibilidad de herencia autosómica dominante. Se ha documentado con frecuencia diabetes materna.

Bibliografía

- Franz CH, O'Rahilly R: Congenital skeletal limb deficiencies. *J Bone Joint Surg [Am]* 43:1202, 1961.
- Kucera VJ, Lenz W, Maier W: Missbildungen der Beine und der Kaudalen Wirbelsäule bei Kindern diabetischer Mütter. *Dtsch Med Wochenschr* 90:901, 1965.
- Daentl DL et al: Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *J Pediatr* 86:107, 1975.
- Lampert RP: Dominant inheritance of femoral hypoplasia-unusual facies syndrome. *Clin Genet* 17:255, 1980.
- Johnson JP et al: Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 102:866, 1983.
- Baraitser M et al: Femoral hypoplasia unusual facies syndrome with preaxial polydactyly. *Clin Dysmorphol* 3:40, 1994.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de hipoplasia femoral-facies inusual. A-C, Niña de 21 meses. Nótese la nariz corta, la mandíbula inferior pequeña, la hipoplasia variable y la asimétrica de los fémures y los húmeros, y la imposibilidad de extender totalmente el codo. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



FIGURA 2. **A y B**, Esta niña presenta húmeros cortos, con sinostosis en el codo, además de fémures cortos.

(Continúa)



B

FIGURA 2. (Cont.)

SÍNDROME DE APLASIA TIBIAL-ECTRODACTILIA

Mano hendida/pie hendido, ausencia de huesos largos de los brazos y las piernas

Ambroise Paré describió, en 1575, un paciente con este patrón de malformación. Posteriormente, se han publicado más de 100 casos. El espectro completo del síndrome ha sido descrito por Majewski et al y por Hoyme et al.

ANOMALÍAS

Manos. Anomalías en el 68% de los casos; la más común es la ectrodactilia (mano hendida); ausencia de múltiples dedos.

Pies. Anomalías en el 64% de los casos; la más común es la ausencia variable de tarsianos, metatarsianos y dedos.

Extremidades. Ausencia de huesos largos en el 55% de los casos; la mayoría de las veces, aplasia tibial; hipoplasia tibial; hipoplasia o aplasia del peroné.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Orejas en forma de copa; aplasia de cúbito, radio o húmero; monodactilia; ausencia de múltiples dedos; sindactilia; implantación proximal de los pulgares; ectrodactilia de los pies; metatarso aducto; pie zambo equinovaro; dedo preaxial supernumerario; polidactilia posaxial;

ausencia de la pierna completa; fémur bífido o hipoplásico; contractura articular de la rodilla con hipoplasia rotuliana; hipoplasia del primer dedo del pie; craneosinostosis; apófisis xifoides bífida.

ETIOLOGÍA. El trastorno se hereda con carácter autosómico dominante, expresión muy variable y ejemplos frecuentes de falta de penetrancia en portadores obligatorios estructuralmente normales.

COMENTARIO. Debido a la frecuencia de individuos clínicamente normales portadores del gen del trastorno, se deben realizar estudios ecográficos prenatales en todos los embarazos, en las familias afectadas.

Bibliografía

- Majewski F et al: Aplasia of tibia with split-hand/split-foot deformity: Report of six families with 35 cases and considerations about variability and penetrance. *Hum Genet* 70:136, 1985.
- Hoyme HE et al: Autosomal dominant ectrodactyly and absence of long bones of upper or lower limbs: Further clinical delineation. *J Pediatr* 111:538, 1987.
- Richieri-Costa A et al: Tibial hemimelia: Report on 37 new cases. Clinical and genetic considerations. *Am J Med Genet* 27:867, 1987.
- Majewski F et al: Ectrodactyly and absence (hypoplasia) of the tibia: Are there dominant and recessive types? *Am J Med Genet* 63:185, 1996.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de aplasia tibial-ectrodactilia. **A y B,** Recién nacido con ausencia de la tibia y el primer dedo derechos, y dedo supernumerario preaxial, originado en el dorso del pie derecho. **C y D,** Padre del recién nacido. Obsérvese la mano hendida típica. La ectrodactilia del pie ha sido reparada quirúrgicamente. (A-D, De Hoyme HE et al: Pediatrics 1987; 111: 538; con permiso.)

SÍNDROME DE ADAMS-OLIVER

Aplasia cutánea congénita, defectos transversales terminales de los miembros

Adams y Oliver describieron, en 1945, a ocho miembros de una familia con este trastorno. Se han publicado más de 85 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia leve del crecimiento (percentiles tercero a décimo).

Cuero cabelludo. Aplasia cutánea congénita sobre la región parietal posterior, sin defecto del hueso subyacente o con defecto sólo menor; los individuos afectados de edad avanzada muestran cicatrices alopecicas, solitarias o múltiples, de forma redonda u oval, en la región parietal; venas tortuosas en la parte posterior del cuero cabelludo.

Extremidades. Grados variables de defectos transversales terminales, en las porciones inferiores de las piernas, los pies, las manos, los dedos de las manos y los pies o las falanges distales; dedos cortos; uñas de los pies pequeñas.

Piel. *Cutis marmorata*.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Encefalocele; acrania; microcefalia; arrinencefalia; defectos de la migración neuronal con la combinación de paquigiria focal y polimicrogria; corteza cerebral displásica; esotropía; microftalmía; retraso mental; hemiplejía espástica; epilepsia; labio leporino; paladar hendido; defectos cardiovasculares, lesiones obstructivas del corazón izquierdo (29%); sindactilia; pie zambo equinovaro; mamilas accesorias; sistema colector duplicado; himen vaginal imperforado; aplasia cutánea congénita en el tronco y los miembros; piel fina hiperpigmentada; secuencia de Poland; quilotórax; hipertensión pulmonar y portal.

HISTORIA NATURAL. Aunque el pronóstico es excelente en la gran mayoría de los casos, los defec-

tos mayores del cuero cabelludo se asocian con más frecuencia a deficiencias del hueso subyacente y, si están expuestos el seno sagital superior o la duramadre, aumenta el riesgo de hemorragia o meningitis. En estos casos, está indicada la intervención quirúrgica precoz con injerto. En los casos usuales sin exposición del seno sagital ni de la duramadre, se observa prácticamente siempre curación sin necesidad de injerto.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter autosómico dominante, con variabilidad marcada de la expresión y falta de penetrancia en algunos casos. Están indicadas una exploración física cuidadosa y radiografías de las manos y los pies, de los familiares en primer grado de los individuos afectados. Se han descrito por lo menos tres familias con más de un hijo afectado y padres presumiblemente normales, lo que sugiere una herencia autosómica recesiva en algunos casos.

Bibliografía

- Adams FH, Oliver CP: Hereditary deformities in man due to arrested development. *J Hered* 36:3, 1945.
- Scribanu N, Tamtamy SA: The syndrome of aplasia cutis congenita with terminal transverse defects of limbs. *J Pediatr* 87:79, 1975.
- Bonafede RP, Beighton P: Autosomal dominant inheritance of scalp defects with ectrodactyly. *Am J Med Genet* 3:35, 1979.
- Kuster W et al: Congenital scalp defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome): Report of ten cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 31:99, 1988.
- Toriello HW et al: Scalp and limb defects with cutis marmorata telangiectatica congenita: Adams-Oliver syndrome? *Am J Med Genet* 29:269, 1988.
- Der Kaloustian VM et al: Possible common pathogenetic mechanisms for Poland sequence and Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet* 38:69, 1991.
- Whitely CB, Gorlin RJ: Adams-Oliver syndrome revisited. *Am J Med Genet* 40:319, 1991.
- Bamforth JS et al: Adams-Oliver syndrome: A family with extreme variability in clinical expression. *Am J Med Genet* 49:393, 1994.
- Lin AE et al: Adams-Oliver syndrome associated with cardiovascular malformations. *Am J Med Genet* 7:235, 1999.
- Verdyck P et al: Clinical and molecular analysis of nine families with Adams-Oliver syndrome. *Eur J Hum Genet* 11:457, 2003.



A



B



D



C

FIGURA 1. Síndrome de Adams-Oliver. **A-D**, Varón de tres años y medio y su tía materna. Obsérvense los defectos transversales terminales que afectan a los dedos de los pies (**A-C**), y el área de aplasia cutánea congénita en la parte posterior del cuero cabelludo de su tía materna (**D**). La tía materna era por lo demás normal.

SÍNDROME DE HOLT-ORAM

(SÍNDROME CORAZÓN-MANO)

Defecto de las extremidades superiores, anomalía cardíaca, hombros estrechos

Este síndrome de anomalías esqueléticas y cardiovasculares fue descrito primero por Holt y Oram en 1960. Se han publicado más de 200 casos. La prevalencia es de, aproximadamente, 1:100.000 recién nacidos vivos.

ANOMALÍAS

Esqueléticas. Todas las gradaciones de defectos en los miembros superiores y la cintura escapular. Los pulgares pueden faltar o ser hipoplásicos, trifalángicos o bífidos; la sindactilia ocurre con frecuencia entre el pulgar y el índice; focomelia (10%); muchas veces se observa afectación asimétrica, más intensa en el lado izquierdo; clinodactilia; braquidactilia; hipoplasia o ausencia del primer metacarpiano y el radio; defectos del cúbito, el húmero, la clavícula, la escápula y el esternón; disminución del arco de movimiento de los codos y los hombros, que suelen ser estrechos y caídos; anomalías del carpo, que afectan en particular al escafoides, muchas veces hipoplásico o con osificación bipartita; apófisis proximales y distales de los metacarpianos, en particular del primero.

Cardiovasculares. Defecto del tabique auricular tipo *ostium secundum*, y defecto del tabique ventricular; alrededor de la tercera parte de los pacientes descritos presentaba otros tipos de cardiopatías congénitas; defectos de conducción; hipoplasia de los vasos sanguíneos distales.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipertelorismo, ausencia del músculo pectoral mayor, *pectus excavatum*, escoliosis dorsal, anomalías vertebrales, ausencia de uno o más centros de osificación en la muñeca, deformidad de Sprengel, polidactilia postaxial y central, hipoplasia pulmonar, errores de refracción.

HISTORIA NATURAL. Los defectos de conducción pueden empeorar con el tiempo. A veces es necesario colocar un marcapasos. Se han publicado casos de muerte repentina por bloqueo cardíaco.

ETIOLOGÍA. La herencia de este trastorno tiene un patrón autosómico dominante, con variación marcada intrafamiliar e interfamiliar. Se ha observado relación entre la gravedad de los defectos de los miembros y del corazón en un determinado paciente. En, aproximadamente, el 25% de los casos familiares y en hasta el 50% de los casos esporádicos se detectan mutaciones del gen TBX5, un miembro de la familia de factores de transcripción T-box, localizado en el cromosoma 12q24.1 y presente en los tejidos embrionarios del corazón y los miembros. De acuerdo con el concepto de anticipación, se ha observado gravedad progresiva en generaciones sucesivas.

COMENTARIO. Debido a la variabilidad marcada de la expresión, en los individuos con riesgo y exploración física normal se deben hacer radiografías de las muñecas, los brazos y las manos para buscar cambios sutiles del pulgar y los huesos del carpo, y un ecocardiograma. Los defectos esqueléticos afectan exclusivamente a las extremidades superiores. Aunque bilaterales, estos defectos son más prominentes en el lado izquierdo.

Bibliografía

- Holt M, Oram S: Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 22:236, 1960.
- Poznauski A et al: Objective evaluation of the hand in the Holt-Oram syndrome. *Birth Defects* 8:125, 1972.
- Kaufman RL et al: Variable expression of the Holt-Oram syndrome. *Am J Dis Child* 127:21, 1974.
- Hurst JA et al: The Holt-Oram syndrome. *J Med Genet* 28:406, 1991.
- Moens P et al: Holt-Oram syndrome: Postaxial and central polydactyly as variable manifestations in a four generation family. *Genet Couns* 4:277, 1993.
- Basson CT et al: The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med* 330:885, 1994.
- Terrett JA et al: Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. *Nat Genet* 6:401, 1994.
- Newbury-Ecob RA et al: Holt-Oram syndrome: A clinical genetic study. *J Med Genet* 33:300, 1996.
- Yi Li Q et al: Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 15:21, 1997.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Holt-Oram. A-E, Obsérvense los defectos radiales que varían desde la hipoplasia intensa del antebrazo hasta las anomalías del pulgar, con ausencia, hipoplasia o pulgar trifalángico, y alteración de la cintura escapular. (A y E, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego; C, Cortesía del Dr. Mark Stephan, Madigan General Hospital, Tacoma, Washington; D, Cortesía del Dr. Michael Bamshad, Universidad de Utah, Salt Lake City.)

SÍNDROME DE LEVY-HOLLISTER

(SÍNDROME LACRIMO-AURICULODENTODIGITAL, SÍNDROME LADD)

Aunque Levy describió el primer paciente afectado en 1967, este trastorno fue delineado por Hollister et al en 1973. Se han publicado más de 20 casos.

ANOMALÍAS

Anomalías lagrimales. Obstrucción del conducto nasolagrimal; aplasia o hipoplasia de los puntos lagrimales (45%); ausencia de lágrimas por hipoplasia o aplasia de las glándulas lagrimales (40%).

Orejas. Orejas simples en forma de copa, con hélix corto y antehélix subdesarrollado (70%).

Audición. Sordera mixta de conducción y neurosensorial, entre leve e intensa (55%).

Dientes. Anomalías en el 90% de los casos, con hipodoncia, incisivos cónicos, hipoplasia del esmalte dental tanto de los dientes deciduos como permanentes; retraso de la erupción de los dientes primarios.

Extremidades. Anomalías digitales en el 95% de los casos, con digitalización del pulgar; deficiencia de tejido óseo y blando del pulgar y el índice; polidactilia preaxial; pulgar trifalángico; duplicación de la falange distal del pulgar; hipoplasia de la musculatura tenar; sindactilia entre los dedos índice y medio; clinodactilia de los dedos tercero y quinto; ausencia del radio y el pulgar, y primer dedo del pie ancho. Acortamiento del radio y el cúbito.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ausencia de glándulas parótidas y conductos de Stensen, fístulas nasolagrimales, epiglotis hipoplásica, hipertelorismo o telecanto, fisuras palpebrales descendentes, hipospadias coronal, agenesia renal o nefrosclerosis, luxación congénita de cadera, hernia hiatal, hernia

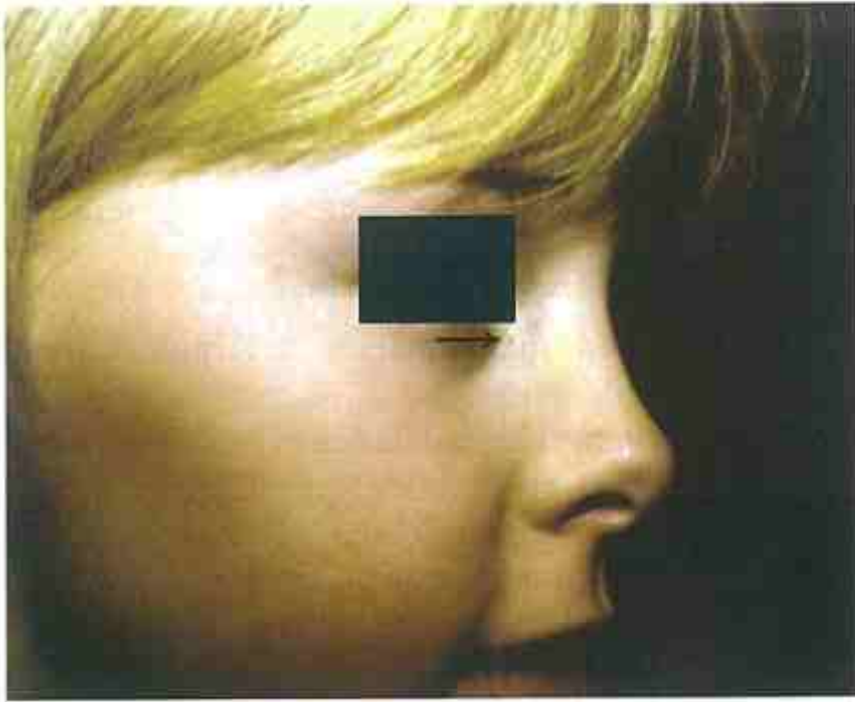
diafragmática, sindactilia de los dedos del pie segundo y tercero, y tercero y cuarto, enfermedad quística del ovario.

HISTORIA NATURAL. Sequedad persistente de la boca con dificultad para comer y tendencia al desarrollo de inflamación de la mucosa oral y candidiasis, frecuentes en épocas temprana de la vida. Caries dentales intensas, a causa de la salivación disminuida y la hipoplasia del esmalte. La ausencia de esmalte y la dacriocistitis crónica se deben a hipoplasia del sistema ductal nasolagrimal. También se puede encontrar disminución de la producción de lágrimas. Aunque la pérdida de audición suele ser leve o moderada, se han descrito casos con sordera profunda. En contadas ocasiones se ha producido muerte neonatal, a causa de agenesia renal bilateral.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter autosómico dominante y variabilidad marcada de la expresión.

Bibliografía

- Levy WJ: Mesodermal dysplasia. *Am J Ophthalmol* 63:978, 1967.
- Hollister DW et al: The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *J Pediatr* 83:438, 1973.
- Shiang EL, Holmes LB: The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *Pediatrics* 59:927, 1977.
- Thompson E, Pembrey M, Graham JM: Phenotypic variation in LADD syndrome. *J Med Genet* 22:382, 1985.
- Wiedemann HR, Drescher J: LADD syndrome: Report of new cases and review of the clinical spectrum. *Eur J Pediatr* 144:579, 1986.
- Heinz GW et al: Ocular manifestations of the lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *Am J Ophthalmol* 115:243, 1993.
- Horn D, Witkowski R: Phenotype and counseling in lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome. *Genet Couns* 4:305, 1993.
- Azar T et al: Epiglottic hypoplasia associated with lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109:779, 2000.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Levy-Hollister. Esta niña de 9 años muestra fistula nasolagrimal por obstrucción del conducto nasolagrimal (A; ver flecha), pulgar digitalizado más clinodactilia del quinto dedo (B) y pulgar afilado largo, con ausencia de pliegues; el dedo índice ha sido extirpado quirúrgicamente (C). (Cortesía del Dr. H.E. Hoyme, Universidad de Stanford, Palo Alto.)

SÍNDROME DE PANCITOPENIA DE FANCONI

Hipoplasia radial, hiperpigmentación, pancitopenia

Desde que en 1927 Fanconi describió a tres hermanos afectados, se han publicado numerosos casos. Glanz y Fraser, así como Giampietro et al, han documentado la variabilidad marcada del fenotipo clínico. Puesto que el 25% de los individuos afectados son estructuralmente normales, se ha resaltado la importancia de considerar este diagnóstico en cualquier niño anémico con roturas cromosómicas, incluso en ausencia de características dismórficas apreciables en la exploración física. A la inversa, puesto que la edad media del comienzo de las anomalías hematológicas es a los 7 años (límites desde el nacimiento hasta los 31 años), el diagnóstico se debe considerar en todos los niños con manifestaciones dismórficas características, incluso en ausencia de anomalías hematológicas.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja, muchas veces de comienzo prenatal.

Funcionalidad. Microcefalia (del 25 al 37%), deficiencia mental (25%).

Ojos. Anomalías en el 41% de los casos, incluyendo ptosis de los párpados, estrabismo, nistagmo y microftalmos.

Óseas. Defecto del rayo radial en el 49% de los casos, incluyendo hipoplasia o aplasia del pulgar, con pulgares supernumerarios en algunos casos o radios hipoplásicos o aplásicos.

Urogenitales. Anomalías de los riñones y el tracto urinario en el 34% de los casos, incluyendo hipoplasia o malformación de los riñones y uréteres dobles; en los varones: hipospadias, pene pequeño, testículos pequeños o criptorquidia en el 20%.

Hematológicas. Pancitopenia con poiquilocitosis, anisocitosis, reticulocitopenia, trombocitopenia y leucopenia; disminución de la celularidad de la médula ósea; leucemia; síndrome mielodisplásico.

Piel. Pigmentación pardusca (64%).

ANOMALÍAS OCASIONALES

Sistema nervioso central. Anomalías en el 8% de los casos, entre ellas hidrocefalia, ausencia de membrana pelúcida, ausencia de cuerpo calloso, defecto del cierre del tubo neural, defecto de

migración, malformación de Arnold-Chiari o ventrículo único.

Gastrointestinales. Anomalías en el 14% de los casos, entre ellas anorrectales, atresia duodenal, fístula traqueoesofágica con o sin atresia esofágica, páncreas anular, malrotación intestinal, obstrucción intestinal y membrana duodenal.

Otras anomalías óseas. Defectos en el 22% de los casos, como luxación congénita de cadera, escoliosis, anomalías costales, pie zambo equinovaro, base ancha de falanges proximales, agenesia o hipoplasia del sacro, enfermedad de Perthes, deformidad de Sprengel, tibia valga, piernas de diferente longitud, y cifosis.

Otras. Defecto cardíaco (13%), anomalía auricular (15%), sordera (11%), sindactilia.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los pacientes son relativamente pequeños al nacer. Las infecciones del tracto respiratorio pueden constituir un problema frecuente en los neonatos. La pigmentación pardusca desigual de la piel tiende a aumentar con la edad, y es más evidente en el área anogenital, las ingles, las axilas y el tronco.

La esperanza de vida media es de 20 años (límites entre 0 y 50 años). La presentación usual consiste en insuficiencia progresiva de la médula ósea y desarrollo de neoplasias malignas, sobre todo leucemia mieloide aguda, y en menor grado tumores sólidos, especialmente carcinomas epidermoides. La insuficiencia progresiva de la médula ósea, que suele conducir a anemia con necesidad de transfusiones, crece muchas veces durante las dos primeras décadas. Los supervivientes desarrollan con frecuencia cánceres sólidos en épocas posteriores de la vida.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. Se han identificado por lo menos ocho grupos complementarios diferentes, y se han clonado seis de los genes correspondientes. Existe muy poca relación entre el grupo complementario y las diferencias del fenotipo.

COMENTARIO. Los diagnósticos prenatal y posnatal de este trastorno se pueden obtener mediante demostración de una frecuencia alta de roturas cromosómicas, espontáneas o inducidas por diepoxibutano, en los linfocitos de sangre periférica, así como en células de líquido amniótico cultivadas.

Bibliografía

- Fanconi G: Familiäre infantile perniziosaartige anämie. *Z Kinderheilkd* 117:257, 1927.
- Garriga S, Crosby WH: The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow. *Blood* 14:1008, 1959.
- Nilsson LR: Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). *Acta Paediatr* 49:518, 1960.
- Schmid WK et al: Chromosomenbrueihigkeit bei der familiären Panmyelopathie (Typus Fanconi). *Schweiz Med Wochenschr* 95:1461, 1965.
- Glanz A, Fraser FC: Spectrum of anomalies in Fanconi anemia. *J Med Genet* 19:412, 1982.
- Mann WR et al: Fanconi anemia: Evidence for linkage heterogeneity on chromosome 20q. *Genomics* 9:329, 1991.

- Strathdee CA et al: Cloning of CDNAs for Fanconi anaemia by functional complementation. *Nature* 356:763, 1992.
- Strathdee CA et al: Evidence for at least four Fanconi anaemia genes including FACC on chromosome 9. *Nat Genet* 1:196, 1992.
- Giampietro PF et al: The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: A report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 91:1116, 1993.
- Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of fanconi anaemia. *Nature Rev Genet* 2:446, 2001.
- Kutler DI et al: A 20-year perspective on the International Fanconi anemia registry (IFAR). *Blood* 101:1249, 2003.
- Rosenberg PS et al: Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101:822, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de pancitopenia de Fanconi.
A y B, Niña de 7 años con pigmentación pardusca de la piel e hipoplasia del pulgar derecho, con ausencia de pliegues.

SÍNDROME DE APLASIA RADIAL-TROMBOCITOPENIA (SÍNDROME TAR)

Gross, Groh y Weippl describieron esta entidad en 1956, en hermanos; posteriormente, se han publicado más de 100 casos.

ANOMALÍAS

Hematológicas. Más graves en la primera infancia; trombocitopenia con ausencia o hipoplasia de megacariocitos (ausentes en el 66%, disminuidos en el 12%, inactivos en el 12%); granulocitosis leucemoide en el 62% de los pacientes, sobre todo durante los episodios de hemorragia; eosinofilia en el 53%; anemia, con frecuencia desproporcionada para la pérdida de sangre aparente.

Extremidades. Brazos: ausencia bilateral del radio (100%); anomalías del cúbito, entre ellas hipoplasia (100%), ausencia bilateral (20%) o ausencia unilateral (10%); húmero anormal (50%) con ausencia bilateral en el 5 al 10%; la articulación del hombro puede ser anormal; los pulgares siempre están presentes.

Piernas: anomalías en el 50% de los casos, entre ellas luxación de cadera, subluxación de rodillas, coxa valga, luxación de rótula, torsión femoral y tibial, articulación tibioperonea anormal, anquilosis de rodilla, pies pequeños, colocación anormal de los dedos del pie; ausencia de peroné.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Paladar hendido, defecto cardíaco congénito (del 22 al 33%), sobre todo, tetralogía de Fallot y defecto del tabique auricular, estatura baja, hemangioma capilar facial central, estrabismo, ptosis, dermatitis seborreica, transpiración excesiva, edemas en los pies y en el dorso de las manos, pie valgo, pie zambo equinovaro, sinostosis de los metatarsianos cuarto y quinto, agenesia del ligamento cruzado e hipoplasia de los meniscos con displasia de rodilla, anomalía renal (23%), útero ausente, agenesia ovárica, espina bífida, escoliosis, braquicefalia, micrognatia, gancho clavicular lateral, quiste pancreático, divertículo de Meckel, hipogammaglobulinemia, sordera neurosensorial, deficiencia mental (7%), usualmente relacionada con hemorragia intracraneal, mielinación retrasada, hipoplasia del cerebelo, en particular del vermis, y cavidad de la mem-

brana pelúcida en la imagen de resonancia magnética del encéfalo (en un paciente).

HISTORIA NATURAL. Aproximadamente, el 40% de los pacientes ha fallecido a causa de una hemorragia durante la primera infancia. La trombocitopenia durante esa época, probablemente relacionada con dismegacariocitopoyesis caracterizada por bloqueo de las células en una fase temprana de la diferenciación, aparece precipitada por enfermedades víricas, en particular gastrointestinales. Con el paso de los años, suele disminuir la gravedad del trastorno hematológico y, por lo tanto, está indicado el tratamiento precoz intenso. A excepción de menorragia, los adultos afectados no suelen experimentar problemas. La hemorragia intracraneal, cuando existe, casi siempre ocurre antes del primer año de vida. El retraso del desarrollo motor se debe a las anomalías óseas. Se debe considerar el uso de ortesis, férulas u otros métodos de estabilización de las muñecas. La artritis de las muñecas y las rodillas es una complicación tardía. La alergia o la intolerancia a la leche de vaca (47%) puede plantear un problema significativo, y la introducción de la leche de vaca en la alimentación puede precipitar trombocitopenia, eosinofilia o reacciones leucemoides.

ETIOLOGÍA. El patrón de herencia de este trastorno es autosómico recesivo. Se puede establecer el diagnóstico prenatal mediante demostración del defecto del miembro superior en la ecografía.

Bibliografía

- Gross H, Groh C, Weippl G: Congenitale hypoplastische Thrombopenie mit Radialaplasie. *Neue Osterr Z Kinderheilkd* 1:574, 1956.
- Shaw S, Oliver RAM: Congenital hypoplastic thrombocytopenia with skeletal deformities in siblings. *Blood* 14:374, 1956.
- Hall JG et al: Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 48:441, 1969.
- Anyane-Yeboah K et al: Brief clinical report: Tetraphocomelia in the syndrome of thrombocytopenia with absent radii (TAR syndrome). *Am J Med Genet* 20:571, 1985.
- Hall JG: Thrombocytopenia and absent radius (TAR) syndrome. *J Med Genet* 24:79, 1987.
- MacDonald MR et al: Hypoplasia of the cerebellar vermis and corpus callosum in thrombocytopenia with absent radius syndrome on MRI studies. *Am J Med Genet* 50:46, 1994.
- Letestu R et al: Existence of a differentiation blockage at the stage of a megakaryocyte precursor in the thrombocytopenia and absent radii (TAR) syndrome. *Blood* 95:1633, 2000.
- Greenhalgh KL et al: Thrombocytopenia-absent radius: a clinical genetic study. *J Med Genet* 39:876, 2002.



FIGURA 1. Síndrome de aplasia radial-trombocitopenia. Esta niña sufrió hemorragias graves y trombocitopenia en la etapa de la lactancia. Obsérvese la presencia de pulgares, a pesar de la ausencia bilateral de radios, los hombros anormales y la subluxación de las rodillas.

SÍNDROME DE AASE

Pulgar trifalángico, anemia congénita

En 1969, Aase y Smith describieron a dos hermanos varones con pulgares trifalángicos y anemia congénita. La anemia de Diamond-Blackfan, descrita inicialmente en 1938, es una aplasia pura de células rojas, asociada a veces con las mismas manifestaciones que el síndrome de Aase. Actualmente, es evidente que el síndrome de Aase no se debe separar de la anemia de Diamond-Blackfan.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia leve del crecimiento, alrededor del tercer percentil.

Hematológicas. Anemia hipoplásica que tiende a mejorar con la edad.

Óseas. Pulgares trifalángicos, hipoplasia radial leve, hombros estrechos, cierre tardío de las fontanelas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental; fisuras palpebrales; labio leporino; paladar hendido; retinopatía; cataratas; glaucoma; pterigión cervical; 11 pares de costillas; vértebras dorsales bifidas; agenesia de clavícula; subdesarrollo de los ilíacos, el sacro distal y las vértebras coccígeas; displasia de la falange media del quinto dedo; defectos cardíacos; anomalías urogenitales.

HISTORIA NATURAL. La anemia, que ha mostrado respuesta al tratamiento con prednisona, tiende a mejorar con la edad.

ETIOLOGÍA. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se han descrito formas autosómicas dominantes y recesivas. Se ha identificado un locus para la anemia de Diamond-Blackfan en el cromosoma 19q13.2, para los casos hereditarios dominantes y recesivos, y se ha clonado el gen responsable, que codifica la proteína ribosómica (RP) S19. Al menos tres pacientes, todos ellos con retraso mental, presentaban deleciones en 19q13.2, lo que sugiere probabilidad de un síndrome de genes contiguos, con inclusión en la deleción de un gen para el retraso mental y las malformaciones óseas.

Bibliografía

- Aase JM, Smith DW: Congenital anemia and triphalangeal thumbs: A new syndrome. *J Pediatr* 74:417, 1969.
- Murphy S, Lubin B: Triphalangeal thumbs and congenital erythroid hypoplasia: Report of a case with unusual features. *J Pediatr* 81:987, 1972.
- Higginbottom MC et al: Case report: The Aase syndrome in a female patient. *J Med Genet* 15:484, 1978.
- Muis N et al: The Aase syndrome: Case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 145:153, 1986.
- Hurst JA et al: Autosomal dominant transmission of congenital erythroid hypoplastic anemia with radial abnormalities. *Am J Med Genet* 40:482, 1991.
- Hing AV, Dowton SB: Aase syndrome: Novel radiographic features. *Am J Med Genet* 45:413, 1993.
- Draptchinskaia N et al: The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 21:169, 1999.
- Tentler D et al: A microdeletion in 19q13.2 associated with mental retardation, skeletal malformations, and Diamond-Blackfan anemia suggests a novel contiguous gene syndrome. *J Med Genet* 37:128, 2000.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Aase. A y B, Recién nacida con pulgares trifalángicos e hipoplasia tenar.

J Osteocondrodisplasias

ACONDROGÉNESIS, TIPOS IA y IB

Puente nasal bajo, miembros muy cortos, osificación incompleta de la porción inferior de la columna

Este trastorno letal en épocas tempranas de la vida, fue descrito en 1925 por Donath y Vogl, y denominado acondrogénesis por Fraccaro en 1952. Se han publicado más de 20 casos. Los estudios de Borochowitz et al indican que la acondrogénesis tipo I (conocida antes como tipo Parenti-Fraccaro) representa dos trastornos radiográfica e histopatológicamente distintos, conocidos como tipos IA y IB. En la clasificación propuesta por Whitley y Gorlin, el tipo I es sinónimo del tipo IA, y el tipo II lo es del tipo IB.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura extremadamente baja (de 22 a 30 cm).

Craneofaciales. Cráneo grande para la edad gestacional, puente nasal bajo, micrognatia.

Extremidades. Micromelia intensa.

Radiográficas. En ambos tipos es deficiente la osificación del cráneo, los cuerpos vertebrales, los peronés, el astrágalo y el calcáneo; los iliones son indentados; los huesos largos tienen aspecto estrellado, y las costillas son extremadamente cortas. En el tipo IA existen múltiples fracturas costales, y los fémures proximales presentan picos metafisarios. A la inversa, en el tipo IB no se producen fracturas costales, y los fémures distales tienen irregularidades metafisarias.

HISTORIA NATURAL Y COMENTARIO.

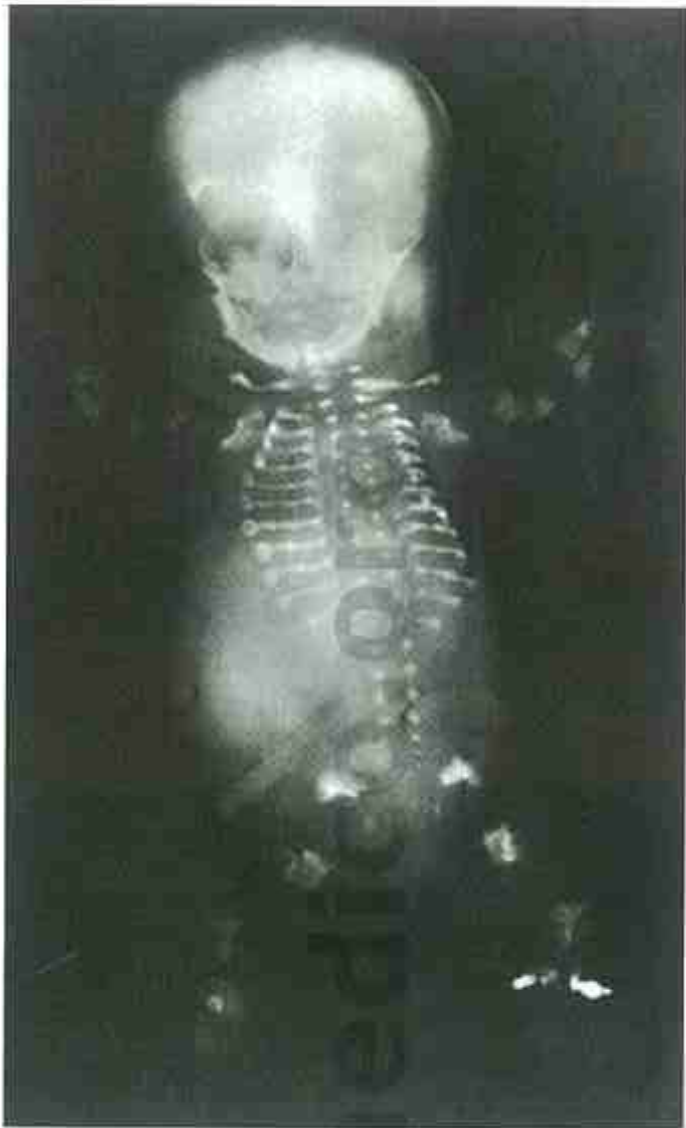
El defecto del desarrollo del cartílago y el hueso es grave. En el tipo IA existe matriz cartilaginosa de aspecto normal pero hipervascularizada, con aumento de la densidad celular. Grandes lagunas rodean a los condrocitos, que contienen cuerpos de inclusión citoplásmicos redondos. En el tipo IB existe matriz cartilaginosa interterritorial escasa, con deficiencia marcada de fibras de colágeno. Los condrocitos son

grandes, tienen un núcleo redondo central y están rodeados por un anillo de colágeno denso. La patología del desarrollo fuera del sistema esquelético se comprueba por los hallazgos frecuentes de polihidramnios, hidropesía y letalidad temprana. La mayoría de los individuos afectados nacen muertos o mueren poco después del nacimiento. Se ha descrito encefalocele occipital en un niño con enfermedad tipo A.

ETIOLOGÍA. La herencia es de tipo autosómico recesivo. Se desconoce la base molecular del tipo IA, y es posible la existencia de subtipos todavía desconocidos. La acondrogénesis de tipo IB se debe a mutaciones en el gen de la displasia diastrófica, del que se ha demostrado que codifica un transportador de sulfato (DTDST) y está localizado en 5q. Las mutaciones de este gen son responsables de cuatro condrodisplasias hereditarias recesivas: acondrogénesis tipo IB, displasia diastrófica, displasia epifisaria múltiple y atelosteogénesis tipo 2.

Bibliografía

- Donath J, Vogl A: Untersuchungen über den chondrodystrophischen Zwergwuchs. Wien Arch Intern Med 10:1, 1925.
- Fraccaro M: Contributo allo studies delle malattie del mesenchima osteopoietico: L'achondrogenesi. Folia Hered Pathol (Milano) 1:190, 1952.
- Maroteaux P, Lamy M: Le diagnostic des nanismes chondrodystrophiques chez les nouveau-nés. Arch Fr Pédiatr 25:241, 1968.
- Whitley CB, Gorlin RJ: Achondrogenesis: New nosology with evidence of genetic heterogeneity. Radiology 148:693, 1983.
- Borochowitz Z et al: Achondrogenesis type I—further heterogeneity. J Pediatr 112:23, 1988.
- Freisinger P et al: Achondrogenesis type IB (Fraccaro): Study of collagen in the tissue and in chondrocytes cultured in agarose. Am J Med Genet 49:439, 1994.
- Superti-Furga A: Achondrogenesis type 1B. J Med Genet 33:957, 1996.
- Superti-Furga A et al: Achondrogenesis type IB is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter gene. Nature Genet 2:100, 1996.
- Karniski IP: Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: Correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype. Hum Molec Genet 10:1485, 2001.



A

Tipo	Acondrogénesis IA	Acondrogénesis IB
Cráneo	Deficientemente osificado	Deficientemente osificado
Costillas	Cortas y fracturadas	Cortas, sin fracturas, extremos en copa
Columna	Totalmente sin osificar	Sólo pedículos posteriores
Ilion	Arqueado	Indentado
Isquion	Osificado*-hipoplásico	Sin osificar
Fémur	En cuña con picos metafisarios	Trapezoide
Tibia	Cortos con ensanchamiento metafisario	Indentado
Peroné		Sin osificar
	*No osificado a las 30 semanas de gestación	

B
FIGURA 1. A, Lactante nacido muerto a las 30 semanas de gestación, con acondrogénesis tipo IA. B, Las manifestaciones radiográficas que diferencian entre tipo IA y tipo IB se ilustran en los dibujos. (A y B, Cortesía del Dr. R. Lachman, Harbor-UCLA Medical Center, y el Dr. D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

ACONDROGÉNESIS-HIPOCONDROGÉNESIS, TIPO II

(ACONDROGÉNESIS DE LANGER-SALDINO, HIPOCONDROGÉNESIS)

Descrito inicialmente por Langer et al y por Saldino, este trastorno letal precoz ha sido definido de forma más completa por Chen et al, y por Borochowitz et al.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura extremadamente baja (de 27 a 36 cm).

Craneofaciales. Bóveda craneal grande con fontanelas anteriores y posteriores grandes, puente nasal plano, orificios nasales antevertidos pequeños, micrognatia.

Extremidades. Cortas.

Radiográficas. Osificación craneal normal; costillas cortas sin fracturas; huesos largos cortos y anchos, con peronés desproporcionadamente largos e irregularidad metafisaria del cúbito distal; grados variables de fracaso de la osificación de la columna lumbar, la columna cervical, el sacro, el pubis, el calcáneo y el astrágalo.

Otras. Polihidramnios.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Paladar blando hendido, microtia, polidactilia postaxial de los pies, higroma quístico, hidropesía, defecto del tabique auricular, defecto del canal auriculoventricular.

HISTORIA NATURAL. Aunque un niño afectado sobrevivió hasta los 3 meses, la mayoría nacen muertos o fallecen en las primeras horas de vida, por hipoplasia pulmonar.

ETIOLOGÍA. La gran mayoría de los casos son esporádicos. Los estudios moleculares han documentado mutaciones del COL2A1, el gen codificador del colágeno tipo II. En todos los casos donde se han identificado mutaciones, éstas eran heterocigóticas, lo

que indica una herencia de tipo autosómico dominante; sin embargo, no se puede descartar la herencia autosómica recesiva en todos los casos, sobre todo en aquellos con manifestaciones más graves, radiográficas y anatomopatológicas. Las mutaciones en el gen del colágeno tipo II conducen a varios trastornos, con un espectro clínico variable entre leve y letal perinatal, como el síndrome de Stickler, la displasia espondiloepimetáfisaria tipo Strudwick, la displasia de Kniest, la displasia espondiloepifisaria congénita y la acondrogénesis-hipocondrogénesis, tipo II.

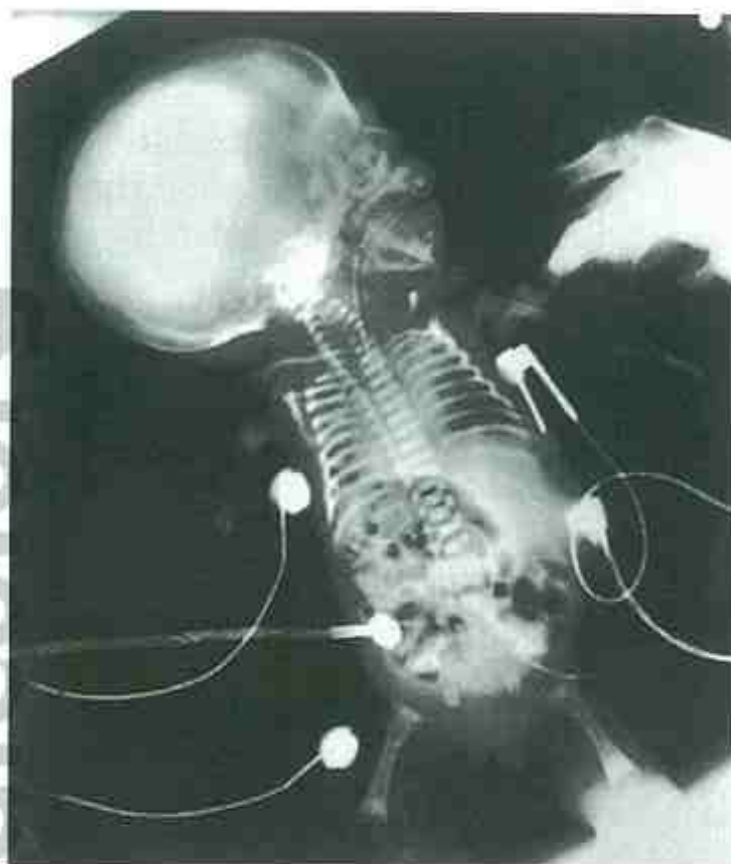
COMENTARIO. La hipocondrogénesis, considerada antes un trastorno distinto, y la acondrogénesis, tipo II representan variaciones de un mismo proceso, conocido como acondrogénesis-hipocondrogénesis tipo II. Los pacientes con las manifestaciones radiográficas y anatomopatológicas más graves han sido diagnosticados de acondrogénesis, tipo II, mientras que aquellos con manifestaciones similares, pero menos graves, han sido diagnosticados de hipocondrogénesis.

Bibliografía

- Langer LO et al: Thanatophoric dwarfism: A condition confused with achondroplasia in the neonate, with brief comments on achondrogenesis and homozygous achondroplasia. *Radiology* 92:285, 1969.
- Saldino RM: Lethal short-limbed dwarfism: Achondrogenesis and thanatophoric dwarfism. *AJR* 112:185, 1971.
- Chen H, Lin CT, Yang SS: Achondrogenesis: A review with special consideration of achondrogenesis type II (Langer-Saldino). *Am J Med Genet* 10:379, 1981.
- Borochowitz Z et al: Achondrogenesis II-hypochondrogenesis: variability versus heterogeneity. *Am J Med Genet* 24:273, 1986.
- Godfrey M, Hollister DW: Type II achondrogenesis-hypochondrogenesis: Identification of abnormal type II collagen. *Am J Hum Genet* 43:904, 1988.
- Horton WA: Characterization of a type II collagen gene (COL2A1) mutation identified in cultured chondrocytes from human hypochondrogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4583, 1992.



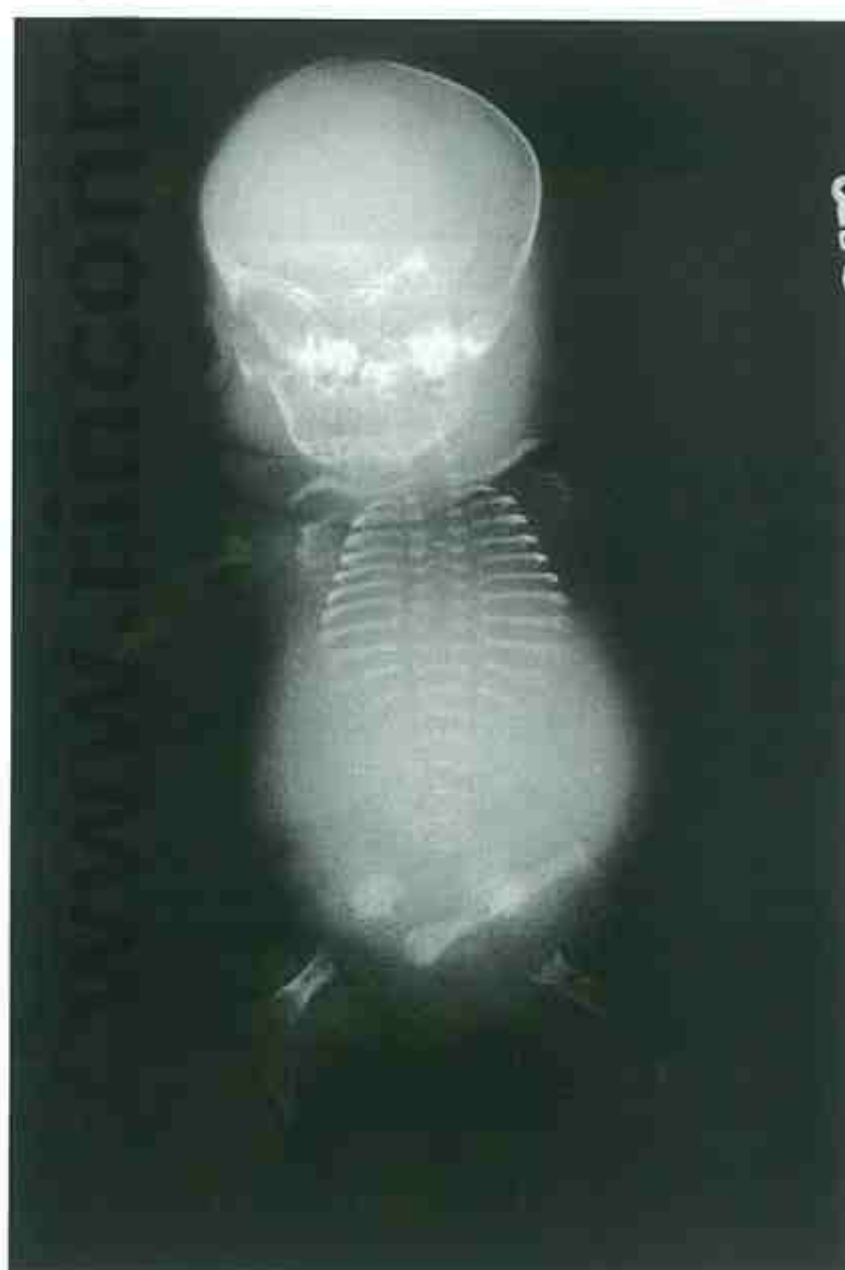
A



B



C



D

FIGURA 1. A-D, Dos fetos nacidos muertos con acondrogénesis-hipocondrogénesis de tipo II, que demuestran la variación de la gravedad del proceso. Obsérvese la osificación craneal relativamente normal, las costillas cortas y el grado variable de fracaso de la osificación de las regiones lumbar y cervical de la columna, el sacro, el isquion y el pubis. (A y B, Cortesía del Dr. R. Lachman, Harbor-UCLA Medical Center, y el Dr. D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles; C y D, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

FIBROCONDROGÉNESIS

Lazzaroni-Fossati describió, en 1978, un paciente con este trastorno letal precoz. Más adelante se han publicado, aproximadamente, 13 casos adicionales. La fibrosis distintiva del cartílago de la placa de crecimiento condujo a la designación de fibrocondrogénesis.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja

Craneofaciales. Fontanela anterior, sutura coronal y sutura sagital ampliamente abiertas; ojos protuberantes con córneas grandes; nariz hipoplásica con puente nasal plano y orificios nasales antevertidos; filtro largo; boca pequeña; paladar hendido; cuello corto; implantación baja y malformación de las orejas.

Tronco. Vértebras aplanadas con hipoplasia del segmento posterior y hendidura sagital en la línea media; costillas cortas y finas, con forma de copa anterior y posterior; clavículas largas y finas; tórax pequeño; escápulas pequeñas/elevadas.

Extremidades. Acortamiento rizomélico; manos y pies pequeños; camptodactilia; clinodactilia del quinto dedo de la mano; hipoplasia de las uñas de manos y pies; huesos largos cortos, con forma de mancuernas y metáfisis irregular ancha; espolones metafisarios prominentes junto a las placas de crecimiento; peronés cortos.

Pelvis. Hipoplásica con iliones ovoides, acetábulos aplanados irregulares con picos mediales y muescas sacrociáticas estrechas; isquiones hipoplásicos anchos.

Otras. Onfalocele, hidropesial.

HISTORIA NATURAL. Todos los individuos afectados han nacido muertos o han fallecido en el período neonatal.

ETIOLOGÍA. La herencia es de tipo autosómico recesivo.

COMENTARIO. El examen microscópico de los huesos largos muestra una desorganización importante del cartílago de la placa de crecimiento, aspecto fibroso de la matriz, y formación normal de hueso en la metáfisis y la diáfisis.

Bibliografía

- Lazzaroni-Fossati F et al: La fibrochondrogenese. Arch Fr Pediatr 35:1096, 1978.
- Eteson DJ et al: Fibrochondrogenesis: Radiologic and histologic studies. Am J Med Genet 19:277, 1984.
- Whitely CB et al: Fibrochondrogenesis: Lethal, autosomal recessive chondrodysplasia with distinctive cartilage histopathology. Am J Med Genet 19:265, 1984.
- Bankier A et al: Fibrochondrogenesis in male twins at 24 weeks gestation. Am J Med Genet 38:95, 1991.
- Al-Gazali LI et al: Fibrochondrogenesis: Clinical and radiological features. Clin Dysmorphol 6:157, 1997.
- Al-Gazali LI et al: Recurrence of fibrochondrogenesis in a consanguineous family. Clin Dysmorphol 8:59, 1999.

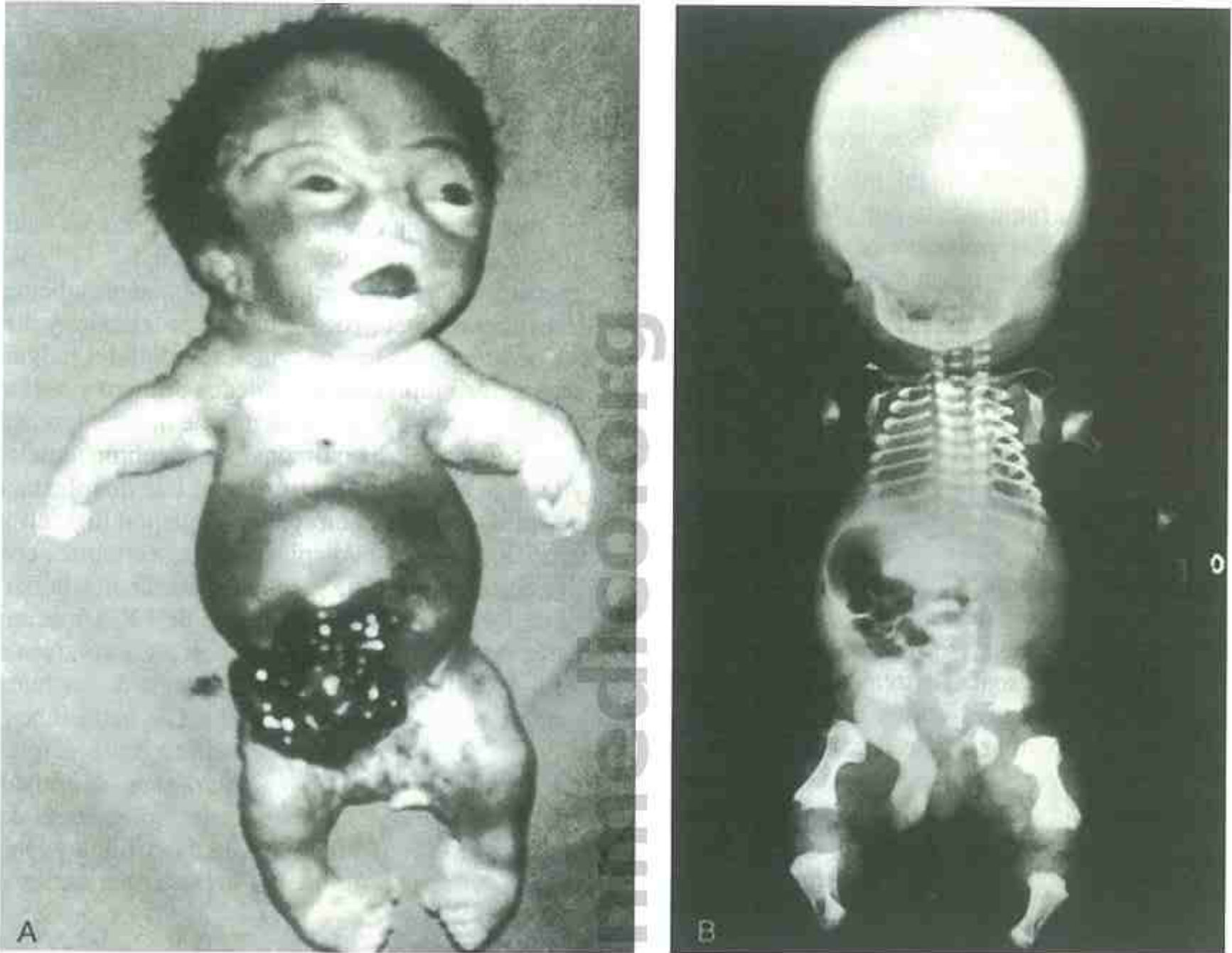


FIGURA 1. **A**, Feto nacido muerto con fibrocondrogénesis. Obsérvese el puente nasal plano y ancho, los orificios nasales antevertidos, los miembros cortos y la posición equinovara de los pies. **B**, La radiografía revela clavículas largas y finas; costillas cortas y finas; acetábulos aplanados; muescas sacroclávicas estrechas; ensanchamiento metafisario de la tibia y el peroné, y fémures con forma de mancuernas. (**A** y **B**, De Eteson DJ et al: Am J Med Genet, 1984; 19: 277; Copyright© 1984. Reproducido con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley y Sons, Inc.)

ATELOSTEOGÉNESIS, TIPO I (CONDRODISPLASIA DE CÉLULAS GIGANTES)

Esta forma de enanismo con miembros cortos, letal en época temprana, fue descrita por Maroteaux et al, y por Sillence et al. El término *atelosteogénesis* procede del griego y significa «incompleto»; guarda relación con la falta acusada de osificación completa de ciertos huesos. Ahora se conoce con seguridad que la atelosteogénesis es una entidad heterogénea, de la que existen tres tipos (I, II y III).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja con miembros cortos, y afectación sobre todo de las regiones proximales.

Radiográficas. Los húmeros faltan, tienen forma segmentada o presentan extremos afilados; peronés ausentes; fémures cortos con extremo distal puntiagudo; tibias arqueadas; vértebras cervicales anormalmente segmentadas y fundidas; platispondilia torácica con múltiples hendiduras coronales; 11 pares de costillas; caja torácica estrecha; hipoplasia de los isquiopubis e iliones acampanados; falta de osificación de los centros calcáneos; retraso marcado de la osificación de las falanges proximales y medias, con falanges distales bien osificadas.

Otras. Hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido, hipoplasia de la porción media de la cara, micrognatia, múltiples luxaciones de articulaciones grandes, pie zambo equinovaro, polihipodramnios.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Paladar hendido, estenosis laríngea.

HISTORIA NATURAL. Todos los individuos afectados han nacido muertos o han fallecido inmediatamente después del parto.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y todos los casos representan mutaciones genéticas de novo. Son responsables las mutaciones del gen codificador de la filamina B (FLNB), localizado en el cromosoma 3p14. La FLNB parece interpretar un papel importante en la segmentación vertebral, la formación articular y la osificación endocondral.

COMENTARIO. Existe superposición significativa entre los tres tipos.

Tipo II

Se caracteriza por cara plana, hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido y paladar hendido. El cuello es corto, el tórax pequeño y el abdomen protuberante. Existe acortamiento de los huesos proximales y distales de los miembros, desviación radial del pulgar, y separación amplia entre los dedos primero y segundo del pie. Siempre se produce muerte neonatal, relacionada con hipoplasia pulmonar, traqueobroncomalacia y laringe estenótica malformada. Las manifestaciones radiográficas comprenden platispondilia, cifosis cervical, hipoplasia/displasia de las vértebras, costillas cortas, hipoplasia glenoidea, acetábulos horizontales, húmero bífido o en forma de «V», porciones distales de los fémures redondeadas, curvatura del radio y la tibia, e hipoplasia/displasia de los huesos tubulares de las manos y los pies. Las mutaciones en el gen del transportador de sulfato de la displasia diastrófica (DTDST), localizado en el cromosoma 5q, son responsables de este trastorno, así como de la acondrogénesis IB, la displasia diastrófica y la displasia epifisaria múltiple. La herencia parece ser autosómica recesiva.

Tipo III

Las características incluyen cara plana, hipertelorismo ocular, depresión del puente nasal y orificios nasales en anteversión, micrognatia con boca pequeña y paladar hendido, tórax estrecho, acortamiento rizomélico de brazos y piernas, luxación de articulaciones grandes, sindactilia, camptodactilia, polidactilia y clinodactilia, uñas anchas, pie zambo y escoliosis. Con menos frecuencia se encuentran implantación baja de las orejas, hipoplasia del hélix, estenosis del conducto auditivo, hipotonía, hidrocefalia y convulsiones. Desde el punto de vista radiográfico y en comparación con el tipo I, existe mejor osificación de las vértebras, los peronés suelen estar osificados, y los metacarpianos y las falanges aparecen uniformemente osificados. Las dificultades de la respiración y la alimentación son comunes en la primera infancia. Las complicaciones respiratorias y la inestabilidad de la columna cervical, conducen con frecuencia a la muerte durante el período neonatal. Sin embargo, se ha documentado supervivencia hasta la vida adulta en un caso, el de una mujer que quedó embarazada y dio a luz un hijo afectado. La herencia es autosómica dominante, y la mayoría de los casos representan mutaciones genéticas de novo. Son responsables las mutaciones del gen que codifica la filamina B (FLNB), localizado en el cromosoma 3p14.

La FLNB parece interpretar un papel importante en la segmentación vertebral, la formación de las articulaciones y la osificación endocondral.

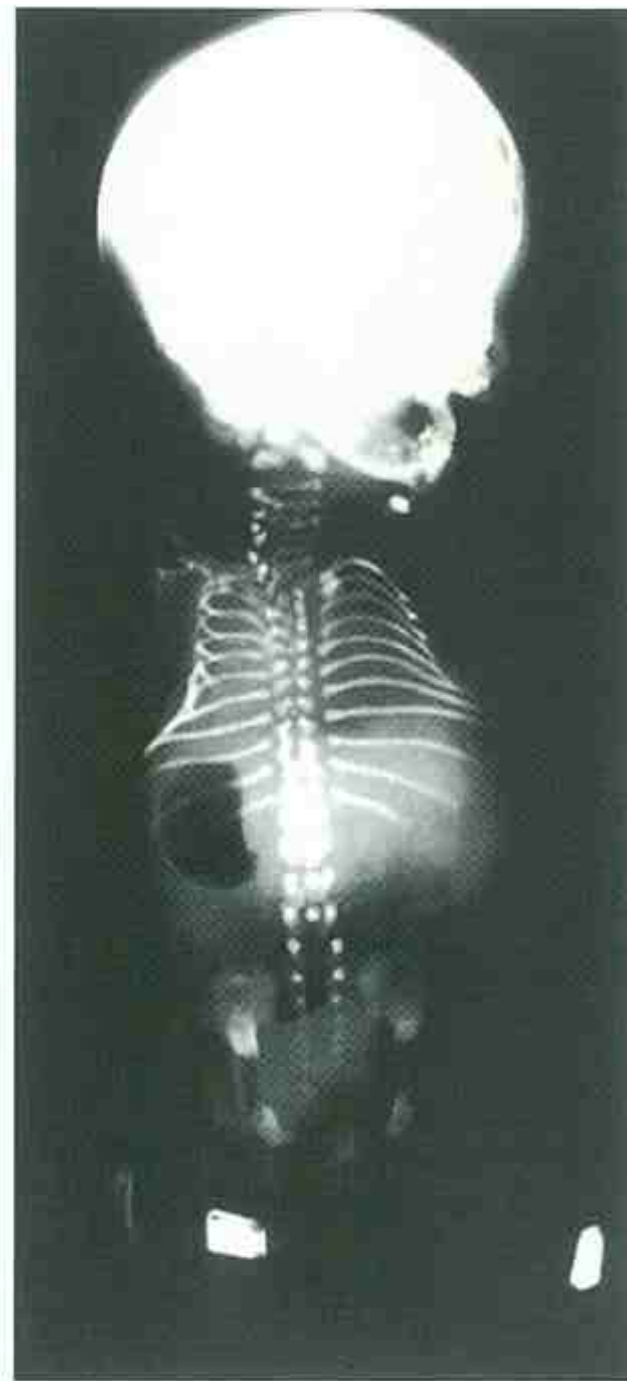
Bibliografía

- Maroteaux P et al: Atelosteogenesis. *Am J Med Genet* 13:15, 1982.
- Sillence DO et al: Spondylohumerothoracic hypoplasia (giant cell chondrodysplasia): A neonatally lethal short-limb skeletal dysplasia. *Am J Med Genet* 13:7, 1982.
- Sillence DO et al: Atelosteogenesis: Evidence for heterogeneity. *Pediatr Radiol* 17:112, 1987.

- Stern HJ et al: Atelosteogenesis type III: A distinct skeletal dysplasia with features overlapping atelosteogenesis and oto-palato-digital syndrome type II. *Am J Med Genet* 36:183, 1990.
- Hastbacka J et al: Atelosteogenesis type II is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulfate-transporter gene (DTDST): Evidence for a phenotypic series involving three chondrodysplasias. *Am J Hum Genet* 58:255, 1996.
- Newbury-Ecob R: Atelosteogenesis type 2. *J Med Genet* 35:49, 1998.
- Schultz C et al: Atelosteogenesis type III: Long term survival, prenatal diagnosis, and evidence for dominant transmission. *Am J Med Genet* 83:28, 1999.
- Krakow D et al: Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation, and skeletogenesis. *Nat Genet* 36:405, 2004.



A



B

FIGURA 1. Atelosteogénesis, tipo I. **A**, Lactante nacido muerto, con atelosteogénesis tipo I. Obsérvese el puente nasal deprimido, las contracturas en flexión de las rodillas y la posición equinovara de los pies. **B**, La radiografía revela falta de calcificación del húmero e hipoplasia de gran parte del esqueleto. (**A** y **B**, Cortesía del Dr. R. Lachman, Harbor-UCLA Medical Center, y el Dr. D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)



A



B

FIGURA 2. Atelosteogénesis, tipo II. **A**, La fotografía post mórtém de este recién nacido muestra acortamiento de los miembros, cara plana, desviación radial de un pulgar con implantación baja, y pie equinovaro con hueco grande entre los dedos primero y segundo. **B**, Obsérvense los miembros cortos, el tórax pequeño, los húmeros distales bifidos y los huesos ilíacos redondeados. (A y B, De Schrandt-Stumpel C et al. Clin Dysmorphol 1994; 3: 318; con permiso.)



A



B



C



D



E



F



G

FIGURA 3. Atelosteogénesis, tipo III. **A-C,** Mujer afectada, a las edades de 6 meses y de 21 años. **D,** Su hijo de 3 años. **E,** Obsérvense las tibias anchas y cortas en el periodo neonatal. **F y G,** Obsérvense, en un adulto, el acortamiento de C2 a C7, el aplanamiento de los cuerpos C3 a C6, el radio corto, la forma anormal de los carpianos, y el acortamiento de los metacarpianos y las falanges. (A-G, De Schultz C et al: Am J Med Genet 1999; 83: 28.)

SÍNDROME DE COSTILLAS CORTAS-POLIDACTILIA, TIPO I (TIPO SALDINO-NOONAN)

Este trastorno fue descrito originalmente por Saldino y Noonan en 1972. Naumoff et al y Yang et al publicaron casos sugestivos de que el síndrome de costillas cortas-polidactilia (CCP), tipo I, incluía dos trastornos separados, conocidos como CCP, tipo I, y CCP, tipo II. Sin embargo, los estudios clínicos, radiográficos y morfológicos sugieren que sólo existe un proceso, con variabilidad amplia de la expresión. La cuestión sigue sin resolverse por completo.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja.

Extremidades. Cortas; polidactilia postaxial de las manos o los pies; sindactilia; irregularidades metafisarias de los huesos largos, con espolones que se extienden en sentido longitudinal, desde el segmento medial al lateral; subosificación de las falanges.

Tronco. Costillas cortas horizontales; defectos de la osificación similares a muescas, en la periferia de los cuerpos vertebrales.

Pelvis. Huesos ilíacos pequeños con techo acetabular horizontal, defecto de osificación triangular por encima de la cara lateral del acetábulo.

Otras. Defectos cardíacos, como transposición de los grandes vasos, ventrículo izquierdo con doble

salida, ventrículo derecho con doble salida, defecto de los cojinetes endocárdicos e hipoplasia del corazón derecho; riñones poliquísticos; hipoplasia del pene; defectos del desarrollo cloacal; ano imperforado.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Presencia de dientes al nacer, polidactilia preaxial, inversión del sexo (fenotipo femenino con cariotipo 46XY).

HISTORIA NATURAL. Muerte por insuficiencia respiratoria, secundaria a hipoplasia pulmonar, de todos los lactantes afectados, en las primeras horas después del nacimiento.

ETIOLOGÍA. Patrón de herencia autosómico recesivo.

Bibliografía

- Saldino RM, Noonan CD: Severe thoracic dystrophy with striking micromelia, abnormal osseous development, including the spine, and multiple visceral anomalies. *AJR* 114:257, 1972.
- Spranger J et al: Short rib-polydactyly (SRP) syndromes, types Majewski and Saldino-Noonan. *Z Kinderheilkd* 116:73, 1974.
- Naumoff P et al: Short rib-polydactyly syndrome type 3. *Radiology* 122:443, 1977.
- Sillence DO: Invited editorial comment: Non-Majewski short rib-polydactyly syndrome. *Am J Med Genet* 7:223, 1980.
- Yang SS et al: Short rib-polydactyly syndrome, type 3 with chondrocytic inclusions: Report of a case and review of the literature. *Am J Med Genet* 7:205, 1980.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de costillas cortas-polidactilia, tipo Saldino-Noonan. **A**, Varón nacido muerto. Obsérvese el tórax estrecho, los miembros cortos, la polidactilia postaxial y el pene hipoplásico. **B** y **C**, Las radiografías muestran costillas horizontales cortas; irregularidades metafisarias de los huesos largos, con espolones que se extienden desde los segmentos medial y lateral, y defectos triangulares de la osificación por encima de la cara lateral del acetábulo.

SÍNDROME DE COSTILLAS CORTAS-POLIDACTILIA, TIPO II (TIPO MAJEWSKI)

Majewski et al describieron, en 1971, el caso de cuatro lactantes con esta forma letal precoz de enanismo con miembros cortos. En 1974, Spranger et al diferenciaron el síndrome respecto de otras formas de costillas cortas-polidactilia, y más adelante se publicaron varios casos adicionales.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja con miembros desproporcionadamente cortos.

Craneofaciales. Labio leporino central; paladar hendido; nariz plana y corta; orejas pequeñas, malformadas y con implantación baja.

Extremidades. Polisindactilia tanto preaxial como postaxial de las manos o los pies; braquidactilia; tibias desproporcionadamente cortas con forma oval; metacarpianos y metatarsianos cortos y redondeados; osificación prematura de las epífisis proximales de los húmeros, los fémures y la porción lateral del cuboides; falanges subosificadas.

Tronco. Tórax estrecho; costillas cortas horizontales; clavículas altas.

Otras. Genitales ambiguos; hipoplasia de la epiglotis y la laringe; quistes glomerulares múltiples y dilatación focal de túbulos distales del riñón.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microglosia; lengua lobulada; vesícula biliar ausente; ano-

malías encefálicas, como paquigiria, vermis pequeño y ausencia de bulbos olfatorios; vena cava superior izquierda persistente; hidropesía; polihidramnios.

HISTORIA NATURAL. Insuficiencia respiratoria secundaria a hipoplasia pulmonar, que conduce a la muerte poco después del nacimiento (en todos los casos).

ETIOLOGÍA. Patrón de herencia autosómico recesivo.

COMENTARIO. Se ha sugerido que este trastorno y el síndrome orofaciodigital tipo II representan los extremos grave y leve del espectro de la misma entidad.

Bibliografía

- Majewski F et al: Polysyndaktylie, verkürzte Gliedmassen und Genitalfehlbildungen: Kennzeichen eines selbständigen Syndroms? *Z Kinderheilkd* 111:118, 1971.
- Spranger J et al: Short rib-polydactyly (SRP) syndromes, types Majewski and Saldino-Noonan. *Z Kinderheilkd* 116:73, 1974.
- Motegi T et al: Short rib-polydactyly syndrome, Majewski type, in two males. *Hum Genet* 49:269, 1979.
- Chen H et al: Short rib-polydactyly syndrome, Majewski type. *Am J Med Genet* 7:215, 1980.
- Silengo MC et al: Oro-facial-digital syndrome II: Transition types between the Mohr and Majewski syndromes. Report of 2 new cases. *Clin Genet* 31:331, 1987.
- Prudlo J et al: Central nervous system alterations in a case of short-rib polydactyly syndrome, Majewski type. *Devel Med Child Neurol* 35:158, 1993.

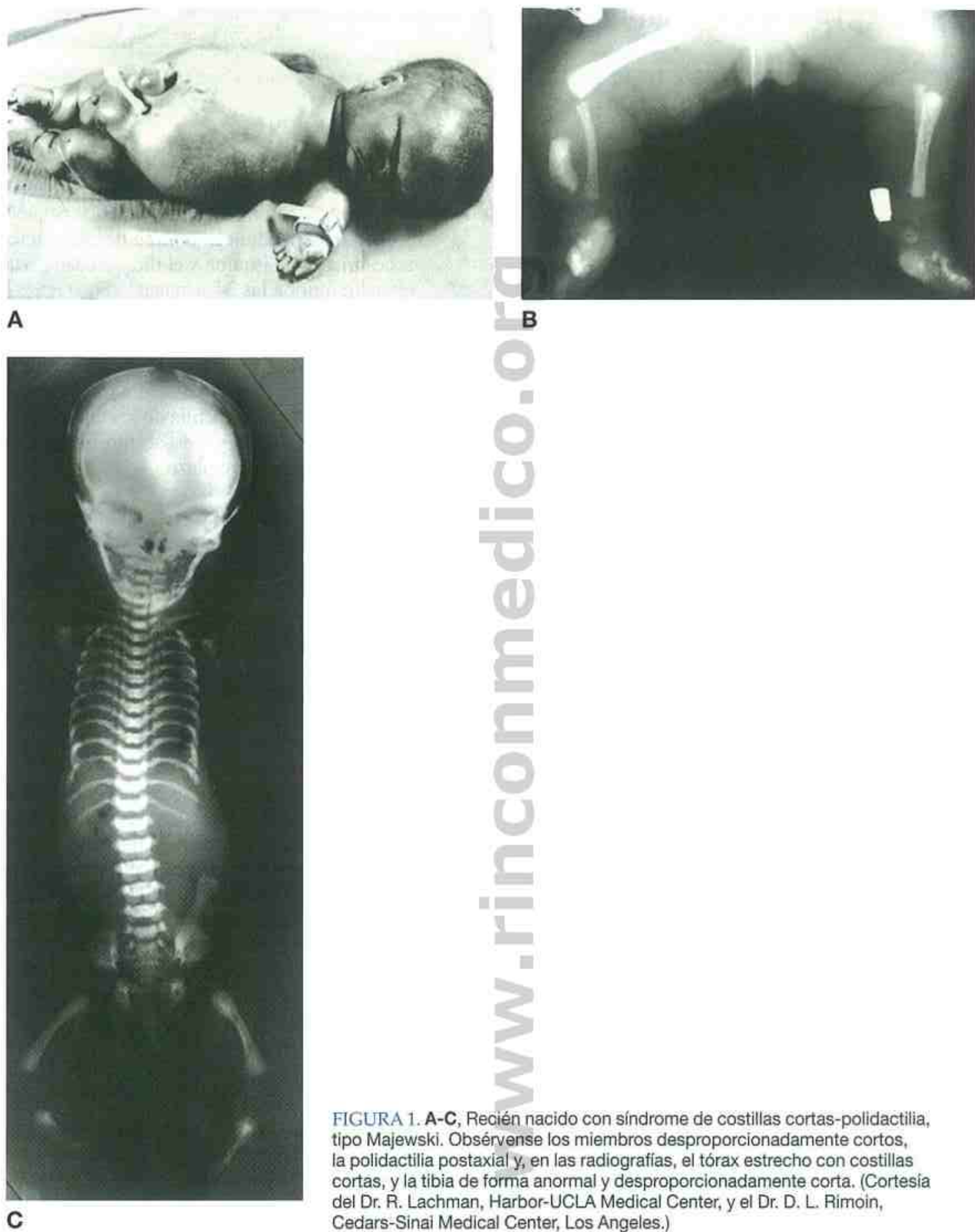


FIGURA 1. A-C, Recién nacido con síndrome de costillas cortas-polidactilia, tipo Majewski. Obsérvense los miembros desproporcionadamente cortos, la polidactilia postaxial y, en las radiografías, el tórax estrecho con costillas cortas, y la tibia de forma anormal y desproporcionadamente corta. (Cortesía del Dr. R. Lachman, Harbor-UCLA Medical Center, y el Dr. D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

DISPLASIA TANATOFÓRICA

Miembros cortos, vértebras planas, cráneo grande con puente nasal bajo

Maroteaux et al describieron este trastorno en 1967, y usaron el término griego *tanatofórico* («que lleva a la muerte»), para resaltar el hecho de que tales pacientes suelen fallecer poco después del nacimiento. Langer et al separaron el trastorno en dos tipos. El tipo I (DT I) es más común y se caracteriza por curvatura de los huesos largos (más evidente en los fémures) y cuerpos vertebrales muy planos (35% o menos del espacio discal adyacente, en la región lumbar). El tipo II (DT II) se caracteriza por fémures rectos y cuerpos vertebrales más altos. Casi todos los casos de displasia tanatofórica con cráneo en trébol grave (*kleeblattschädel*), corresponden a la DT II.

ANOMALÍAS

Sistema nervioso central. Anomalías graves, la más común de las cuales es la displasia del lóbulo temporal; entre los demás defectos se incluyen megalencefalia, hidrocefalia, hipoplasia troncoencefálica, malformación de los núcleos olivar inferior y dentado cerebeloso; hipotonía; retraso intenso del desarrollo en los pocos supervivientes.

Crecimiento. Deficiencia intensa del crecimiento; altura de 36 a 46 cm, con una media de 40 cm.

Craneofaciales. Cráneo y fontanela grandes; perímetro craneal de 36 a 46 cm, con una media de 37 cm; agujero magno pequeño y base del cráneo corta, frente abombada, puente nasal bajo, ojos saltones y cara pequeña; cráneo en trébol.

Extremidades. Cortas, con dedos pequeños similares a salchichas, huesos largos arqueados con ensanchamiento irregular de las metáfisis similar a un espolón en forma de copa, y falta de osificación de los centros secundarios de las rodillas; peronés más cortos que las tibia; desorganización de los condrocitos y las trabéculas óseas, especialmente en la región epifisaria-metáfisaria.

Tórax. Estrecho, con costillas cortas.

Columna vertebral. Vértebras cortas y aplanadas, con espacio discal intervertebral relativamente amplio; falta de ensanchamiento caudal del canal espinal.

Escápulas. Pequeñas y cuadradas.

Pelvis. Cuadrada y corta, con muesca ciática pequeña y espolones mediales; centros de osificación accesorios en el isquion y el ilion, a edad gestacional inferior a las 24 semanas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Conducto arterioso permeable, defecto del tabique auricular, riñón en herradura, hidronefrosis, ano imperforado, sinostosis radiocubital, sindactilia de los tejidos blandos de los dedos de manos y pies, acantosis nigricans en los supervivientes a largo plazo.

HISTORIA NATURAL. La actividad fetal débil y el polihidramnios son frecuentes en este trastorno. Los pacientes suelen fallecer poco después del nacimiento, debido, al menos en parte, a la caja torácica pequeña y la insuficiencia respiratoria. Aunque la supervivencia más allá del período neonatal es rara, se han descrito tres niños afectados, dos con 9 años y otro con 10 años. Todos ellos presentaban retraso profundo del desarrollo, deficiencia grave del crecimiento y necesidad de soporte ventilatorio.

ETIOLOGÍA. El trastorno se hereda con carácter autosómico dominante. Todos los casos se deben a mutaciones genéticas de novo, y la mayoría o todos representan mutaciones en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3). Todos los casos con una sustitución Lys650Glu tenían fémures rectos, con craneosinostosis y cráneo en trébol (DTII) frecuente. Todas las demás mutaciones se asociaron a fémures curvos, con raros casos de cráneo en trébol (DTI).

Bibliografía

- Maroteaux P, Lamy M, Robert JM: Le nanisme thanatophore. *Presse Med* 75:2519, 1967.
- Giedion A: Thanatophoric dwarfism. *Helv Paediatr Acta* 23:175, 1968.
- Goutières F, Aicardi J, Farkas-Bargeton E: Une Malformation cérébrale particulière associée au nanisme thanatophore. *Presse Med* 79:960, 1971.
- Thompson BH, Parmley TH: Obstetric features of thanatophoric dwarfism. *Am J Obstet Gynecol* 109:396, 1971.
- Horton WA, Harris DJ, Collins DL: Discordance for the kleeblattschädel anomaly in monozygotic twins with thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 15:97, 1983.
- Langer LO et al: Thanatophoric dysplasia and cloverleaf skull. *Am J Med Genet Suppl* 3:167, 1987.
- Knisely AS, Amber MW: Temporal lobe abnormalities in thanatophoric dysplasia. *Pediatr Neurosci* 14:169, 1988.
- Martinez-Frias ML et al: Thanatophoric dysplasia: An autosomal dominant condition? *Am J Med Genet* 31:815, 1988.

MacDonald IM et al: Growth and development in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 33:508, 1989.

Tavorima PL et al: Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 9:321, 1995.

Baker KM et al: Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type I. *Am J Med Genet* 70:427, 1997.

Wilcox WR et al: Molecular, radiologic, and histologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 78:274, 1998.



A

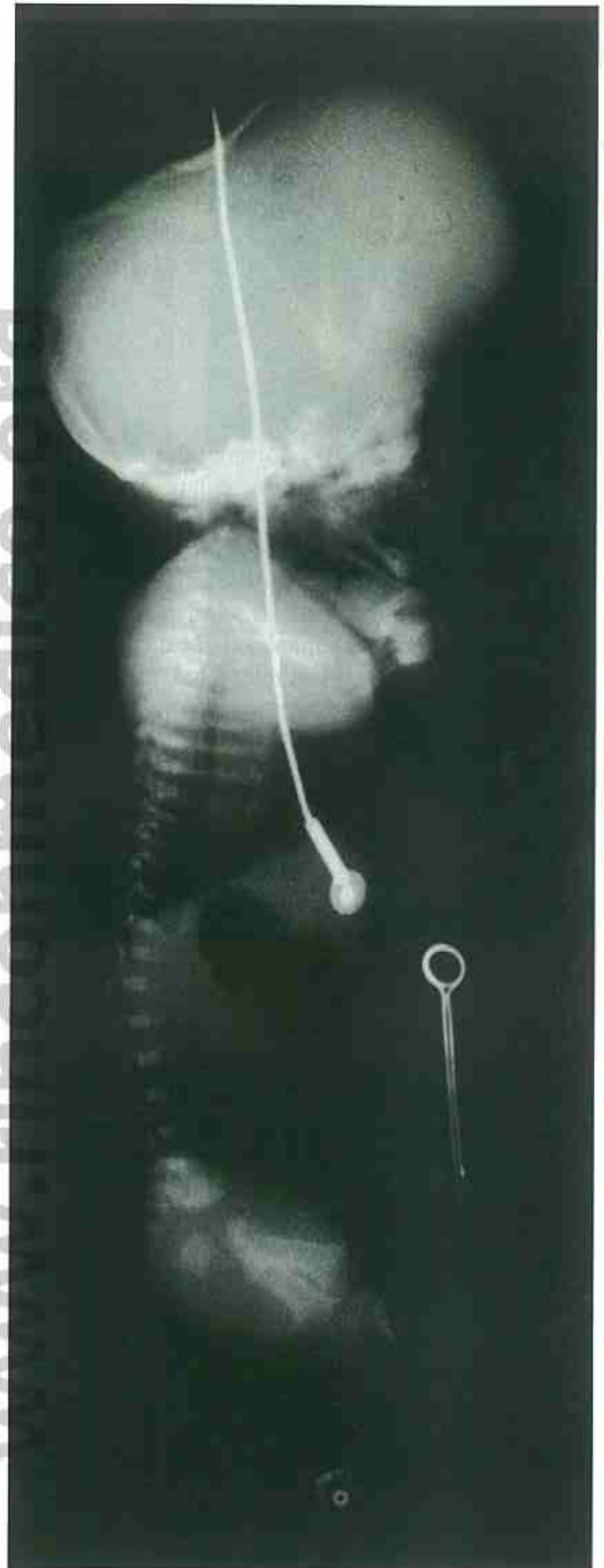


B

FIGURA 1. Displasia tanatofórica, tipo I. **A,** Obsérvese el cráneo grande con frente abombada, el puente nasal bajo, los miembros cortos y el tórax estrecho. **B,** Obsérvense los fémures curvos y las vértebras muy planas.



A



B

FIGURA 2. Displasia tanatofórica, tipo II. A, Obsérvese el cráneo en trébol, además de otras características del tipo I. B, Obsérvense los fémures rectos y los cuerpos vertebrales más altos.

DISTROFIA TORÁCICA DE JEUNE

(DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE)

Tórax pequeño, miembros cortos, alas ilíacas hipoplásicas

Descrita por Jeune et al en 1955, se han publicado más de 100 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja

Óseas. Lactancia: costillas horizontales cortas, con uniones costocondrales irregulares y caja torácica pequeña, alas ilíacas hipoplásicas, acetábulos horizontales con proyecciones a modo de espolones en los márgenes inferiores de las escotaduras ciáticas, osificación precoz de las epífisis femorales capitales. Niñez: epífisis irregulares y metáfisis con miembros relativamente cortos, especialmente de las manos; cúbitos y peronés relativamente cortos; epífisis en forma de cono y fusión temprana entre epífisis y metáfisis de las falanges distales y medias.

Respiratorias. La hipoplasia pulmonar, presumiblemente secundaria a caja torácica pequeña, representa la principal causa de muerte en la infancia temprana.

Renales. Displasia tubular quística o esclerosis glomerular.

Hepáticas. Disgenesia biliar con fibrosis portal y proliferación de los conductos biliares.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Polidactilia, usualmente de manos y pies, muescas en el extremo distal de los metacarpianos y los metatarsianos; cráneo lacunar; hiperbilirrubinemia directa con ictericia prolongada; defectos pancreáticos, entre ellos fibrosis y quistes; enfermedad de Hirschsprung; degeneración retiniana con predominio de los conos sobre las células restantes; lobulación de la lengua y la encía; insuficiencia cardíaca; displasia de la musculatura abdominal; transposición visceral completa; retraso mental; complejo de Dandy-Walker.

HISTORIA NATURAL. Es frecuente la muerte temprana, en general, como consecuencia de la asfixia, con o sin neumonía. En los supervivientes se observa mejoría progresiva del crecimiento relativo de la caja torácica, y la estatura baja puede ser sólo ligera o moderada. La nefritis crónica, que conduce a insuficiencia renal, es una manifestación potencial seria de este trastorno. La insuficiencia renal se puede apreciar ya a los 2 años de edad. Aunque infrecuente, también se puede encontrar disfunción hepática progresiva, que puede contribuir al pronóstico a largo plazo relativamente malo de los individuos con este trastorno. Se ha descrito supervivencia hasta la cuarta década de la vida.

ETIOLOGÍA. El patrón de herencia es autosómico recesivo. Se ha identificado un locus en 15q13. Se ha conseguido establecer el diagnóstico prenatal mediante ecografía, a las 18 semanas de gestación.

Bibliografía

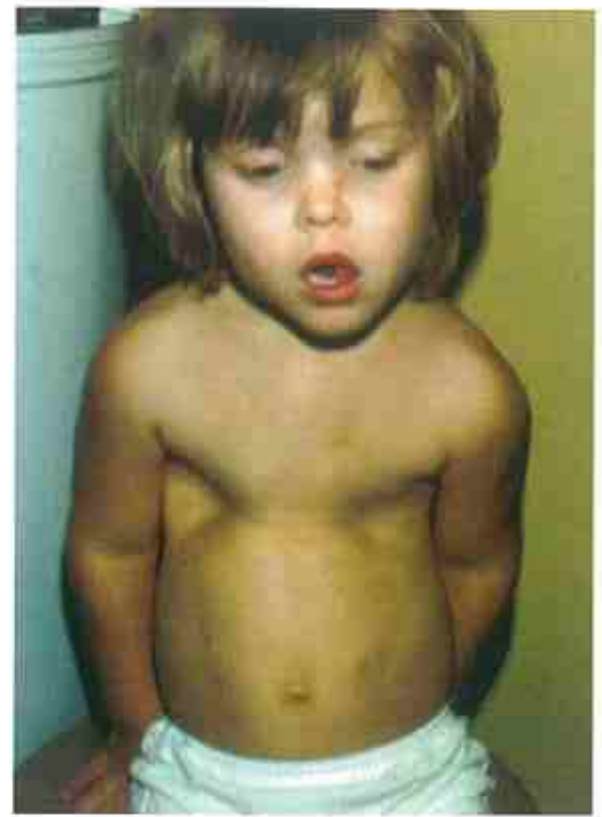
- Jeune M, Beraud C, Carron R: Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial. Arch Fr Pediatr 12:886, 1955.
- Pirnar T, Neuhauser EBD: Asphyxiating thoracic dystrophy of the newborn. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 98:358, 1966.
- Herdman RC, Langer LO: The thoracic asphyxiant dystrophy and renal disease. Am J Dis Child 116:192, 1968.
- Langer LO: Thoracic-pelvic-phalangeal dystrophy. Radiology 91:447, 1968.
- Friedman JM, Kaplan HG, Hall JG: The Jeune syndrome in an adult. Am J Med 59:857, 1975.
- Okerlaid F et al: Asphyxiating thoracic dystrophy. Arch Dis Child 52:758, 1977.
- Allen AW et al: Ocular findings in thoracic-pelvic-phalangeal dystrophy. Arch Ophthalmol 97:489, 1979.
- Shah KJ: Renal lesions in Jeune's syndrome. Br J Radiol 53:432, 1980.
- Elejalde BR, Mercedes de Elejalde M, Pansch D: Prenatal diagnosis of Jeune syndrome. Am J Med Genet 21:433, 1985.
- Hudgins L et al: Early cirrhosis in survivors with Jeune thoracic dystrophy. J Pediatr 120:754, 1992.
- Morgan NV et al: A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, maps to chromosome 15q13. J Med Genet 40:431, 2003.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Distrofia torácica de Jeune. **A**, Fotografía en la autopsia de un lactante con afectación grave. **B** y **C**, Dos niños mayores que han evolucionado bien. **D** y **E**, Radiografías de recién nacidos. Obsérvese la caja torácica pequeña con costillas cortas, las alas ilíacas hipoplásicas y los techos acetabulares horizontales, con proyecciones similares a espolones en los márgenes inferiores de las muescas ciáticas. (**B** y **C**, Cortesía del Dr. Bryan Hall, Universidad de Kentucky, Lexington.)

DISPLASIA CAMPOMÉLICA

Tibias arqueadas, escápulas hipoplásicas, facies plana

Aunque Bound et al, y Bain y Barrett habían publicado algunos casos en la década de 1950, no fue hasta la década de 1970 que aparecieron las descripciones más completas de Spranger et al, y de Maroteaux et al, que utilizaron el término *camptomélico* («miembro curvo»), para designar el trastorno.

ANOMALÍAS

Crecimiento. La deficiencia del crecimiento comienza antes del nacimiento, con retraso de la maduración ósea y cabeza grande; longitud al nacer de 35 a 49 cm; perímetro occipitofrontal medio de 37 cm.

Sistema nervioso central. Tendencia al encéfalo grande con desorganización celular intensa, más evidente en la corteza cerebral, el tálamo y el núcleo caudado; ausencia o hipoplasia de los tractos o los bulbos olfatorios; hidrocefalia.

Facies. Cara pequeña de aspecto plano, con frente alta, pelo de punta en la región anterior, fontanela anterior grande, puente nasal bajo, micrognatia, paladar hendido, fisuras palpebrales cortas y orejas malformadas o con implantación baja.

Extremidades. Curvatura anterior de las tibias con huecos cutáneos sobre el área convexa, peronés cortos, arqueamiento ligero de los fémures y las tibias, luxación congénita de cadera y pie zambo equinovaro.

Radiográficas. Vértebra cortas y algo planas, en particular las cervicales; escápulas hipoplásicas, caja torácica pequeña con costillas delicadas o disminuidas en número, cifoescoliosis, alas ilíacas pequeñas con desembocadura pélvica relativamente amplia; mineralización ausente del esternón; falta de osificación de las epífisis tibial proximal y femoral distal, y el astrágalo; primer metacarpiano corto.

Traqueobronquiales. Desarrollo cartilaginoso incompleto con traqueobroncomalacia.

Genitales. Inversión del sexo o genitales ambiguos en el 75% de los varones cromosómicos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Defectos cardíacos, anomalías renales, polihidramnios, hipoplasia de la cóclea y los canales semicirculares, anomalías del yunque y el estribo, sordera.

HISTORIA NATURAL. La gran mayoría de los pacientes fallece durante el período neonatal, por insuficiencia respiratoria. Aunque se han descrito algunos supervivientes con inteligencia normal, la gran mayoría presentaba retraso leve o moderado. Al nacer, los miembros son cortos, con tronco de longitud normal, pero con la aparición de cifoescoliosis, que tiene carácter progresivo, el tronco se hace relativamente corto en comparación con los brazos. La sordera de conducción, la miopía, las caries dentales, la apnea recurrente y los problemas respiratorios son complicaciones más tardías.

ETIOLOGÍA. El patrón de herencia es autosómico dominante, y la mayoría de los casos corresponden a mutaciones genéticas de novo. El pequeño número de recidivas se deben a mosaicismo germinal. Son responsables las mutaciones del gen SOX9, localizado en el cromosoma 17q. Las redistribuciones cromosómicas en esta región también son responsables de casos de displasia campomélica, que la mayoría de las veces han sido fenotípicamente más leves. El SOX9 participa en la formación del hueso y controla el desarrollo de los testículos. Regula la expresión de COL2A1, y es un factor de transcripción esencial para la diferenciación de los condrocitos y la formación de cartilago.

Bibliografía

- Bound JP, Finlay HVL, Rose FC: Congenital anterior angulation of the tibia. Arch Dis Child 27:179, 1952.
- Bain AD, Barrett HS: Congenital bowing of the long bones: Report of a case. Arch Dis Child 34:516, 1959.
- Spranger J, Langer LO, Maroteaux P: Increasing frequency of a syndrome of multiple osseous defects? Lancet 2:716, 1970.
- Maroteaux P et al: Le syndrome camptomélique. Presse Med 79:1157, 1971.
- Hoefnagel D et al: Campomelic dwarfism. Lancet 1:1068, 1972.
- Schmickel RD, Heidelberger KP, Poznanski AK: The campotomelique syndrome. J Pediatr 82:299, 1973.
- Hall BD, Spranger JW: Campomelic dysplasia. Am J Dis Child 134:285, 1980.
- Houston CS et al: The camptomelic syndrome: Review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17 year old boy first reported by Maroteaux et al in 1971. Am J Med Genet 15:3, 1983.
- Normann EK et al: Campomelic dysplasia—an underdiagnosed condition? Eur J Pediatr 152:331, 1993.
- Foster JW et al: Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. Nature 372:525, 1994.
- Mansour S et al: A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. J Med Genet 32:415, 1995.
- Mansour S et al: The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. J Med Genet 39:597, 2002.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Displasia campomélica. A-E, Dos recién nacidos y un niño mayor con retraso intenso. Obsérvese el puente nasal bajo, la micrognatia, el tórax pequeño, la posición aberrante de las manos y las tibias arqueadas, con hoyuelos en el punto de curvatura máxima. La radiografía muestra los huesos finos y poco desarrollados, y la inmadurez ósea (rodilla y pie). (C y D, Cortesía del Dr. Bryan Hall, Universidad de Kentucky, Lexington; E, De Hoefnagel D et al: *Lancet* 1972; 1: 1068; con permiso. Derechos reservados por The Lancet Ltd., 1972.)

ACONDROPLASIA

Miembros cortos, puente nasal bajo, estrechamiento caudal del conducto raquídeo

La acondroplasia es la condrodisplasia más común, y ocurre con una frecuencia de, aproximadamente, 1:15.000.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja, con altura adulta de $131 \pm 5,6$ cm en los varones, y $124 \pm 5,9$ cm en las mujeres.

Craneofaciales. Megalocefalia, agujero magno pequeño, base craneal corta con cierre esenooccipital precoz, puente nasal bajo con frente prominente, hipoplasia leve de la región media de la cara con vías nasales estrechas.

Óseas. Cuerpos vertebrales pequeños con forma cúbica, pedículos cortos y estrechamiento progresivo de la distancia interpedicular lumbar; lordosis lumbar, cifosis dorsolumbar leve con forma en pico anterior de la primera o la segunda vértebras lumbares; alas ilíacas pequeñas con escotaduras ciáticas mayores estrechas; huesos tubulares cortos, en especial los húmeros; ensanchamiento metafisario con disposición en esfera-cavidad de la epífisis en la metáfisis; mano corta en tridente, con dedos de longitud similar, y falanges proximales y medias cortas; cuello femoral corto; extensión incompleta del codo.

Otras. Hipotonía leve; el progreso motor precoz es con frecuencia lento, aunque la inteligencia final suele ser normal; intolerancia relativa a la glucosa, que se pone de manifiesto en la prueba de tolerancia a la glucosa.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hidrocefalia, compresión de la médula espinal o las raíces; hipertensión pulmonar.

HISTORIA NATURAL. La macrocefalia puede representar hidrocefalia leve, relacionada con un agujero magno pequeño. Por tanto, los estudios ecográficos del encéfalo merecen consideración seria, si el tamaño de las fontanelas es particularmente grande, el perímetro occipitofrontal aumenta con demasiada rapidez o aparece cualquier síntoma de hidrocefalia. Son comunes los problemas respiratorios, secundarios a tamaño pequeño, obstrucción de la vía aérea superior y apnea durante el sueño. Aunque se observa un agujero magno relativamente pequeño en todos los niños

con acondroplasia, sólo rara vez aparecen síntomas relacionados con compresión medular en la unión cervicomedular. Por ejemplo, la muerte repentina, causada probablemente por compresión del tronco encefálico o la médula cervical superior, una amenaza particularmente grave durante el primer año de vida, ocurre en menos del 3% de los casos. Existe controversia significativa sobre si se debe realizar, y cuándo, una descompresión neuroquirúrgica. Es importante tener en cuenta que la evaluación de los niños con síntomas atribuibles a compresión de la médula cervical, debe ser realizada por médicos expertos, que conozcan bien la historia natural de la acondroplasia. Hecht et al han descrito las dimensiones del agujero magno de los niños con acondroplasia en la tomografía computarizada. El médico debe permanecer alerta para detectar cualquier complicación neurológica atribuible a compresión ósea o discal. La osteoartritis no es una manifestación usual en el adulto. Las osteotomías para paliar el arqueamiento intenso de las piernas se suelen retrasar hasta que se completa el crecimiento. Si se desaconseja la posición sentada u otras posiciones que inducen curvatura hacia delante del tronco, hasta una edad en la que se haya desarrollado la fuerza de la musculatura del tronco, se puede prevenir una giba o cifosis permanente, por deformidad en cuña de la porción anterior de las dos primeras vértebras lumbares, y también se pueden obviar muchos problemas de estenosis espinal y compresión medular, tan perjudiciales en los adultos con este trastorno. También se puede practicar ejercicio, en un intento por aplanar la curvatura lumbosacra. El mayor crecimiento relativo del peroné puede acentuar el arqueamiento de las piernas, y requerir un injerto precoz. El acortamiento de las trompas de Eustaquio puede facilitar las infecciones del oído medio y la sordera de conducción. Puede estar indicada la colocación de tubos timpánicos. Muchas veces está alterada la comprensión verbal. Son comunes los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, sobre todo la hipoxemia. Los dientes inferiores pueden experimentar apiñamiento, que posiblemente requiera extracción de una o varias piezas. Todorov et al crearon una prueba de cribado que evalúa los avances motores normales en los niños con acondroplasia hasta los 2 años de edad. La historia de polihidramnios parece ser un predictor de afectación más grave del crecimiento. Existe tendencia a la obesidad en la infancia tardía, y en las mujeres aumenta la probabilidad de menorragia, fibromas y mamas grandes.

ETIOLOGÍA. La herencia es de tipo autosómico dominante; aproximadamente, el 90% de los casos representa una mutación genética de novo. La edad paterna avanzada ha sido un factor contribuyente en estos casos. Debido al mosaicismo gonadal, existe un riesgo de recidiva del 0,2% en los hermanos de niños acondroplásicos con padres no afectados. Se han documentado mutaciones en el gen codificador del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3), localizado en 4p16.3, en todos los casos publicados hasta la fecha. De modo interesante, prácticamente todos los casos muestran la misma sustitución de un par de bases único, lo que posiblemente explique la consistencia del fenotipo observada en este trastorno.

Bibliografía

- Maroteaux P, Lamy M: Achondroplasia in man and animals. *Clin Orthop* 33:91, 1964.
- Caffey J: *Pediatric X-Ray Diagnosis*, 5th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1967.
- Cohen ME, Rosenthal AD, Matson DD: Neurological abnormalities in achondroplastic children. *J Pediatr* 71:367, 1967.
- Nelson MA: Spinal stenosis in achondroplasia. *Proc R Soc Med* 65:1028, 1972.
- Horton WA et al: Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 93:435, 1978.
- Oberklaid F et al: Achondroplasia and hypochondroplasia. *J Med Genet* 16:140, 1979.
- Todorov AB et al: Developmental screening tests in achondroplastic children. *Am J Med Genet* 9:19, 1981.
- Hall JG et al: Letter to the editor. Head growth in achondroplasia: Use of ultrasound studies. *Am J Med Genet* 13:105, 1982.
- Stokes DC et al: Respiratory complications of achondroplasia. *J Pediatr* 102:534, 1983.
- Hecht JT et al: Computerized tomography of the foramen magnum: Achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet* 20:355, 1985.
- Reid CS et al: Cervicomedullary compression in young patients with achondroplasia: Value of comprehensive neurologic and respiratory evaluation. *J Pediatr* 110:522, 1987.
- Hall JG: Kyphosis in achondroplasia: Probably preventable. *J Pediatr* 112:166, 1988.
- Brinkman G et al: Cognitive skills in achondroplasia. *Am J Med Genet* 47:800, 1993.
- Shiang R et al: Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 causes the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 78:335, 1994.
- Committee on Genetics: Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 95:443, 1995.
- Pauli RM et al: Prospective assessment of risk for cervico-medullary junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet* 56:732, 1995.
- Rimoin DL: Invited editorial. Cervicomedullary junction compression in infants with achondroplasia: When to perform neurosurgical decompression. *Am J Hum Genet* 56:824, 1995.
- Hunter AGW et al: Medical complications of achondroplasia: A multicentre patient review. *J Med Genet* 35:705, 1998.
- Mettler G, Fraser FC: Recurrence risk for sibs of children with «sporadic» achondroplasia. *Am J Med Genet* 90:250, 2000.



A



B

FIGURA 1. Acondroplasia. **A**, Este recién nacido con acondroplasia muestra macrocefalia, puente nasal bajo, caja torácica relativamente pequeña, y húmeros y fémures cortos (rizomelia). (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.) **B**, Posición en «tridente» de la mano abierta, con tamaño pequeño.



FIGURA 2. Esta niña de 1 año muestra macrocefalia relativa, caja torácica pequeña y acortamiento rizomélico. (Cortesía del Dr. Stephen Braddock, Universidad de Missouri, Columbia.)



A



C



B

FIGURA 3. A-C, Dos niños afectados, a los 6 meses de edad. Obsérvese el puente nasal bajo y la macrocefalia relativa, con frente prominente e hipoplasia de la porción media de la cara. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C



D

FIGURA 4. A y B, Obsérvese, en el periodo neonatal, la mano en «tridente» con metacarpianos y falanges cortos, el estrechamiento caudal del conducto raquídeo con pedículos cortos, las alas ilíacas pequeñas y la escotadura ciática mayor estrecha. C y D, Obsérvense los cambios progresivos en un niño mayor y un adulto.

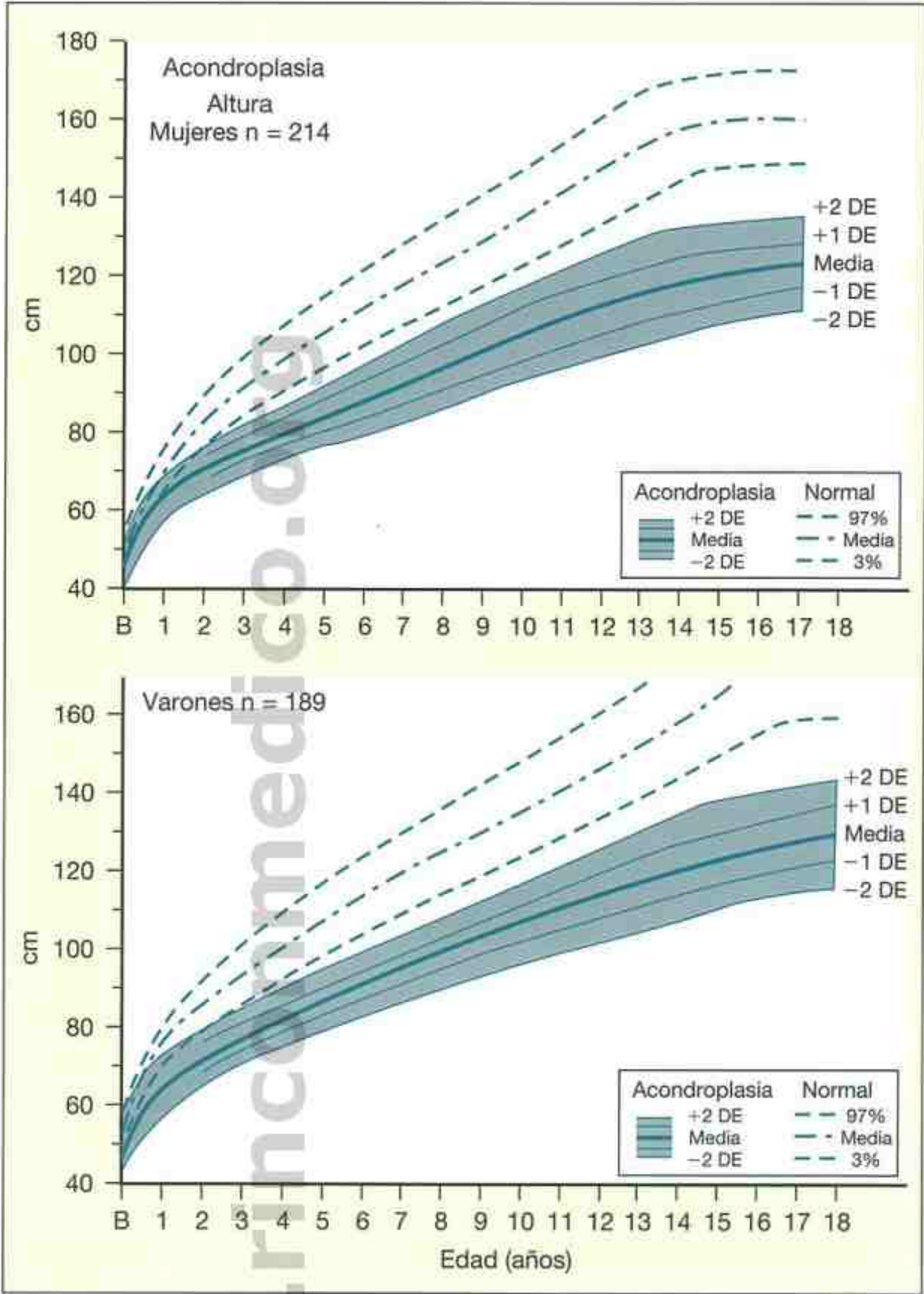


FIGURA 5. Aproximadamente, la mitad de los recién nacidos con acondroplasia están dentro de límites normales en cuanto a longitud al nacer, pero se produce una deceleración progresiva de la tasa de crecimiento, que comienza en la lactancia. (De Horton WA et al: J Pediatr 1978; 93: 435; con permiso.)

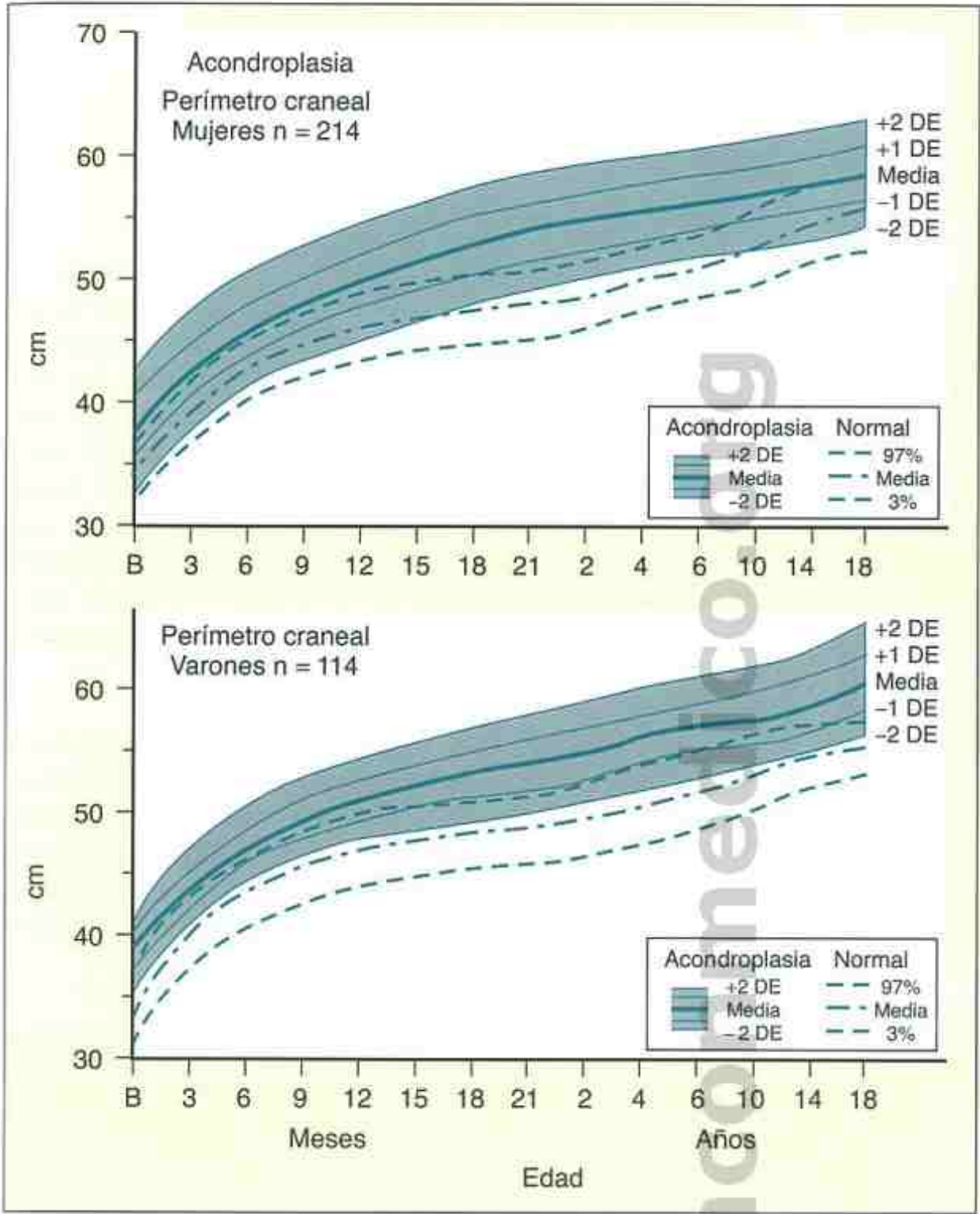


FIGURA 6. La macrocefalia, causada predominantemente por un encéfalo grande, es una manifestación usual de los individuos con acondroplasia (De Horton WA et al: J Pediatr 1978; 93: 435; con permiso.)

DR. VICTOR M. GONZALEZ &
PEDIATRA - HOSPITAL GENERAL
REC. NAL 11/73/89

HIPOCONDROPLASIA

Miembros cortos, estrechamiento caudal de la columna vertebral, cráneo y facies casi normales

Aunque las manifestaciones de este trastorno fueron descritas por Ravenna en 1913, y su designación como hipocondroplasia y el modo de herencia se establecieron en 1924, la mayoría de los casos eran diagnosticados erróneamente como acondroplasia hasta hace poco tiempo.

La incidencia de la hipocondroplasia es, aproximadamente, doce veces menor que la de la acondroplasia, y se puede distinguir de esta última entidad por la ausencia relativa de afectación craneofacial y las alteraciones más leves de las manos y la columna.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja, en general de comienzo posnatal; longitud media al nacer de 47,7 cm; peso medio al nacer de 2,9 kg; macrocefalia.

Extremidades. Relativamente cortas, sin predominio rizomélico, mesomélico ni acromélico; huesos tubulares cortos con ensanchamiento metafisario ligero; cuellos femorales cortos y anchos; porción distal larga de los peronés, porción distal corta de los cúbitos y apófisis estiloides cubitales largas; braquidactilia; piernas arqueadas; manos y pies rechonchos; limitación ligera de la extensión y la supinación del codo.

Columna vertebral. Acortamiento anteroposterior de los pedículos lumbar en la proyección lateral; estenosis o anchura normal de la porción distal del conducto vertebral, con o sin lordosis lumbar.

Pelvis. Ilíacos cuadrados y cortos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental, disgenesia bilateral de las estructuras mediales del lóbulo temporal, braquicefalia con base del cráneo corta, abombamiento frontal leve, esotropía, cataratas, ptosis, polidactilia postaxial de los pies, vértebras altas, vértebras planas.

HISTORIA NATURAL. Crecimiento lento, que si no se aprecia al nacer suele resultar obvio hacia los 3 años de edad. La altura final en los adultos ha oscilado entre 118 y 152,4 cm. El arqueamiento hacia fuera de los miembros inferiores y el genu varo se pueden convertir en pronunciados con el incremento de peso en el crecimiento. Aunque esta anomalía pue-

de mejorar durante la niñez, a veces justifica la corrección quirúrgica. Los peronés relativamente largo pueden conducir a inversión de los pies. El ejercicio puede provocar dolores leves en las rodillas, los tobillos o los codos durante la niñez; estas molestias suelen empeorar en la vida adulta y pueden incluir dolor lumbar. Las embarazadas con este trastorno suelen requerir cesárea. Se notó deficiencia mental, un dato raro en la acondroplasia, en 4 de los 13 casos publicados por Walter et al, con coeficiente intelectual variable entre 50 y 80, y en el 9% de los pacientes comunicados por Hall y Spranger.

ETIOLOGÍA. La herencia es autosómica dominante. Se ha documentado edad paterna avanzada en casos atribuidos a mutaciones de novo. Aproximadamente, el 50% de los sujetos afectados presenta una mutación N54OK en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3), localizado en 4p16.3.

COMENTARIO. En contraste con la acondroplasia, la hipocondroplasia es clínica y genéticamente heterogénea. Los pacientes con la mutación N54OK tienen un fenotipo más grave, con estatura baja desproporcionada, macrocefalia y signos radiológicos de distancia interpedicular normal/estrecha y peroné más largo que la tibia. En contraste, los pacientes con hipocondroplasia no relacionada con el cromosoma 4p16.3, presentan anomalías radiológicas más leves, con huesos de las manos y huesos largos normales, y sin ensanchamiento metafisario.

Bibliografía

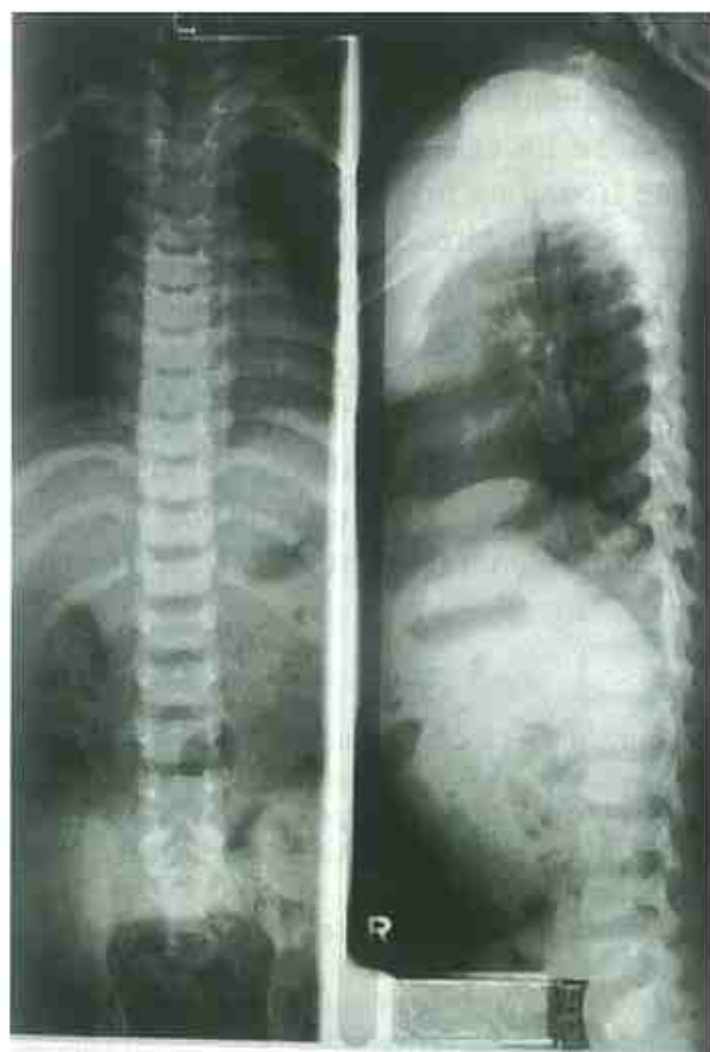
- Ravenna F: Achondroplasie et chondrohypoplasie: Contribution clinique. N Iconog Salpêtrière 26:157, 1913.
- Léri A, Linossier (Mlle): Hypochondroplasia héréditaire. Bull Mem Soc Med Hop (Paris) 48:1780, 1924.
- Beals RK: Hypochondroplasia: A report of five kindred. J Bone Joint Surg [Am] 51:728, 1969.
- Walker BA et al: Hypochondroplasia. Am J Dis Child 122:95, 1971.
- Hall BD, Spranger J: Hypochondroplasia: Clinical and radiological aspects in 39 cases. Radiology 133:95, 1979.
- Le Merrer M et al: A gene for achondroplasia-hypochondroplasia maps to chromosome 4p. Nat Genet 6:318, 1994.
- Bellus GA et al: A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. Nat Genet 10:357, 1995.
- Prinster C et al: Diagnosis of hypochondroplasia: The role of radiological interpretation. Pediatr Radiol 31:203, 2001.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Hipocondroplasia. **A y B,** Varón de 2,5 años con estatura baja, brazos cortos, limitación ligera de la extensión del codo, piernas arqueadas y macrocefalia relativa. **C-E,** Radiografías del mismo niño a los dos años y medio de edad. Obsérvese el acortamiento anteroposterior de los pedículos lumbares en la proyección lateral, y el grado leve de estenosis caudal del conducto espinal (**C**), y los huesos tubulares relativamente cortos con ensanchamiento metafisario leve, cuellos femorales cortos y anchos, porción distal larga del peroné y porción distal corta del cúbito (**D y E**). (**A-E,** Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SEUDOACONDROPLASIA

(DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA SEUDOACONDROPLÁSICA)

Epífisis irregulares pequeñas, metáfisis irregulares con forma de hongo, aplanamiento o forma en pico de la porción anterior de las vértebras, aspecto craneofacial normal

Maroteaux y Lamy describieron, en 1959, tres individuos con este patrón de morfogénesis ósea alterada. Se han publicado numerosos casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Comienzo posnatal de deficiencia de crecimiento, con miembros cortos, que se hace evidente entre los 18 meses y los 2 años de edad; estatura adulta de 82 a 130 cm.

Craneofaciales. Cara y tamaño de la cabeza normales.

Extremidades. Desproporcionadamente cortas; hiper movilidad de las articulaciones mayores, excepto de los codos, que conduce a genu varo, genu valgo y genu *recurvatum*; desviación cubital de las manos; dedos cortos hipermóviles.

Radiográficas. Huesos largos cortos con metáfisis amplias; epífisis pequeñas, irregulares o «fragmentadas», en especial las epífisis femorales capitales; las anomalías vertebrales consisten en grados variables de aplanamiento, con placas terminales biconvexas y una protrusión ósea anterior central desde la superficie anterior del cuerpo; existe ensanchamiento normal de la distancia interpedicular de la porción superior a la inferior de la columna lumbar; aplasia o hipoplasia de la odontoides; escotaduras sacras cortas; las costillas tienden a la forma en espátula; falanges terminales pequeñas.

Otras. Lordosis lumbar, cifosis, escoliosis.

HISTORIA NATURAL. Los pacientes han sido descritos como «normales» al nacer, con tamaño pequeño, brazos cortos y marcha «de ánade», que se hace manifiesta entre los 6 meses y los 4 años de edad. Las extremidades inferiores arqueadas, con marcha de ánade y escoliosis, son los principales problemas ortopédicos, y puede existir alguna limitación de la movilidad articular. La inteligencia es normal. La hipoplasia de la odontoides, junto con la hiper movilidad, puede conducir a movimiento aumentado de C1 sobre C2, con posible daño de la médula espinal. Aunque los cambios vertebrales se resuelven con la

edad, los cambios epifisarios de los huesos largos se hacen más intensos, y conducen a degeneración progresiva y osteoartritis intensa. Entre un tercio y la mitad de los individuos afectados requieren sustitución total de la cadera hacia la mitad de la cuarta década de la vida. En el 28% de los casos se producen complicaciones neurológicas, como entumecimiento u hormigueo de los miembros. Se ha descrito una forma leve y otra grave.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter autosómico dominante. Las mutaciones en el gen de la proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP), que ha sido localizado en el cromosoma 19p13.1, son responsables de las formas leve y grave de este trastorno. La mayoría de los casos han sido esporádicos, y probablemente representaron mutaciones de novo. Sobre la base de lo que muy bien puede ser un riesgo aumentado de mosaicismo germinal en este trastorno, se ha estimado que unos padres no afectados que tienen un hijo afectado experimentan un riesgo de recidiva alrededor del 4% en los hijos siguientes.

COMENTARIO. También se ha identificado una mutación en el gen de la COMP en la displasia epifisaria múltiple. Se ha sugerido que estos dos trastornos comprenden un espectro clínico, con la displasia epifisaria múltiple en un extremo y la pseudocondroplasia en el otro.

Bibliografía

- Maroteaux P, Lamy M: Les formes pseudoachondroplastiques des dysplasies spondyloépiphyseaires. *Presse Med* 67:383, 1959.
- Ford N, Silverman FN, Kozlowski K: Spondyloepiphyseal dysplasia (pseudoachondroplastic type). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 86:462, 1961.
- Hall JG et al: Gonadal mosaicism in pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet* 28:143, 1987.
- Briggs MD et al: Genetic linkage of mild pseudoachondroplasia (PSACH) to markers in the pericentromeric region of chromosome 19. *Genomics* 18:656, 1993.
- Hecht JT et al: Linkage of typical pseudoachondroplasia to chromosome 19. *Genomics* 18:661, 1993.
- Langer LO et al: Patients with double heterozygosity for achondroplasia and pseudoachondroplasia, with comments on these conditions and the relationship between pseudoachondroplasia

- and multiple epiphyseal dysplasia, Fairbank type. *Am J Med Genet* 47:772, 1993.
- Hecht JL et al: Mutations in exon 17B of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) cause pseudoachondroplasia. *Nat Genet* 10:325, 1995.
- McKeand J et al: Natural history study of pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet* 63:406, 1996.
- Mabuchi A et al: Novel types of COMP mutations and genotype-phenotype association in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Genet* 112:84, 2003.

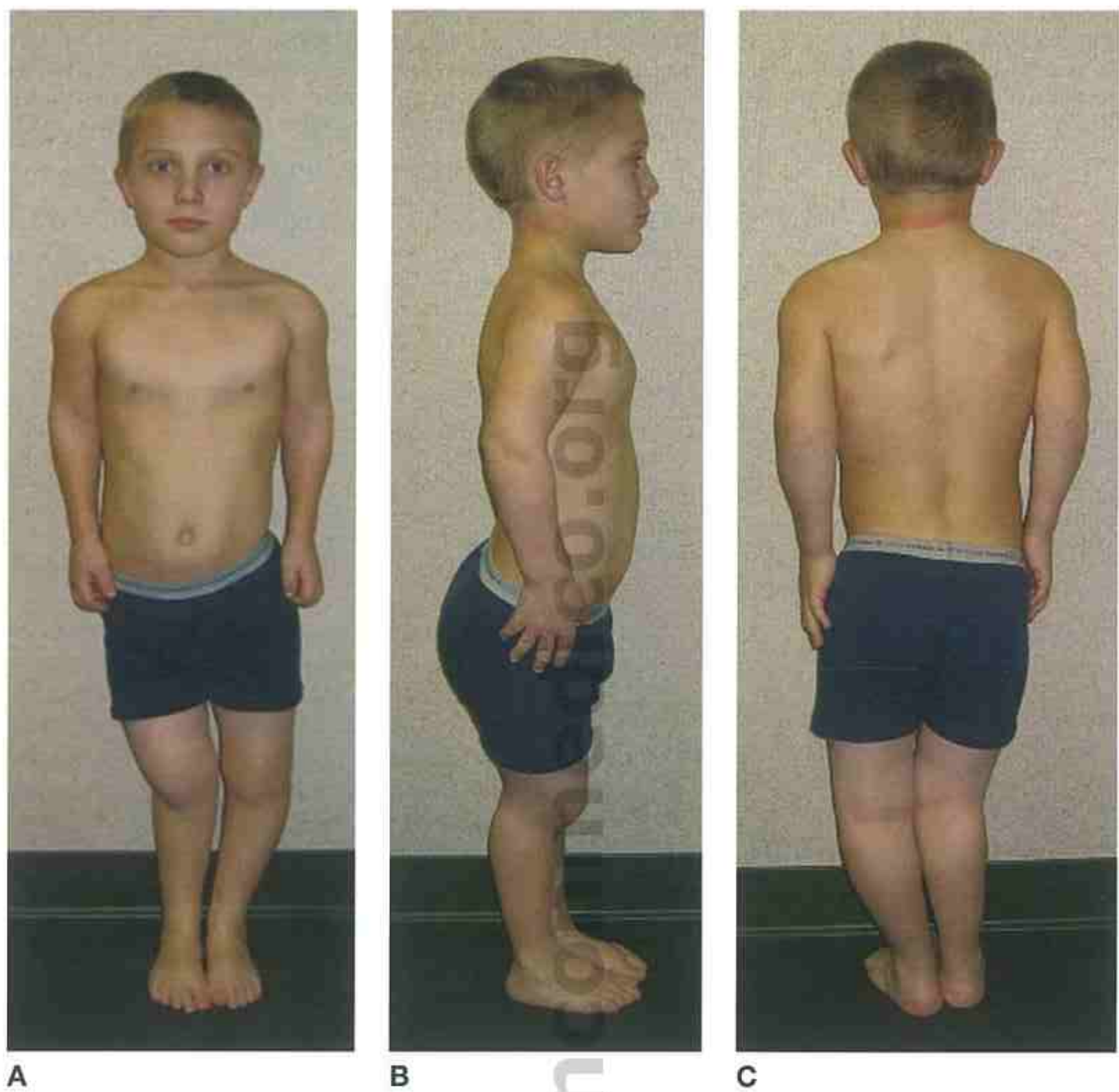


FIGURA 1. Seudoacondroplasia. **A-C**, Varón con miembros desproporcionadamente cortos, genu varo y genu valgo, y escoliosis. (Cortesía del Dr. Stephen Braddock, Universidad de Missouri, Columbia.)

(Continúa)



D



E



F



G



H

FIGURA 1. (Cont.) D-H, Las radiografías muestran costillas con forma en espátula leve; escoliosis, cuerpos vertebrales irregulares planos, alas ilíacas anormales hipoplásicas y huesos tubulares cortos, con epífisis tipo «pelota en la cesta», en relación con las metáfisis. (Las radiografías son cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

DISPLASIA ACROMESOMÉLICA (ENANISMO ACROMESOMÉLICO)

Miembros cortos en su porción distal, prominencia frontal, cifosis dorsal baja

Maroteaux et al reconocieron este trastorno en 1971, y Langer et al resumieron las manifestaciones en 19 pacientes, en 1977. Se han publicado más de 40 casos.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Cabeza desproporcionadamente grande con prominencia frontal relativa, con o sin nariz relativamente corta.

Extremidades. Miembros cortos con manos y pies cortos, antebrazos arqueados relativamente más cortos que las porciones superiores de los brazos, extensión limitada del codo, dedos de manos y pies cortos, con uñas cortas, pero no displásicas; durante la niñez, se forma piel redundante sobre los dedos de las manos.

Columna vertebral. Desarrollo de cifosis dorsal inferior.

Radiográficas. Los metacarpianos y las falanges se convierten en cada vez más cortos durante el primer año; las falanges medias y proximales son anchas; se forman epífisis con forma de cono; el acortamiento del húmero, el radio y el cúbito progresa durante el primer año; radio arqueado; cuerpos vertebrales con forma oval en la primera infancia, pero al avanzar la edad, las vértebras lumbares adoptan forma de cuña, con la cara posterior de los cuerpos más corta que la anterior; hacia los 24 meses, se desarrolla una protrusión central de hueso en la parte anterior; clavículas curvadas hacia arriba, que parecen estar en posición altas; metáfisis acampanadas de los huesos tubulares largos; hipoplasia de la

porción basal de los iliones y osificación irregular de la región laterosuperior del acetábulo en la niñez.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Primer dedo del pie relativamente grande, turbidez corneal, hidrocefalia, retraso mental leve.

HISTORIA NATURAL. El peso al nacer puede ser normal, y la deficiencia de crecimiento lineal se hace más evidente durante el primer año. Son comunes la cifosis dorsal inferior, la lordosis lumbar aumentada y las nalgas prominentes. La mayoría de las articulaciones tienden a ser relativamente laxas. Puede existir algún retraso del rendimiento motor grosero, debido al tamaño relativamente grande de la cabeza y los miembros cortos, pero la inteligencia es normal. En nueve adultos, la altura final varió entre 96,5 y 124,5 cm.

ETIOLOGÍA. La herencia es de tipo autosómico recesivo. El gen responsable del trastorno ha sido localizado en el cromosoma 9p13-q12.

Bibliografía

- Maroteaux P, Martinelli B, Campailla E: Le nanisme acromesomelique. Presse Med 79:1838, 1971.
Langer LO et al: Acromesomelic dwarfism: Manifestations in childhood. Am J Med Genet 1:87, 1977.
Langer LO, Garrett RT: Acromesomelic dysplasia. Radiology 137:349, 1980.
Fernandez del Moral R et al: Report of a case: Acromesomelic dysplasia. Radiologic, clinical and pathological study. Am J Med Genet 33:415, 1989.
Kant SG et al: Acromesomelic dysplasia, Maroteaux type, maps to human chromosome 9. J Med Genet 63:155, 1998.



A



B



C



D

FIGURA 1. A-D, Mujer de 57 años de edad con displasia acromesomélica. Obsérvese la macrocefalia relativa con prominencia frontal, sin nariz corta, y miembros cortos con manos cortas, en particular los dedos.

FIGURA 2. Signos radiológicos característicos.
(De Langer LO et al: Am J Med Genet 1977; 1: 87.
Copyright© 1977. Reproducido con permiso de
Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley y Sons, Inc.)



DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA CONGÉNITA

Tronco corto, retraso de la mineralización epifisaria, miopía

Spranger y Wiedemann establecieron la entidad de este trastorno en 1966, cuando comunicaron seis casos nuevos y resumieron 14 de la literatura. Más adelante se han comunicado numerosos casos adicionales.

ANOMALÍAS

Comienzo al nacer.

Crecimiento. Comienzo prenatal de la deficiencia del crecimiento; altura final de 94 a 132 cm.

Facies. Facies plana variable, hipoplasia malar, paladar hendido.

Ojos. Miopía, desprendimiento de retina (50%).

Columna vertebral. Corta, incluyendo cuello con vértebras planas ovoides y espacios discales intervertebrales estrechos, hipoplasia odontoidea, cifoescoliosis, lordosis lumbar.

Tórax. Tórax en tonel con pecho en quilla.

Extremidades. Retraso de la mineralización de las epífisis, con tendencia a ser planas; al nacer no existen centros mineralizados en el pubis, el astrágalo, el calcáneo ni la rodilla; coxa vara; movilidad articular disminuida en los codos, las rodillas y las caderas; pérdida de audición por conducción.

Músculos. Debilidad, fatigabilidad, hipoplasia de los músculos abdominales.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Pie zambo equinovaro, luxación de cadera.

HISTORIA NATURAL. La debilidad hipotónica y la situación ortopédica contribuyen al comienzo tardío de la marcha, usualmente con marcha de ánade. Se debe sospechar miopía, y están justificadas las evaluaciones oftalmológicas frecuentes para prevenir el desprendimiento de retina. Puede existir rigidez matutina; sin embargo, los pacientes no se suelen quejar de dolor articular excesivo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Diversas alteraciones del gen COL2A1, que codifica el colágeno tipo II, conducen a displasia congénita espondiloepifisaria. Es probable que los casos de hermanos afectados, nacidos de padres no afectados, se deban a mosaicismo germinal.

Bibliografía

- Spranger J, Wiedemann HR: Dysplasia spondyloepiphysaria congenita. *Helv Paediatr Acta* 21:598, 1966.
- Spranger J, Langer LO: Spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Radiology* 94:313, 1970.
- Harrod MJE et al: Genetic heterogeneity in spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Am J Med Genet* 18:311, 1984.
- Spranger J et al: The type II collagenopathies: A spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 153:56, 1994.
- Dahiya R et al: Spondyloepiphyseal dysplasia congenita associated with conductive hearing loss. *Ear Nose Throat J* 79:178, 2000.



A



B



C

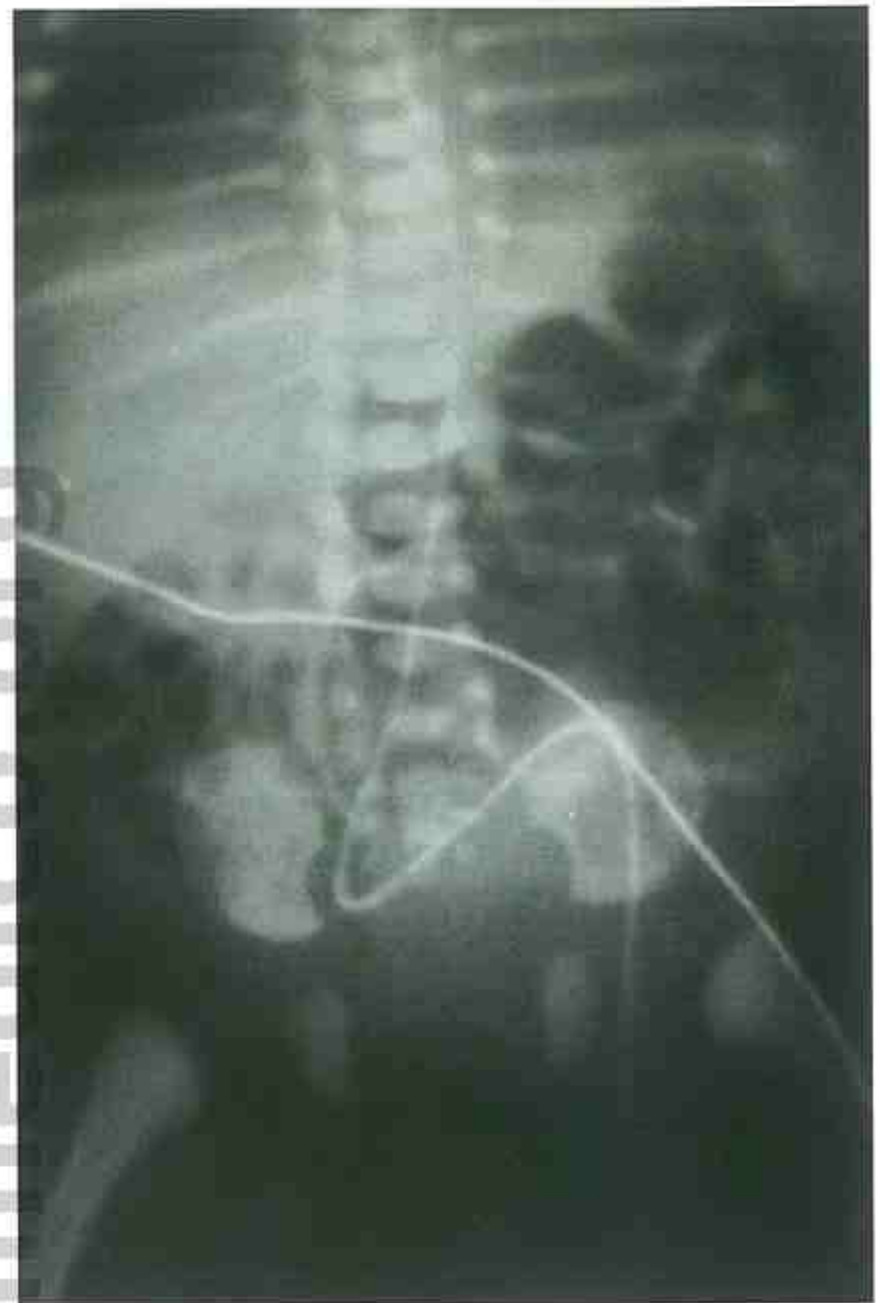


D

FIGURA 1. Displasia espondiloepifisaria congénita. A y B, Dos recién nacidos. C y D, El niño ilustrado en B, a los 10 años de edad. Obsérvese la lordosis lumbar y la forma plana de la porción media de la cara. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San diego.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Radiografías del niño de la figura 1, tomadas el primer día de vida. Se aprecian vértebras ovaes, ausencia de pubis y retraso intenso de la osificación y de la mineralización de las epífisis. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

DISPLASIA DE KNIEST

Facies plana, articulaciones gruesas, platyspondilia

Aunque Kniest describió este trastorno en 1952, sólo en los últimos años ha sido reconocido de forma más general.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja desproporcionada, con tórax corto, en barril.

Craneofaciales. Cara plana con ojos prominentes, puente nasal bajo, miopía que puede progresar hasta el desprendimiento retiniano, degeneración vitreoretiniana, paladar hendido con infecciones óticas frecuentes; cabeza de tamaño normal, pero grande en relación con la altura.

Extremidades. Articulaciones agrandadas con movilidad articular limitada y dolor y rigidez variables; miembros cortos, con frecuencia arqueados; alguna irregularidad de las epífisis, con osificación tardía de las cabezas femorales; contracturas en flexión de las caderas; incapacidad de cerrar el puño, debido a los agrandamientos óseos y la tumefacción de los tejidos blandos en las articulaciones interfalángicas.

Otras. Cifoescoliosis lumbar; hernias inguinales y umbilicales, pelvis pequeña, clavículas cortas; pérdida de audición; traqueomalacia; cataratas; luxación del cristalino.

Radiográficas. Fémures en forma de mancuernas, huesos pélvicos hipoplásicos, platyspondilia y hendiduras verticales de las vértebras en el período neonatal; a la edad de 3 años, la pelvis adopta la forma de copa de helado, los extremos de los huesos revelan epífisis irregulares, osteoporosis difusa y radiodensidades con aspecto turbio nuboso en ambos lados de las placas epifisarias; más adelante, permanece la platyspondilia, se estrecha el espacio del disco intervertebral y la odontoides aparece grande y ancha; metáfisis ensanchadas; epífisis grandes.

Otras. Cifoescoliosis lumbar, hernias inguinales y umbilicales, pelvis pequeña, clavículas cortas, pérdida de audición, traqueomalacia, cataratas, luxación del cristalino, glaucoma.

HISTORIA NATURAL. Extremidades cortas con articulaciones rígidas durante el período neonatal; a veces, aparece dificultad respiratoria asociada con traqueomalacia; la lordosis lumbar y la cifoescoliosis intensas inducen acortamiento desproporcionado del tronco en la niñez; retraso de la marcha por discapacidad ortopédica con caderas contraídas; limitación del movimiento articular, con dolor, rigidez y contracturas en flexión de las articulaciones grandes; otitis media crónica relacionada con paladar hendido; inteligencia normal, a pesar del retraso de los avances motores y el habla; altura final de 106 a 145 cm; están indicadas las evaluaciones oftalmológicas frecuentes para prevenir el desprendimiento de retina.

ETIOLOGÍA. La herencia de este trastorno es de tipo autosómico dominante. La mayoría de los casos representan una mutación genética nueva. Este trastorno forma parte de un espectro de condrodisplasias, debidas a defectos en el gen del colágeno II, COL2A1. El grupo comprende también la acondrogénesis-hipocondrogénesis tipo II, la displasia espondiloepifisaria congénita y el síndrome de Stickler.

COMENTARIO. El paciente original, descrito por Wilhelm Kniest, tiene ahora 50 años de edad, presenta estatura baja, movilidad articular restringida y ceguera, pero se muestra mentalmente alerta y lleva una vida activa.

Bibliografía

- Kniest W: Zur Abgrenzung der Dysostosis enchondralis von der Chondrodystrophie. *Z Kinderheilkd* 70:633, 1952.
- Kim HJ et al: Kniest syndrome with dominant inheritance and mucopolysacchariduria. *Am J Hum Genet* 77:755, 1975.
- Rimoin DL et al: Metatropic dwarfism, the Kniest syndrome and the pseudoachondroplastic dysplasias. *Clin Orthop* 114:70, 1976.
- Maumenee IH, Traboulsi EI: The ocular findings in Kniest dysplasia. *Am J Ophthalmol* 100:155, 1985.
- Spranger J et al: The type II collagenopathies: A spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 153:56, 1994.
- Cole WG: Abnormal skeletal growth in Kniest dysplasia caused by type II collagen mutations. *Clin Orthop* 341:162, 1997.
- Spranger J et al: Kniest dysplasia: Dr. W. Kniest, his patient, the molecular defect. *Am J Med Genet* 69:79, 1997.



A



B

FIGURA 1. A y B, Varón de 3 años con displasia de Kniest. (Cortesía del Dr. D. L. Rímoín, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)



FIGURA 2. Las radiografías muestran morfogénesis alterada de los miembros y platispondilia con hendidura coronal. (Cortesía del Dr. J. H. Graham, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

SÍNDROME DE DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN

Descritas inicialmente, en 1962, por Dyggve et al, las manifestaciones clínicas y radiográficas de este síndrome fueron establecidas de modo más completo en 1975 por Spranger et al.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia de comienzo posnatal; el enanismo con tronco corto se hace evidente antes de los 18 meses.

Funcionalidad. Deficiencia mental.

Craneofaciales. Microcefalia, facies tosca, prognatismo, huesos faciales grandes en comparación con el cráneo

Columna vertebral. Platispondilia, los cuerpos vertebrales muestran un aspecto de doble joroba con constricción central, cuello corto, hipoplasia de la odontoides, escoliosis, cifosis, lordosis.

Tórax. Protrusión esternal, tórax en barril.

Pelvis. Iliones pequeños con calcificación irregular (aspecto de encaje) de las crestas ilíacas en la niñez, e irregularidad marginal en los adultos, desplazamiento lateral de las epífisis capitales femorales, forma inclinada, acetábulos displásicos, rama del pubis ancha.

Extremidades. Movilidad articular restringida; marcha «de ánade»; caderas luxadas; genu valgo y genu varo; acortamiento rizomélico de los miembros con metáfisis y epífisis irregulares; malformación del olécranon y la cabeza del radio; manos y pies anchos; metacarpianos cortos, en particular el primero, y falanges con muescas y cortas; epífisis cónicas; carpianos pequeños.

HISTORIA NATURAL. Las manifestaciones se hacen evidentes entre el primer mes de vida y los 18 meses, y son progresivas. Los problemas de alimentación son frecuentes en la primera infancia. La restricción de la movilidad articular afecta sobre todo a codos, caderas y rodillas. La compresión de la médula

espinal por inestabilidad atlantoaxial es una complicación prevenible. El grado de retraso mental varía entre moderado e intenso. Se sabe que tres adultos afectados medían 128, 127 y 119 cm, respectivamente.

ETIOLOGÍA. La herencia es de tipo autosómico recesivo. Son responsables las mutaciones en un gen conocido como Dymeclin, localizado en el cromosoma 18q21.1. Este gen se expresa en el encéfalo, el cartílago y el hueso, los tres tejidos más afectados en el síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (DMC).

COMENTARIO. La displasia de Smith-McCort (SMC) cursa con manifestaciones radiográficas idénticas, pero se asocia con una inteligencia normal. Las mutaciones del gen Dymeclin también son responsables de la SMC, lo que indica que el DMC y la SMC son alélicos. Tiene interés particular el hecho de que en el DMC se encuentran niveles más bajos de la proteína Dymeclin. Esto sugiere que los niveles disminuidos producen inicialmente anomalías del cartílago y el hueso; ahora bien, una vez que los niveles de proteína funcional caen por debajo de un cierto umbral, se afecta el encéfalo.

Bibliografía

- Dyggve HV, Melchior JC, Clausen J: Morquio-Ullrich's disease: An inborn error of metabolism? Arch Dis Child 37:525, 1962.
- Spranger J, Maroteaux P, Der Kaloustian VM: The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Radiology 114:415, 1975.
- Naffah J: The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Am J Hum Genet 28:607, 1976.
- Spranger J, Bierbaum B, Herrmann J: Heterogeneity of Dyggve-Melchior-Clausen dwarfism. Hum Genet 33:279, 1976.
- Bonafede RP, Beighton P: The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome in adult siblings. Clin Genet 14:24, 1978.
- Beighton P: Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. J Med Genet 27:512, 1990.
- Cohn DH et al: Mental retardation and abnormal skeletal development (Dyggve-Melchior-Clausen) due to mutations in a novel evolutionary conserved gene. Am J Hum Genet 72:419, 2003.
- Ghouzzi VE et al: Mutations in a novel gene Dymeclin (FLJ20071) are responsible for Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Mol Genet 12:357, 2003.



A



B

FIGURA 1. A y B, Adolescente con síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen. Obsérvese la calcificación irregular de las crestas ilíacas. (Cortesía del Dr. R. Lachman, Harbor-UCLA Medical Center, y el Dr. D. L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

DISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA, TIPO KOZLOWSKI

(CONDRODISPLASIA ESPONDILOMETAFISARIA DE KOZLOWSKI)

Inicio en la infancia temprana, columna vertebral corta, metáfisis irregulares, tórax en quilla

Kozlowski et al describieron este trastorno en 1967. La displasia espondilometafisaria comprende un grupo de trastornos, en los que se afectan la columna vertebral y las metáfisis de los huesos tubulares. Se han identificado por lo menos siete tipos, a partir de diferencias radiográficas menores y del modo de transmisión. El tipo Kozlowski es el mejor conocido y el más común.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento, en especial del tronco, que comienza entre el primer año de vida y los 4 años de edad; altura adulta entre 130 y 152 cm.

Columna vertebral. Cuello y tronco cortos con cifosis dorsal; platispondilia generalizada con estenosis anterior en la región dorsolumbar, en las radiografías laterales; en la proyección anteroposterior, los cuerpos vertebrales se extienden más en sentido lateral, hasta los pedículos, para producir un aspecto de «escalera sin barandilla»; hipoplasia de la odontoides.

Tórax. Tórax en quilla.

Pelvis. Alas ilíacas cuadradas y cortas; acetábulos planos irregulares.

Extremidades. Metáfisis irregulares similares a las del raquitismo, especialmente en el fémur proximal,

con cuellos femorales muy cortos; manos cortas y gruesas; huesos del carpo hipoplásicos, con osificación tardía (edad ósea retrasada).

HISTORIA NATURAL. Los pacientes afectados suelen ser normales al nacer. La marcha de anade, con limitación de la movilidad articular, se hace aparente hacia los 15 a 20 meses, y muchas veces representa el primer signo del trastorno. Los cambios articulares degenerativos que producen molestias, aparecen a edad relativamente joven. Es frecuente que los codos se afecten más que las rodillas. La altura adulta es de 130 a 150 cm.

ETIOLOGÍA. El trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y la mayoría de los casos representan mutaciones de novo.

Bibliografía

- Kozlowski K, Maroteaux P, Spranger J: La dysostose spondylométaphysaire. *Presse Med* 75:2769, 1967.
- Riggs W Jr, Summitt RL: Spondylometaphyseal dysplasia (Kozlowski): Report of affected mother and son. *Radiology* 101:375, 1971.
- Le Quesne GW, Kozlowski K: Spondylometaphyseal dysplasia. *Br J Radiol* 46:685, 1973.
- Kozlowski K et al: Spondylometaphyseal dysplasia. (Report of 7 cases and essay of classification.) In Papadatos CJ, Bartsocas CS (eds): *Skeletal Dysplasias*. New York: Alan R. Liss, 1982, pp 89-101.



FIGURA 1. Displasia espondilometafisaria de Kozlowski. Varón joven. Obsérvense las piernas arqueadas, las vértebras planas y el ensanchamiento metafisario. (De Riggs W Jr, Summitt RL: Radiology 1971; 101: 375; con permiso.)

DISPLASIA METATRÓPICA (SÍNDROME DE ENANISMO METATRÓPICO)

Tórax pequeño, cifoescoliosis dorsal, ensanchamiento metafisario

Maroteaux et al describieron esta entidad a partir de cinco casos propios y 12 no reconocidos, encontrados en la literatura. Se han publicado más de 50 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Peso al nacer normal; longitud al nacer por encima del percentil 97; el tronco, inicialmente largo en relación con los miembros, se convierte progresivamente en corto debido a la cifoescoliosis, lo que conduce a enanismo con tronco corto.

Óseas. Platispondilia precoz con cifosis y escoliosis progresivas en la primera infancia, hasta la infancia temprana; hipoplasia de la odontoides; subluxación C1-C2; tórax estrecho con costillas cortas; miembros cortos con ensanchamiento metafisario e irregularidad epifisaria, con trocánteres hiperplásicos; articulaciones prominentes con movilidad restringida de la rodilla y la cadera, pero extensión aumentada de las articulaciones de los dedos de las manos; hipoplasia de la base de la pelvis con acetábulos horizontales, escotadura sacroilíaca profunda corta y alas ilíacas cuadradas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Macrocefalia, ventrículos agrandados, agujero magno pequeño, indicios clínicos de compresión medular, hipertelorismo ocular, agenesia tiroidea, exceso de vértebras.

HISTORIA NATURAL. Las anomalías vertebrales, con frecuencia evidentes al nacer, se hacen in-

tensas durante la lactancia. El tronco, originalmente largo, se convierte en muy corto debido a la progresión rápida de la cifoescoliosis. La hipoplasia de la apófisis odontoides, con subluxación C1-C2, puede conducir a compresión medular, cuadriplejía y, a veces, a la muerte. En tales casos, se debe considerar la fusión cervical (C1-C2). Están indicadas las mediciones del agujero magno. La constricción de la desembocadura pélvica ha conducido a obstrucción del colon, por lo menos en un caso.

ETIOLOGÍA. La heterogeneidad genética está sugerida por tres presentaciones diferentes: forma autosómica recesiva no letal, forma autosómica recesiva no letal con alteraciones espinales y pélvicas menos graves, y forma autosómica recesiva letal, con deformidad en hongo y acortamiento intenso de los huesos tubulares, y subosificación marcada de los cuerpos vertebrales.

Bibliografía

- Fleury J et al: Un cas singulier de dystrophie osteochondrale congenitale (nanisme metatrophique de Maroteaux). *Ann Pediatr (Paris)* 13:453, 1966.
- Maroteaux P, Spranger I, Wiedemann HR: Der metatropische Zwergwuchs. *Arch Kinderheilkd* 173:211, 1966.
- Larose JH, Gay BG: Metatropic dwarfism. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 106:156, 1969.
- Beck M et al: Heterogeneity of metatropic dysplasia. *Eur J Pediatr* 140:231, 1983.
- Shohat M et al: Odontoid hypoplasia with vertebral cervical subluxation and ventriculomegaly in metatropic dysplasia. *J Pediatr* 114:239, 1989.
- O'Sullivan MJ et al: Morphologic observations in a case of lethal variant (type I) metatropic dysplasia with atypical features: Morphology of lethal metatropic dysplasia. *Pediatr Dev Pathol* 1:405, 1998.

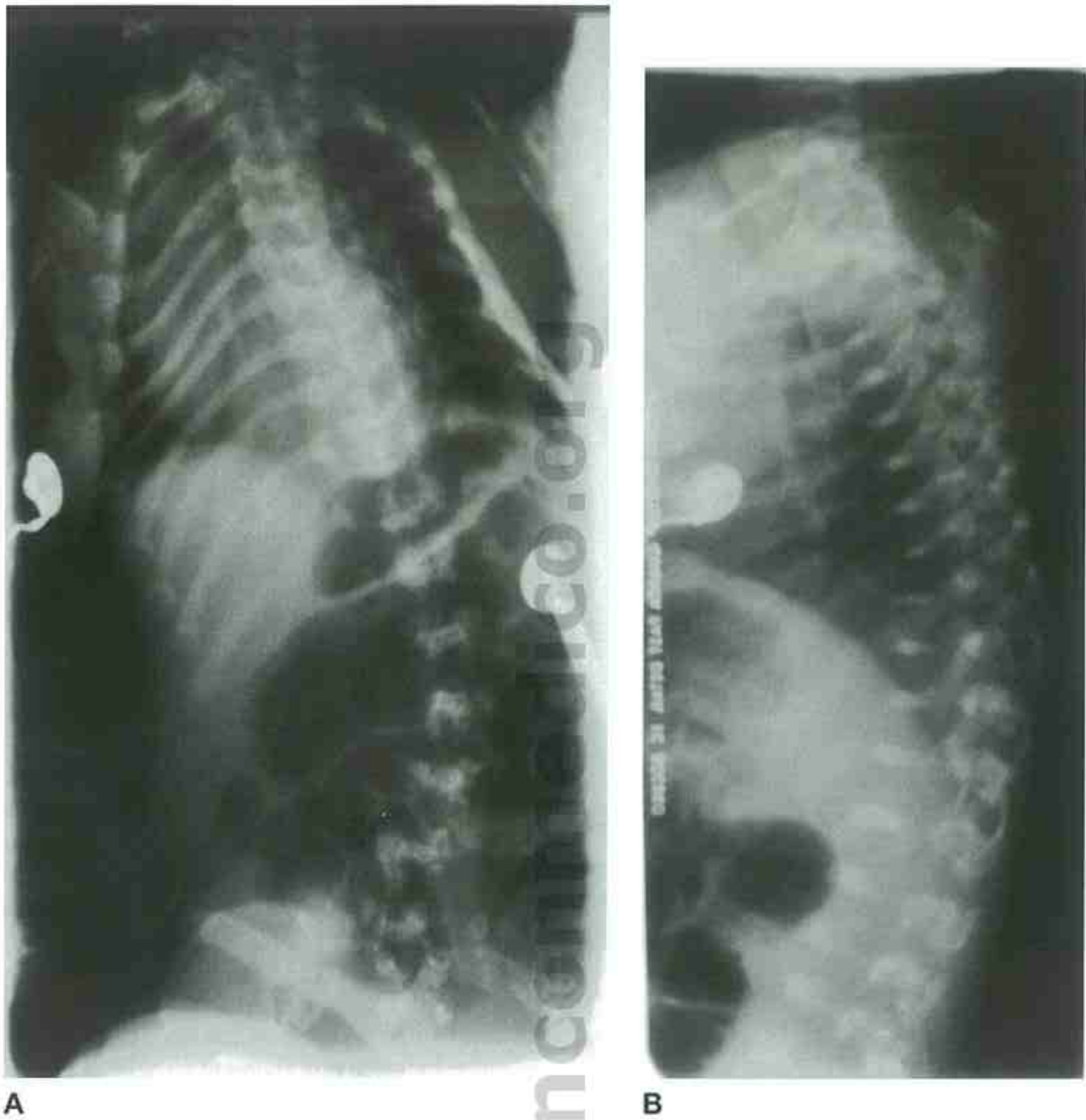


A



B

FIGURA 1. Displasia metatrópica. **A** y **B**, Varón nacido a término. Obsérvese la hipoplasia de la porción media de la cara, las articulaciones grandes, los miembros cortos, el tamaño relativamente grande de pies y manos y la escoliosis congénita. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



(Continúa)

FIGURA 2. A-D, Radiografía del mismo niño presentado en la figura 1. Obsérvese la escoliosis, la platispondilia considerable y el ensanchamiento metafisario. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



C



D

FIGURA 2. (Cont.)

DISPLASIA GELEOFÍSICA

Descrita inicialmente por Spranger et al, en 1971, hasta ahora se han publicado, aproximadamente, 25 casos. El término *geleofísica* (*geleos*, «feliz», y *phisis*, «naturaleza») se refiere al aspecto de felicidad de la cara, típico de este trastorno.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja de inicio predominantemente posnatal, relación normal entre los segmentos superior e inferior, y disminución de la braza; se ha descrito disminución de la longitud al nacer, en la tercera parte de los casos en los que se ha proporcionado este dato.

Craneofaciales. Cara llena redonda; nariz corta con orificios en anteversión; fisura palpebral inclinada hacia arriba; filtro liso y largo, con bermellón invertido fino y boca amplia; hélix engrosada en una oreja normalmente formada; aspecto «feliz, agradable»; rasgos faciales gradualmente más toscos después del nacimiento.

Extremidades. Miembros cortos y braquidactilia, con huesos tubulares muy cortos y epífisis relativamente normales; diáfisis anchas de los metacarpianos primero y quinto, y de las falanges proximales y medias; contracturas progresivas de múltiples articulaciones, en particular de los dedos y las muñecas; epífisis femoral capital irregular, pequeña (después de los 4 años), pero normalidad de otras epífisis, metáfisis y diáfisis; silla turca con forma de «J».

Cardíacas. Engrosamiento progresivo de las válvulas cardíacas, con insuficiencia valvular.

Otras. Hepatomegalia; piel gruesa y tensa.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Estrechamiento de la tráquea y los bronquios principales, tórax en embudo, parálisis de la mirada ascendente causada por anomalía del músculo oblicuo superior,

miopía, hipertelorismo ocular, retraso del desarrollo convulsiones, dedos en gatillo, anomalías similares a las de la enfermedad de Perthes, asociadas a displasia de las epífisis femorales capitales proximales.

HISTORIA NATURAL. Reconocible en el nacimiento, debido a la cara típica, las manos y los pies pequeños, la deficiencia del crecimiento y la facies característica; todo ello se hace más evidente con el paso del tiempo. En lo que respecta al pronóstico, dos niños fallecieron por estenosis traqueal a los 3 y a los 4 años de edad, y otros tres fallecieron por insuficiencia cardíaca secundaria a valvulopatía progresiva, a los 5 meses, 1 año y 5 años de edad. Todos los supervivientes han presentado afectación cardíaca, aunque leve y asintomática en algunos casos. Dos de ellos son ahora adultos jóvenes. El estrechamiento traqueal parece afectar significativamente a la evolución, al igual que la extensión de la afectación cardíaca.

ETIOLOGÍA. El patrón de herencia de este trastorno es autosómico recesivo. Aunque se desconoce el defecto bioquímico básico, se han encontrado inclusiones similares a lisosomas en las células epiteliales cutáneas, la mucosa traqueal, el hígado, el cartílago y las válvulas cardíacas, lo que sugiere la presencia de un defecto generalizado del almacenamiento lisosómico.

Bibliografía

- Spranger JW et al: Geleophysic dwarfism—a «focal» mucopolysaccharidosis? *Lancet* 2:97, 1971.
- Koiffmann CP et al: Brief clinical report: Familial recurrence of geleophysic dysplasia. *Am J Med Genet* 19:483, 1984.
- Spranger J et al: Geleophysic dysplasia. *Am J Med Genet* 19:487, 1984.
- Shohat M et al: Geleophysic dysplasia: A storage disorder affecting the skin, bone, liver, heart and trachea. *J Pediatr* 117:227, 1990.
- Wraith JE et al: Geleophysic dysplasia. *Am J Med Genet* 35:153, 1990.
- Pontz BF et al: Clinical and ultrastructural findings in three patients with geleophysic dysplasia. *Am J Med Genet* 63:50, 1996.
- Titomanlio L et al: Geleophysic dysplasia: 7-year follow-up study of a patient with an intermediate form. *Am J Med Genet* 86:82, 1999.



A



B



C

FIGURA 1. Displasia gelefísica. A-C, Obsérvense las fisuras palpebrales cortas, el puente nasal ancho, el labio superior largo, el filtro plano y el borde del bermellón fino. El paciente tiene manos y pies pequeños, y presenta limitación del movimiento articular y marcha «de puntillas». (De Rosser EM et al: Am J Med Gener 1995; 58: 217; con permiso.)

DISPLASIA CONDROECTODÉRMICA (SÍNDROME DE ELLIS-VAN CREVELD)

Extremidades distales cortas, polidactilia, hipoplasia ungueal

Ellis y Van Creveld definieron esta entidad en 1940. Hasta 1964 se habían publicado alrededor de 40 casos, y McKusick et al añadieron posteriormente 52 casos recogidos en una población amish endogámica. En la actualidad se han publicado más de 200 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja, de inicio prenatal.

Óseas. Extremidades desproporcionadas e irregularmente cortas; polidactilia de las manos y, en ocasiones, de los pies; falanges medias cortas y anchas, y falanges distales hipoplásicas; malformación de los huesos del carpo, fusión del hueso grande y el ganchoso, y huesos carpianos supernumerarios; tórax estrecho con costillas cortas y mal desarrolladas; hipoplasia de la porción superolateral de la tibia, con genu valgo; displasia pélvica con alas ilíacas bajas y proyecciones descendentes, similares a espolones, en las caras medial y lateral de los acetábulos.

Uñas. Hipoplásicas.

Dientes. Dientes neonatales, anodontia parcial, dientes pequeños y erupción retrasada.

Boca. Labio superior corto, unido por frenillos al reborde alveolar; defectos en el borde alveolar con frenillos accesorios.

Cardíacas. Aproximadamente, el 60% de los pacientes presenta algún defecto cardíaco, sobre todo del tabique auricular, muchas veces con aurícula única.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental, malformación de Dandy-Walker, nódulos heterotópicos de sustancia gris, pelo escaso y fino, criptorquidia, epispadias, pie zambo equinovaro, duplicación del centro de osificación cubital primario, agenesia renal.

HISTORIA NATURAL. Aproximadamente, la mitad de los pacientes fallece en la primera infancia como consecuencia de los problemas cardiorrespiratorios. La mayoría de los supervivientes tienen inteligencia normal. La estatura final oscila entre 109 y 152 cm. Suele existir alguna limitación de la funcionalidad de la mano, como incapacidad para cerrar el puño. Son frecuentes los problemas dentales.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Son responsables las mutaciones de dos genes no homólogos, ambos localizados en el cromosoma 4p16.

Bibliografía

- Ellis RWB, van Creveld S: A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondro-dysplasia and congenital morbus cordis: Report of three cases. Arch Dis Child 15:65, 1940.
- McKusick VA et al: Dwarfism in the Amish. The Ellis-van Creveld syndrome. Bull Johns Hopkins Hosp 115:306, 1964.
- Feingold M et al: Ellis-van Creveld syndrome. Clin Pediatr (Phila) 5:431, 1966.
- Roseberg S et al: Brief clinical report: Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld) with anomalies of CNS and urinary tract. Am J Med Genet 15:291, 1983.
- Taylor GA et al: Polycarpaly and other abnormalities of the wrist in chondroectodermal dysplasia: The Ellis-van Creveld syndrome. Radiology 151:393, 1984.
- Quereshi F et al: Skeletal histopathology in fetus with chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome). Am J Med Genet 45:471, 1993.
- Ruiz-Pérez VL et al: Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodermal dysostosis. Nat Genet 24:283, 2000.
- Ruiz-Pérez VL et al: Mutations in two nonhomologous genes in a head-to-head configuration cause Ellis-van Creveld syndrome. Am J Hum Genet 72:728, 2003.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Displasia condroectodérmica. **A-E**, Recién nacido varón. Obsérvense los brazos y las piernas desproporcionadamente cortos, la hipoplasia del borde alveolar con frenillos accesorios, la polidactilia, las uñas hipoplásicas y, en la radiografía, las tibias hipoplásicas y las alas ilíacas bajas, con proyecciones descendentes, similares a espolones, en las caras medial y lateral de los acetábulos. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

DISPLASIA DIASTRÓFICA*

(SÍNDROME DE ENANISMO DIASTRÓFICO)

Huesos tubulares cortos (en especial el primer metacarpiano), limitación articular con pie zambo equinovaro, cartílago auricular hipertrófico

En 1960, Lamy y Maroteaux describieron tres casos propios y otros 11 similares recogidos de la literatura, con lo que establecieron este patrón de malformación como una entidad propia. En la actualidad se observa con cierta frecuencia.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja desproporcionada, de inicio prenatal; longitud media al nacer de 42 cm.

Extremidades. Pie zambo equinovaro con limitación de la flexión en las articulaciones falángicas proximales, y de la extensión del codo, con o sin luxación de la cadera o la rodilla con carga de peso; huesos tubulares cortos y gruesos con desarrollo de metáfisis anchas y epífisis regulares aplanadas, de mineralización tardía; los huesos del carpo pueden mostrar osificación acelerada, en contraste con el resto de la mano; primer metacarpiano excesivamente pequeño; abducción de los pulgares («pulgares de autoestopista») y los dedos gordos de los pies; sinfalangismo variable de las articulaciones interfalángicas proximales; formación variable de membranas en las articulaciones.

Columna vertebral. Escoliosis; anomalías de la columna cervical, entre ellas hipoplasia anterior de las vértebras C3 a C5, cifosis, subluxación, espina bífida oculta y apófisis odontoides hiperplásica y dismórfica; estenosis interpedicular desde L1 hasta L5; centros de osificación accesorios del manubrio esternal.

Orejas. En el 84% de los pacientes aparecen masas quísticas blandas en el cartílago hipertrófico durante la infancia precoz.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Filamentos pectiniformes gruesos en la raíz del iris, paladar hendido (25%), micrognatia, desplazamiento lateral de las rótulas, luxación del codo, hiperelasticidad de la piel, criptorquidia; mineralización precoz de las costillas, calcificación intracraneal; sordera secundaria a fusión o falta de osículos, estenosis del conducto

auditivo externo; estenosis laringotraqueal; hemangiomas capilares de la porción media de la cara.

HISTORIA NATURAL. Dos lactantes afectados con paladar hendido y micrognatia, similares en este aspecto a aquellos con la secuencia de Robin, fallecieron por obstrucción respiratoria. La tasa de mortalidad relacionada con obstrucción respiratoria, incluyendo estenosis laríngea, puede llegar al 25% en la primera infancia. En los supervivientes, la salud general suele ser buena y la inteligencia normal, aunque existe riesgo de desarrollo de complicaciones neurológicas por anomalías de la columna cervical. Los avances motores están retrasados, con comienzo de la marcha a los $24,4 \pm 9,2$ meses. Siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de inestabilidad atlantoaxial. Por desgracia, el pie zambo equinovaro y la escoliosis se han mostrado resistentes a las medidas correctoras ortopédicas, y el problema funcional se agrava por la limitación de la movilidad articular. Se puede producir compresión de la médula espinal como consecuencia de la cifoescoliosis intensa. Cuando existe, la hipertrofia del cartílago auricular puede acabar osificándose. El fracaso del crecimiento es progresivo. El pico de crecimiento puberal es con frecuencia débil o ausente. La altura final varía entre 100 y 140 cm, con una media de 125 cm. Los adultos tienden a ser gruesos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Son responsables las mutaciones del gen del transportador de sulfato de la displasia diastrófica (DTDST), localizado en el cromosoma 5q32-q33.1. Es probable que la función alterada de su producto conduzca a la producción de proteoglicanos insuficientemente sulfatados en la matriz del cartílago, siendo ésta la presunta base del fenotipo clínico de este trastorno.

Bibliografía

- Lamy M, Maroteaux P: Le nanisme diastrophique. Presse Med 68:1977, 1960.
Langer LO: Diastrophic dwarfism in early infancy. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 93:399, 1965.

*Diastrófico: encorvado.

Walker BA et al: Diastrophic dwarfism. *Medicine* 51:41, 1972.
Horton WA et al: The phenotypic variability of diastrophic dysplasia. *J Pediatr* 93:608, 1978.
Hastbacka J et al: Diastrophic dysplasia gene maps to the distal long arm of chromosome 5. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:8056, 1990.
Hastbacka J et al: The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: Positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 78:1073, 1994.

Makitie O, Kaitila I: Growth in diastrophic dysplasia. *J Pediatr* 130:641, 1997.
Crockett MM et al: Motor milestones in children with diastrophic dysplasia. *J Pediatr Orthop* 20:437, 2000.
Remes V et al: Scoliosis in patients with diastrophic dysplasia: A new classification. *Spine* 26:1689, 2001.



A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Displasia diastrófica. **A-C,** Dos lactantes recién nacidos. Obsérvese la estatura baja desproporcionada y la abducción de los pulgares y los primeros dedos de los pies. (**A,** Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.) **D,** Obsérvese la tumefacción quística de la oreja. **E y F,** Las radiografías muestran el pequeño tamaño del primer metacarpiano.

DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA RECESIVA TARDÍA, LIGADA AL CROMOSOMA X

Vértebras aplanadas durante la edad media de la infancia, alas ilíacas pequeñas, cuello femoral corto

Este trastorno fue reconocido, en 1939, por Jacobsen.

ANOMALÍAS. Comienzo entre los 5 y los 10 años de edad; al nacer, los varones afectados son clínica y radiográficamente normales.

Crecimiento. Estatura baja; altura final de 132 a 158 cm, con una media de 140 cm; tronco desproporcionadamente corto, con tórax en barril.

Columna vertebral. Vértebras aplanadas, con prominencia ósea en forma de joroba, en las porciones central y posterior de las placas terminales vertebrales; estenosis de los espacios discales, usualmente en la porción posterior; se afecta sobre todo la columna lumbar; cifosis, escoliosis leve, cuello corto.

Pelvis. Alas ilíacas pequeñas.

Extremidades. Cuello femoral corto, irregularidad epifisaria ligera, aplanamiento de la cabeza femoral.

Articulaciones. Con el paso del tiempo, dolor y rigidez en las caderas, los hombros, la columna cervical y la columna lumbar.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Opacidades corneales.

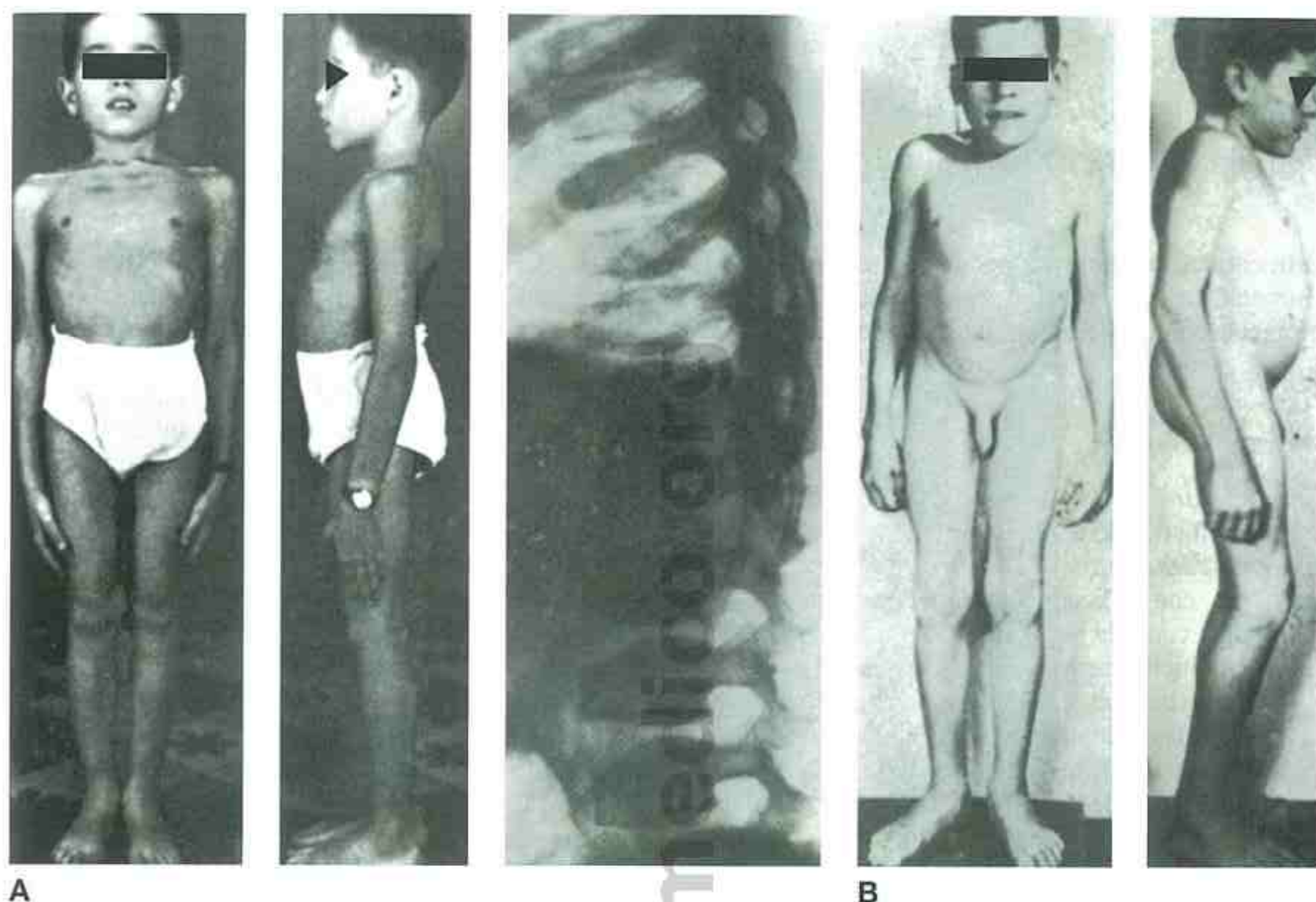
HISTORIA NATURAL. Los síntomas suelen aparecer entre los 5 y los 10 años de edad; el dolor de espalda en la adolescencia es con frecuencia el síntoma inicial, y los defectos radiológicos de la columna vertebral resultan más pronunciados durante los períodos de crecimiento máximo; dolor en la espalda, en las rodillas y, sobre todo, en las caderas, causado por osteoartritis hacia los 40 años de edad, que con frecuencia provoca discapacidad hacia los 60 años;

a menudo, la artroplastia total de cadera es necesaria antes de los 40 años de edad.

ETIOLOGÍA. Herencia recesiva, ligada al cromosoma X. Es responsable el defecto de un gen localizado en Xp22.2-22.1. En algunos casos se ha sospechado el estado portador obligado en mujeres, a partir de anomalías radiográficas menores, como alteraciones leves en la forma de la pelvis y de las rodillas, así como lesiones degenerativas precoces de la columna vertebral y desarrollo de artralgias. Además, se han descrito una forma autosómica dominante y otra autosómica recesiva de displasia espondiloepifisaria de inicio tardío. En la forma recesiva ligada al cromosoma X, se observa acortamiento más intenso del tronco.

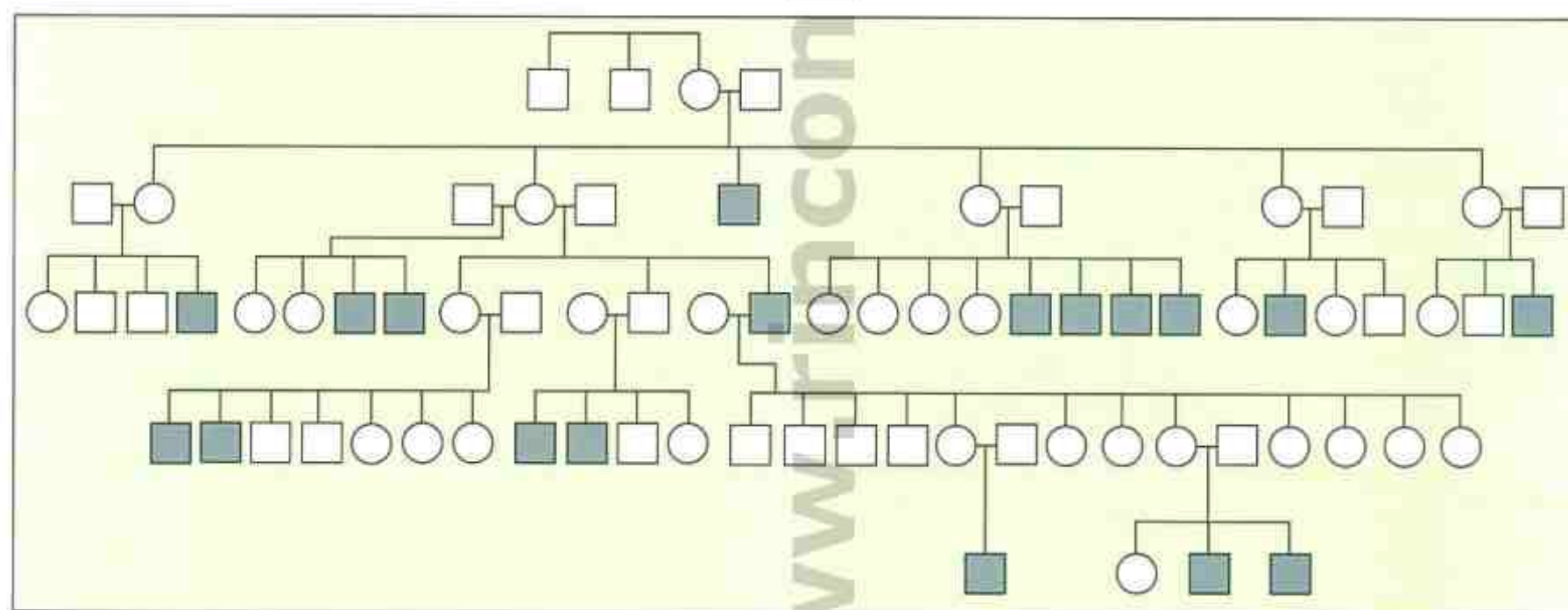
Bibliografía

- Jacobsen AW: Hereditary osteochondrodystrophia deformans: A family with twenty members affected in five generations. JAMA 113:121, 1939.
- Maroteaux P, Lamy M, Bernard J: La dysplasie spondyloepiphysaire tardive: Description clinique et radiologique. Presse Med 65:1205, 1957.
- Langer LO: Spondyloepiphyseal dysplasia tarda: Hereditary chondrodysplasia with characteristic vertebral configuration in the adult. Radiology 82:833, 1964.
- Bannerman RM, Ingall GB, Mohn JF: X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. J Med Genet 8:291, 1971.
- Wells JA et al: Corneal opacities in spondyloepiphyseal dysplasia tarda. Cornea 13:280, 1994.
- Heuertz S et al: Genetic mapping of Xp22.12-p22.31, with refined localization for spondyloepiphyseal dysplasia (SEDL). Hum Genet 96:407, 1995.
- Whyte MP et al: X-linked recessive spondyloepiphyseal dysplasia tarda: Clinical and radiographic evolution in a 6-generation kindred and review of the literature. Medicine 78:9, 1999.
- Gedeon AK et al: The molecular basis of X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. Am J Hum Genet 68:1386, 2001.



A

B



C

FIGURA 1. Displasia espondiloepifisaria tardía. **A**, Varón de 12 años. Obsérvese el acortamiento del tronco causado por vértebras planas, cada una de las cuales presenta una «joroba» central en el área de la epifisis. (Cortesía del Dr. P. Maroteaux, Hospital for Sick Infants, Paris.). **B**, Varón de 15 años. (De Jacobsen AW: *JAMA* 1939; 113: 121; con permiso.) **C**, Árbol genealógico que incluye al paciente mostrado en **B**. Se aprecian indicios de herencia recesiva ligada al cromosoma X. (Cortesía del Dr. R. Bannaman, Buffalo General Hospital, Buffalo, Nueva York.)

DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE

Epífisis irregulares pequeñas, dolor y rigidez de las caderas, estatura baja

Esta entidad fue descrita por Irving, en 1937, y por Fairbank, en 1947. Muchas veces se diagnostica erróneamente como enfermedad de Legg-Perthes bilateral.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura normal o algo baja; estatura adulta de 145 a 170 cm.

Extremidades. Epífisis moteadas, irregulares, pequeñas, con osificación tardía, y osteoartritis eventual, causada por pérdida de cartílago articular en muchas articulaciones grandes, sobre todo en las caderas y las rodillas; cuello femoral corto; ensanchamiento metafisario leve; acortamiento de los metacarpianos y las falanges, que conduce a dedos cortos rechonchos; alrededor de la tercera parte de los individuos afectados presenta problemas simétricos de los hombros; rótula en doble capa, que muchas veces experimenta luxación lateral; genu varo o genu valgo.

Columna vertebral. Aunque los cuerpos vertebrales suelen estar conservados, pueden ser romos, ligeramente ovales y, a veces, aplanados.

HISTORIA NATURAL. La anomalía se hace evidente entre los 2 y los 10 años de edad, a causa de marcha de pato, cansancio fácil, dolor articular después del ejercicio y crecimiento lento; es frecuente el dolor de espalda; dolor y rigidez lentamente progresivos en las articulaciones, sobre todo de las caderas, que pueden aparecer ya a los 5 años, aunque de modo habitual no se manifiestan hasta entre los 30 y los 35 años; muchas veces es necesaria la cirugía de sustitución articular.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter autosómico dominante, y tiene una expresión muy variable. En algunos casos se han identificado mutaciones del gen de la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (COMP), localizado en el cromosoma 19p13.1. Las mutaciones puntiformes en los tres genes del colágeno

tipo IX (COL9A1, COL9A2 y COL9A3), localizados en 6q13, 1p33-p32.2 y 20q13.3, respectivamente, causan un fenotipo más leve. Además, las mutaciones en un gen que codifica la matrilina-3, localizado en el cromosoma 2p24-23, pueden causar un tipo leve distintivo. Por último, las mutaciones del transportador de sulfato de la displasia diastrófica (DTDST), localizado en el cromosoma 5q32-q33.1, y las mutaciones del gen de la familia 26, miembro 2, de transportadores de solutos (SLC26A2), localizado en 5q32-33.1, son responsables de formas autosómicas recesivas de displasia epifisaria múltiple.

COMENTARIO. Las anomalías radiográficas guardan relación con el genotipo. Los defectos del colágeno tipo IX se asocian con afectación articular más intensa de las rodillas y conservación relativa de las caderas. Las mutaciones del COMP guardan relación con afectación significativa de la epífisis femoral capital y presencia de acetábulos irregulares. Los signos radiográficos de rótula «en doble capa» son característicos de las mutaciones del gen DTDST.

Bibliografía

- Ribbings S: Studien über hereditäre multiple epiphysenstörungen. Acta Radiol [Suppl] 34, 1937.
- Fairbank T: Dysplasia epiphysealis multiplex. Br J Surg 34:225, 1947.
- Maudsley RH: Dysplasia epiphysialis multiplex: A report of fourteen cases in three families. J Bone Joint Surg 37B:228, 1955.
- Hoefnagel D et al: Hereditary multiple epiphyseal dysplasia. Ann Hum Genet 30:201, 1967.
- Spranger J: The epiphyseal dysplasias. Clin Orthop Rel Res 114:46, 1976.
- Ingram RR: The shoulder in multiple epiphyseal dysplasia. J Bone Joint Surg 73B:277, 1991.
- Unger SL et al: Multiple epiphyseal dysplasia: radiographic abnormalities correlated with genotype. Pediatr Radiol 31:10, 2001.
- Briggs MD, Chapman KL: Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: Mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations. Hum Mutat 19:465, 2002.
- Chapman KL et al: Review: Clinical variability and genetic heterogeneity in multiple epiphyseal dysplasia. Pediatr Pathol Molec Med 22:53, 2003.
- Makitie O et al: Autosomal recessive multiple epiphyseal dysplasia with homozygosity for C653S in the DTDST gene: Double-layer patella as a reliable sign. Am J Med Genet 122A:187, 2003.

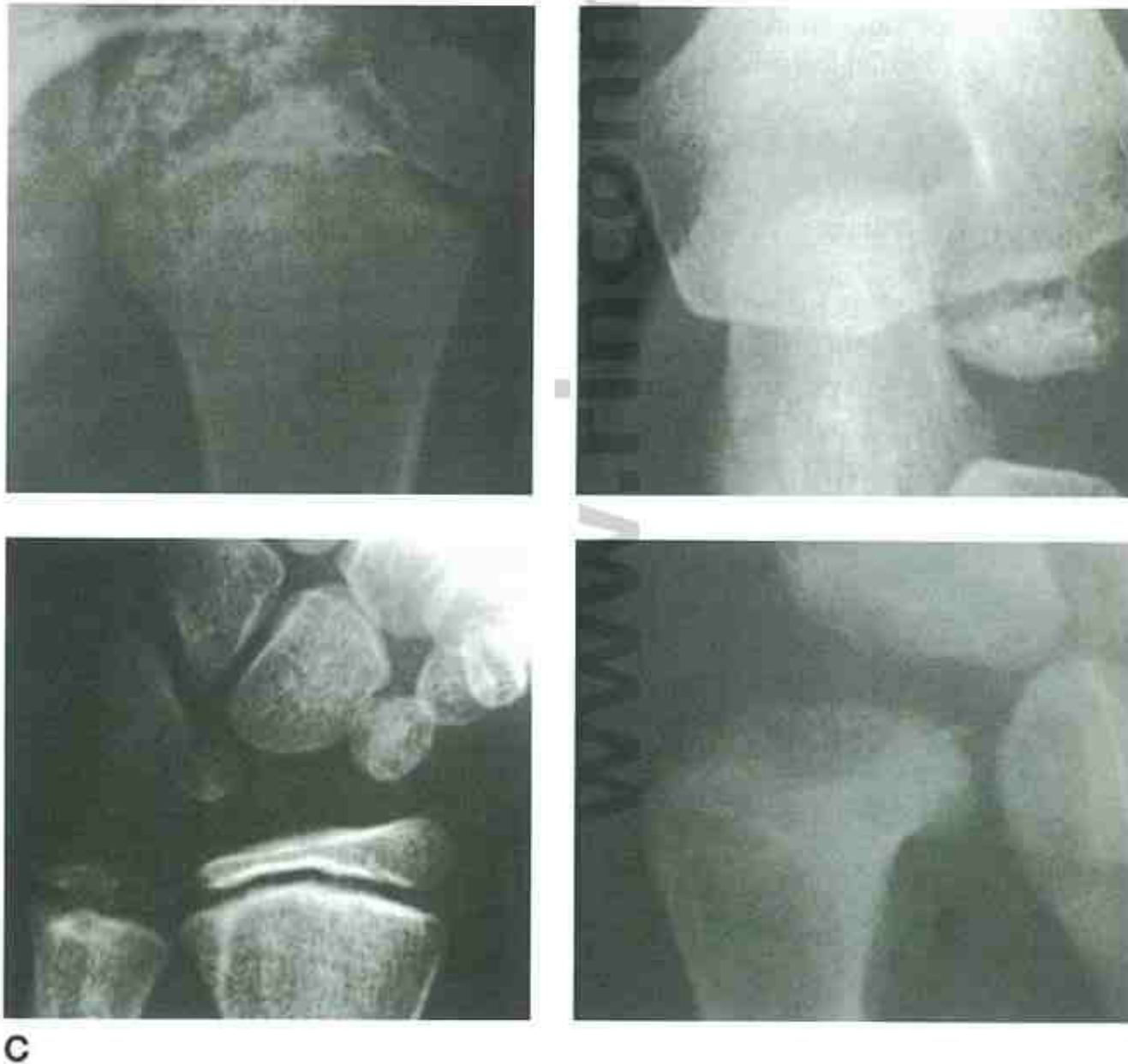


FIGURA 1. Displasia epifisaria múltiple. **A**, Niño de 5 años con edad de altura de 2,5 años. El paciente se queja de dolores ocasionales en las piernas. **B**, Madre afectada del paciente ilustrado en **A**. Muestra estatura baja y experimenta molestias en las caderas. **C**, Mineralización tardía e irregular de las epífisis, que pueden ser pequeñas y con forma aberrante.

DISPLASIA METAFISARIA, TIPO SCHMID

Desde la descripción inicial por Schmid, en 1949, se han publicado varios árboles genealógicos grandes de individuos afectados.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja entre ligera y moderada; altura adulta de 130 a 160 cm.

Óseas. Huesos tubulares relativamente cortos; arqueamiento tibial, sobre todo en el tobillo; marcha de ánade con coxa vara y genu varum; ensanchamiento de la porción inferior de la caja costal.

Radiográficas. Epífisis femorales capitales agrandadas antes de los 10 años de edad; coxa vara que comienza a los 3 años; fémures curvos; anomalías metafisarias de las porciones distal y proximal del fémur, la tibia proximal, el peroné proximal y las regiones distales del radio y el cúbito; forma en copa anterior, separación y esclerosis de las costillas; los metacarpianos, las falanges y la columna vertebral son normales en la mayoría de los casos; irregularidad leve del techo acetabular.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Platispondilia ligera, anomalías de los cuerpos vertebrales e irregularidades de las placas terminales.

HISTORIA NATURAL. Las piernas arqueadas con marcha de ánade, la presentación usual, se suelen apreciar hacia el segundo año de vida; la altura suele ser inferior al quinto percentil, pero rara vez está

más de 7 DE por debajo de la media; dolor en las piernas durante la infancia; la mejoría sintomática y radiográfica comienza ya a los 3 años de edad, y las intervenciones ortopédicas sólo están indicadas para los grados inusuales de deformidad; en general, no se realizan hasta que se ha completado el crecimiento; puesto que las epífisis no se afectan, no suelen existir síntomas de osteoartritis; la inteligencia y la esperanza de vida son normales.

ETIOLOGÍA. Herencia autosómica dominante, con expresión variable. Las mutaciones del gen del colágeno tipo X (COL10A1), localizado en 6q22.3, son responsables de este patrón de malformación. La expresión del colágeno tipo X se limita a los condrocitos hipertróficos en áreas sometidas a osificación endocondral, como las placas de crecimiento. Se ha sugerido que la reducción de la cantidad de colágeno tipo X normal conduce a la aparición del fenotipo.

Bibliografía

- Schmid F: Beitrag zur Dysostosis Enchondralis Metaphysaria. *Monatsschr Kinderheilkd* 97:393, 1949.
- Stickler GB et al: Familial bone disease resembling rickets (hereditary metaphyseal dysostosis). *Pediatrics* 29:996, 1962.
- Rosenbloom AL, Smith DW: The natural history of metaphyseal dysostosis. *J Pediatr* 66:857, 1965.
- Lachman RS et al: Metaphyseal chondrodysplasia: Schmid type. Clinical and radiographic delineation with review of the literature. *Pediatr Radiol* 18:93, 1988.
- Warman ML et al: A type X collagen mutation causes Schmid metaphyseal chondrodysplasia. *Nat Genet* 5:79, 1993.
- Savarirayan R et al: Schmid type metaphyseal chondrodysplasia: A spondylometaphyseal dysplasia identical to the «Japanese» type. *Pediatr Radiol* 30:460, 2000.



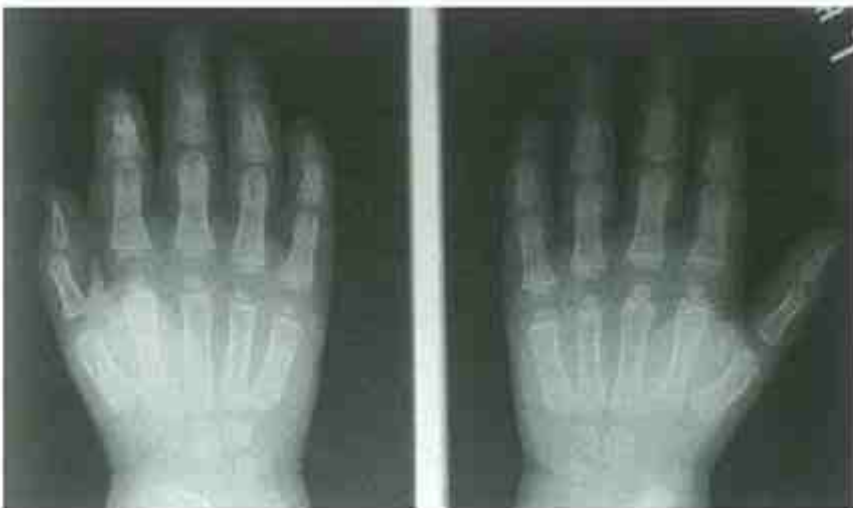
A



B



D



C

FIGURA 1. Displasia metafisaria, tipo Schmid. **A-D,** Varón de 27 meses. Obsérvese la curvatura de las piernas, las epífisis femorales capitales agrandadas y las anomalías metafisarias. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

DISPLASIA METAFISARIA, TIPO MCKUSICK

(SÍNDROME DE HIPOPLASIA DE PELO Y CARTÍLAGO)

Arqueamiento leve de las piernas, metáfisis irregulares amplias, pelo fino y escaso

Descrita por McKusick et al en una población amish endogámica, esta entidad ha sido detectada más adelante en otros grupos étnicos, sobre todo en la población finlandesa.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal de miembros cortos, tronco largo y estatura baja, apreciable durante el período neonatal en el 76% de los casos, y durante el primer año de vida en el 98%; altura adulta de 104 a 149 cm; disminución o ausencia del pico de crecimiento puberal; obesidad en los adultos.

Pelo. Fino, escaso, claro y relativamente frágil; también se afectan las cejas, las pestañas y el vello corporal.

Óseas. Miembros relativamente cortos, arqueamiento leve de las piernas; talones prominentes; pies planos; manos cortas, uñas cortas en manos y pies; flacidez de manos y pies con laxitud articular; extensión incompleta del codo; ensanchamiento ligero de la caja costal inferior, con esternón prominente; lordosis lumbar, escoliosis, embocadura pélvica pequeña.

Radiográficas. Metáfisis ensanchadas, festoneadas e irregularmente escleróticas; estas anomalías se aprecian antes del cierre de las epífisis, sobre todo en rodillas y tobillos, y con menos frecuencia en caderas; afectación sólo mínima de las epífisis; tibia corta en comparación con el peroné.

Otras. Disminución de la respuesta inmunológica celular, que se manifiesta con linfopenia, descenso de la hipersensibilidad tardía y alteración de la respuesta in vitro de los linfocitos al PHA; anemia macrocítica leve; neutropenia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Braquicefalia; neoplasias malignas (del 6 al 10%), en particular linfoma no Hodgkin; atresia esofágica; enfermedad de Hirschsprung, sobre todo en los casos graves; malabsorción intestinal durante la lactancia; inmunidad

humoral alterada; anemia hipoplásica congénita; trastorno de la espermatogénesis.

HISTORIA NATURAL. La historia temprana sugiere con frecuencia un problema de malabsorción intestinal, que tiende a mejorar con el tiempo. La mortalidad postoperatoria después de la cirugía para enfermedad de Hirschsprung llega al 38% y se debe, sobre todo, a septicemia relacionada con enterocolitis grave. La disminución de la inmunidad celular conduce muchas veces a una respuesta grave o mortal a la varicela, así como a otras infecciones. Incluso los pacientes en los que se ha documentado competencia inmunológica in vitro, requieren vigilancia cuidadosa. En ocasiones, la anemia hipoplásica congénita puede resultar mortal. Sin embargo, en la mayoría de los casos se observa recuperación espontánea antes de llegar a la edad adulta. La presencia de anemia guarda relación con la intensidad de la inmunodeficiencia, el fracaso del crecimiento y la neutropenia.

ETIOLOGÍA. El patrón de herencia de este trastorno es autosómico recesivo. Son responsables las mutaciones del gen RMRP, que codifica el ARN no traducido, un componente de la endorribonucleasa encargada de procesar el ARN mitocondrial, localizado en la parte proximal del cromosoma 9p.

COMENTARIO. El diagnóstico es difícil en los lactantes. Las metáfisis ensanchadas, la longitud deficiente de los huesos largos, el alargamiento del peroné y la angulación anterior del esternón deben plantear la sospecha de este trastorno en el período neonatal.

Bibliografía

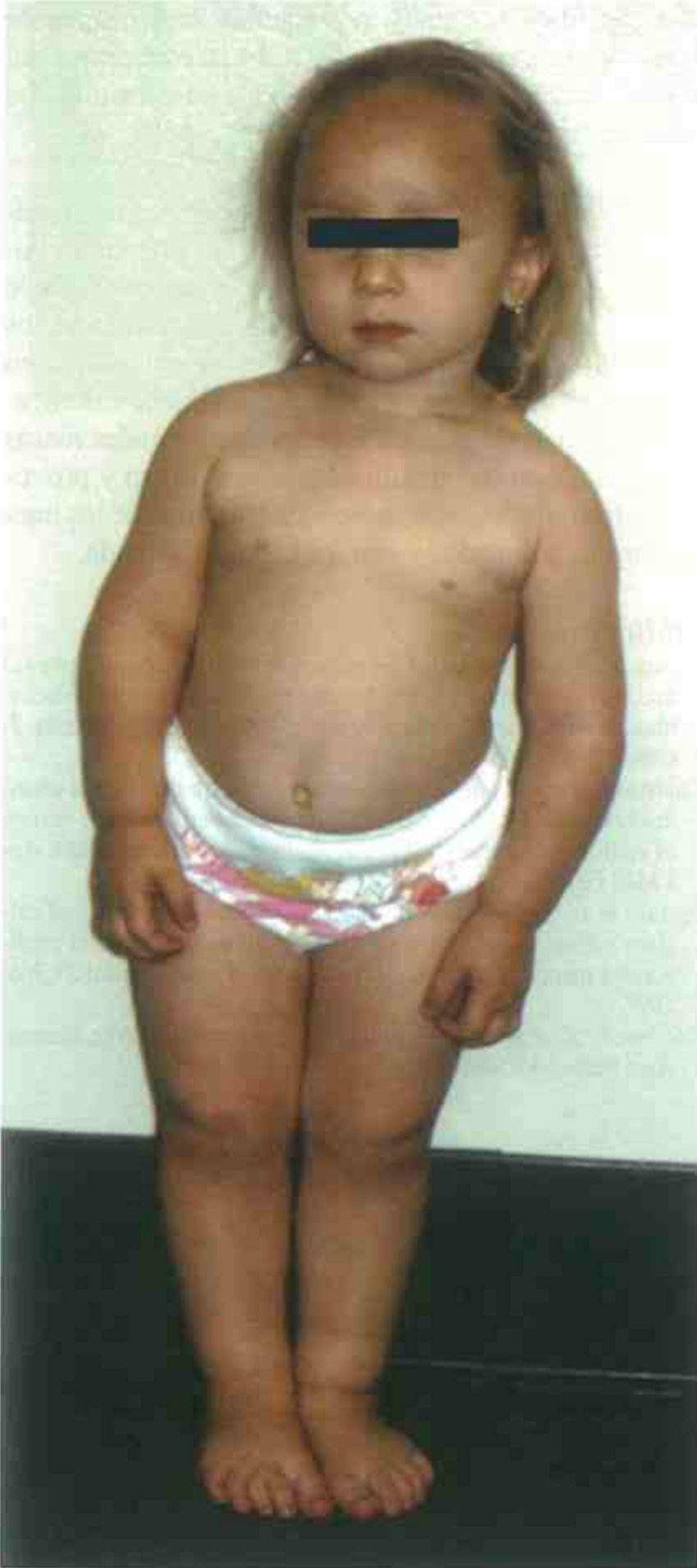
- McKusick VA et al: Dwarfism in the Amish. II. Cartilage-hair hypoplasia. Bull Johns Hopkins Hosp 116:285, 1965.
- Lux SE et al: Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage-hair hypoplasia. N Engl J Med 282:231, 1970.
- Van der Burgt I et al: Cartilage hair hypoplasia, metaphyseal chondrodysplasia type McKusick: Description of seven patients and review of the literature. Am J Med Genet 41:371, 1991.
- Makitie O, Kaitila I: Cartilage-hair hypoplasia—clinical manifestations in 108 Finnish patients. Eur J Pediatr 152:211, 1993.
- Sulisalo T et al: Cartilage-hair hypoplasia gene assigned to chromosome 9 by linkage analysis. Nat Genet 3:338, 1993.

Makitie O et al: Cartilage-hair hypoplasia. *J Med Genet* 32:39, 1995.

Glass RBJ et al: Radiologic changes in infancy in McKusick cartilage hair hypoplasia. *Am J Med Genet* 86:312, 1999.

Ridanpaa M et al: Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage hair hypoplasia. *Cell* 104:195, 2001.

Makitie O et al: Hirschsprung's disease in cartilage-hair hypoplasia has poor prognosis. *J Pediatr Surg* 37:1585, 2002.



www.rinconmedico.org

FIGURA 1. Displasia metafisaria tipo McKusick. Obsérvense el pelo fino y escaso, y los miembros cortos.

DISPLASIA METAFISARIA, TIPO JANSEN

(DISOSTOSIS METAFISARIA, TIPO JANSEN)

Metáfisis irregulares anchas, deformidad articular en flexión, tórax pequeño

Desde que Jansen describió este tipo grave de disostosis metafisaria, se han publicado por lo menos 14 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura muy baja, de comienzo posnatal; altura adulta alrededor de 125 cm.

Facies. Pequeña, con aspecto inmaduro y ojos prominentes; hiperplasia supraorbitaria y frontonasal leve en el adulto; micrognatia.

Óseas y articulares. Caja torácica pequeña; deformidades articulares en flexión, sobre todo de las rodillas y las caderas, que producen una postura agachada, con ensanchamiento paraarticular simétrico.

Radiográficas. Displasia metafisaria intensa, epífisis grandes, distancia amplia entre las epífisis y metáfisis de los huesos largos, esclerosis de la base del cráneo.

Otras. Marcha de ánade; clinodactilia; dedos cortos en maza; hiperostosis de la bóveda craneal, con base del cráneo gruesa y densa; hipercalcemia e hipofosfatemia, a pesar de la ausencia de anomalías de las glándulas paratiroides; sordera variable.

HISTORIA NATURAL. Se han descrito cambios esqueléticos al nacer o durante la primera infancia; el defecto del crecimiento y la disfunción articular son graves.

ETIOLOGÍA. Herencia autosómica dominante; la mayoría de los casos representan mutaciones de novo. El gen responsable, que codifica el receptor del péptido relacionado con la hormona paratiroidea, ha sido localizado en el cromosoma 3p22-p21.

COMENTARIO. Las manifestaciones radiográficas cambian con la edad. Al nacer, se aprecian radiotransparencia difusa e irregularidad de las metáfisis de los huesos largos. Placas de crecimiento anchas de los huesos tubulares. En la infancia, se observa forma en copa de las metáfisis con una zona amplia de calcificación irregular. En el adulto, se aprecian grandes masas calcificadas en las metáfisis, que se osifican y provocan deformidades bulbosas en los extremos de los huesos largos, arqueados y con longitud disminuida.

Bibliografía

Jansen M: Über atypische Chondrodystrophie (Achondroplasia) und über eine noch nicht beschriebene angeborene Wachstumsstörung des Knochensystems: Metaphysäre Dysostosis. 2. Orthop Chir 61:253, 1934.

Charrow J, Poznanski AK: The Jansen type of metaphyseal chondrodysplasia: Confirmation of dominant inheritance and review of radiographic manifestations in the newborn and adult. Am J Med Genet 18:321, 1984.

Frezal J et al: Osteochondrodysplasias, dysostosis, disorders of calcium metabolism, congenital malformations with skeletal involvement mapped on human chromosomes. Pediatr Radiol 27:366, 1997.

Kozłowski K et al: Metaphyseal chondrodysplasia, type Jansen. Aust Radiol 43:544, 1999.



FIGURA 1. Displasia metafisaria tipo Jansen. Madre e hija afectadas. (Cortesía de W. Lenz, Münster, Alemania.)

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND

(DISPLASIA METAFISARIA CON INSUFICIENCIA PANCREÁTICA Y NEUTROPENIA)

Condrodisplasia metafisaria, neutropenia, insuficiencia pancreática exocrina

Shwachman et al describieron, en 1963, cinco niños con signos de insuficiencia pancreática y leucopenia, ninguno de los cuales presentaba fibrosis quística del páncreas. Más adelante, Burke et al documentaron la asociación de condrodisplasia metafisaria con este síndrome. Se han publicado más de 300 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja de inicio prenatal, fallo de medro.

Funcionalidad. Coeficiente intelectual significativamente inferior al de los hermanos, retraso mental leve en la tercera parte de los casos.

Pancreáticas. Falta de páncreas exocrino, que está sustituido por tejido adiposo; faltan la tripsina, la lipasa y la amilasa pancreáticas.

Radiográficas. Alteraciones óseas, entre ellas costillas cortas con uniones costocondrales ampliamente ensanchadas, cuerpos vertebrales ovoides, ensanchamiento e irregularidad de los huesos largos, que son cortos, y falta focal de mineralización en las epífisis; escotadura sacroilíaca estrecha.

Hematológicas. Neutropenia, alteración de la quimiotaxis de neutrófilos, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, disfunción de la médula ósea.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso de la erupción de los dientes permanentes, displasia dental, caries dental, enfermedad periodontal, hepatomegalia, enzimas hepáticas elevadas, fibrosis miocárdica, nefrocalcinosis, glucosuria intermitente y variable, aminoaciduria generalizada, acidosis tubular renal de tipo I.

HISTORIA NATURAL. El fallo de medro, con diarrea y malabsorción, representa la forma de presentación más común, de modo habitual entre los 2 y los 10 meses de edad. Tiene interés la observación de que no existe esteatorrea; es probable que las lipasas intestinales resulten suficientes en ausencia de lipasa pancreática. La viscosidad de las secreciones duodenales también es normal, en contraste con la fibrosis quística del páncreas, que se puede excluir con facilidad mediante determinación de los electrolitos en sudor. El tratamiento proporciona una respuesta espectacular en algunos pacientes, pero no en otros. Es posible la leucopenia intermitente, que se puede acompañar de frecuencia alta de infecciones bacterianas. Riesgo alto de síndrome mielodisplásico.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo. Son responsables las mutaciones de un gen aún no caracterizado (SBDS), localizado en el cromosoma 7q11.

Bibliografía

- Shwachman H et al: Pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction: A new clinical entity. *J Pediatr* 63:835, 1963.
- Burke V et al: Association of pancreatic insufficiency and chronic neutropenia in childhood. *Arch Dis Child* 42:147, 1967.
- McLennan TW, Steinbach HL: Shwachman's syndrome: The broad spectrum of bone abnormalities. *Radiology* 112:167, 1974.
- Danks DM et al: Metaphyseal chondrodysplasia, neutropenia, and pancreatic insufficiency presenting with respiratory distress in the neonatal period. *Arch Dis Child* 51:697, 1976.
- Woods WG et al: The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. *J Pediatr* 99:425, 1981.
- Kent A et al: Psychological characteristics of children with Shwachman syndrome. *Arch Dis Child* 65:1349, 1990.
- Rothbaum R et al: Shwachman-Diamond syndrome: Report from an international conference. *J Pediatr* 141:266, 2002.
- Boocock GRB et al: Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 33:97, 2003.

CONDRODISPLASIA PUNTEADA DE TIPO DOMINANTE, LIGADA AL CROMOSOMA X (SÍNDROME DE CONRADI-HÜNERMANN)

Miembros cortos asimétricos, mineralización punteada temprana, poros cutáneos grandes

Descrito, inicialmente, por Conradi y, más tarde, por Hünermann, Spranger et al diferenciaron con claridad entre este proceso y la condrodisplasia punteada de tipo autosómico recesivo.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento entre leve y moderada.

Facies. Puente nasal variablemente deprimido con cara plana; hipoplasia de las eminencias malares con fisuras palpebrales descendentes; cataratas.

Extremidades. Acortamiento asimétrico relacionado con áreas de mineralización punteada en las epífisis, contracturas articulares variables.

Columna vertebral. Escoliosis frecuente, incluso en la primera infancia, relacionada con áreas de mineralización punteada.

Piel. Eritema y escamas adherentes gruesas en el período neonatal; en los niños mayores predominan la atrofia de la piel folicular variable, con poros grandes que recuerdan a la «cáscara de naranja», y la ictiosis; pelo escaso, que tiende a ser tosco, y áreas focales de alopecia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Orejas displásicas; anomalías ungueales menores; nistagmo; córnea turbia; microftalmos; glaucoma; atrofia de la retina y el nervio óptico; cuello corto; hidramnios; hidropesía; deficiencia mental entre leve y moderada; calcificaciones traqueales con estenosis asociada de la tráquea; defectos cardíacos; luxación de la rótula; hexadactilia; anomalías de las vértebras, entre ellas hendiduras, forma en cuña o ausencia.

HISTORIA NATURAL. Durante la primera infancia se pueden apreciar fallo de medro e infección. Si el paciente sobrevive durante los primeros meses, el pronóstico es bueno en cuanto a la supervivencia. El punteado de las epífisis de los huesos largos se suele resolver hacia los 9 meses. Son frecuentes los problemas ortopédicos, entre ellos la escoliosis, y está aumentado el riesgo de formación de cataratas.

ETIOLOGÍA. Herencia dominante ligada al cromosoma X. Son responsables las mutaciones de un gen ligado al cromosoma X, que codifica la proteína de unión a la Δ^8 , Δ^7 esterol isomerasa emopamilo (EBP); las mutaciones conducen a deficiencia de esterol- Δ^1 -isomerasa. La identificación de anomalías de la biosíntesis del colesterol, características de este trastorno, permite un diagnóstico bioquímico definitivo.

COMENTARIO. Además de este proceso y de la condrodisplasia punteada autosómica recesiva, existe un tipo recesivo ligado al cromosoma X. Esta entidad se caracteriza por manifestaciones esqueléticas de condrodisplasia punteada, ictiosis causada por deficiencia de esteroide sulfatasa, estatura baja, microcefalia, retraso del desarrollo, cataratas y sordera. Además, algunos varones afectados presentan anosmia e hipogonadismo (síndrome de Kallmann). En la mayoría de los pacientes se han documentado deleciones y translocaciones de Xp22.3. En ciertos pacientes con el trastorno se han identificado mutaciones puntiformes del gen codificador de la arilsulfatasa E (ARSE), localizado en Xp22.3, lo que sugiere que la alteración de la actividad ARSE es responsable de las anomalías óseas.

Bibliografía

- Conradi E: Vorzeitiges Auftreten von Knochen und eigenartigen Verkalkungskernen bei Chondrodystrophia foetalis hypoplastica. *Jahrb Kinderheilkd* 80:86, 1914.
- Hünermann C: Chondrodystrophia calcificans congenita als abortive Form der Chondrodystrophie. *Z Kinderheilkd* 51:1, 1931.
- Spranger J, Opitz JM, Bidder U: Heterogeneity of chondrodysplasia punctata. *Humangenetik* 11:190, 1971.
- Happle R: X-linked dominant chondrodysplasia punctata: Review of literature and report of a case. *Hum Genet* 53:65, 1979.
- Curry CJR et al: Inherited chondrodysplasia punctata due to a deletion of the terminal short arm of an X chromosome. *N Engl J Med* 311:1010, 1984.
- Ballabio A, Andria G: Deletions and translocations involving the distal short arm of the human X chromosome: Review and hypothesis. *Hum Mol Genet* 1:221, 1992.
- Wulfsberg EA et al: Chondrodysplasia punctata: A boy with X-linked recessive chondrodysplasia punctata due to an inherited X-Y translocation with a current classification of these disorders. *Am J Med Genet* 43:823, 1992.
- Franco B et al: A cluster of sulfatase genes on Xp22.3: Mutations in chondrodysplasia punctata (CDPX) and implications for warfarin embryopathy. *Cell* 81:15, 1995.

Derry JM et al: Mutations in a delta 8-delta 7 sterol isomerase in the tattered mouse and X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 22:286, 1999.

Kelley RI et al: Abnormal sterol metabolism in patients with Conradi-Hünemann-Happle syndrome and sporadic lethal chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 83:213, 1999.



A



B

FIGURA 1. Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X. **A** y **B**, Niña de 19 meses. Obsérvese la cara plana, el puente nasal bajo, el pelo escaso con alopecia focal y la asimetría de las piernas. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C

FIGURA 2. A-C, Radiografías de la niña presentada en la figura 1. Obsérvese la escoliosis y las calcificaciones ectópicas, más evidentes en los hombros. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

CONDRODISPLASIA PUNTEADA AUTOSÓMICA RECESIVA

(CONDRODISPLASIA PUNTEADA, TIPO RIZOMÉLICO)

*Húmeros y fémures cortos, hendidura coronal
en vértebras, mineralización epifisaria punteada*

Spranger et al definieron con claridad el tipo rizomélico (porción proximal de los miembros corta) de condrodisplasia punteada, como una entidad distinta a la condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X, o de Conradi-Hünemann. Además de nueve casos personales, Spranger et al identificaron 33 casos adicionales en la literatura.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Peso medio al nacer de 2,9 kg; longitud al nacer de 46,6 cm y PC de 32,4 cm; crecimiento posnatal lento, con media de 1 kg en los 6 primeros meses, 0,5 kg en el segundo semestre y 0,5 kg por año más adelante, hasta por lo menos los 3 años de edad.

Sistema nervioso central. Deficiencia mental con o sin espasticidad, microcefalia; aunque con retraso, el paciente desarrolla capacidades como sonrisa, risa y reconocimiento de voces familiares; no alcanza nunca niveles de desarrollo más avanzados, como caminar, sentarse sin un apoyo, hablar pronunciando frases o quitarse el pañal; convulsiones.

Craneofaciales. Puente nasal bajo y cara plana, con o sin inclinación ascendente de las fisuras palpebrales; cataratas.

Extremidades. Acortamiento proximal simétrico de los húmeros y los fémures; forma en copa y separación de las metáfisis, sobre todo en las rodillas, con trabéculas escasas e irregulares; focos epifisarios y extraepifisarios de calcificación en la infancia temprana, con irregularidad epifisaria más tardía; múltiples contracturas articulares.

Columna vertebral. Hendidura coronal en la radiografía lateral, con displasia e irregularidad de las vértebras.

Pelvis. Displasia trapeciforme de la porción superior del ilion.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Displasia cutánea ictiosiforme (28%), lipomas, anomalías de la unión craneocervical, defectos cardíacos, luxación de cadera, mielinización retrasada, atrofia cerebelosa, parálisis hemifacial, hernia diafragmática, paladar hendido, hipospadias, criptorquidia.

HISTORIA NATURAL. El 90% de los sujetos afectados sobrevive a la lactancia, y el 50% supera los 6-6,5 años de edad. Los problemas respiratorios son la causa principal de muerte. Son comunes los problemas de alimentación graves. Se producen convulsiones en el 80% de los niños afectados que superan los 2 meses de vida. Es común la inestabilidad de la temperatura corporal. Se recomienda la extracción de las cataratas, para permitir la estimulación visual y mejorar la interacción con el medio ambiente. Es frecuente la otitis media con pérdida de audición. También son comunes el retraso de la erupción de los dientes y las caries dentales. Las contracturas articulares mejoran con el tiempo, y en respuesta a la fisioterapia. La mayoría de los niños que superan los 2 meses de vida, desarrollan curvatura de la columna vertebral.

ETIOLOGÍA. Este trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo. Se han identificado tres tipos, todos ellos asociados a modificaciones del metabolismo peroxisomal y clínicamente indistinguibles: 1) con mutaciones del gen PEX7, que codifica la peroxina 7, la proteína del receptor PTS2 citosólico, requerida para dirigir un subconjunto de enzimas hacia los peroxisomas; 2) con mutaciones del gen que codifica la dihidroxiacetonafofato aciltransferasa peroxisomal, y 3) con mutaciones en el gen que codifica la alquil-dihidroxi-acetonafofatasa sintasa peroxisomal.

Bibliografía

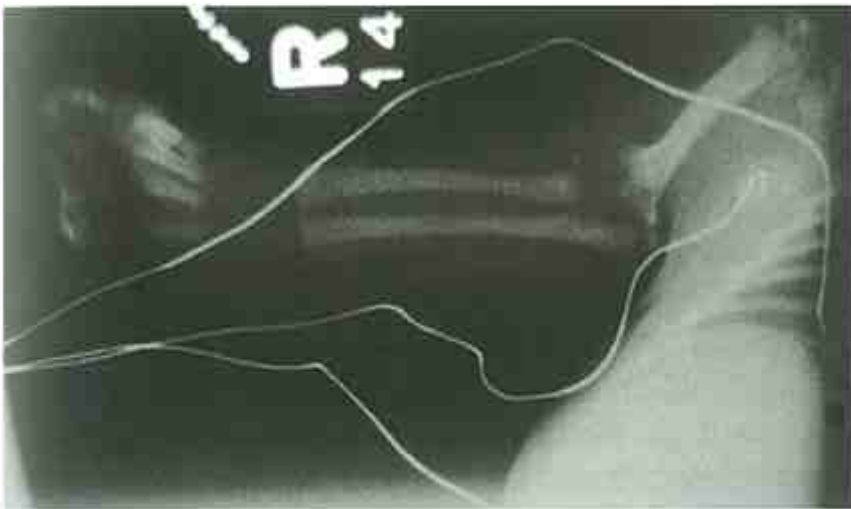
- Spranger JW, Opitz JM, Bidder U: Heterogeneity of chondrodysplasia punctata. *Humangenetik* 11:190, 1970.
- Spranger JW, Bidder U, Voelz C: Chondrodysplasia punctata (Chondrodystrophia calcifans). II. Der rhizomele Type. *Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed* 114:327, 1971.
- Gilbert EF et al: Chondrodysplasia punctata: Rhizomelic form. *Eur J Pediatr* 123:89, 1976.
- Heselson NG, Cremin BJ, Beighton P: Lethal chondrodysplasia punctata. *Clin Radiol* 29:679, 1978.
- Schutgens RBH et al: Peroxisomal disorders: A newly recognized group of genetic diseases. *Eur J Pediatr* 144:430, 1986.
- Schutgens RBH et al: Prenatal and perinatal diagnosis of peroxisomal disorders. *J Inher Metab Dis* 12(Suppl 1):118, 1989.
- Braverman N et al: Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 15:369, 1997.
- White AL et al: Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 118:332, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de condrodisplasia punteada autosómica recesiva. **A** y **B**, Recién nacido con cara plana y puente nasal bajo. **C**, Las radiografías del brazo muestran acortamiento proximal con forma aberrante y mineralización puntiforme.

HIPOFOSFATASIA

(HIPOFOSFATASIA LETAL PERINATAL)

Cráneo deficientemente mineralizado, costillas cortas, huesos frágiles hipoplásicos

Rathbun describió esta enfermedad en 1948, y más adelante se han documentado numerosos casos. La herencia es autosómica recesiva y la evolución invariablemente mortal.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Enanismo con miembros cortos.

Radiográficas. Falta generalizada de osificación; cráneo globular deficientemente mineralizado; dientes malformados; hipoplasia y fragilidad de los huesos, con densidad variable y falta irregular de mineralización metafisaria, extremidades inferiores arqueadas, «espolones» característicos en la porción media de la diáfisis del cúbito y el peroné, que a veces sobresalen a través de la piel, y costillas cortas con rosario raquítrico y fracturas; caja torácica pequeña; cuerpos vertebrales muchas veces sin osificar, pero en ocasiones densos, rectangulares o redondos, aplastados, con hendiduras sagitales o en forma de mariposa; elementos posteriores deficientemente osificados; las clavículas son los huesos menos afectados.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Polihipodramnios, escleróticas azules.

HISTORIA NATURAL. Es usual la muerte secundaria a insuficiencia respiratoria durante la primera infancia; los supervivientes suelen presentar fallo de medro precoz, hipotonía, irritabilidad, y a veces, convulsiones, anemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, con significativa variabilidad radiográfica. Los lactantes afectados muestran deficiencia intensa de fosfatasa alcalina tisular y sérica, y excreción urinaria excesiva de fosfoetanolamina. Los portadores pueden tener un valor bajo de fosfatasa alcalina sérica y elevación ligera de la excreción de fosfoetanolamina. El trastorno se debe a varias muta-

ciones en el gen de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP), localizado en el cromosoma 1p36.1-1p34. El diagnóstico prenatal se obtiene mediante ecografía en el segundo trimestre del embarazo, y con medición de la isoenzima hepática/ósea/renal de la fosfatasa alcalina, en muestras de vellosidades coriónicas tomadas entre las semanas 10 y 12 de gestación.

COMENTARIO. Tomando como base la edad de comienzo y los signos clínicos principales, se han caracterizado seis formas de hipofosfatasia: la forma letal perinatal descrita más arriba; una forma infantil que se presenta durante los 6 primeros meses de vida, con deficiencia del crecimiento, defectos esqueléticos similares a los del raquitismo, que conducen a infecciones respiratorias recurrentes, aumento de la presión intracraneal y muerte en alrededor del 50% de los casos; un tipo pediátrico más leve, que se manifiesta después de los 6 meses y cursa con pérdida prematura de los dientes deciduos, signos esqueléticos de tipo raquítrico y craneosinostosis; un tipo adulto que aparece en épocas posteriores de la vida, con pérdida prematura de los dientes definitivos, fracturas recurrentes y pseudofracturas; odontohipofosfatasia; y una forma «prenatal benigna», en la que la angulación o el arqueamiento de los huesos largos mejora de modo espontáneo antes del nacimiento. Al parecer, las formas letal e infantil se heredan con carácter autosómico recesivo, mientras que la herencia de las formas leves puede ser dominante o recesiva.

Bibliografía

- Rathbun JC: «Hypophosphatasia»: A new developmental anomaly. Am J Dis Child 75:822, 1948.
- Rathbun JC et al: Hypophosphatasia: A genetic study. Arch Dis Child 36:540, 1961.
- Kellsey DC: Hypophosphatasia and congenital bowing of the long bones. JAMA 179:187, 1962.
- MacPherson RI, Kroeker M, Houston CS: Hypophosphatasia. J Can Assoc Radiol 23:16, 1972.
- Greenberg CR et al: Infantile hypophosphatasia: Localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. Am J Hum Genet 46:286, 1990.
- Brock DJH, Barron L: First-trimester diagnosis of hypophosphatasia: Experience with 16 cases. Prenat Diagn 11:387, 1991.
- Shohat M et al: Perinatal lethal hypophosphatasia: Clinical, radiologic and morphologic findings. Pediatr Radiol 21:421, 1991.

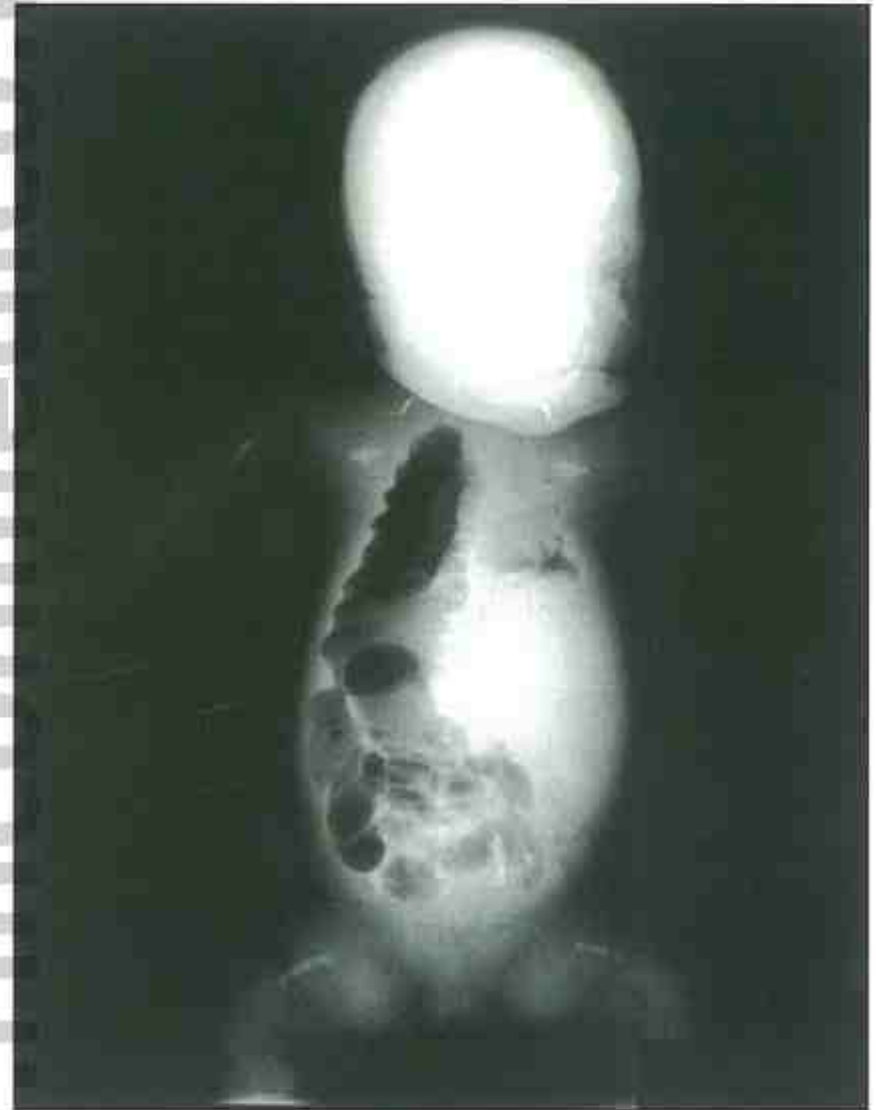
Henthorn PS et al: Different missense mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:9924, 1992.

Pauli RM et al: Mild hypophosphatasia mimicking severe osteogenesis imperfecta in utero: Bent but not broken. *Am J Med Genet* 86:434, 1999.

Zurutuza L et al: Correlations of genotype and phenotype in hypophosphatasia. *Hum Mol Genet* 8:1039, 1999.



A



B

FIGURA 1. Hipofosfatasia. A y B, Neonato nacido muerto con ausencia casi completa de mineralización del esqueleto óseo. La fosfatasa alcalina sérica era baja y estaba aumentada la fosfoetanolamina urinaria.

SÍNDROME DE HAJDU-CHENEY

(SÍNDROME DE CHENEY, SÍNDROME DE ACROOSTEÓLISIS, ARTRODENTOOSTEODISPLASIA)

Pérdida precoz de dientes, acroosteólisis, articulaciones laxas

Descrito originalmente por Hajdu y Hauntze, en 1948, y de forma más completa por Cheney, este trastorno se diagnostica muy pocas veces, en la lactancia o la infancia temprana. Las manifestaciones clínicas y radiográficas cambian con el tiempo, y en algunos casos tienen carácter progresivo.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja, agravada por compresión ósea.

Cráneo. Huesos wormianos, falta de osificación de las suturas, bóveda craneal engrosada, ausencia de seno frontal, silla turca agrandada; invaginación basilar progresiva o platibasia, con impacción del agujero magno; dolicocefalia.

Facies. Pelo tosco con cejas y pestañas prominentes, sinofris, hipoplasia de la región media de la cara, hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales de inclinación descendente, orejas de implantación baja con lóbulos prominentes, nariz ancha con orificios antevertidos y filtro largo, mandíbula inferior pequeña con ramas disminuidas, facies tosca.

Dentición. Reabsorción de la apófisis alveolar, con caída temprana de los dientes.

Columna vertebral. Vértebras bicóncavas, cuerpos vertebrales lumbares altos y espacios discales estrechos, osteopenia que puede conducir a colapso, cifoescoliosis, en pocos casos se ha observado inestabilidad cervical por osteólisis, cuello corto.

Extremidades. Porción distal de los dedos y uñas cortos, con acroosteólisis y pseudoacropaquias, los dedos de las manos se afectan más que los de los pies, huesos carpianos apiñados, laxitud articular, discrepancia de la longitud de las parejas de huesos largos, que conduce a genu valgo y luxación de las cabezas radiales, peronés largos y curvos, osteopenia con fracturas frecuentes.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Defectos renales, en particular riñones quísticos; bóveda craneal gruesa; hidrocefalia; batrocefalia; esmalte dental anormal; línea del pelo baja; hirsutismo; retraso del desarrollo; malrotación intestinal; genu valgo; contracturas de los dedos; malformación de Chiari.

HISTORIA NATURAL. La acroosteólisis no suele aparecer hasta la infancia tardía o la adolescencia; las infecciones repetidas son comunes en la primera infancia; también son comunes las fracturas, sobre todo de los huesos cilíndricos largos y cortos y de la columna vertebral; la pseudoartrosis aparece con mayor frecuencia de lo esperado; los cambios sensoriales de las manos y los pies pueden acompañar a la acroosteólisis; las cefaleas occipitales son frecuentes y guardan relación con la platibasia; la disminución de la densidad ósea constituye un problema en los adultos jóvenes, y conduce a fracturas vertebrales por compresión; son frecuentes la escoliosis y la cifosis; en la cuarta parte de los pacientes se describen anomalías del habla, con voz de tono bajo, ronca, profunda, nasal y áspera; la hipertensión se ha relacionado con diversas anomalías renales.

ETIOLOGÍA. El síndrome de Hajdu-Cheney tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y es probable que los casos esporádicos se deban a mutaciones de novo.

Bibliografía

- Hajdu N, Kauntze R: Cranio-skeletal dysplasia. Br J Radiol 21:42, 1948.
- Cheney WD: Acro-osteolysis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 94:595, 1965.
- Herrmann J et al: Arthro-dento-osteo-dysplasia (Hajdu-Cheney syndrome): Review of a genetic "acroosteolysis" syndrome. Z Kinderheilkd 114:93, 1973.
- O'Reilly MAR, Shaw DG: Hajdu-Cheney syndrome. Ann Rheum Dis 53:276, 1994.
- Brennan AM, Pauli RM, et al: Hajdu-Cheney syndrome: Evolution of phenotype and clinical problems. Am J Med Genet 100:292, 2001.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Hajdu-Cheney. A y B, La misma niña a los 4 y a los 5 años de edad. C, La hermanastra de la niña anterior, a los 18 años de edad. D, El padre de ambos, a los 58 años de edad. Obsérvese la aspereza progresiva de los rasgos faciales. (A-D, De: Brennan AM, Pauli RM: Am J Med Genet 2001; 100: 292; con permiso.)

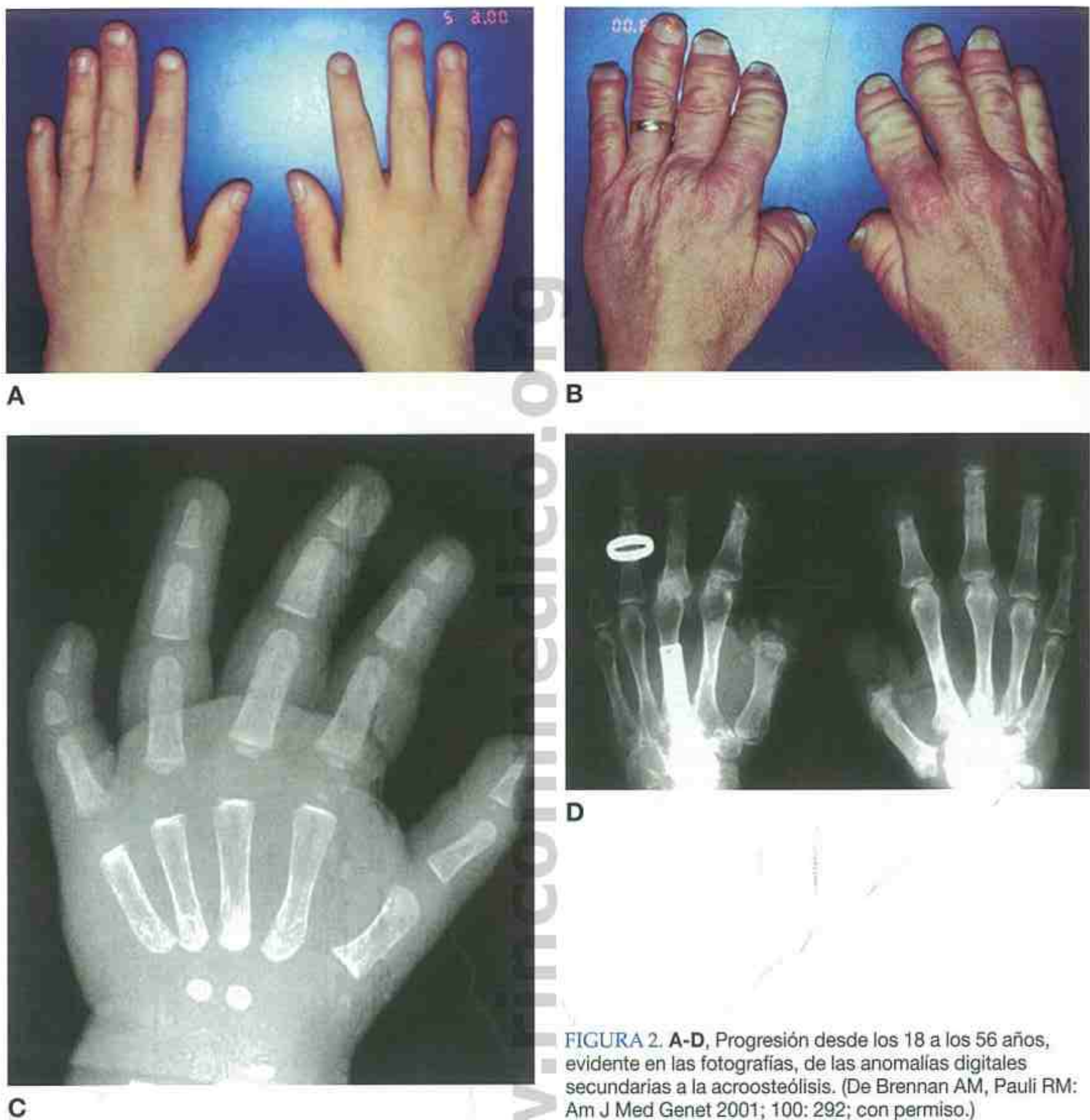


FIGURA 2. A-D, Progresión desde los 18 a los 56 años, evidente en las fotografías, de las anomalías digitales secundarias a la acroosteólisis. (De Brennan AM, Pauli RM: Am J Med Genet 2001; 100: 292; con permiso.)



A



B

FIGURA 3. **A y B**, Radiografía lateral de cráneo y radiografía del pie en un varón de 56 años, que muestran engrosamiento de la bóveda craneal, occipucio prominente con platibasia, y acroosteólisis intensa de prácticamente todas las falanges y todos los metatarsianos. (De Brennan AM, Pauli RM: Am J Med Genet 2001; 100: 292; con permiso.)

DISPLASIA CRANEOMETAFISARIA

Cuña ósea sobre el puente nasal, separación leve de las metáfisis

Confundido frecuentemente con el síndrome de displasia metafisaria de Pyle, este trastorno cursa con hiperostosis craneofacial más intensa y menos ensanchamiento metafisario que la enfermedad de Pyle. Se han descrito una forma autosómica dominante y una forma autosómica recesiva, mucho más rara y más grave.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Bóveda craneal gruesa con densidad aumentada de la base, así como de los huesos faciales y la mandíbula inferior; macrocefalia; ausencia de neumatización variable; cuña ósea gruesa inusual sobre el puente de la nariz y el área supraorbitaria, con hipertelorismo y nariz relativamente pequeña; proptosis variable de los ojos; compresión de los agujeros, con defectos de los pares craneales, cefalea y vías nasales estrechas, con rinitis.

Extremidades. Ensanchamiento metafisario entre leve y moderado, con esclerosis diafisaria, más evidente en la porción distal del fémur; genu valgo.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Malformación de Chiari I, siringomielia, retraso mental.

HISTORIA NATURAL. Evidente desde la lactancia en ambas formas, el aspecto craneofacial típico se confunde en los adultos con displasia craneo-metafisaria autosómica dominante. Las manifestaciones clínicas, si existen, son leves y consisten en compresión de pares craneales, sobre todo del VII y el VIII. La esclerosis a lo largo de las líneas de sutura puede ser el único hallazgo. Las manifestaciones craneofaciales progresan en la forma autosómica recesiva. El cráneo se hace más esclerótico, con crecimiento excesivo, y la bóveda se convierte en cada vez más

hiperostótica, con estrechamiento óseo de las órbitas y presión sobre los huesos nasales. En estos casos, puede aparecer minusvalía visual intensa, sordera bilateral, maloclusión dental y parálisis faciales. El prognatismo también se hace más pronunciado con la edad. Se observa ataxia del tronco, que responde a la descompresión de la fosa craneal posterior.

ETIOLOGÍA. Se han descrito un tipo autosómico dominante y otro autosómico recesivo, y el segundo es más grave. El tipo autosómico dominante está causado por mutaciones en el homólogo humano del gen de la anquilosis progresiva del ratón (ANKH), localizado en el cromosoma humano 5p15.2-p14.1. La proteína ANK atraviesa la membrana celular externa y transporta el pirofosfato inorgánico, un inhibidor importante de la calcificación fisiológica y patológica, la mineralización ósea y la reabsorción del hueso.

Bibliografía

- Spranger J, Paulsen K, Lehmann W: Die Kranio-metaphysare Dysplasia. Z Kinderheilkd 93:64, 1965.
- Millard DR Jr et al: Craniofacial surgery in craniometaphyseal dysplasia. Am J Surg 113:615, 1967.
- Gorlin RJ, Spranger J, Koszalka M: Genetic craniotubular bone dysplasias and hyperostoses: A critical analysis. Birth Defects 5:79, 1969.
- Gorlin RJ et al: Pyle's disease (familial metaphyseal dysplasia). J Bone Joint Surg (Am) 52:347, 1970.
- Penchaszadeh VB, Gutierrez ER, Figuero P: Autosomal recessive craniometaphyseal dysplasia. Am J Med Genet 5:43, 1980.
- Beighton P: Pyle disease (metaphyseal dysplasia). J Med Genet 24:321, 1987.
- Hudgins RJ, Edwards MSB: Craniometaphyseal dysplasia associated with hydrocephalus: Case report. Neurosurgery 20:617, 1987.
- Cole DEC, Cohen MM: A new look at craniometaphyseal dysplasia. J Pediatr 112:577, 1988.
- Elcioglu N, Hall CM: Temporal aspects in craniometaphyseal dysplasia: Autosomal recessive type. Am J Med Genet 76:245, 1998.
- Nurnberg P et al: Heterozygous mutations in ANKH, the human ortholog of the mouse progressive ankylosis gene, result in craniometaphyseal dysplasia. Nat Genet 28:37, 2001.



A



B



C



D

FIGURA 1. Displasia craneometafisaria. **A-D**, Este niño afectado muestra los cambios faciales que van apareciendo con el paso del tiempo. Obsérvense las manifestaciones craneofaciales a los 7 meses, los 3 años, los 12 años y los 16 años de edad, respectivamente. (De Feingold M: Am J Med Genet 1999; 86: 501; con permiso.)

DISPLASIA FRONTOMETAFISARIA

Rebordes supraorbitarios prominentes, limitación de la movilidad articular, metáfisis anchas

Desde la descripción inicial de Gorlin y Cohen, en 1969, se han publicado más de 30 casos de este trastorno.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Facies tosca con puente nasal ancho y rebordes supraorbitarios prominentes; desarrollo sinusal incompleto, anodontia parcial, retraso de la dentición y retención de dientes deciduos; paladar alto; mandíbula inferior pequeña con ángulo disminuido y escotadura antigonial prominente.

Extremidades. Contractura en flexión de dedos, muñecas, codos, rodillas y tobillos; aracnodactilia con falanges desproporcionadamente anchas y largas; densidad aumentada de la región diafisaria, con ausencia de modelado en la región metafisaria, que proporciona un aspecto de matraz de Erlenmeyer al fémur y la tibia; fusión parcial de los huesos del carpo y el tarso.

Otras anomalías óseas. Agujero magno amplio con anomalías variables de las vértebras cervicales, y distancia interpedicular amplia de las vértebras, pelvis acampanada con constricción del área supraacetabular; deformidades de la caja torácica; escápulas aladas, escoliosis.

Otras. Sordera mixta, de conducción y neurosensorial, con tendencia a progresar; atrofia de los músculos de los brazos y las piernas, en particular de los músculos hipotenares e interóseos de las manos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental; hipertelorismo ocular con inclinación descendente de las fisuras palpebrales; miopía; uropatía obstructiva; soplo cardíaco de causa desconocida; estenosis traqueal subglótica.

HISTORIA NATURAL. Los individuos afectados no suelen presentar síntomas al nacer. La res-

tricción de la movilidad articular y el desarrollo de contracturas tienden a progresar. Las dificultades respiratorias, entre ellas la estenosis subglótica, pueden provocar morbilidad significativa e incluso la muerte. Se han descrito casos de escoliosis progresiva grave. La anestesia puede plantear un problema significativo. Todos los pacientes deben ser evaluados para descartar anomalías urológicas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X, con manifestaciones graves en los varones, y variables, pero más leves, en las mujeres. Son responsables las mutaciones del gen FLNA, localizado en Xq28. El gen FLNA codifica la filamina A, una proteína ampliamente expresada que regula la reorganización del citoesqueleto de actina.

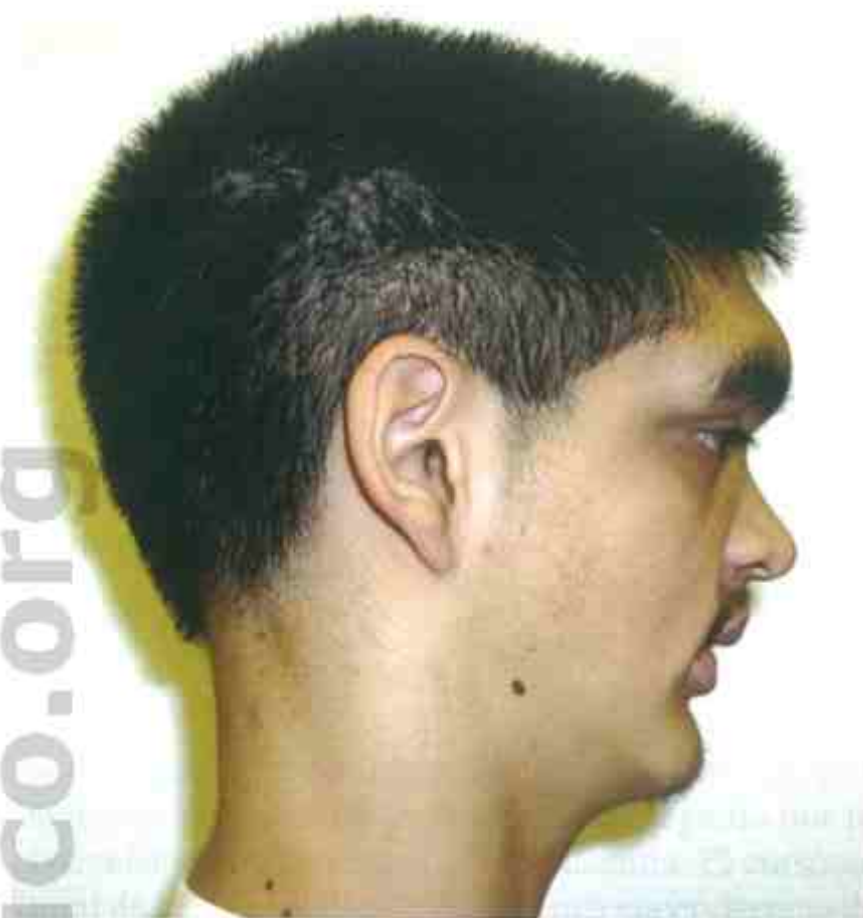
COMENTARIO. Las mutaciones del FLNA son responsables de otros tres trastornos ligados al cromosoma X, los tipos 1 y 2 del síndrome otopalatodigital, y el síndrome de Melnick-Needles. Los cuatro trastornos comparten varias manifestaciones clínicas que se superponen entre sí.

Bibliografía

- Gorlin RJ, Cohen MM: Frontometaphyseal dysplasia: A new syndrome. *Am J Dis Child* 118:487, 1969.
- Danks DM et al: Fronto-metaphyseal dysplasia: A progressive disease of bone and connective tissue. *Am J Dis Child* 123:254, 1972.
- Gorlin RJ, Winder RB: Frontometaphyseal dysplasia—evidence for X-linked inheritance. *Am J Med Genet* 5:81, 1980.
- Fitzsimmons JS et al: Frontometaphyseal dysplasia: Further delineation of the clinical syndrome. *Clin Genet* 22:195, 1982.
- Verloes A et al: Fronto-otopalatodigital dysplasia: Clinical evidence for a single entity encompassing Melnick-Needles syndrome, otopalatodigital syndromes, type 1 and 2, and frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet* 90:407, 2000.
- Morava E et al: Clinical and genetic heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: Severe progressive scoliosis in two families. *Am J Med Genet* 116:272, 2003.
- Robertson SP et al: Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 33:487, 2003.



A



B



C



D

FIGURA 1. Displasia frontometafisaria. A-D, Obsérvense el puente nasal amplio, los rebordes supraorbitarios prominentes, la micrognatia, la anodontia parcial y la escoliosis. (Cortesía del Dr. H. Eugene Hoyne, Universidad de Stanford, Palo Alto.)



FIGURA 2. El cráneo muestra abombamiento supraorbitario con senos paranasales pequeños. Ensanchamiento metafisario de la tibia; huesos tubulares largos de las manos, escasamente modelados, y lisis parcial de los huesos del carpo. (De Danks DM et al: Am J Dis Child 1972; 123: 254; con permiso.)

K Osteocondrodisplasia con osteopetrosis

OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA RECESIVA (LETAL) (OSTEOPETROSIS GRAVE)

Huesos densos, gruesos, frágiles; pancitopenia secundaria; compresión de nervios craneales

Desde su descripción inicial se han documentado más de 100 casos de este trastorno letal. Se producen dos anomalías celulares diferentes: o bien se previene la formación de osteoclastos, debido a un defecto en la diferenciación de los progenitores de los mismos, o bien se produce un fallo en la activación de los osteoclastos maduros diferenciados. En ambos casos, se observa una falta de resorción ósea adecuada y un incremento de masa ósea. Se estima que ocurre en 1 de cada 200.000 nacimientos.

ANOMALÍAS

Óseas. Hueso grueso, denso, frágil con alteraciones del modelado, como ángulo mandibular obtuso, aplasia parcial de las falanges distales, fémur rectificado, metacarpianos como un bloque de «hueso dentro de hueso», y macrocefalia con aplanamiento frontal; la compresión de la médula ósea conduce a pancitopenia, y la compresión del agujero craneal puede conducir a sordera, ceguera, disfunción del nervio vestibular, parálisis muscular extraocular, otras parálisis de nervios craneales, y/o hidrocefalo; los molares primarios y la dentición permanente tienden a estar distorsionados y se produce un fallo en la erupción dentaria; la unión periodontal es deficiente y permite la exfoliación; sufren caries precozmente; las fracturas son frecuentes.

Metabólicas. Las concentraciones séricas de calcio pueden ser bajas, y las de fósforo, elevadas; incremento de la fosfatasa alcalina.

Otras. Hepatoesplenomegalia, retraso mental, deficiencia de crecimiento.

HISTORIA NATURAL. Con frecuencia es evidente desde el nacimiento, con complicaciones severas posteriores y muerte por anemia, sangrado o infección sobreañadida en la niñez o en la infancia. La afectación

ocular, que ocurre a una edad media de 2 meses, es el signo de presentación más frecuente, seguido por las convulsiones secundarias a hipocalcemia. El curso natural de la enfermedad determina una supervivencia del 30% de los pacientes a los 6 años de edad. Con tratamiento, las expectativas de vida raramente exceden a la adolescencia. Los problemas de dentición y la infección dental pueden llegar a ser importantes. El deterioro neurológico se presenta de forma infrecuente. Las pruebas de conocimiento, adaptación y desarrollo del lenguaje revelan capacidades ampliamente dispersas que van desde el retraso profundo a la media. Las habilidades motoras groseras están leve o moderadamente retrasadas en los primeros 2 años; sin embargo, la mayoría de los individuos que han sobrevivido por encima de los 4 años, son ambulatorios.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Se han identificado mutaciones de dos genes implicados en el transporte iónico, el gen ATP6i (TCIRG1), localizado en el cromosoma 11q13, responsable de, aproximadamente, el 50% de los casos, y el gen del canal del cloro CLCN7, localizado en el cromosoma 16p13.3. Además, una mutación en el gen GL, homólogo al letal-gris del ratón, conduce a un subtipo de niños afectados. La función del letal-gris en el ratón es crítica en el funcionamiento y la maduración del osteoclasto y del melanocito. Existen dos formas menos severas de osteopetrosis: un trastorno autosómico recesivo, raro, que habitualmente se presenta en el segundo año de vida, con fracturas, que se asocia con acidosis tubular renal, calcificaciones cerebrales y bajas concentraciones de anhidrasa carbónica II, y una forma leve relativamente frecuente de osteopetrosis, con manifestaciones tardías y herencia autosómica dominante, denominada enfermedad de Albers-Schonberg. Además de ser responsables de la forma letal autosómica recesiva, las mutaciones en el gen del canal del cloro CLCN7 en el cromosoma 16p13.3 son responsables

de la enfermedad de Albers-Schonberg. En esta última forma, el diagnóstico a menudo se realiza de manera fortuita al realizar radiografías por otros motivos. El dolor óseo aparece en el 25% de los casos. La parálisis facial y la sordera, así como la afectación de los nervios ópticos y trigeminal, se producen de forma infrecuente. La osteomielitis, particularmente de la mandíbula, ocurre frecuentemente. Los cambios esqueléticos leves comienzan a ser aparentes en la infancia. La esperanza de vida es normal.

COMENTARIO. El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) (*hematopoietic stem cell transplantation*) es el único abordaje potencialmente curativo de la enfermedad. Después del HSCT exitoso, no se observaron deterioros adicionales de la visión en la mayoría de los niños incluidos en un estudio de resultados a largo plazo, particularmente en aquellos en los que el procedimiento fue realizado antes de los 3 meses de vida.

Bibliografía

- Albers-Schönberg H: Eine bisher nicht beschriebene Allgemeinerkrankung des Skelettes im Röntgenbilde. *Fortschr Geb Roentgenstrahlen Nuklearmed* 11:261, 1907.
- Beighton P, Horan F, Hamersma H: A review of the osteopetroses. *Postgrad Med J* 53:507, 1977.
- Shapiro F: Osteopetrosis: Current clinical considerations. *Clin Orthop* 294:34, 1993.
- Gerritsen EJA et al: Autosomal recessive osteopetrosis: Variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 93:247, 1994.
- Charles JM, Key LL: Developmental spectrum of children with osteopetrosis. *J Pediatr* 132:371, 1998.
- Cleiren E et al: Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the (CLCN7) chloride channel gene. *Hum Mol Genet* 10:2861, 2001.
- Sobacchi C et al: The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 10:1767, 2001.
- Driessen GJA et al: Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: An EBMT report. *Bone Marrow Transplant* 32:637, 2003.

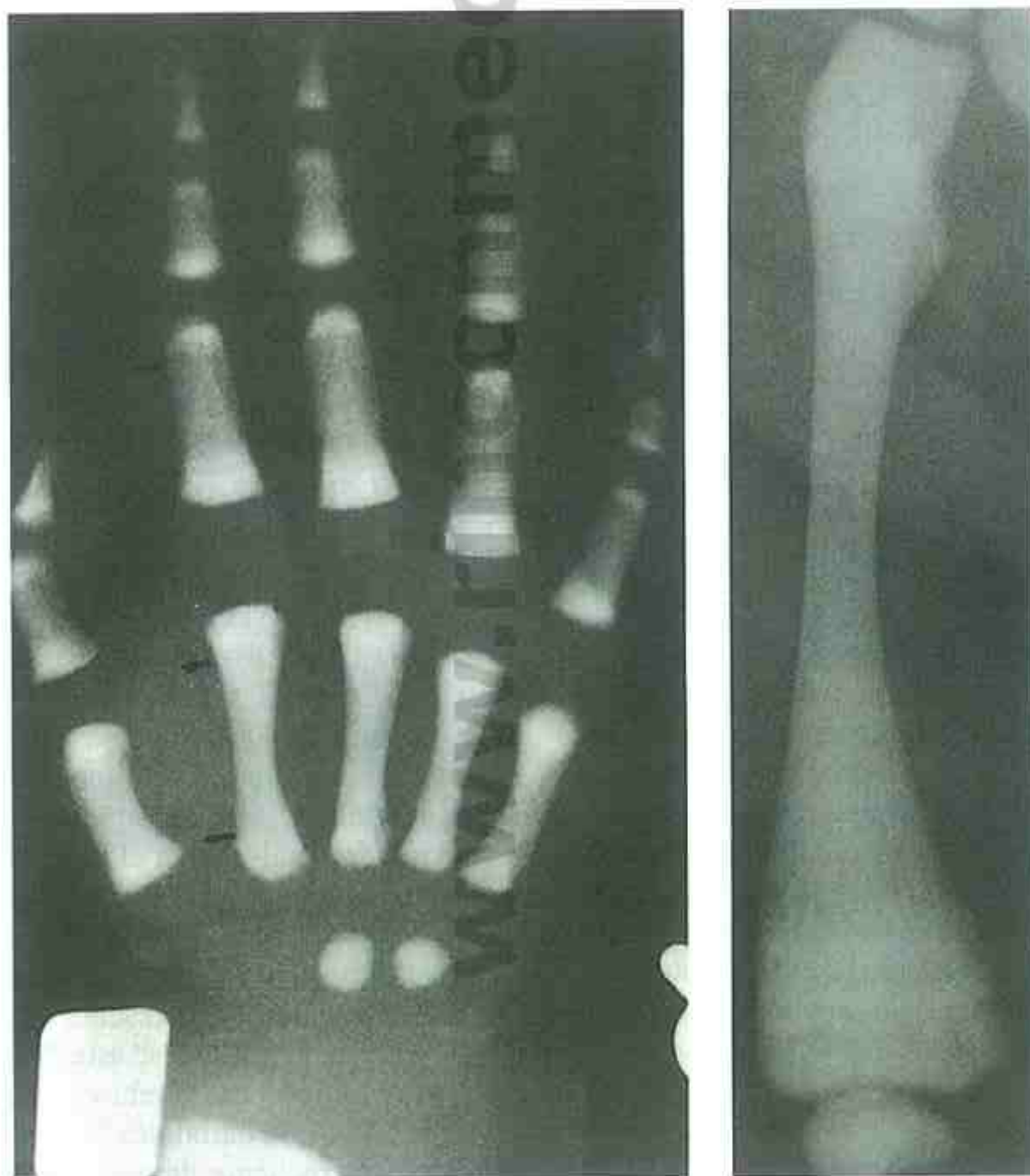


FIGURA 1. Osteopetrosis letal-autosómica recesiva. Niño de 8 meses de edad. El esqueleto esclerótico muestra la apariencia de «hueso dentro de hueso» (endohueso), las estriaciones verticales en la unión metafisaria-diafisaria, y las metáfisis ensanchadas.



A



B



C

FIGURA 2. El mismo niño de la figura 1 a los 2 años (**A**), con altura en el tercer percentil y con comienzo de aparición de genu valgo; a los 3,5 años (**B**), con pérdida de visión, a pesar de un intento de descompresión del nervio óptico; y a los 10,5 años (**C**), con proptosis y osteítis mandibular. Su muerte a los 11 años se produjo como consecuencia de la compresión de la arteria carótida. (Cortesía del Dr. Dag Aarskog, Bergen, Noruega.)

ESCLEROSTEOSIS

Sindactilia, engrosamiento y sobrecrecimiento del hueso

Hansen describió el trastorno en 1967, y Beighton et al observaron conjuntamente los cuatro hallazgos en 25 individuos, en 1976. Actualmente, se han documentado más de 60 casos de este trastorno.

ANOMALÍAS. Engrosamiento progresivo y sobrecrecimiento del hueso.

Crecimiento. El sobrecrecimiento óseo, que conduce a un gigantismo leve o moderado, comienza a ser evidente en la infancia media; la altura media en la edad adulta de los varones y de las mujeres afectadas es de 194 y 180 cm, respectivamente.

Craneofaciales. Desarrollo de mandíbula prominente, algunas veces asimétrica, a la edad de 5 años; el perímetro craneal medio en la edad adulta de los varones y de las mujeres afectadas es de 61 y 58 cm, respectivamente; esclerosis de la calvaria y de la base del cráneo en las radiografías; la protrusión de los ojos se produce en la edad adulta, y la ceguera puede ser una consecuencia.

Extremidades. Sindactilia del segundo y tercer dedos de la mano (no del 100%), desviación radial de las falanges terminales, displasia ungueal, engrosamiento de los huesos.

Otras. Costillas y clavículas engrosadas, visibles en las radiografías.

HISTORIA NATURAL. La progresión del engrosamiento denso del hueso conduce a una severa distorsión de la cara, maloclusión dental, proptosis e hipoplasia medial facial relativa, así como a oclusión de múltiples agujeros craneales e incremento de la presión intracraneal. Esto último causa cefaleas, deterioro intelectual, deterioro de la visión, e incluso puede ser mortal. Se ha producido la muerte súbita por impactación de la médula *oblongata* en el agujero magno. Los ataques agudos recurrentes de parálisis facial, inicialmente episódicos, pero posteriormente

permanentes, causados por la compresión del séptum par craneal, se presentan, inicialmente, a una edad media de 4 años. La pérdida de audición, predominantemente conductiva, pero a veces neurosensorial, secundaria al cierre de la ventana redonda, ocurre a edad media de 6 años. El deterioro del lenguaje es frecuente. La mayoría de los pacientes requieren craneotomías profilácticas en la edad adulta precoz. Las ayudas para la audición pueden ser útiles. La ortodoncia está siempre indicada.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene una patrón de herencia autosómico recesivo. La mayoría de los casos han ocurrido en la población afrikaner (blanca), de Sudáfrica. Son responsables las mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 17q12-q21, que codifica una proteína que aparentemente actúa regulando negativamente la formación de hueso mediante la represión de los osteoblastos, inducida por las proteínas óseas morfogenéticas (BMP) (*bone morphogenetic proteins*). Mutaciones en el mismo gen producen la enfermedad de Van Buchem. La única diferencia significativa entre ambas patologías es la mayor gravedad y la sindactilia observada en la mayoría de los pacientes con esclerosteosis.

Bibliografía

- Hansen HG: Sklerosteose. In Opitz J, Schmid F (eds): Handbuch der Kinderheilkunde, vol. 6. Berlin: Springer, 1967, pp 351-355.
- Beighton P, Durr L, Hamersma H: The clinical features of sclerosteosis. Ann Intern Med 84:393, 1976.
- Beighton P et al: The syndrome status of sclerosteosis and Van Buchem disease. Clin Genet 25:175, 1984.
- Beighton P: Sclerosteosis. J Med Genet 25:200, 1988.
- du Plessis JJ: Sclerosteosis: Neurosurgical experience with 14 cases. J Neurosurg 78:388, 1993.
- Hamersma H et al: The natural history of sclerosteosis. Clin Genet 63:192, 2003.
- Kusu N et al: Sclerosteosis is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. J Biochem Chem 278:24113, 2003.

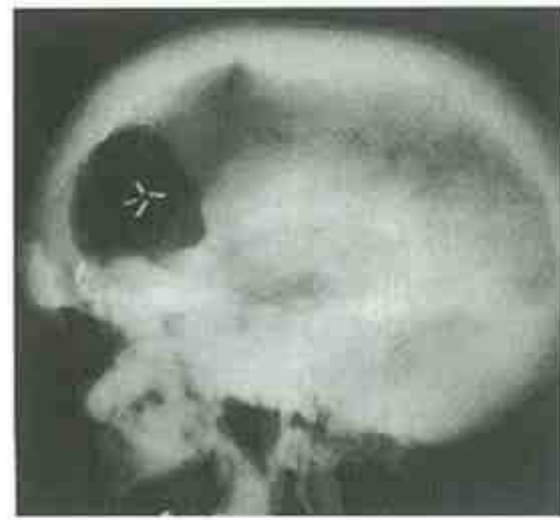
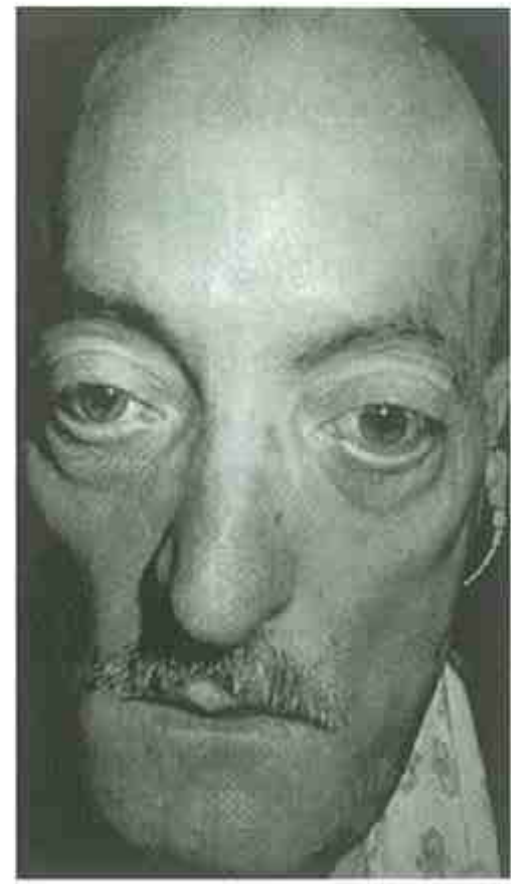


FIGURA 1. Esclerosteosis. La cara muestra crecimiento mandibular, asimetría y proptosis; la mano muestra hipoplasia ungueal, dedos irregulares, engrosamiento diafisario con hueso denso, y el cráneo muestra engrosamiento denso. Se eliminó una parte de la calota para reducir el incremento de la presión intracraneal. (De Beighton P et al: Ann Intern Med 1976; 84: 393; con permiso.)

SÍNDROME DE HIPEROSTOSIS DE LENZ-MAJEWSKI

Hueso denso, grueso; sinfalangismo; piel hipotrófica

Desde 1974, fecha en la que Lenz y Majewski propusieron por primera vez esta entidad como un síndrome distinto, sólo se han documentado siete pacientes en la literatura. Sin embargo, al menos otros tres casos aislados se han publicado como síndromes de malformaciones múltiples «desconocidos». Los hallazgos en la infancia difieren de forma considerable de aquellos que aparecen en la niñez más avanzada, lo que provoca dificultades en el diagnóstico precoz.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso en el crecimiento intrauterino, baja estatura posnatal, eventual adelgazamiento importante.

Funcionalidad. Retraso mental de moderado a grave.

Craneofaciales. Cráneo desproporcionadamente grande con frente ensanchada y prominente, cierre tardío de las fontanelas mayores; hipertelorismo con ojos protuberantes; estenosis coanal frecuente o atresia, estenosis del conducto nasolacrimal.

Piel. Piel laxa en la infancia; más tarde, la piel comienza a ser hipotrófica y delgada con venas subcutáneas prominentes, especialmente sobre el cuero cabelludo; sindactilia cutánea de los dedos; ausencia de fibras elásticas en la biopsia cutánea.

Pelo. Escaso en la infancia.

Dientes. Esmalte displásico.

Extremidades. Sindactilia, braquidactilia.

Óseas. Sinfalangismo proximal, retraso en la osificación de los rayos cubitales, falanges medias cortas o ausentes, y dorsiflexión de los dedos; costillas y clavículas ensanchadas, engrosadas; esclerosis cortical difusa y engrosamiento del hueso en las diáfisis, calvaria, vértebras, y en la base del cráneo; órbitas poco profundas y distorsionadas; metáfisis largas, ensanchadas, y radiotransparentes, epífisis osteopénicas, hiperostosis de los huesos largos; edad ósea retrasada.

Genitales. Criptorquidia y hernia inguinal en los niños.

ALTERACIONES OCASIONALES. Orijas grandes y colgantes, lengua pequeña, micrognatia, atrofia cerebral, disgenesia del cuerpo calloso, contracturas en flexión de los codos y de las rodillas, hipospadias/chordae, hernia inguinal, luxación de cadera (un caso), muerte temprana.

HISTORIA NATURAL. Al nacer, los hallazgos más prominentes son la piel laxa, las fontanelas grandes y la sindactilia. La hiperostosis progresiva comienza a ser evidente sólo después de los 6 primeros meses de vida, lo que conduce, a menudo, a un diagnóstico erróneo en la infancia. La estenosis coanal puede causar insuficiencia respiratoria y episodios repetidos de neumonía. Más adelante, este problema puede agravarse por una relativa inmovilidad torácica causada por el ensanchamiento costal. La escasa ganancia de peso y el bajo crecimiento en estatura persisten incluso después de resolver las dificultades de alimentación durante la infancia. El paciente originalmente descrito por Lenz y Majewski tiene ahora 30 años de edad. Posee una talla de 120 cm, sólo pronuncia unas pocas palabras, y es ambulatorio.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno se desconoce. Todos los casos han sido esporádicos. Se han sugerido nuevas mutaciones en un gen dominante debido a la tendencia a aumentar con la edad de los padres.

Bibliografía

- Kaye CI, Fischer DE, Esterly BE: Cutis laxa, skeletal anomalies and ambiguous genitalia. *Am J Dis Child* 127:115, 1974.
- Lenz WD, Majewski FA: A generalized disorder of the connective tissues with progeria, choanal atresia, symphalangism, hypoplasia of dentine and craniodiaphyseal hyperostosis. *Birth Defects* 10(12):133, 1974.
- Robinow M, Johanson AJ, Smith TH: The Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism: A syndrome of multiple congenital anomalies, mental retardation and progressive skeletal sclerosis. *J Pediatr* 91:417, 1977.
- Gorlin RJ, Whitley CB: Lenz-Majewski syndrome. *Radiology* 149:129, 1983.
- Majewski F: Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism: Reexamination of the original patient. *Am J Med Genet* 93:335, 2000.

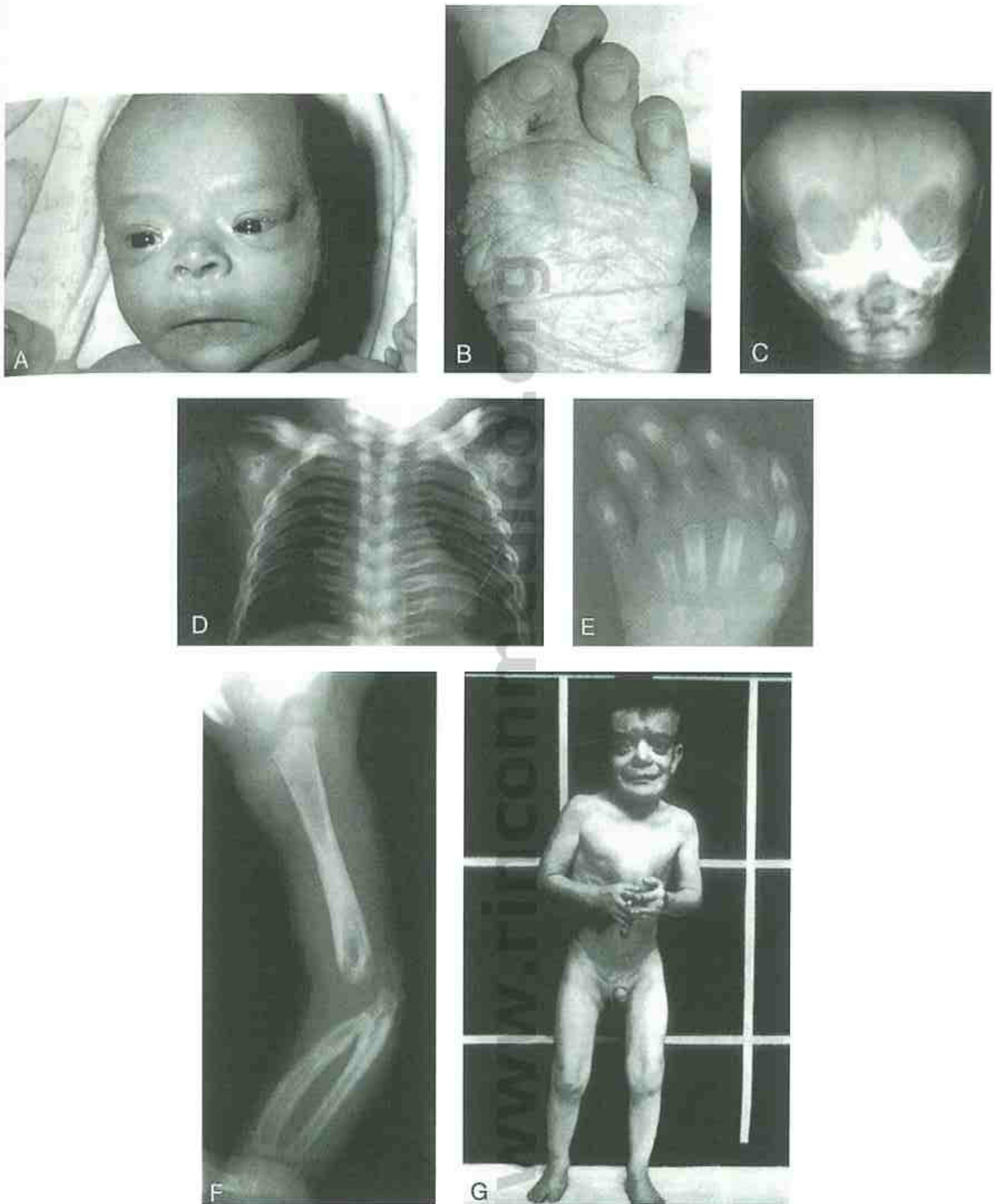


FIGURA 1. Síndrome de hiperostosis de Lenz-Majewski. **A y B,** Niño de 2 meses con frente amplia, prominente; hipertelorismo ocular; sindactilia cutánea con dedos en dorsiflexión, y piel laxa. Las radiografías del mismo paciente con un 1 año de edad demuestran esclerosis de la base del cráneo (**C**), costillas y clavículas anchas (**D**), sinfalangismo e hipoplasia de las falanges medias (**E**), y diáfisis inframodeladas y engrosamiento cortical con metáfisis y epífisis radiotransparentes (**F**). (**A-F**, Cortesía del Dr. Jon Aase, Universidad de Nuevo México, Albuquerque.) **G,** El cambio fenotípico se observa en un niño de 4,5 años, con frente cuadrada con aplanamiento bifrontal, hipertelorismo ocular y contracturas en flexión de los codos y de las rodillas. (**G**, Cortesía del Dr. Meinhard Robinow, Children's Medical Center, Dayton, Ohio.)

PICNODISOSTOSIS

Osteosclerosis, falanges distales cortas, cierre retrasado de las fontanelas

Aunque la disostosis cleidocraneal asociada con osteosclerosis y fragilidad ósea se había descrito antes de 1962, esta enfermedad no se identificó hasta que Maroteaux y Lamy la describieron como picnodisostosis (*pyknos* significa «denso»).

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura pequeña con altura en la edad adulta de menos de 150 cm.

Óseas. Osteosclerosis con tendencia a las fracturas transversales.

Craneofaciales. Prominencia frontal y occipital, cierre retrasado de las suturas, persistencia de la fontanela anterior, huesos wormianos, ausencia del seno frontal; hipoplasia facial con nariz prominente y estrechamiento del paladar estriado; ángulo obtuso de la mandíbula, que puede ser pequeña.

Dentición. Dientes permanentes irregulares con o sin anodoncia parcial, retraso en erupción, caries.

Clavícula. Displasia o pérdida del extremo del acromion.

Dedos. Displasia acroosteolítica de las falanges distales, especialmente del dedo índice; piel arrugada sobre el dorso de los dedos distales; nariz estriada y aplanada.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental, escoliosis, defectos del arco vertebral en las porciones interarticulares o pedículos, más frecuentemente a nivel de L5.

HISTORIA NATURAL. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes han tenido fracturas, las más frecuentes en la mandíbula, la clavícula y las extremidades inferiores, incluyendo los metatarsianos. Puede haber una degeneración progresiva de las falanges distales y de las porciones externas de las clavículas, y fontanelas abiertas persistentes, especialmente posteriormente. A menudo, está indicado el cuidado dental especial. Es frecuente la osteomielitis de la mandíbula.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Las mutaciones en el gen de la catepsina K, localizado en el cromosoma 1q21, son las responsables. La catepsina K está implicada en el proceso de resorción ósea.

COMENTARIO. El artista Toulouse-Lautrec pudo haber tenido picnodisostosis.

Bibliografía

- Thomsen G, Guttadauro M: Cleidocranial dysostosis associated with osteosclerosis and bone fragility. *Acta Radiol* 37:559, 1952.
- Maroteaux P, Lamy M: La pycnodysostose. *Presse Med* 70:999, 1962.
- Shuler SE: Pycnodysostosis. *Arch Dis Child* 38:620, 1963.
- Elmore SM: Pycnodysostosis: A review. *J Bone Joint Surg [Am]* 49A:153, 1967.
- Mills KLG, Johnson AW: Pycnodysostosis. *J Med Genet* 25:550, 1988.
- Geib BD et al: Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 273:1236, 1996.
- Bathi RJ, Masur VN: Pycnodysostosis—a report of two cases with a brief review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29:439, 2000.
- Haagerup A et al: Cathepsin K gene mutations and 1q21 haplotypes in patients with pycnodysostosis in an outbred population. *Eur J Hum Genet* 8:431, 2000.

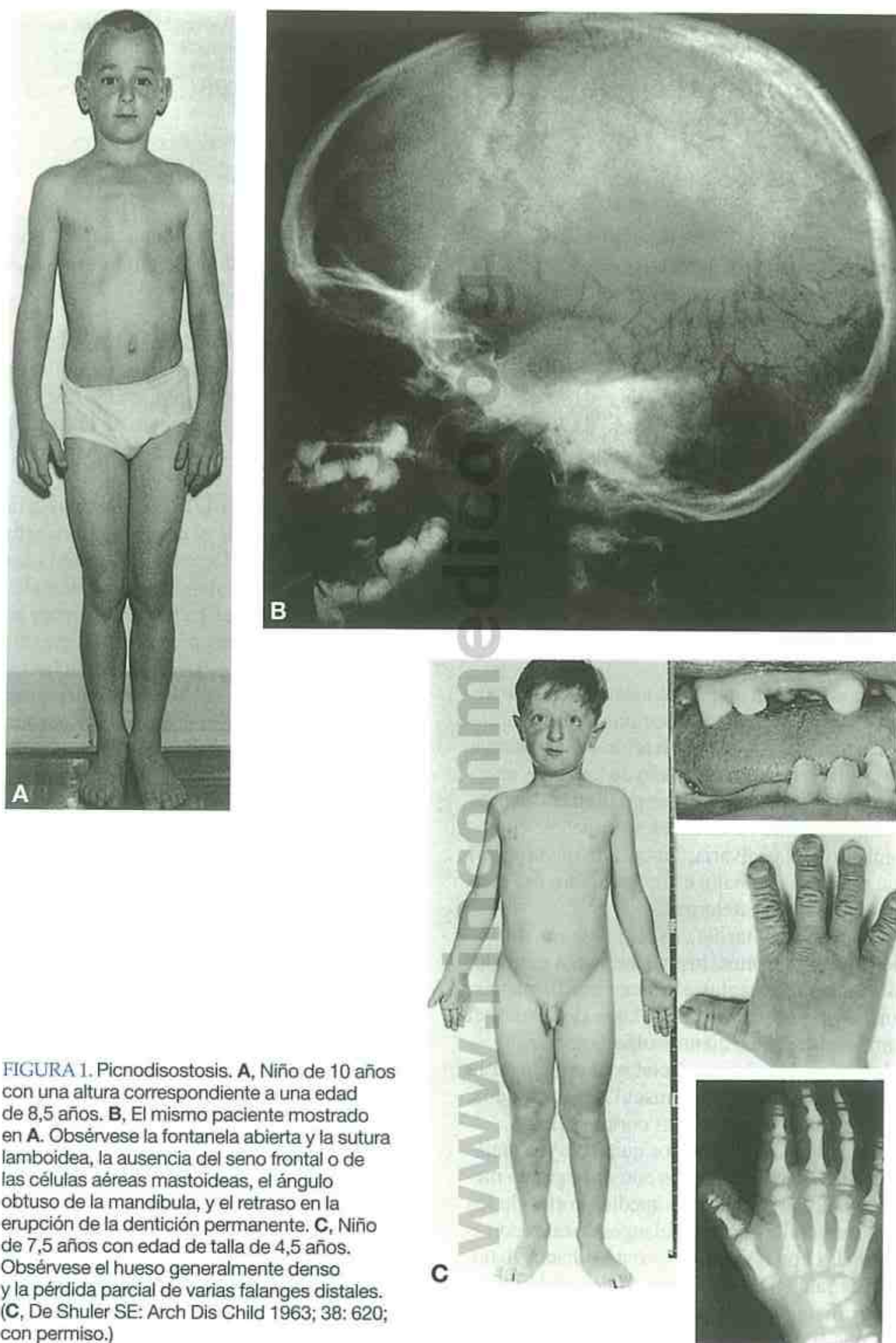


FIGURA 1. Picnodisostosis. **A**, Niño de 10 años con una altura correspondiente a una edad de 8,5 años. **B**, El mismo paciente mostrado en **A**. Obsérvese la fontanela abierta y la sutura lambda, la ausencia del seno frontal o de las células aéreas mastoideas, el ángulo obtuso de la mandíbula, y el retraso en la erupción de la dentición permanente. **C**, Niño de 7,5 años con edad de talla de 4,5 años. Obsérvese el hueso generalmente denso y la pérdida parcial de varias falanges distales. (C, De Shuler SE: Arch Dis Child 1963; 38: 620; con permiso.)

DISOSTOSIS CLEIDOCRANEAL

Defectos de la clavícula, osificación tardía de las suturas craneales, retraso en la erupción de los dientes

Un posible ejemplo de esta displasia generalizada de los tejidos óseos y dentales se detectó en el cráneo de un hombre de Neandertal. Los hallazgos más evidentes del defecto en la clavícula y en el cráneo llevaron a Marie y Sainton a utilizar el término de disostosis cleidocraneal para designar esta enfermedad. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto una displasia más generalizada del hueso y de los dientes, de forma que el término disostosis cleidocraneal representa sólo una porción del desarrollo óseo anormal. Se han comunicado unos 500 casos, aproximadamente.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Acortamiento de la estatura de leve a moderado.

Craneofaciales. Braquicefalia con aplanamiento de los huesos frontal, parietal y occipital; cierre tardío de las fontanelas y mineralización de las suturas; desarrollo tardío o incompleto de los senos accesorios y de las células aéreas mastoideas; huesos wormianos; huesos esfenoides pequeños; engrosamiento de la calvaria; hipoplasia mediofacial con puente nasal bajo, estrechamiento del arco palatino alto; hipertelorismo.

Dentición. Erupción tardía, especialmente de los dientes permanentes, los cuales son, a menudo, anormales, con aplasia, raíces malformadas, quistes de retención, hipoplasia del esmalte, aumento de caries, dientes supernumerarios.

Clavícula y tórax. Aplasia parcial o completa de la clavícula con defectos musculares asociados, tórax pequeño con costillas cortas oblicuas.

Manos. Alteraciones de las manos que incluyen tamaño asimétrico de los dedos con un segundo metacarpiano largo, falanges medias cortas de los dedos segundo y quinto, falanges distales cortas y afiladas con o sin uñas curvadas hacia abajo, epífisis falángicas de forma cónica en la infancia, epífisis metacarpianas proximales accesorias que se fusionan en la infancia, y un índice lento de osificación carpiana.

Otras alteraciones óseas. Retraso en la mineralización del hueso púbico con sínfisis púbica ancha, estrechamiento de la pelvis, cabeza femoral ancha con acortamiento del cuello femoral,

con o sin coxa vara, muesca lateral de los centros de osificación femoral proximal, espondilosis, espondilolistesis.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Costilla cervical, escápula pequeña, siringomielia, escoliosis, cifosis, acetábulo plano, genu valgo, escoliosis, pies planos, osteosclerosis, aumento de la fragilidad ósea, sordera, hendidura palatina, micrognatia.

HISTORIA NATURAL. Aunque a menudo la estatura está reducida, el desarrollo intelectual es habitualmente normal. Debería evaluarse la audición, y deberían prevenirse los problemas dentales. La extracción de los dientes caducos no parece acelerar la erupción de los dientes permanentes, y estos últimos pueden ser difíciles de extraer debido a las raíces malformadas. La pelvis estrecha puede necesitar la realización de una cesárea en la mujer embarazada con esta alteración. El estrechamiento del tórax puede conducir a distrés respiratorio en la primera infancia. Son frecuentes las complicaciones respiratorias superiores y las infecciones de los senos.

ETIOLOGÍA. Herencia autosómica dominante con amplia variabilidad en la expresión. Son responsables las mutaciones en el gen RUNX2, antiguamente conocido como el gen del factor α -1 unido al core (CBFA1) (*core-binding factor α -1*), localizado en el cromosoma 6p21. El gen RUNX2 tiene un papel importante en la osteogénesis, y en la diferenciación de las células precursoras del esbozo clavicular, así como en la regulación de muchos genes implicados en la osteogénesis y en la diferenciación del condrocito.

Bibliografía

- Marie P, Sainton P: Observation d'hydrocephalie héréditaire (père et fils) par vice de développement du crane et du cerveau. Bull Mem Soc Med Hop (Paris) 14:706, 1897.
- Grieg DM: Neanderthal skull presenting features of cleidocranial dysostosis and other peculiarities. Edinburgh Med J 40:407, 1933.
- Lasker GW: The inheritance of cleidocranial dysostosis. Hum Biol 18:103, 1946.
- Jackson WPU: Osteo-dental dysplasia (cleidocranial dysostosis). The «Arnold head». Acta Med Scand 139:292, 1951.
- Forland M: Cleidocranial dysostosis: A review of the syndrome and report of a sporadic case, with hereditary transmission. Am J Med 33:792, 1962.

- Fauré C, Maroteaux P: Cleidocranial dysplasia. In Kaufman HJ (ed): *Progress in Pediatric Radiology*, vol. 4. Basel: Karger, 1973, pp 211–238.
- Jarvis JL, Keats TE: Cleidocranial dysostosis: A review of 40 new cases. *AJR* 121:5, 1974.
- Mundlos S et al: Genetic mapping of cleidocranial dysplasia and evidence of a microdeletion in one family. *Hum Mol Genet* 4:71, 1995.
- Mundlos S: Cleidocranial dysplasia: Clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 36:177, 1999.
- Cohen MM: RUNX genes, neoplasia, and cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 104:185, 2001.
- Cooper SC et al: A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 104:1, 2001.



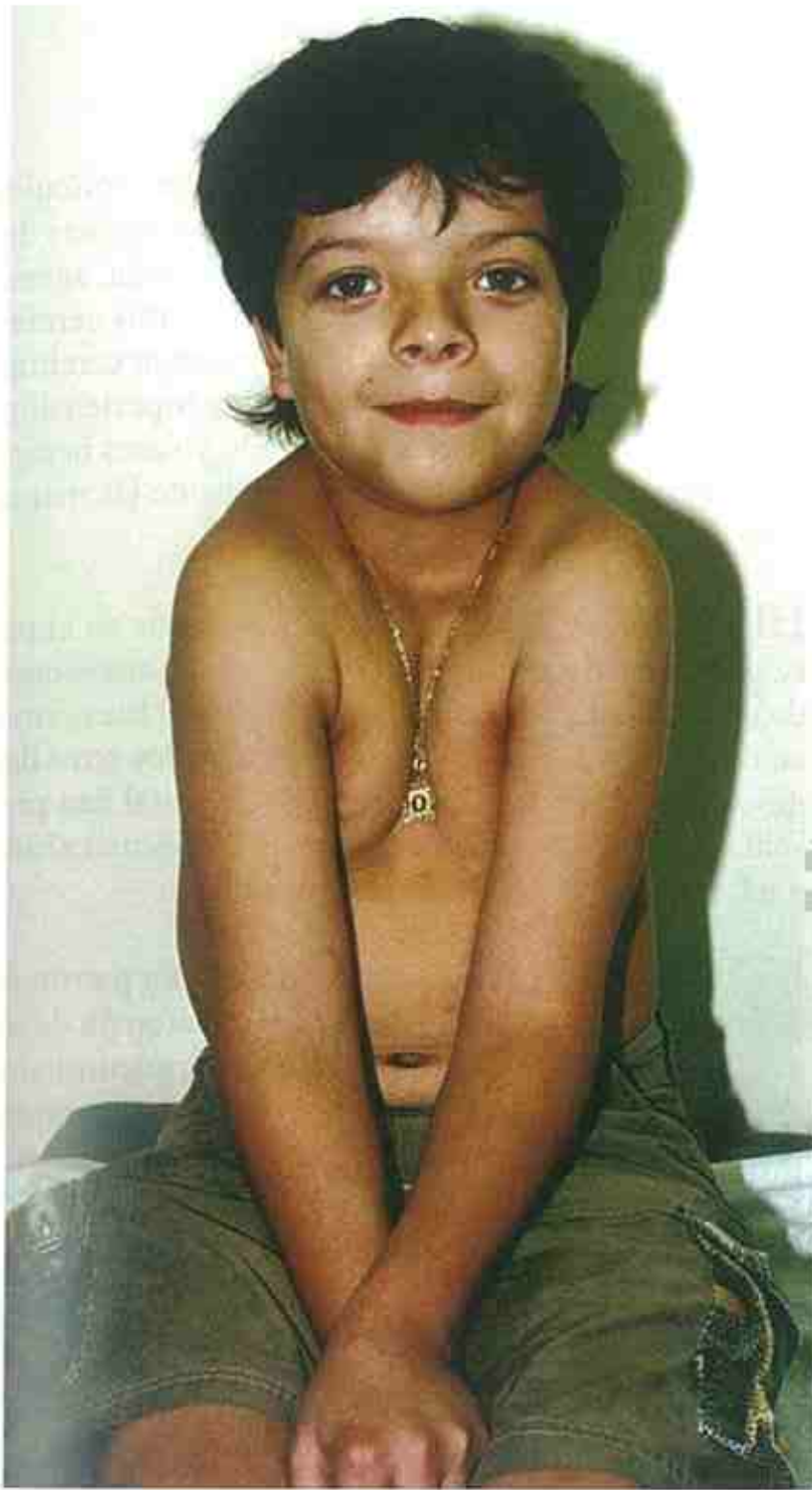
A



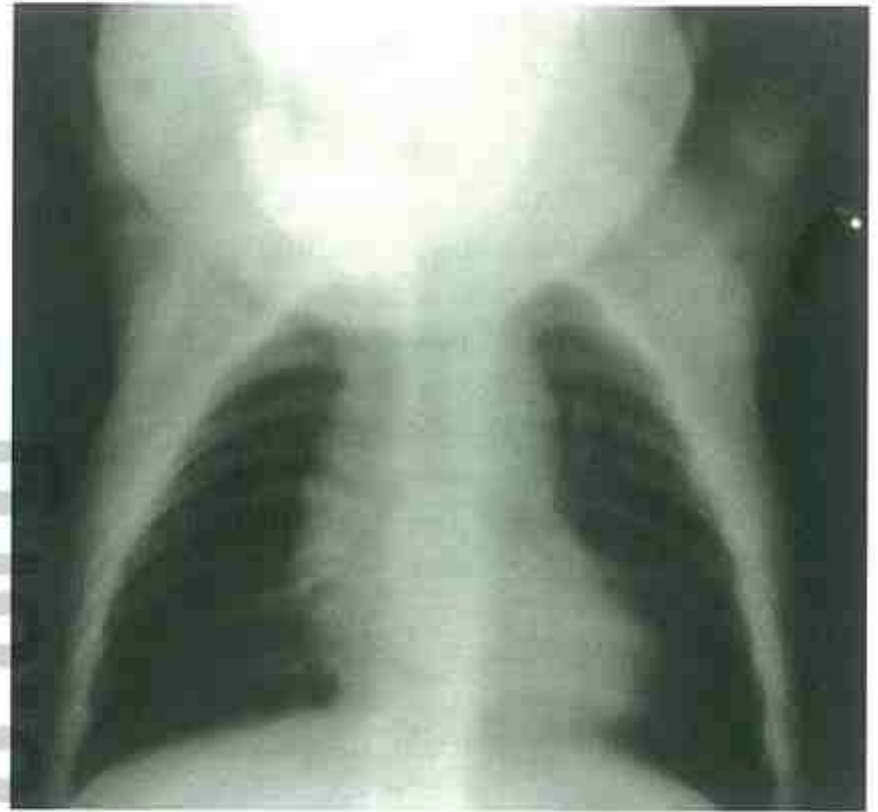
B

FIGURA 1. A-E, Disostosis cleidocraneal en una niña de 4 años y en un niño de 11 años. Obsérvese la ausencia de clavículas y la hipoplasia de los ilion con ramas púbicas separadas. (A y B, Cortesía del Dr. Stephen Braddock, Univesidad de Missouri, Columbia.)

(Continúa)



C



D



E

FIGURA. 1. (Cont.) (C, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE YUNIS-VARON

En 1980, Yunis y Varon comunicaron la existencia de cinco pacientes de tres familias distintas con este trastorno. Posteriormente, se ha descrito otro niño afectado.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Retraso grave del desarrollo en dos de los tres niños que sobrevivieron al período neonatal.

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento prenatal (aproximadamente, el 50% de los pacientes); trastorno importante del crecimiento en el período posnatal.

Craneofaciales. Microcefalia; escasez de pelo en el cuero cabelludo, en las cejas y en las pestañas; suturas craneales amplias y fontanelas agrandadas; fisuras palpebrales cortas que apuntan hacia arriba; orificios nasales en anteversión; retracción de la encía labial; filtro corto; labios finos; orejas de localización baja/displásicas con lóbulos hipoplásicos; pérdida de piel nugal; cresta alveolar secundariamente ancha; micrognatia.

Extremidades. Agenesia/hipoplasia de los pulgares y de los dedos gordos de los pies; dedos de las manos y de los pies cortos, afilados, con hipoplasia ungueal; agenesia/hipoplasia de las falanges distales de los dedos de las manos y de los pies, falanges medias de los dedos de las manos y primeros metatarsianos; pliegue simiesco.

Otras anomalías óseas. Ausencia o hipoplasia de una o ambas clavículas; ausencia de osificación esternal; displasia pélvica; luxación de cadera; escápula anormal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Pezones ausentes; anomalías de los genitales externos; esclerocórnea; cataratas; hipertelorismo ocular leve; pérdida

prematura de los dientes no permanentes; folículos dentales quísticos; glosptosis; malformaciones del sistema nervioso central, como arrinencefalia, agenesia del cuerpo calloso, alteración del vermis cerebeloso, hidrocefalo, retraso de la maduración cerebral; tetralogía de Fallot; cardiomiopatía; hipertensión; atrofia del lóbulo izquierdo del hígado y vasos hepáticos anómalos; sindactilia de los dedos de las manos y de los dedos de los pies.

HISTORIA NATURAL. La muerte en el período neonatal ha ocurrido en 8 de los 11 niños nacidos vivos. Aunque el desarrollo intelectual fue normal en un niño de 3 años levemente afectado, los otros dos niños que sobrevivieron al período neonatal han presentado retraso severo del desarrollo intelectual al año y a los 4 años de edad, respectivamente.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. En la autopsia de un paciente se observaron inclusiones intraneuronales prominentes con degeneración vacuolar, en la corteza talámica, en el núcleo dentado, en el córtex cerebelar y en el núcleo olivar inferior, hallazgos sugestivos de una enfermedad de depósito lisosomal.

Bibliografía

- Yunis E, Varon H: Cleidocranial dysostosis, severe micrognathism, bilateral absence of thumbs and first metatarsal bones, and distal aphlangia: A new genetic syndrome. *Am J Dis Child* 134:649, 1980.
- Hughes HE, Partington MW: Brief clinical report: The syndrome of Yunis and Varon—report of a further case. *Am J Med Genet* 14:539, 1983.
- Garrett G et al: Yunis-Varon syndrome with osteodysplasia. *J Med Genet* 27:114, 1990.
- Ades LD et al: Congenital heart malformation in Yunis-Varon syndrome. *J Med Genet* 30:788, 1993.
- Walch E et al: Yunis-Veron syndrome: Evidence for a lysosomal storage disease. *Am J Med Genet* 95:157, 2000.



A



B



D



C



E

FIGURA 1. A-E, Síndrome de Yunis-Varon en un recién nacido. Obsérvese la retracción de la encía labial, las orejas displásicas con lóbulos hipoplásicos, la micrognatia, las típicas alteraciones de los miembros, y la hipoplasia de las clavículas.

L Síndromes de craneosinostosis

SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN

Braquicefalia con hipoplasia maxilar, crus auricular prominente, sindactilia

Originalmente descrito por Saethre y por Chotzen, a principios de 1930, más recientemente este trastorno se considera como una entidad singular.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Trastorno del desarrollo craneal, que incluye craneosinostosis de las suturas coronal, lambdoidea o metópica; cierre tardío de las fontanelas, del agujero parietal, y tanto defectos de osificación como hiperostosis de la calvaria; braquicefalia con frente plana alta; línea del pelo frontal baja; hipoplasia maxilar con paladar estrecho; asimetría facial con desviación del tabique nasal; órbitas poco profundas; hipertelorismo; ptosis palpebral; alteraciones del conducto lacrimal; crus auricular prominente que se extiende desde la raíz del hélix a través de la concha; orejas pequeñas, rotadas posteriormente.

Extremidades. Sindactilia cutánea, habitualmente parcial, con mayor frecuencia del segundo y tercer dedos de la mano o tercer y cuarto dedos de los pies; braquidactilia leve o moderada con falanges distales pequeñas y clinodactilia del quinto dedo de la mano; pliegue palmar superior único; pulgares cortos angulados o aplanados; dedos gordos de los pies anchos con deformidad en valgo; pulgares en forma de dedo; extensión del codo limitada; edad ósea retrasada.

Otras. Clavículas cortas con hipoplasia distal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Aumento de la presión intracraneal; retraso mental; estatura pequeña; hendidura palatina; dientes con coronas anchas y bulbosas, raíces delgadas, que se estrechan de forma afilada, y cálculos pulpares difusos en las cámaras pulposas de todos los dientes posteriores; sordera; estrabismo; sinostosis radiocubital; alteraciones vertebrales, particularmente de la columna vertebral cervical; epífisis de forma triangular y falanges terminales duplicadas del dedo gordo del pie; probable anomalía cardíaca (soplo); criptorquidia; alteración renal.

HISTORIA NATURAL. Aunque la mayoría de los pacientes, aparentemente, tienen una inteligencia normal, también se ha observado el retraso mental de grado leve a moderado. La apariencia facial tiende a mejorar durante la infancia.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Las mutaciones del gen TWIST, localizado en el cromosoma 7p21-p22, son las responsables. Existe una variabilidad extremadamente amplia en la expresión, y la craneosinostosis es un hallazgo variable. Un significativo número de individuos afectados tiene deleciones en el cromosoma 7p21.1 que contienen el gen TWIST. Aquellos individuos que tienen grandes deleciones en esta región presentan, junto a los hallazgos característicos del síndrome de Saethre-Chotzen, dificultades significativas de aprendizaje, por lo que se ha sugerido una nueva microdelección o un síndrome de genes contiguos.

Bibliografía

- Saethre H: Ein Beitrag zum Turmschaedelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). *Z Nervenheilkd* 117:533, 1931.
- Chotzen F: Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). *Monatsschr Kinderheilkd* 55:97, 1932.
- Aase JM, Smith DW: Facial asymmetry and abnormalities of palms and ears: A dominantly inherited developmental syndrome. *J Pediatr* 76:928, 1970.
- Pantke OA et al: The Saethre-Chotzen syndrome. *Birth Defects* 11(2):190, 1975.
- Friedman JM et al: Saethre-Chotzen syndrome: A broad and variable pattern of skeletal malformations. *J Pediatr* 91:929, 1977.
- Reardon W, Winter RM: Saethre-Chotzen syndrome. *J Med Genet* 31:393, 1994.
- El Ghouzzi V et al: Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15:42, 1997.
- Howard TD et al: Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15:36, 1997.
- Johnson D et al: A comprehensive screen for TWIST mutations in patients with craniosynostosis identified a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21.1. *Am J Hum Genet* 63:1282, 1998.
- Trusen A et al: The pattern of skeletal anomalies in the cervical spine, hands, and feet in patients with Saethre-Chotzen syndrome. *Pediatr Radiol* 33:168, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Saethre-Chotzen. A-C, Niño de 1 mes de vida que muestra braquicefalia con frente alta y plana, órbitas poco profundas, crus auricular prominente y braquicefalia. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A



B

(Continúa)

FIGURA 2. A-E, Dos niños y un adulto. Obsérvese el hipertelorismo ocular, la frente ancha alta, la hipoplasia maxilar, la ptosis, la crus auricular prominente que se extiende desde la raíz del hélix a través de la concha, la sindactilia cutánea y la clinodactilia del quinto dedo de la mano. (Cortesía del Dr. Michael Cohen, Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia.)



C



D



E

FIG. 2. (Cont.)

SÍNDROME DE PFEIFFER (ACROCEFALOSINDACTILIA TIPO PFEIFFER)

Braquicefalia, sindactilia leve, pulgares y dedos de los pies anchos

Desde que Pfeiffer informó de este trastorno en 1964, se han publicado muchos casos.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Braquicefalia con craneosinostosis de las suturas coronal, con o sin sutura sagital, con frente alta prominente, hipertelorismo ocular, órbitas poco profundas, proptosis, estrabismo, nariz pequeña con puente nasal bajo, mandíbula estrecha.

Manos y pies. Falanges distales del pulgar y del dedo gordo del pie anchas y medialmente desviadas, la falange proximal del pulgar y del dedo gordo del pie es frecuentemente una falange delta, falanges medias de los dedos de la mano pequeñas, sindactilia parcial del segundo y tercer dedos de la mano, y del segundo, tercer y cuarto dedos del pie.

Otras. Pérdida de audición secundaria a alteraciones anatómicas del canal auditivo externo y del oído medio.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Atresia de coanas; disgenesia de la cámara ocular anterior; tráquea cartilaginosa; laringomalaria, traqueomalaria y broncomalacia; alteración de *kleebattschädel* (cráneo en hoja de trébol); sinostosis radiohumeral del codo; sinfalgismo del dedo índice; vértebras fusionadas; retraso mental; hidrocefalo; malformación de Arnold-Chiari; convulsiones; clinodactilia del quinto dedo; malrotación intestinal; ano imperforado; criptorquidia.

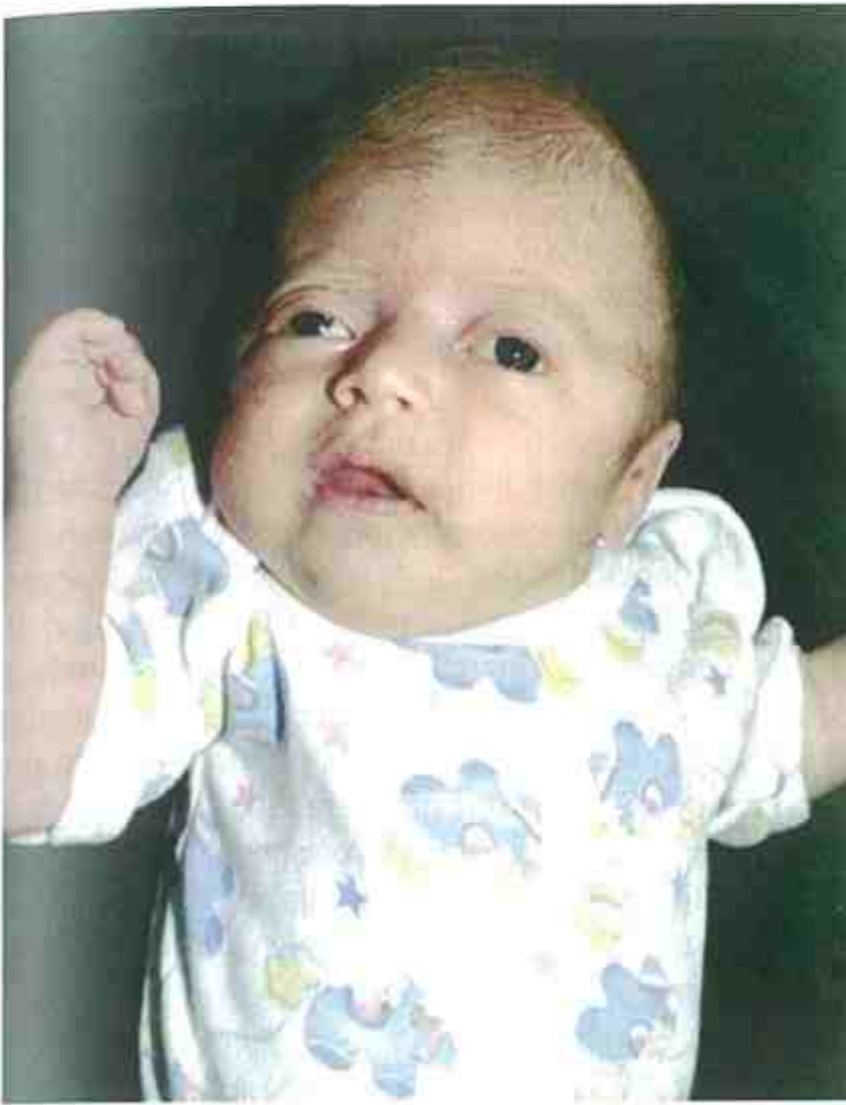
HISTORIA NATURAL Y COMENTARIO. Cohen ha descrito tres subtipos clínicos que son significativos respecto al pronóstico. Los pacientes con el tipo 1 tienen el fenotipo «clásico» con craneosinostosis, pulgares y dedos gordos anchos, grados variables de sindactilia, e inteligencia normal o casi normal. Este tipo es compatible con la vida. El tipo 2 se asocia a cráneo en hoja de trébol, proptosis ocular grave, afectación significativa del sistema nervioso central, anguilosis/sinostosis del codo, pulgares y dedos gordos del pie anchos, y a una variedad de alteraciones viscerales poco frecuentes. Los niños afectados habitualmente se desarrollan de manera deficiente

y mueren de forma precoz. El síndrome de Pfeiffer tipo 3 es similar al tipo 2, pero sin cráneo en forma de hoja de trébol. Aunque la inmensa mayoría de los niños con los tipos 2 y 3 se desarrollan mal, es posible obtener resultados positivos, especialmente con un tratamiento médico y quirúrgico intenso, en particular cuando se relaciona con la vía aérea superior.

ETIOLOGÍA. En el tipo 1 se ha observado una herencia autosómica dominante, así como casos esporádicos presumiblemente causados por una mutación espontánea del gen. Todos los casos del síndrome de Pfeiffer de los tipos 2 y 3 comunicados hasta la fecha han sido esporádicos. El síndrome de Pfeiffer es genéticamente heterogéneo. Se han documentado mutaciones del gen del receptor 1 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR1) (*fibroblast growth factor receptor 1*), que se localiza en el cromosoma 8p11.22-p12 y del gen del receptor 2 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR2) (*fibroblast growth factor receptor 2*), que se localiza en el cromosoma 10q25-q26. Los cambios observados en las manos y en los pies tienden a ser menos graves en niños con mutaciones en el gen FGFR1 que en aquellos con mutaciones en el gen FGFR2. Actualmente no está claro qué relación existe, en caso de que exista alguna, entre la subclasificación clínica del síndrome de Pfeiffer expuesta por Cohen y la genética molecular de estos cuadros. La utilidad de la subclasificación es, principalmente, que permita proporcionar un pronóstico realista a la familia.

Bibliografía

- Pfeiffer RA: Dominant erbliche Akrocephalosyndactylie. Z Kinderheilkd 90:301, 1964.
- Martsolf JT et al: Pfeiffer syndrome: An unusual type of acrocephalosyndactyly with broad thumbs and great toes. Am J Dis Child 121:257, 1971.
- Cohen MC: Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. Am J Med Genet 45:300, 1993.
- Muenke M et al: A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. Nat Genet 8:268, 1994.
- Rutland P et al: Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. Nat Genet 9:173, 1995.
- Gripp KW et al: Phenotype of the fibroblast growth factor receptor 2 ser351cys mutation: Pfeiffer syndrome type III. Am J Med Genet 78:356, 1998.
- Robin NH et al: Favorable prognosis for children with Pfeiffer syndrome types 2 and 3: Implications for classification. Am J Med Genet 75:240, 1998.
- Cornejo-Roldan LR et al: Analysis of the mutational spectrum of the FGFR2 gene in Pfeiffer syndrome. Hum Genet 104:425, 1999.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Pfeiffer. **A-D**, Un niño de 1 mes de vida. Obsérvese la braquicefalia, la frente alta, el hipertelorismo ocular, los pulgares y los dedos gordos de los pies anchos con sindactilia del pie. (**A y B**, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE APERT

(ACROCEFALOSINDACTILIA)

Craneosinostosis irregular, hipoplasia medifacial, sindactilia, falange distal ancha del pulgar y del dedo gordo del pie

Esta condición fue comunicada por Wheaton en 1894. En 1906, Apert recogió un total de nueve casos, y, en 1920, Park y Powers publicaron un ensayo excepcional sobre esta entidad. Se han comunicado numerosos casos. La prevalencia al nacer es de 1 de cada 65.000 recién nacidos vivos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Media de altura y peso en el nacimiento por encima del percentil 50; en la infancia se produce una desaceleración del crecimiento lineal, de forma que la mayoría de los valores están entre los percentiles 5 y 50; la desaceleración comienza a ser más pronunciada después de la adolescencia.

Funcionalidad. El retraso mental está presente en un número significativo de pacientes. En dos estudios diferentes el CI medio fue de 74, con un rango que oscilaba entre 52 y 89, y de 61, con un rango entre 44 y 90, respectivamente; en un tercer estudio, el 52% de los individuos tenía un CI de menos de 70.

Sistema nervioso central. Aunque se desconoce su incidencia, se producen los siguientes defectos: agenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia no progresiva, hidrocefalo progresivo, septo pelucido ausente o defectuoso, alteraciones girales, alteraciones del hipocampo y megalencefalia.

Craneofaciales. Acortamiento del diámetro anteroposterior con frente prominente alta y occipucio plano; craneosinostosis irregular, especialmente de la sutura coronal; las fontanelas pueden ser grandes y se cierran tardíamente; cara plana, surco horizontal supraorbital, órbitas poco profundas, hipertelorismo, estrabismo, inclinación hacia abajo de las fisuras palpebrales, nariz pequeña, hipoplasia maxilar; paladar estrecho con surco medio, con o sin hendidura palatina o úvula bifida; alteraciones dentales, incluyendo erupción retrasada o ectópica e incisivos con forma de pala; maloclusión.

Extremidades. Sindactilia ósea o cutánea, que varía desde la fusión total a la fusión parcial, siendo

lo más frecuente la fusión completa del segundo, tercer y cuarto dedos de las manos; las falanges distales de los pulgares son a menudo anchas y se colocan en posición valga; los dedos de las manos pueden ser cortos; sindactilia cutánea de todos los dedos con o sin sindactilia ósea; el hallux puede ser amplio en su porción distal y estar malformado.

Piel. En la adolescencia, aparece acné de moderado a intenso, que incluye los antebrazos.

Otras. Fusión de las vértebras cervicales, habitualmente en C5 y C6.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Húmero corto, sinostosis del radio y del húmero, limitación de la movilidad articular, genu valgo; alteraciones gastrointestinales en un 1,5%, como estenosis pilórica, atresia esofágica, y ano ectópico; alteraciones respiratorias en un 1,5%, como aplasia pulmonar y alteraciones del cartílago traqueal; defectos cardíacos en un 10%, entre los que se incluyen estenosis pulmonar, aorta acabalgada, defecto septal ventricular, y fibroelastosis endocárdica; alteraciones genitourinarias en el 10%, que incluyen riñón poliquístico, hidronefrosis, útero bicórneo, atresia vaginal y criptorquidia; hernia diafragmática.

HISTORIA NATURAL. Está indicada la cirugía precoz para tratar la craneosinostosis, cuando existe evidencia de aumento de la presión intracraneal. Sin embargo, el tratamiento neuroquirúrgico precoz no previene el retraso mental, que está más probablemente relacionado con las malformaciones del sistema nervioso central. Son frecuentes los problemas de lenguaje moderados o importantes, así como las dificultades en la expresión. También son frecuentes los problemas sociales clínicamente significativos, los problemas de atención, y el aislamiento social. El compromiso de la vía aérea superior, causado por una combinación de reducción en el tamaño de la nasofaringe y reducción en la permeabilidad de la coana, así como el compromiso de la vía aérea inferior, causado por alteraciones del cartílago traqueal, pueden ser responsables de la muerte precoz. El síndrome debería tratarse de forma enérgica precozmente. Cuando el pulgar es inmóvil, está indicada la ciru-

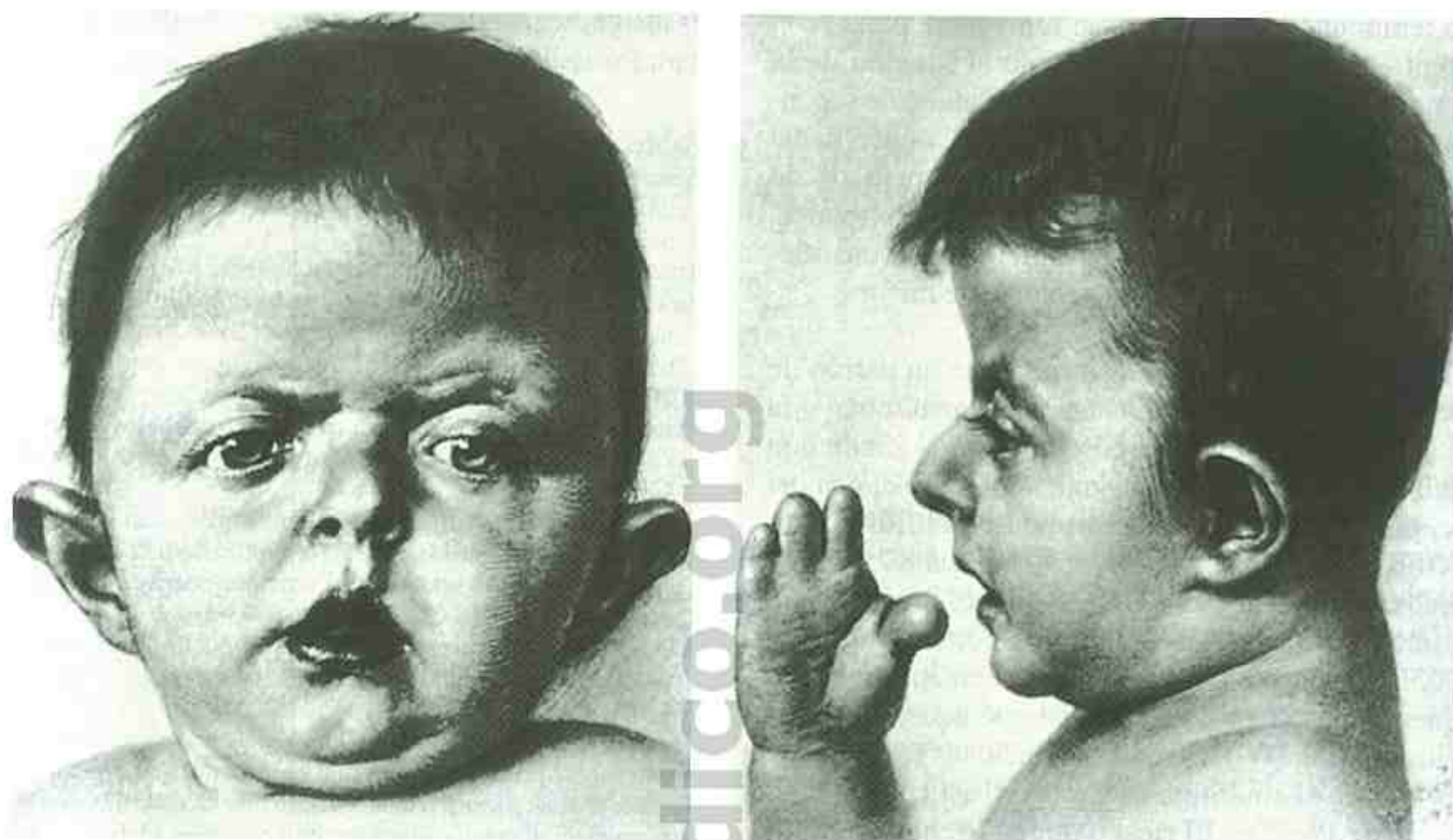
gía temprana para mantener la función de pinza, con intentos posteriores de mejoría de la función de la mano. No es infrecuente la pérdida de audición secundaria a otitis media crónica o a fijación congénita del platillo estapedial. Existe un riesgo aumentado de desarrollo de úlceras corneales debido a exoftalmos. Las técnicas más recientes permiten una reconstrucción cosmética facial considerablemente mejor.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. La inmensa mayoría de los casos son esporádicos y se han asociado con edad paterna avanzada. Las mutaciones en el gen del receptor 2 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR2) (*fibroblast growth factor receptor 2*), que se localiza en el cromosoma 10q25-10q26, causan el síndrome de Apert. Los individuos con la mutación P253R responden mejor a la cirugía craneofacial, pero tienen una sindactilia más grave que aquellos con la mutación S252W. Diferentes mutaciones en el mismo gen causan el síndrome de Crouzon, así como el síndrome de Pfeiffer. El riesgo de recurrencia para los padres no afectados de un niño con síndrome de Apert

es insignificante, mientras que el riesgo de recurrencia para los individuos afectados es del 50%.

Bibliografía

- Wheaton SW: Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of the fingers and toes. *Trans Pathol Soc Lond* 45:238, 1894.
- Apert E: De l'Acrocephalosyndactylie. *Bull Soc Med* 23:1310, 1906.
- Park EA, Powers GF: Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities: A study of the so-called «acrocephalosyndactylism». *Am J Dis Child* 20:235, 1920.
- Blank CE: Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly). Observations on British series of thirty-nine cases. *Ann Hum Genet* 24:151, 1960.
- Cohen MM, Kreiborg S: The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 35:36, 1990.
- Cohen MM et al: An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. *Am J Dis Child* 147:989, 1993.
- Wilkie AOM et al: Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 9:165, 1995.
- Sarimski K: Social adjustment of children with a severe craniofacial anomaly (Apert syndrome). *Child Care Health Dev* 27:538, 2001.
- Shipster C et al: Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: A pilot study. *Int J Lang Commun Disord* 37:325, 2002.



A

B

FIGURA 1. Síndrome de Apert. **A y B,** Una niña, dibujada por el difunto M. Brödel. (**A y B,** De Park EA, Powers GF: Am J Dis Child 1920; 20: 235.)

(Continúa)



C



D



E



F

FIG. 1. (Cont.) C-F, Niño de 6 meses de edad. Obsérvese el corto diámetro anteroposterior de la cabeza con la frente prominente alta y el occipucio plano, las órbitas poco profundas con proptosis, la hipoplasia maxilar, y la sindactilia de las manos y de los pies.

SÍNDROME DE CROUZON

(DISOSTOSIS CRANEOFACIAL)

Órbitas poco profundas, craneosinostosis prematura, hipoplasia maxilar

Originalmente descrito, en 1912, por Crouzon, en una madre y su hija, habitualmente esta condición sólo tiene un efecto adverso sobre el desarrollo craneofacial. Mediante un examen completo, en el que se incluyen las manos y los pies, muchos de los pacientes que se han diagnosticado de síndrome de Crouzon en el pasado en realidad tenían el síndrome de Saethre-Chotzen o el síndrome de Muenke. Además, otros casos son debidos a constricción de la cabeza fetal, una causa no genética de disostosis.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Proptosis ocular causada por órbitas poco profundas, con o sin estrabismo divergente, hipertelorismo; abombamiento frontal; conjuntivitis o queratitis por exposición; agudeza visual pobre sin causa aparente; atrofia óptica; nistagmo; hipoplasia de la mandíbula con o sin nariz curvada en forma de pico de loro, paladar en forma de «V» invertida; pérdida de audición de conducción; craneosinostosis, especialmente de las suturas coronal, lambdoidea y sagital, con estriación palpable; puede observarse acortamiento anteroposterior y dimensiones laterales amplias del cráneo.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental; hidrocefalo; convulsiones; agenesia del cuerpo calloso; malformación de Chiari I; siringomielia; queratocono; coloboma del iris; estenosis del agujero yugular; atresia del meato auditivo; labio hendido con o sin hendidura palatina; úvula bífida; estenosis de la válvula pulmonar; traqueobroncomalacia; subluxación de las cabezas radiales; acantosis nigricans que, predominantemente, afecta a la piel de los párpados, de las regiones perioral y perialar, y del cuello.

HISTORIA NATURAL. El grado de craneosinostosis, así como la edad de inicio, son variables. Se ha descrito un niño sin evidencia radiológica de craneosinostosis a los 4 meses, que presentó un cierre completo de las suturas a los 11 meses de edad. Los procedimientos quirúrgicos de moldeado craneal para permitir un desarrollo cerebral más normal están indicados cuando hay un aumento de la presión intracra-

neal. De no ser así, las indicaciones para la cirugía son habitualmente cosméticas, y la decisión quirúrgica está atenuada por la severidad de la forma aberrante y la competencia del cirujano que realizará el procedimiento. Técnicas más recientes permiten la reconstrucción cosmética de los huesos faciales. La obstrucción de la vía aérea superior con frecuencia determina una respiración obligatoria a través de la boca, pero raramente conduce a un distrés respiratorio agudo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante con expresión variable. Aproximadamente, una cuarta parte de los casos documentados ha tenido una historia familiar negativa y, presumiblemente, representan mutaciones espontáneas. Las mutaciones en el gen del receptor 2 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR2) (*fibroblast growth factor receptor 2*), que se localiza en el cromosoma 10q25-q26, son responsables de más del 90% de los casos. El síndrome de Crouzon con acantosis nigricans (CAN) se debe a una sustitución específica (Ala391Glu) en el gen FGFR3. El CAN se asocia con craneosinostosis, proptosis ocular, hipoplasia medifacial, atresia de las coanas, hidrocefalo y acantosis nigricans desarrollada, inicialmente, durante la infancia.

COMENTARIO. Las mutaciones del gen FGFR2 son responsables del síndrome de Crouzon, del síndrome de Pfeiffer, del síndrome de Apert, y del síndrome de *cutis verticis gyrata* de Beare-Stevenson.

Bibliografía

- Crouzon O: Dysostose cranio-faciale héréditaire. Bull Mem Soc Med Hop (Paris) 33:545, 1912.
- Bertelsen TI: The premature synostosis of the cranial sutures. Acta Ophthalmol [Suppl 51] (Kbh) 1:176, 1958.
- Dodge HW Jr, Wood MW, Kennedy RLJ: Craniofacial dysostosis: Crouzon's disease. Pediatrics 23:98, 1959.
- Kreiborg S: Crouzon syndrome: A clinical and roentgencephalometric study. Scand J Plast Reconstr Surg [Suppl 18] 1981.
- Jabs EW et al: Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. Nat Genet 8:275, 1994.
- Perlman JM, Zaidman GW: Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome. Cornea 13:80, 1994.
- Reardon W et al: Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nat Genet 8:98, 1994.
- Rutland P et al: Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. Nat Genet 9:173, 1995.

Przylepa KA et al: Fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome. *Nat Genet* 13:492, 1996.

Schweitzer DN et al: Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391glu substitution in FGFR3. *Am J Med Genet* 98:75, 2001.



FIGURA 1. Madre e hijo con síndrome de Crouzon. (Cortesía del Dr. Michael Cohen, Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia.)

SÍNDROME DE SINOSTOSIS CORONAL ASOCIADA AL FGFR3 (CRANEOSINOSTOSIS DE MUENKE)

Inicialmente definido por una mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR) (*fibroblast growth factor receptor*), localizado en el cromosoma 4p, el fenotipo clínico de esta enfermedad es variable. Por tanto, todos los pacientes con sinostosis coronal que carezcan de un diagnóstico confirmado de otra condición deberían ser evaluados para esta mutación.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Craneosinostosis coronal, bien unilateral o bien bilateral; hipoplasia maxilar leve; fisuras palpebrales descendentes; hipertelorismo ocular.

Manos y pies. Braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo, falanges medias con forma de huso, epífisis con forma de cono, fusión carpal/tarsal, dedos gordos del pie anchos.

Otras. Ptosis, pérdida de audición, retraso mental/retraso del desarrollo.

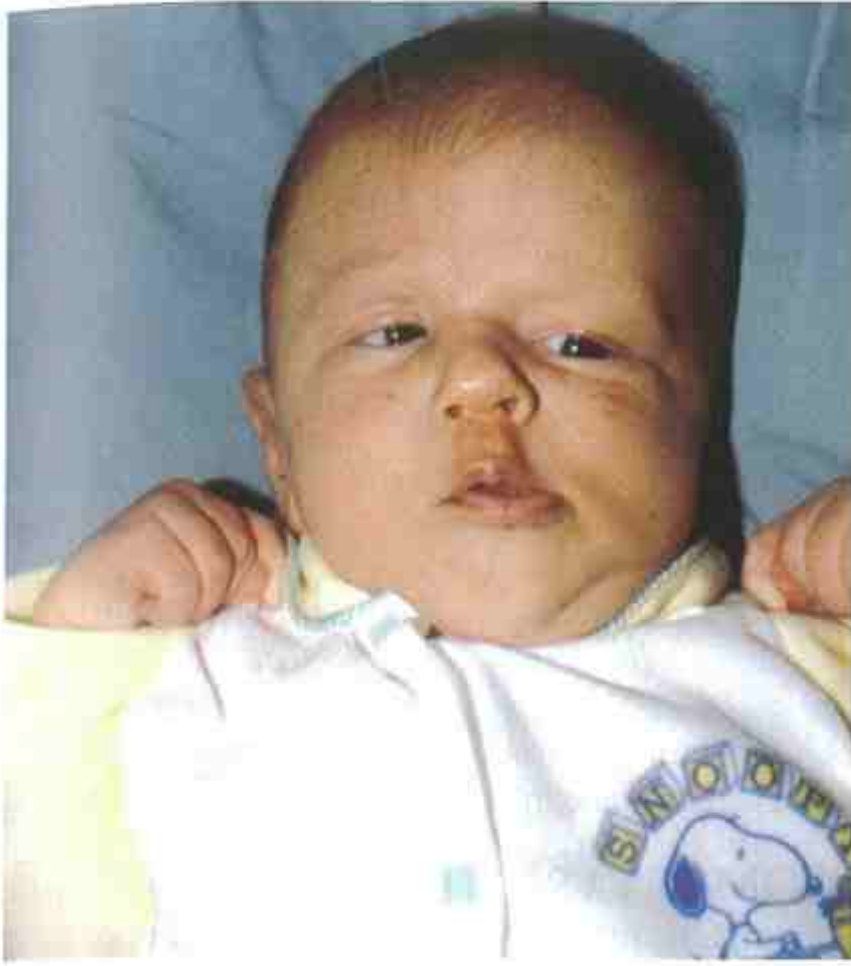
ANOMALÍAS OCASIONALES. Macrocefalia, cráneo en trébol, dedo gordo del pie ancho, falange media del quinto dedo ausente/fusionada, deficiencia de crecimiento.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Una mutación puntual aislada en el gen FGFR3 del cromosoma 4p es su causa. La acusada variabilidad de la expresión es la norma y se ha documentado sin penetrancia. Todos los padres de pacientes positivos para la mutación deberían evaluarse para la mutación tanto si tienen como si no tienen hallazgos clínicos. El fenotipo parece ser más grave en las mujeres.

COMENTARIO. Las mutaciones en el gen FGFR3 también producen acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tanatofórica y el síndrome de Crouzon con acantosis nigricans y displasia de SADDAN (acondroplasia grave con retraso del desarrollo y acantosis nigricans).

Bibliografía

- Bellus GA et al: Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes. *Nat Genet* 14:174-176, 1996.
- Muenke M et al: A unique point mutation in the Fibroblast Growth Factor Receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 60:555-564, 1997.
- Graham JM et al: Syndrome of coronal craniosynostosis with brachydactyly and carpal/tarsal coalition due to Pro250 Arg mutation in FGFR3 gene. *Am J Med Genet* 77:322-329, 1998.
- Lajeunie E et al: Sex related expressivity of the phenotype in coronal craniosynostosis caused by the recurrent P250R FGFR3 mutation. *J Med Genet* 36:9-13, 1999.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Muenke. **A** y **B**, Obsérvese la asimetría facial secundaria a la sinostosis coronal y la hipoplasia maxilar. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

DISPLASIA CRANEOFRONTONASAL

El nombre de displasia craneofrontonasal fue introducido por Cohen en 1979 para designar esta enfermedad. Mediante el análisis de 58 familias y 8 varones de 18 familias, Grutzner y Gorlin pusieron de manifiesto las diferencias en el fenotipo clínico entre varones y mujeres con este trastorno. Ésta es una de las pocas condiciones en las que las mujeres están más severamente afectadas que los hombres.

ANOMALÍAS

Craneales. Mujeres: craneosinostosis, braquicefalia y abombamiento frontal; varones: aumento de la distancia ósea interorbitaria; la craneosinostosis se observa sólo raramente.

Faciales. Mujeres y varones: hipertelorismo, asimetría facial, raíz nasal amplia, punta nasal bífida.

Extremidades. Mujeres y varones: hendidura longitudinal de las uñas, sindactilia de los dedos de los pies, ensanchamiento del primer dedo del pie, clinodactilia; mujeres: sindactilia de los dedos de las manos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Mujeres: telecanto, exotropía, nistagmo, estrabismo, pérdida de la audición, pterigión axilar, deformidad de Sprengel, restricción de la movilidad articular, anomalía de Poland, y pelo seco y rizado. Mujeres y varones: labio/paladar hendido, cuello palmeado y retraso mental. Varones: estatura corta, pecho excavado, pseudoartrosis

de las clavículas, braquidactilia, polidactilia preaxial y postaxial, falange distal de los dedos de las manos y de los pies desviada, amplio espacio entre el primer y el segundo dedos del pie, hipospadias, escroto en forma de chal y hernia diafragmática.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia dominante, ligado al cromosoma X. Todas las hijas de varones afectados se han visto afectadas y se ha documentado la falta de transmisión varón-varón. El gen responsable se ha localizado en el cromosoma Xp22. Las manifestaciones adicionales más leves del trastorno en varones son inusuales y no están adecuadamente explicadas.

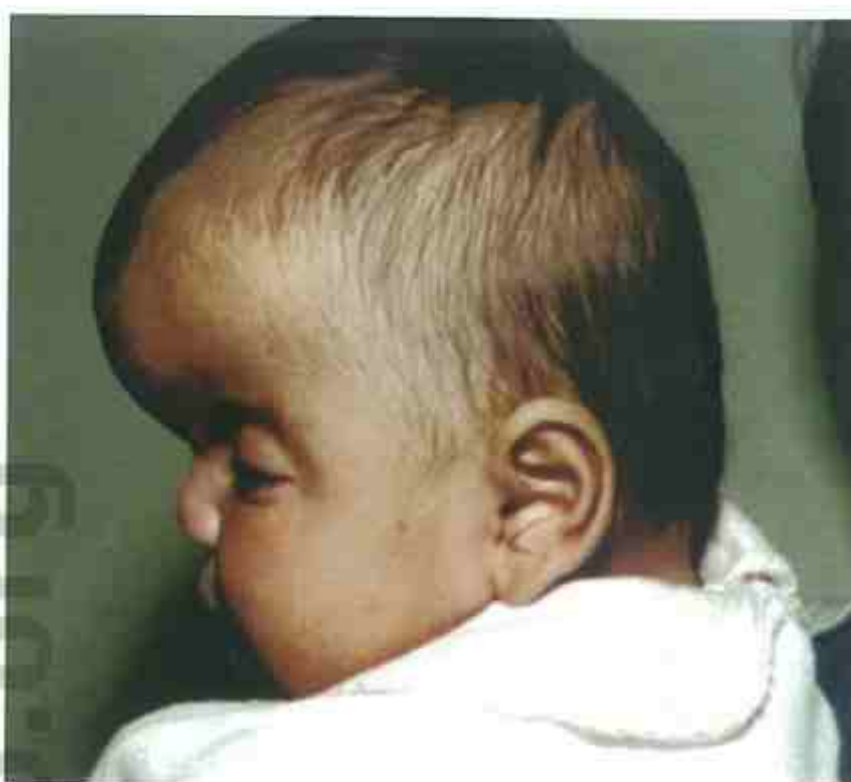
COMENTARIO. Este trastorno se diagnostica principalmente en mujeres. Todos los varones documentados se han identificado tras una confirmación diagnóstica en un pariente femenino.

Bibliografía

- Cohen MM: Craniofrontonasal dysplasia. *Birth Defects* 15(5B):85, 1979.
- Slover R, Sujanski E: Frontonasal dysplasia with coronal craniosynostosis in three sibs. *Birth Defects* 15(5B):75, 1979.
- Young ID: Craniofrontonasal dysplasia. *J Med Genet* 24:193, 1987.
- Grutzner E, Gorlin RJ: Craniofrontonasal dysplasia: Phenotypic expression in females and males and genetic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65:436, 1988.
- Feldman GJ et al: A novel phenotypic pattern in x-linked inheritance: Craniofrontonasal syndrome maps to Xp22. *Hum Mol Genet* 6:1937, 1997.
- Pulley LJ et al: Further evidence from two families that craniofrontonasal dysplasia maps to Xp22. *Clin Genet* 55:473, 1999.



A



B



C

FIGURA 1. Displasia craneofrontonasal. **A-C**, Niña de 3 meses de edad con hipertelorismo ocular, asimetría facial y craneosinostosis coronal derecha. Obsérvese el pterigi6n axilar. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE CARPENTER

Acrocefalia, polidactilia y sindactilia del pie, desplazamiento lateral del canto interior

Aunque Carpenter describió este trastorno en 1901, no se estableció firmemente como entidad hasta la comunicación de Temtamy, en 1966. Se han documentado más de 45 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Crecimiento posnatal por debajo del percentil 25, obesidad.

Funcionalidad. Retraso variable en el desarrollo intelectual, el CI tiene un rango que oscila entre 52 y 104.

Craneofaciales. Braquicefalia con sinostosis variable de las suturas coronal, sagital y lambdoidea; arrugas supraorbitales superficiales; puente nasal plano; desplazamiento lateral del canto interno con o sin pliegues cantales internos; opacidad corneal, mal desarrollo o microcornea, atrofia óptica y/o borrosidad de los márgenes del disco; oídos de localización baja y malformados; mandíbula o maxilar hipoplásico; arco palatino estrecho y alto.

Extremidades. Braquidactilia de las manos con clinodactilia, sindactilia parcial y camptodactilia; pliegue de flexión palmar único; subluxación de las articulaciones interfalángicas distales; deformidades en angulación de las rodillas; polidactilia preaxial de los pies con sindactilia parcial; acortamiento o pérdida de las falanges medias de los dedos de las manos y de los pies.

Cardiovasculares. Defectos en el 50% de los casos, que incluyen comunicación ventricular, comunicación auricular, ductus arterioso permeable, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot y transposición de grandes vasos.

Otras. Hipogenitalismo, criptorquidia, hernia umbilical, onfalocele.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Alteraciones cerebrales, como atrofia, ausencia parcial del

cuerpo calloso, patrones girales anormales, agrandamiento del agujero magno; polidactilia, fosas preauriculares, cuello muscular corto, pérdida retrasada de los dientes no permanentes, anodoncia parcial, duplicación de la segunda falange del pulgar, varo metatarsiano, acetábulo plano, ensanchamiento de la pelvis, coxa valga, genu valgo, desplazamiento lateral de la rótula, seno pilonidal, bazo accesorio; hidronefrosis con o sin hidroureter, obesidad; pubertad precoz; pérdida de audición conductiva y neurosensorial.

HISTORIA NATURAL. Informes recientes indican que el retraso mental no es un hallazgo obligatorio de este trastorno y que probablemente no se relacione con el momento de la cirugía craneofacial. Constituye un problema habitual una fina disfunción motora secundaria a las alteraciones digitales. Los errores de articulación atribuidos a la incapacidad para realizar rápidamente movimientos alternativos de los labios y de la lengua pueden conducir a problemas de pronunciación. La disfunción de la trompa de Eustaquio es secundaria al acortamiento de la base del cráneo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

Bibliografía

- Carpenter G: Two sisters showing malformations of the skull and other congenital abnormalities. *Rep Soc Study Dis Child Lond* 1:110, 1901.
- Temtamy SA: Carpenter's syndrome: Acrocephalo-polysyndactyly, an autosomal recessive syndrome. *J Pediatr* 69:111, 1966.
- Frias JL et al: Normal intelligence in two children with Carpenter syndrome. *Am J Med Genet* 2:191, 1978.
- Robinson LK et al: Carpenter syndrome: Natural history and clinical spectrum. *Am J Med Genet* 20:461, 1985.
- Cohen DM et al: Acrocephalopolysyndactyly type II—Carpenter syndrome: Clinical spectrum and an attempt at unification with Goodman and Summit syndromes. *Am J Med Genet* 28:311, 1987.
- Richieri-Costa A et al: Carpenter syndrome with normal intelligence: Brazilian girl born to consanguineous parents. *Am J Med Genet* 47:281, 1993.
- Islek I et al: Carpenter syndrome: Report of two siblings. *Clin Dysmorphol* 7:185, 1998.



A



B



C



D



E



F



G

FIGURA 1. Síndrome de Carpenter. **A-G,** Neonato y adolescente. Obsérvese la forma inusual de la cabeza, secundaria a la craneosinostosis; las órbitas poco profundas; la clinodactilia, la camptodactilia y la sindactilia de las manos; la polidactilia preaxial y la sindactilia de los pies, y el acortamiento de las falanges medias de los dedos de las manos y de los pies. (De Robinson LK et al: Am J Med Genet 1985; 20: 461.)

SÍNDROME CEFALOPOLISINDACTILIA DE GREIG

Polidactilia preaxial y postaxial, sindactilia, abombamiento frontal

Inicialmente descrito por Greig, en 1926, se han comunicado casos adicionales por Temtamy y McKusick, Marshall y Smith, y Hootnick y Holmes. Posteriormente, se han descrito más de 50 casos.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Frente amplia (70%); abombamiento frontal (58%); macrocefalia (52%); hipertelorismo aparente; raíz nasal amplia (79%).

Manos. Polidactilia postaxial (78%); pulgares anchos (90%); sindactilia, principalmente de los dedos tercero y cuarto (82%).

Pies. Polidactilia preaxial (81%); dedos gordos del pie amplios (89%); sindactilia, principalmente de los dedos del pie segundo y tercero (90%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Suturas craneales amplias, de cierre tardío, edad ósea avanzada, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, deficiencia mental ligera, convulsiones, alteraciones de las fibras musculares, agenesia del cuerpo calloso, grados leves de hidrocefalia, craneosinostosis, campodactilia, defecto cardíaco, hiperglucemia, hirsutismo, evidencia radiográfica de polidactilia preaxial de las manos y polidactilia postaxial de los pies, sindactilia ósea, hernia inguinal y umbilical, criptorquidia, hipospadias.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en el gen GLI3, localizado en el cromoso-

ma 7p13. Además de las mutaciones, se han descrito translocaciones que interrumpen el gen, microdeleciones y deleciones, detectables en su mayor parte citogenéticamente. Las últimas se asocian con un fenotipo más complejo, que incluye algunas de las anomalías ocasionales descritas previamente, y que son consecuencia de la delección de genes adicionales.

COMENTARIO. El síndrome de Pallister-Hall también se debe a mutaciones del GLI3.

Bibliografía

- Greig DM: Oxycephaly. *Edinburgh Med J* 33:189, 1926.
- Temtamy S, McKusick VA: Synopsis of hand malformation with particular emphasis on genetic factors. *Birth Defects* 5(3):125, 1969.
- Marshall RE, Smith DW: Frontodigital syndrome: A dominant inherited disorder with normal intelligence. *J Pediatr* 77:129, 1970.
- Hootnick D, Holmes LB: Family polysyndactyly and craniofacial anomalies. *Clin Genet* 3:128, 1972.
- Tommerup N, Nielsen F: A familial translocation t(3;7) (p21.1;p13) associated with the Greig polysyndactyly-craniofacial anomalies syndrome. *Am J Med Genet* 16:313, 1983.
- Gollop TR, Fontes LR: The Greig cephalopolysyndactyly syndrome: Report of a family and review of the literature. *Am J Med Genet* 22:59, 1985.
- Pettigrew AL et al: Greig syndrome associated with an interstitial deletion of 7p: Confirmation of the localization of Greig syndrome to 7p13. *Hum Genet* 87:452, 1991.
- Ausems MGEM et al: Greig cephalopolysyndactyly syndrome in a large family: A comparison of the clinical signs with those described in the literature. *Clin Dysmorphol* 3:21, 1994.
- Kroisel PM et al: Phenotype of five patients with Greig syndrome and microdeletion of 7p13. *Am J Med Genet* 102:243, 2001.
- Debeer P et al: Variable phenotype in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: Clinical and radiological findings in four independent families and three sporadic cases with identified GLI3 mutations. *Am J Med Genet* 120:49, 2003.

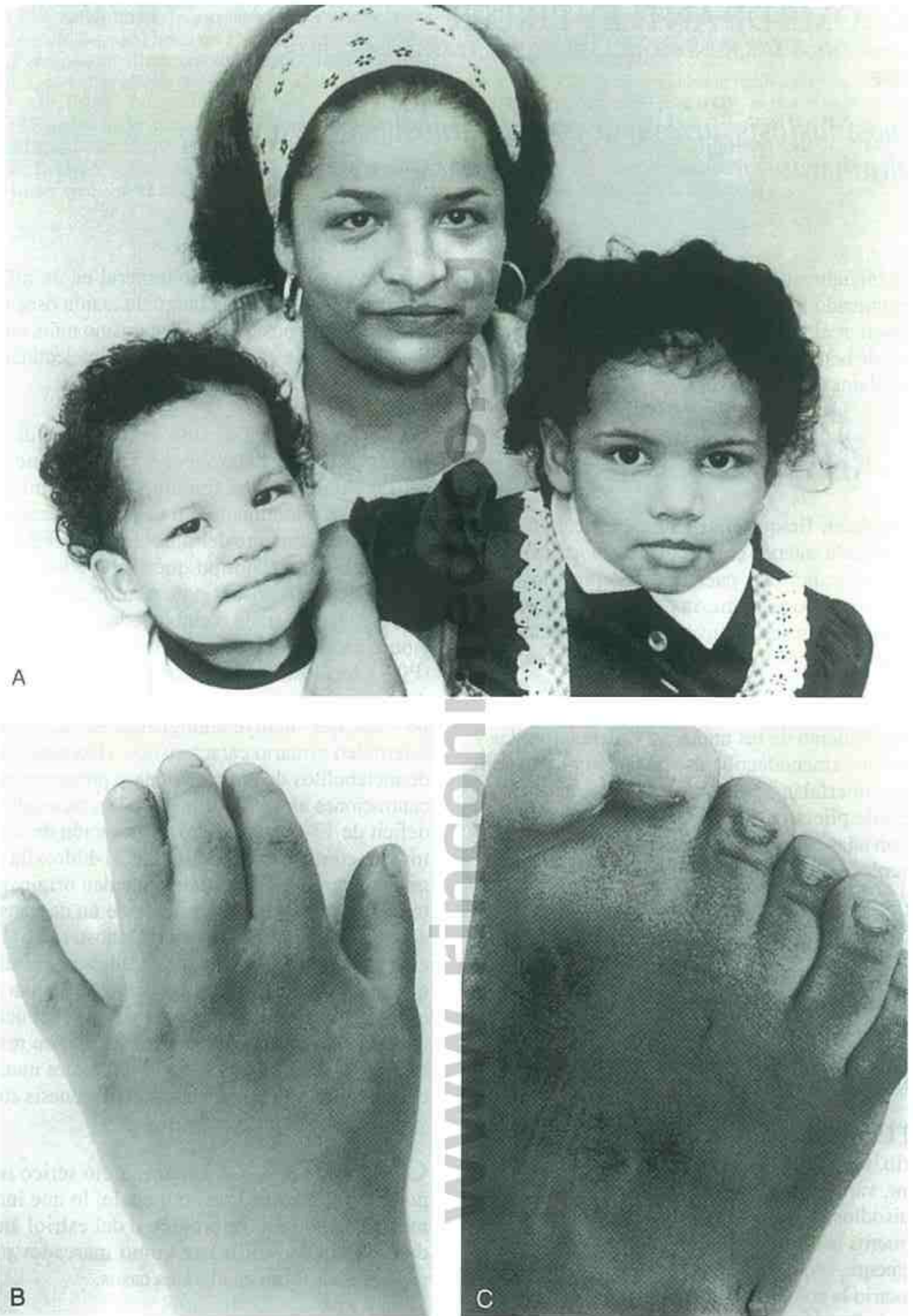


FIGURA 1. A-C, Madre e hijos con síndrome cefalopolisindactilia de Greig. Obsérvese la frente alta, la sindactilia de los dedos de la mano tercero y cuarto, y la polidactilia preaxial del pie. (De Duncan PA et al: Am J Dis Child 1979 133: 818; con permiso.)

SÍNDROME DE ANTLEY-BIXLER

(OSTEODISGENESIS MULTISINOSTÓTICA, SINOSTOSIS TRAPEZOIDE-CEFÁLICA MÚLTIPLE)

Craneosinostosis, atresia de coanas, sinostosis radiohumeral

Descrito inicialmente por Antley y Bixler, en 1975, se han comunicado datos posteriores por DeLozier et al y Robinson et al. Schinzel et al documentaron el primer caso de hermanos afectados. Se han comunicado, aproximadamente, 50 casos.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Braquicefalia, abombamiento frontal, fontanela anterior grande, craneosinostosis, hipoplasia medifacial, puente nasal deprimido, proptosis, estenosis o atresia de coanas, orejas displásicas, canales auditivos externos estenóticos.

Extremidades. Sinostosis radiohumeral; contracturas articulares, incluyendo incapacidad para extender los dedos y disminución de la amplitud de movimiento de las muñecas, caderas, rodillas y codos; aracnodactilia asociada con articulaciones interfalángicas aumentadas, número elevado de pliegues de flexión y afilamiento distal con uñas estrechas; arqueamiento femoral; fracturas femorales; pies en mecedora

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari, apéndices preauriculares, genitales ambiguos, atresia vaginal, labios mayores hipoplásicos, labios menores fusionados, clitoromegalia, defectos septales atriales, defecto renal, hemangiomas múltiples, sindactilia cutánea parcial, tórax y pelvis estrechos.

HISTORIA NATURAL. El compromiso respiratorio, secundario a la obstrucción de la vía aérea superior, varía desde congestión nasal grave a múltiples episodios apnéicos que conducen a la muerte en los primeros meses de vida. Los que sobreviven, frecuentemente, requieren traqueostomía, y, a menudo, es necesario la colocación de un tubo de gastrostomía. Aunque la función motora gruesa y fina ha sido difícil de valorar debido a las contracturas articulares, el pronóstico puede ser razonablemente bueno, una vez superado el difícil período perinatal. Las contracciones articulares mejoran con la edad y con los ejercicios pasivos de la amplitud de movimiento. No hay propensión a la fractura posnatal. Se intentó la rese-

ción de la sinostosis radiohumeral en un niño a los 6 meses de edad. Sin embargo, la fusión ósea recurrió en los 3 meses posteriores. Ese mismo niño, que ahora tiene 10 años de edad, se desarrolla intelectualmente y socialmente como un escolar normal.

ETIOLOGÍA. La causa del síndrome de Antley-Bixler (ABS) es heterogénea. Hay al menos cuatro causas diferentes del fenotipo ABS: 1) mutaciones autosómicas dominantes en el gen del receptor 2 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR2), que se asocian con un fenotipo que incluye las anomalías esqueléticas y la ausencia de manifestaciones de esteroidogénesis alterada o ambigüedad genital; 2) mutaciones en el gen oxidorreductasa del citocromo P450 (POR), localizado en el cromosoma 7q11.23, que produce una herencia autosómica recesiva y en un fenotipo ABS, que incluye ambigüedad genital y un perfil esteroideo urinario característico. (Excreción elevada de metabolitos de pregnenolona y progesterona; concentraciones elevadas de metabolitos asociadas con el déficit de 17- α -hidroxilasa, y elevación de metabolitos característicos del déficit de 21-hidroxilasa.) Las mutaciones del POR también pueden originar defectos esqueléticos como resultado de un descenso de la actividad de la 14- α -demetilasa lanosterol. 3) Exposición uterina al fluconazol, una medicación antifúngica que inhibe la 14- α -demetilasa lanosterol, una enzima crítica en la biosíntesis de esteroides. 4) Herencia digénica donde las mutaciones del FGFR2 son responsables de las alteraciones óseas, y diferentes mutaciones que causan alteración de la esteroidogénesis contribuyen a las anomalías genitales.

COMENTARIO. En el estudio sérico materno no se detecta estriol no conjugado, lo que indica un metabolismo fetal esteroideo o del estriol anormal, dato que puede utilizarse como marcador prenatal para este trastorno en algunos casos.

Bibliografía

- Antley RM, Bixler D: Trapezoidcephaly, midface hypoplasia, and cartilage abnormalities with multiple synostoses and skeletal fractures. *Birth Defects* 11(2):397, 1975.
- DeLozier CD et al: The syndrome of multisynostotic osteodysgenesis with long-bone fractures. *Am J Med Genet* 7:391, 1980.
- Robinson LK et al: The Antley-Bixler syndrome. *J Pediatr* 101:201, 1982.

- Schinzel A et al: Antley-Bixler syndrome in sisters: A term newborn and a prenatally diagnosed fetus. *Am J Med Genet* 14:139, 1983.
- Escobar LF et al: Antley-Bixler syndrome from a prognostic perspective: Report of a case and review of the literature. *Am J Med Genet* 29:829, 1988.
- DeLozier CD: Antley-Bixler syndrome from a prognostic perspective. *Am J Med Genet* 32:262, 1989.
- Reardon W: Evidence for digenic inheritance in some cases of Antley-Bixler syndrome? *J Med Genet* 37:26, 2000.
- Kelley RJ et al: Abnormal sterol metabolism in a patient with Antley-Bixler syndrome and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet* 110:95, 2002.
- Adachi M et al: Compound heterozygous mutations of cytochrome P450 oxidoreductase gene (POR) in two patients with Antley-Bixler syndrome. *Am J Med Genet* 128:333, 2004.
- Cragun DL et al: Undetectable maternal serum uE3 and postnatal abnormal sterol and steroid metabolism in Antley-Bixler syndrome. *Am J Med Genet* 129:1, 2004.



A



B



C

(Continúa)

FIGURA 1. Síndrome de Antley-Bixler. **A-E,** Niña recién nacida con hipoplasia maxilar grave, puente nasal deprimido, proptosis y orejas displásicas. Obsérvense las múltiples contracturas articulares, la sinostosis radiohumeral y el abombamiento femoral. (De Robinson LK et al; J Pediatr 1982; 101: 201; con permiso.)



D



E

FIG. 1. (Cont.)

SÍNDROME DE BALLER-GEROLD

(SÍNDROME DE CRANEOSINOSTOSIS-APLASIA RADIAL)

Baller describió a una mujer de 26 años de edad en 1950, y Gerold, posteriormente, documentó hermanos afectados. Se han comunicado más de 30 casos.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. El 50 % de los individuos seguidos más allá de la infancia han sido deficientes mentales.

Crecimiento. Defecto de crecimiento prenatal y posnatal.

Craneofaciales. Craneosinostosis que afecta a cualquier o a todas las suturas (100%), orejas de implantación baja y rotadas posteriormente (64%), micrognatia (50%), puente nasal prominente (32%), fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (32%), microstomía (32%), pliegues epicánticos (27%), frente aplanada (27%).

Extremidades. Hipoplasia/aplasia radial (77%); cúbito corto, curvado (68%); pérdida de carpianos, metacarpianos y falanges; carpianos fusionados; pulgares ausentes o hipoplásicos (100%).

Anales. Alteraciones en el 40% de los casos, que incluyen ano imperforado o colocado anteriormente.

Urogenitales. Alteraciones en el 35% de los casos, que incluyen riñón ectópico, hipoplásico displásico, o ausente, y persistencia de la cloaca.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Pliegues epicánticos; úvula bífida; paladar hendido; estenosis de coanas; estrabismo; atrofia óptica; miopía; convulsiones; polimicrogiria; hidrocefalo; ausencia del cuerpo calloso; pérdida auditiva conductiva; hemangioma capilar sobre la nariz y el filtro; alas nasales hipoplásicas; defectos vertebrales; fusiones costales; escoliosis;

húmero hipoplásico; amplitud de movimiento disminuido en los hombros, codos y rodillas; rótula hipoplásica; coxa valga; espina bífida oculta; defectos cardíacos (25%), que incluyen hipertrofia valvula subaórtica, defecto septal ventricular y tetralogía de Fallot; malformación venosa portal congénita.

HISTORIA NATURAL. El 20% de los niños nacidos vivos mueren de repente durante el primer año de vida. En el resto, es frecuente el déficit de crecimiento posnatal. De los 13 individuos afectados en los que se menciona el desarrollo, seis tuvieron retraso mental; dos (que tenían menos de 2 años de edad) mostraron retraso motor moderado, y cinco fueron normales.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

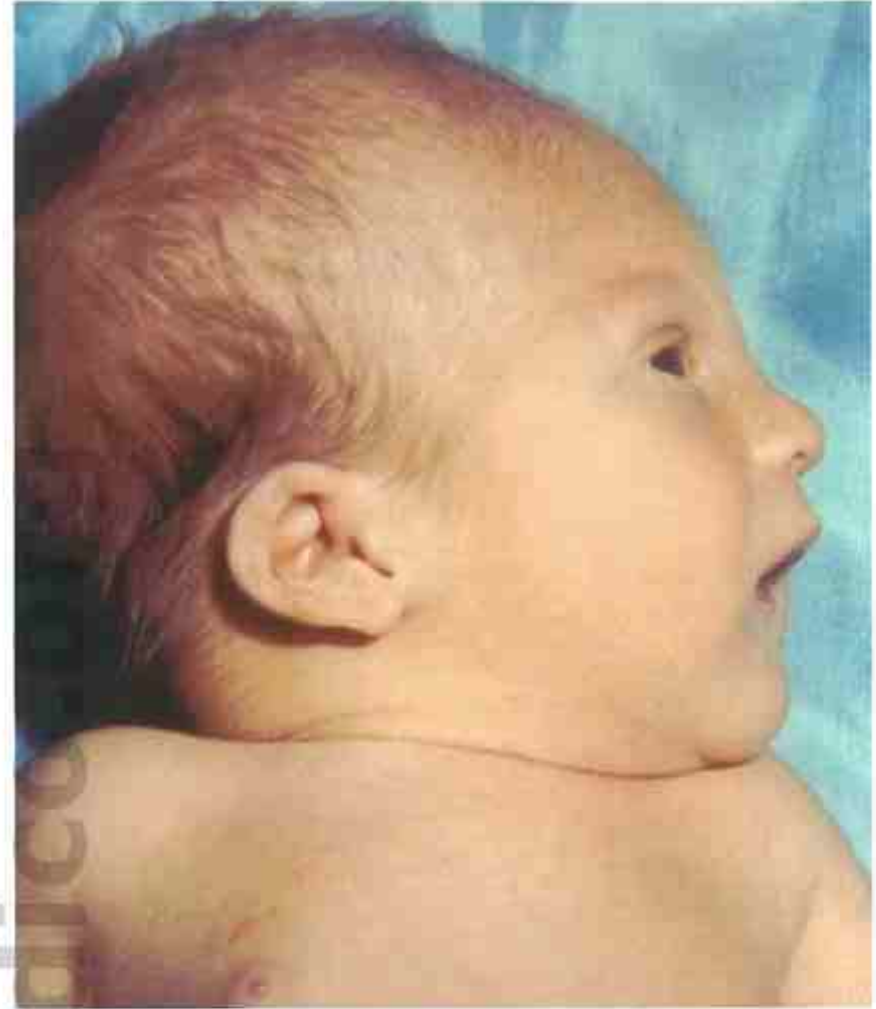
COMENTARIO. Antes del diagnóstico de este trastorno, deberían excluirse otras condiciones con hallazgos clínicos superponibles, tales como el síndrome de pancitopenia de Fanconi y el síndrome de Roberts.

Bibliografía

- Baller F: Radiusaplasie und Inzucht. Z Menschl Vererb-Konstit-Lehre 29:782, 1950.
- Gerold M: Frakturheilung bei einem seltenen Fall kongenitaler Anomalie der oberen Gliedmassen. Zentralbl Chir 84:831, 1959.
- Greitzer LJ et al: Craniosynostosis-radial aplasia syndrome. J Pediatr 84:723, 1974.
- Lin AE et al: Further delineation of the Baller-Gerold syndrome. Am J Med Genet 45:519, 1993.
- Ramos Fuentes FJ et al: Phenotypic variability in the Baller-Gerold syndrome: Report of a mildly affected patient and review of the literature. Eur J Pediatr 153:483, 1994.
- Quarrell OWJ et al: Baller-Gerold syndrome and Fanconi anaemia. Am J Med Genet 75:228, 1998.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Baller-Gerold. A-C, Recién nacido con craneosinostosis metópica, orejas ligeramente displásicas y displasia radial con pulgares ausentes. (De Greitzer LJ: J Pediatr 1974; 84: 723; con permiso.)

M Otras displasias esqueléticas

SÍNDROME DE SINOSTOSIS MÚLTIPLE (SÍNDROME DE SINFALANGISMO)

Sinfalangismo, hipoplasia de las alas nasales

En el pasado, este trastorno se denominó de forma general *sinfalangismo* (sinostosis de las articulaciones de los dedos de las manos), una anomalía no específica. El carácter de sinostosis múltiple de este trastorno establecido aquí fue propuesto por Maroteaux et al.

ANOMALÍAS

Faciales. Estrechamiento, con hipoplasia de las alas nasales, septo nasal hipoplásico, fusión de los huesos nasales y de los procesos frontales del maxilar, filtro corto, borde del bermellón del labio superior delgado, estrabismo ocasional.

Extremidades. Fusión múltiple de las articulaciones falángicas proximales y medias, de los codos y de los huesos carpianos y tarsianos (especialmente del navicular al tarso); clinodactilia variable, braquidactilia e hipoplasia o aplasia de los huesos distales en las falanges; aplasia/hipoplasia de las uñas de los dedos de la mano y de los pies; sindactilia cutánea; limitación de la pronación/supinación del antebrazo, de la rotación de las caderas y de la abducción de los hombros; pie y hallux cortos.

Columna vertebral. Alteraciones vertebrales.

Oído medio. Fusión variable de los huesecillos del oído medio, con sordera conductiva, principalmente fusión de los estribos de la ventana redonda.

Otras. Pecho excavado, unión costochondral prominente.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental moderada, anomalía de Klippel-Feil, esternón corto, sinostosis humerorradial, buen desarrollo muscular, brazos y piernas cortas.

HISTORIA NATURAL. La posibilidad de una restauración significativa parcial o completa de la audición tras la cirugía otológica es excelente. El sinfangismo no siempre está presente en la infancia. Las fusiones óseas son progresivas, lo que conduce a

un aumento de la rigidez y a limitación del movimiento de la columna vertebral y/o de las extremidades. Las complicaciones neurológicas secundarias, la estenosis del canal medular se produjeron en un paciente.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante con una gran variación en la expresión. Son responsables las mutaciones en el homólogo humano del gen que codifica *noggin* localizado en el cromosoma 17q21-q22. *Noggin* es un antagonista de la proteína morfogenética del hueso (BMP) (*bone morphogenetic protein*). El ratón al que le falta *noggin* no es capaz de iniciar el desarrollo articular lo que sugiere que un exceso de BMP conduce al aumento del acúmulo de células dentro del cartilago, hecho que determina un aumento de los planos de crecimiento y una alteración en el desarrollo articular normal.

Bibliografía

- Vesell ES: Symphalangism, strabismus and hearing loss in mother and daughter. *N Engl J Med* 263:839, 1960.
- Fuhrmann W et al: Dominant erbliche Brachydaktylie mit Gelenksaplasien. *Humangenetik* 1:337, 1965.
- Strasburger AK et al: Symphalangism: Genetic and clinical aspects. *Bull Johns Hopkins Hosp* 117:108, 1965.
- Elkington SG, Huntsman RG: The Talbot fingers: A study in symphalangism. *BMJ* 1:407, 1967.
- Maroteaux P, Bouvet JP, Briard ML: La maladie des synostoses multiples. *Nouv Presse Med* 1:3041, 1972.
- Herrmann J: Symphalangism and brachydactyly syndrome. *Birth Defects* 10(5):23, 1974.
- de-Silva EO, Filho SM, de Albuquerque SC: Multiple synostosis syndrome: Study of a large Brazilian kindred. *Am J Med Genet* 18:237, 1984.
- Hurvitz SA et al: The facio-audio-symphalangism syndrome. Report of a case and review of the literature. *Clin Genet* 28:61, 1985.
- Gong Y et al: Heterozygous mutations in the gene encoding *noggin* affect human joint morphogenesis. *Nat Genet* 21:302, 1999.
- Edwards MW et al: Herrman multiple synostosis syndrome with neurological complications caused by spinal canal stenosis. *Am J Med Genet* 95:118, 2000.
- Takahashi T et al: Mutations of the *NOG* gene in individuals with proximal symphalangism and multiple synostosis syndrome. *Clin Genet* 60:447, 2001.

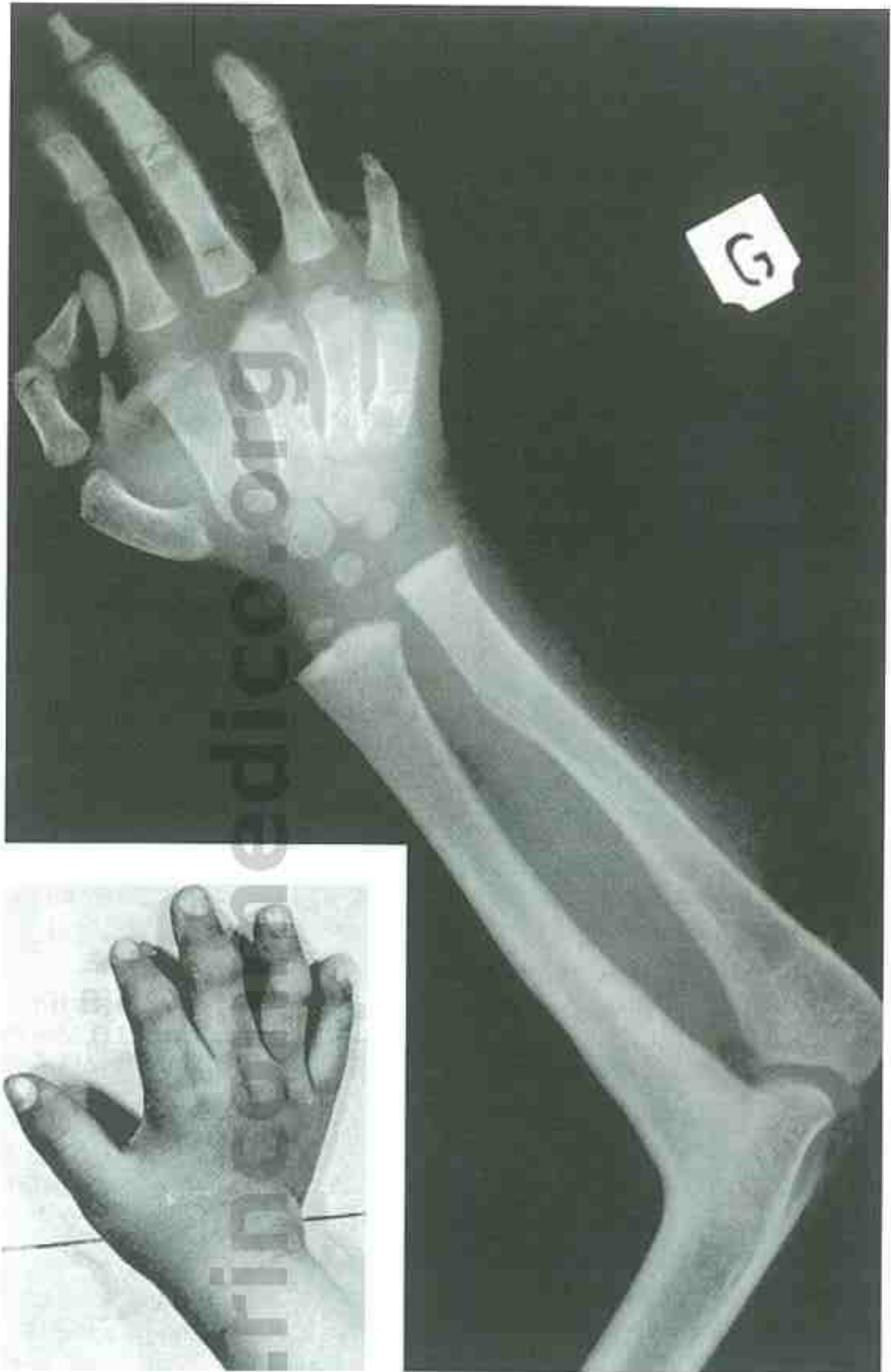


FIGURA 1. Síndrome de sinostosis múltiple. Obsérvese el estrechamiento de la nariz, la prominencia del oído externo, y la braquidactilia variable, la aplasia de las falanges distales y las sinostosis. (De Maroteaux P et al: Nov Presse Med 1972; 1: 3041; con permiso.)

SÍNDROME DE SINOSTOSIS ESPONDILOCARPOTARSAL

Estatura desproporcionadamente baja, bloque vertebral, sinostosis carpal

Este trastorno fue establecido, en 1994, por Langer et al, quienes describieron seis individuos afectados y revisaron otros seis casos adicionales a partir de la literatura.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura desproporcionadamente baja con tronco corto.

Tórax. Fallo en la segmentación espinal normal, el cual, cuando es simétrico, conduce a un bloque vertebral, y, cuando es asimétrico, conduce a escoliosis y lordosis leve; la presencia de una barra no segmentada unilateral produce escoliosis y lordosis intensas; la columna torácica es la más frecuentemente afectada.

Manos y pies. Sinostosis carpiana, principalmente sinostosis de hueso grande-hueso ganchoso y semilunar-piramidal; sinostosis tarsal; pies planos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hendidura palatina; pérdida de audición neurosensorial o mixta; apéndice cutáneo preauricular; cara amplia redonda con hipertelorismo ocular, y nariz corta con orificios nasales anchos y en anteversión, punta de la nariz cuadrada; hipoplasia del esmalte; descenso de la amplitud de movilidad de los codos; polidactilia postaxial; quiste renal; hipoplasia odontoidea; retraso de osificación de muchas epífisis, así como de la osificación carpiana.

HISTORIA NATURAL. La escoliosis y la lordosis progresivas son las principales complicaciones y algunas veces se asocian con alteración restrictiva de la capacidad pulmonar. Se ha descrito la inestabilidad vertebral cervical. La barra no segmentada es difícil de identificar en las radiografías en los años iniciales de la vida, debido a su naturaleza cartilaginosa. Están indicadas las radiografías seriadas de seguimiento. A menudo, resulta útil la tomografía.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Las mutaciones en el gen que codifica el Filamin B (FLNB), localizado en el cromosoma 3p14, son las responsables. El FLNB parece tener un papel importante en la segmentación vertebral, en la formación articular y en la osificación endocondral.

Bibliografía

- Langer LO, Moe JM: A recessive form of congenital scoliosis different from spondylothoracic dysplasia. *Birth Defects* 11(6):83, 1975.
- Wiles CR et al: Congenital synspondylism. *Am J Med Genet* 42:288, 1992.
- Langer LO et al: Spondylotroparsal synostosis syndrome (with or without unilateral unsegmented bar). *Am J Med Genet* 51:1, 1994.
- Seaver LH, Boyd E: Spondylotroparsal synostosis syndrome and cervical instability. *Am J Med Genet* 91:340, 2000.
- Honeywell C et al: Spondylotroparsal synostosis syndrome with epiphyseal dysplasia. *Am J Med Genet* 109:318, 2002.
- Krakow D et al: Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation, and skeletogenesis. *Nat Genet* 36:405, 2004.
- Steiner C et al: A locus for spondylotroparsal synostosis syndrome at chromosome 3p14. *J Med Genet* 41:266, 2004.

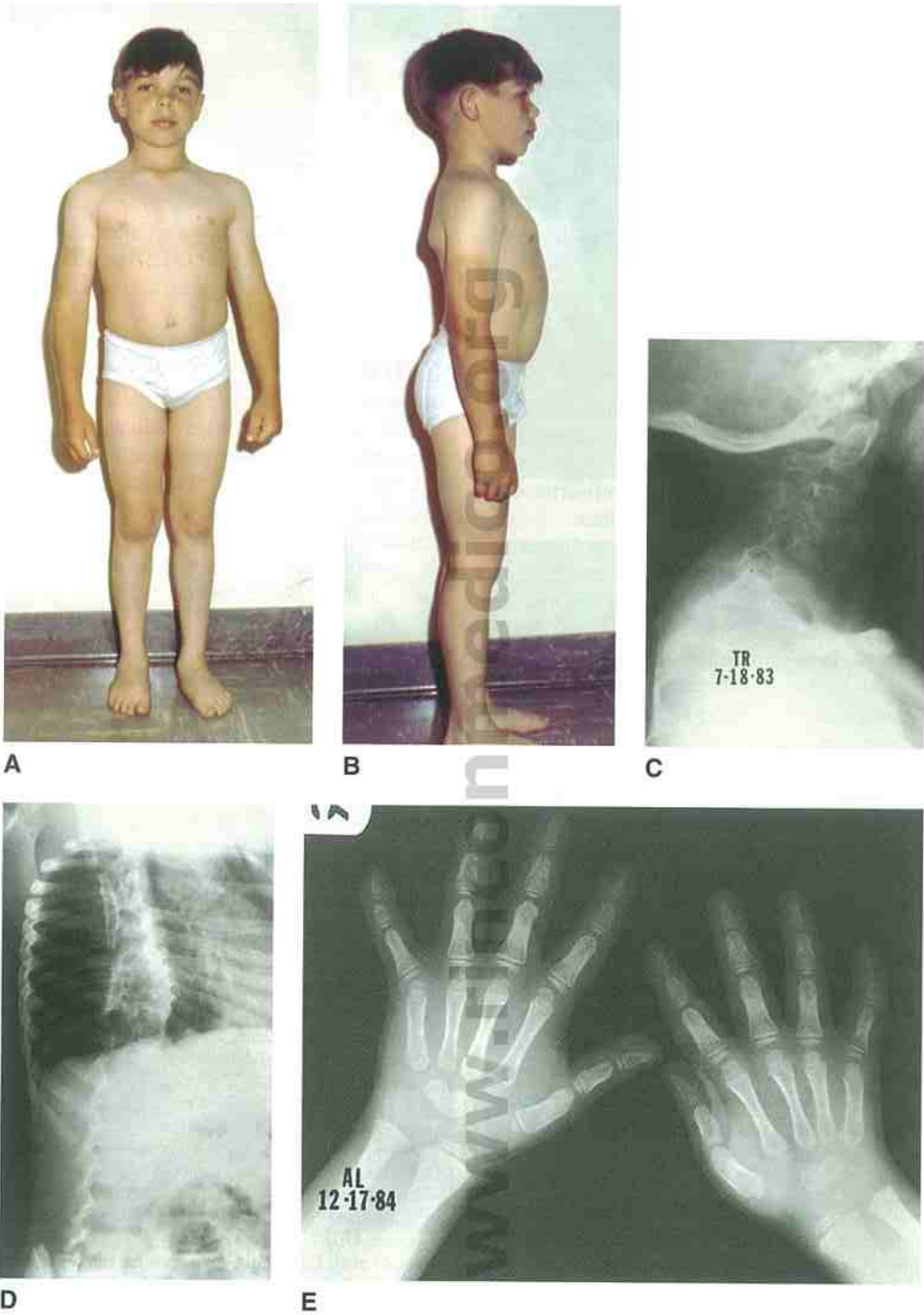


FIGURA 1. Síndrome de sinostosis espondilocarpotarsal. **A-E,** Obsérvese la estatura desproporcionadamente baja y el cuello corto, la sinostosis de las vertebrales cervicales, la barra no segmentada unilateral y la sinostosis del carpo. (**A y B,** De Jones KL, Smith DW: Syndrome Identification 1973; 1: 10; **C-E,** Radiografías de Langer LL et al: Am J Med Genet 1994; 51: 1. Copyright © 1994. Reproducido con permiso de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

SÍNDROME DE LARSEN

Luxación articular múltiple, cara plana, uñas de los dedos de las manos cortas

Larsen et al describieron seis casos esporádicos de esta condición en 1950.

ANOMALÍAS

Facies. Plana, con puente nasal deprimido y frente prominente, hipertelorismo; hendidura palatina.

Articulaciones. Luxaciones de los codos, caderas, rodillas y muñecas, con centros epifisarios displásicos que se desarrollan en la niñez.

Manos. Dedos largos, no afilados, con pulgares en forma de paleta, uñas cortas, metacarpianos cortos, y múltiples centros de osificación carpianos.

Pies. Pie torcido equino-valgo o varo. Retraso de coalescencia de los dos centros de osificación calcáneos.

Columna vertebral. Cifosis cervical; espina bífida y cuerpos hipoplásicos de las vértebras cervicales; escoliosis, vértebras en forma de cuña, lordosis, y alteraciones de los elementos posteriores de la columna vertebral torácica; disrafismo, espondilólisis y escoliosis de la columna lumbar; espina bífida oculta de la columna vertebral sacra.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental; labio hendido; hipodontia; pérdida de la audición conductiva y neurosensorial; húmero hipoplásico; entropión de los párpados inferiores; opacificaciones corneales corticales anteriores; pliegue simiesco; defectos cardiovasculares; cartílago aritenoides móvil, doblado hacia adentro; traqueomalacia; broncomalacia; estenosis traqueal; criptorquidia.

HISTORIA NATURAL. Las evaluaciones de los adultos en cuatro generaciones de una familia indican que el pronóstico es relativamente bueno tras el tratamiento ortopédico intenso. Muchos pacientes comienzan a caminar tardíamente. La osteoartritis que afecta a las articulaciones grandes y la progresiva cifoescoliosis son complicaciones potenciales. La obstrucción de la vía aérea causada por la traqueomalacia y la broncomalacia pueden ser amenazantes para la vida. Todos los individuos afectados deberían evaluarse para buscar inestabilidad de la columna cervi-

cal. Durante la anestesia debe tenerse un cuidado particular debido a la movilidad del cartílago aritenoides, así como al potencial peligro de las alteraciones de la columna vertebral.

ETIOLOGÍA. Aunque la herencia autosómica dominante es el modo de herencia más frecuente, también se ha sugerido una herencia autosómica recesiva. Las mutaciones en el gen que codifica Filamin B (FLNB), localizado en el cromosoma 3p14, son las responsables del síndrome de Larsen autosómico dominante. El FLNB parece tener un papel importante en la segmentación vertebral, en la formación articular y en la osificación endocondral.

COMENTARIO. Se ha descrito una rara forma letal de este trastorno. Los principales hallazgos incluyen cara plana, paladar blando hendido, piel del cuello redundante, múltiples luxaciones en articulaciones, acortamiento rizomiélico de las extremidades superiores, hipoplasia del peroné, y cuerpos vertebrales hipoplásicos. La muerte es secundaria a hipoplasia pulmonar.

Bibliografía

- Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC: Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality. *J Pediatr* 37:574, 1950.
- Latta RJ et al: Larsen's syndrome: A skeletal dysplasia with multiple joint dislocations and unusual facies. *J Pediatr* 78:291, 1971.
- Striscinglio P et al: Severe cardiac anomalies in sibs with Larsen syndrome. *J Med Genet* 20:422, 1983.
- Bowen JR et al: Spinal deformities in Larsen's syndrome. *Clin Orthop* 197:159, 1985.
- Stanley D, Seymour N: The Larsen syndrome occurring in four generations of one family. *Int Orthop* 8:267, 1985.
- Clayton-Smith J, Donnai D: A further patient with the lethal type of Larsen syndrome. *J Med Genet* 25:499, 1988.
- Patrella R et al: Long-term follow-up of two sibs with Larsen syndrome possibly due to parental germ-line mosaicism. *Am J Med Genet* 47:187, 1993.
- Vujic M et al: Localization of a gene for autosomal dominant Larsen syndrome to chromosome region 3p21.1-14.1 in the proximity of, but distinct from, the COL7A1 locus. *Am J Hum Genet* 57:1104, 1995.
- Johnston CE et al: Cervical kyphosis in patients who have Larsen syndrome. *J Bone Joint Surg [Am]* 78A:538, 1996.
- Malik P, Choudhry DK: Larsen syndrome and its anaesthetic considerations. *Paediatr Anaesth* 12:632, 2002.
- Krakow D et al: Mutations in the gene encoding filamin B disrupt vertebral segmentation, joint formation, and skeletogenesis. *Nat Genet* 36:405, 2004.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Larsen. **A**, Recién nacido con luxación de las rodillas y cuerpos hipoplásicos de las vértebras cervicales, por lo que lleva puesto un collarín. (Cortesía del Dr. David Weaver, Universidad de Indiana, Indianápolis). **B-D**, Niño de 5 años de edad. Obsérvese la cara plana con el puente nasal deprimido, y una frente prominente. (**B-D**, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE EXOSTOSIS MÚLTIPLE

(ACLASIA DIAFISARIA, SÍNDROME DE CONDROMATOSIS EXTERNA)

Sobrecrecimiento diafisario que conduce a deformidad de la extremidad, sin o con metacarpianos cortos

Se han comunicado más de 1.000 casos. La prevalencia se estima en 1:50.000.

ANOMALÍAS

Óseas. Múltiples tumores benignos que afectan a los cartílagos (ostecondromas o exostosis), localizados frecuentemente alrededor de la rodilla, seguidos en frecuencia por la muñeca, el húmero proximal, el peroné proximal y las costillas; se produce una afectación variable de la escápula y de la pelvis; ni la mandíbula ni la calvaria están afectados; las lesiones habitualmente no están presentes en el nacimiento, pero comienzan a ser evidentes entre los 2 y los 10 años de edad; hay un enlentecimiento en su crecimiento en la adolescencia, y no se produce un crecimiento adicional en la edad adulta; los defectos de remodelado causados por la rotura de la placa de crecimiento epifisario normal de los huesos largos conducen a discrepancia de miembros y a deformidades angulares; el hueso afectado puede ser relativamente corto, especialmente el cúbito, con el consiguiente arqueamiento del antebrazo; acortamiento de la estatura con una talla media en el adulto varón de 170 cm, con un rango de 155 a 190,5 cm, y una altura media femenina en el adulto de 155 cm, con un rango de 127 a 173 cm; el 37% de los varones y el 44% de las mujeres tienen tallas por debajo de percentil cinco.

HISTORIA NATURAL. Pueden producirse nuevos sobrecrecimientos y agrandamientos de exostosis antiguas durante la adolescencia. Por tanto, el crecimiento o el dolor en la lesión debería aumentar la preocupación con respecto a la transformación maligna, que ocurre en el 3 al 5% de los casos con una edad de aparición que oscila entre los 11 y los 64 años. En una revisión retrospectiva de 43 individuos afectados y 137 de sus parientes afectados, Luckert-Wicklund et al documentaron lo siguiente: aproximadamente, dos tercios de los pacientes habían precisado cirugía para eliminar por lo menos una de las exostosis; en aque-

llos pacientes de 21 años o más, el número medio de exostosis eliminadas fue de 3,5; la compresión de los nervios periféricos ocurrió en el 22,6%, de los vasos sanguíneos en el 11,3%, y de la columna vertebral, en un paciente; la artritis, con una edad media de inicio de 36 años, ocurrió en el 14%; y los cambios en la exostosis durante el embarazo se produjeron en el 10,5%. Otras complicaciones incluyeron la formación de «bursa», que se presenta, habitualmente, como una masa aumentada, dolorosa, que simula transformación maligna, osteomielitis, afectación muscular y hemartrosis.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Se han identificado tres localizaciones para la exostosis hereditaria múltiple (HME) (*hereditary multiple exostosis*); EXT1 en el cromosoma 8q23-24, EXT2 en el cromosoma 11p11-p12, y EXT3 en el cromosoma 19p. Se han clonado tanto el EXT1 como el EXT2. Los estudios de algunos condrosarcomas han demostrado pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 8q y 11p, pero no del 19p, lo que sugiere que los genes EXT1 y EXT2 pueden comportarse como genes supresores de tumores.

COMENTARIO. Se ha sugerido que el desarrollo de exostosis en el HME es la consecuencia de un modelo mutacional de doble golpe en el que una mutación aislada de la línea germinal determina una predisposición para el desarrollo del tumor y se precisa el golpe de una segunda mutación somática para el desarrollo de la exostosis.

Bibliografía

- Solomon L: Hereditary multiple exostosis. *Am J Hum Genet* 16:351, 1964.
- Shapiro F, Simon S, Glimcher MJ: Hereditary multiple exostosis. *J Bone Joint Surg* 61A:815, 1979.
- Cook A et al: Genetic heterogeneity in families of hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 53:71, 1993.
- Le Merrer M et al: A gene for hereditary multiple exostoses maps to chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 3:717, 1994.
- Wu Y-Q et al: Assignment of a second locus for multiple exostoses to the pericentric region of chromosome 11. *Hum Mol Genet* 3:167, 1994.
- Ahn J et al: Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostosis (EXT 1). *Nat Genetics* 11:137, 1995.

Hecht JT et al: Hereditary multiple exostoses and chondrosarcoma: Linkage to chromosome 11 and loss of heterozygosity for EXT-linked markers on chromosome 11 and 8. *Am J Hum Genet* 56:1125, 1995.

Luckert-Wicklund C et al: Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 55:43, 1995.

Vanhoenacker FM et al: Hereditary multiple exostosis; from genetics to clinical syndrome and complications. *Eur J Radiol* 40:208, 2001.

Hall CR et al: Reevaluation of a genetic model for the development of exostosis in hereditary multiple exostosis. *Am J Med Genet* 112:1, 2002.



A



B

(Continúa)

FIGURA 1. Síndrome de exostosis múltiple. **A-F**, Obsérvese la exostosis evidente intensa en la mano, la angulación alterada del dedo, el acortamiento de los dedos del pie cuarto y quinto, debido al acortamiento del cuarto y quinto metatarsianos, y, en las radiografías, la presencia de exostosis en los extremos de los huesos largos, así como en la pelvis.



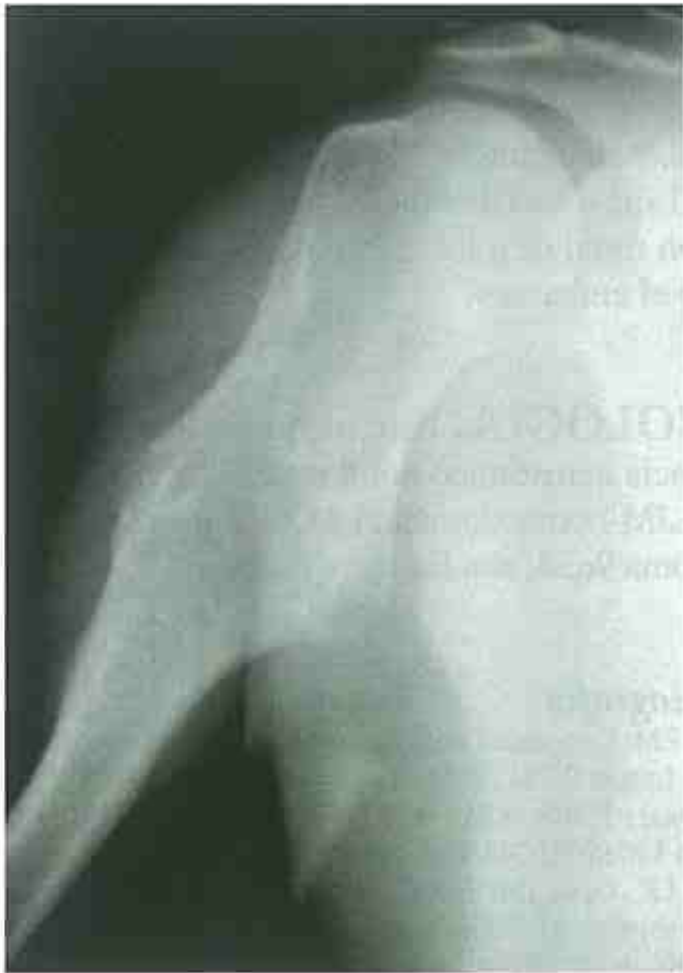
C



D



F



E

FIG. 1. (Cont.)

SÍNDROME UNGUEORROTULIANO (OSTEOONICODISPLASIA HEREDITARIA)

Displasia de uña, hipoplasia de rótula, espolones ilíacos

La comunicación de Little, en 1897, limitada a una presentación del defecto rotuliano, se considera habitualmente como la descripción inicial de este síndrome, si bien este patrón incluye otras múltiples displasias de los huesos, así como de los tejidos mesenquimatosos no óseos. Se han comunicado más de 400 casos.

ANOMALÍAS

Uñas. Hipoplasia, hendidura, más frecuentemente de las uñas de los pulgares; estrías longitudinales, decoloración, lúnula deficientemente formada y lúnula triangular.

Rodillas. Rótula hipoplásica o ausente, hipoplasia del cóndilo femoral lateral, cabeza pequeña del cúbito, y tuberosidad tibial prominente.

Codos. Extensión, pronación y supinación incompletas, cúbito valgo, *capitellum* hipoplásico, cabeza del radio pequeña (90%).

Ílion. Espolón en el ílion medioposterior (71%), palpable en el 81% de los casos.

Escápula. Hipoplasia, borde externo grueso convexo (44%).

Iris. Pigmentación oscura de localización central en forma de hoja de trébol o en forma de flor, particularmente visible en los ojos azules.

Renales. Proteinuria con o sin hematuria, cilindros, insuficiencia renal.

Otros hallazgos frecuentes. Ausencia de las articulaciones falángicas distales, retraso de osificación de los centros de osificación secundarios, deformidad valga del cuello femoral, pie torcido, deformidad de Madelung, calcaneoalگو, equinoalگو, tendones de Aquiles tirantes, escoliosis, lordosis lumbar.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Óseas. Clavícula externa prominente, hipoplasia de las primeras costillas, esternón malformado, espina bífida, escoliosis, alargamiento de la apófisis estiloides cubital, clinodactilia del quinto dedo, luxación de la cabeza del radio, pterigión antecubital o axilar, vasculitis de tipo poliarteritis, luxación congénita de cadera.

Ojos. Glaucoma, queratocono, microcórnea, microftalmia, cataratas, ptosis.

Músculos. Aplasia del pectoral menor, bíceps, tríceps, cuádriceps.

Sistema nervioso central. Retraso mental ocasional, psicosis.

Otras. Labio/paladar hendido, dientes débiles que se caen, pérdida de audición neurosensorial, intestino irritable o estreñimiento, síntomas neurológicos periféricos.

HISTORIA NATURAL. Los pacientes pueden tener problemas derivados de la limitación de la movilidad articular, de la luxación, o de ambas, especialmente en los codos y en las rodillas, donde la osteoartritis puede, eventualmente, limitar la función. Los niños deberían vigilarse estrechamente para evitar el desarrollo de escoliosis. La proteinuria con o sin hematuria es la indicación precoz más frecuente de un problema renal. Una vez que la proteinuria está presente, puede remitir espontáneamente, permanecer asintomática, progresar a síndrome nefrótico o nefritis, y, ocasionalmente, a fallo renal. La afectación renal se produce en, aproximadamente, el 25% de los casos, y en un tercio de ellos se trata de sujetos de más de 40 años. La edad media a la cual se detecta la afectación renal es a los 22 años. Puede exacerbarse durante el embarazo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Las mutaciones en el gen LIM-homeodomain, LMX1B, localizado en el cromosoma 9q34, son las responsables.

Bibliografía

- Little EM: Congenital absence or delayed development of the patella. *Lancet* 2:781, 1897.
- Carbonara P, Alpert M: Hereditary osteoonychodysplasia (Hood). *Am J Med Sci* 248:139, 1964.
- Lucas GL, Optiz JM: The nail-patella syndrome: Clinical and genetic aspects of 5 kindreds with 38 affected family members. *J Pediatr* 68:273, 1966.
- Darlington D, Hawkins CF: Nail-patella syndrome with iliac horns and hereditary nephropathy: Necropsy report and anatomical dissection. *J Bone Joint Surg [Br]* 49-B:164, 1967.
- Beals RK, Eckardt AL: Hereditary onychosteodysplasia: A report of nine kindreds. *J Bone Joint Surg [Am]* 51:505, 1969.

- Daniel CR, Osment LS, Noojin RO: Triangular lunulae. Arch Dermatol 116:448, 1980.
- Looij BJ et al: Genetic counseling in hereditary osteo-onychodysplasia (HOOD, nail-patella syndrome) with nephropathy. J Med Genet 25:682, 1988.
- Rizzo R et al: Familial bilateral pterygia with severe renal involvement in nail-patella syndrome. Clin Genet 44:1, 1993.

- Dreyer SD et al: Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. Nat Genet 19:47, 1998.
- Sweeney E et al: Nail patella syndrome: A review of the phenotype aided by developmental biology. J Med Genet 40:153, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome ungueorrotuliano. A, Adolescente que muestra hipoplasia de las uñas, especialmente de los pulgares, y desplazamiento de la rótula pequeña. B, Dos niños afectados que muestran displasia de la uña. C, Extensión incompleta de los codos.



A



B

FIGURA 2. A y B, Niño de 15 meses de edad. Obsérvese la displasia ungueal evidente y la evidencia de la luxación articular en las rodillas. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE MEIER-GORLIN

Rótula ausente/hipoplásica, microtia, estatura baja

Inicialmente descrito en dos casos separados, comunicados en 1959 y por Gorlin et al en 1975, este trastorno se ha documentado actualmente en, aproximadamente, 30 pacientes. Bongers et al han publicado una excelente revisión.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia del crecimiento prenatal y posnatal, edad ósea retrasada.

Funcionalidad. El CI es habitualmente normal, aunque se ha descrito un moderado retraso mental en algunos casos; el retraso en el lenguaje expresivo, habitualmente asociado con audición normal, ocurre ocasionalmente; se ha descrito una personalidad amigable y alegre.

Craneofaciales. Microcefalia, microtia, oídos anormalmente formados y de implantación baja, canales auditivos externos pequeños/atrésicos, boca pequeña con labios prominentes, micrognatia, arco palatino alto.

Óseas. Rótula ausente/hipoplásica; huesos largos delgados; epífisis anormalmente ensanchadas; articulaciones hiperextensibles; alteraciones torácicas, que incluyen costillas ausentes, hipoplásicas, delgadas o cortas; falta de osificación esternal; *pectus carinatum*, y asimetría torácica.

Genitales. Criptorquidia, labios mayores/menores hipoplásicos, clitoromegalia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cierre precoz de las suturas craneales, hipoplasia maxilar,

paladar hendido, sordera con anomalías laberínticas congénitas, venas prominentes sobre la nariz y la frente, piel delgada, hipoplasia mamaria, micropene, hipospadias, cuerpo cavernoso y segmento medial de la uretra hipoplásico, medida del brazo disminuida para la talla, restricción de la movilidad articular, camptodactilia, clinodactilia del quinto dedo, uñas hiperconvexas, deficiencia del crecimiento hormonal.

HISTORIA NATURAL. Las dificultades de desarrollo secundarias a problemas de alimentación son frecuentes durante los 2 primeros años de vida. Las dificultades respiratorias mejoran después del período neonatal. Los hallazgos faciales típicos observados en la infancia y que incluyen micrognatia y boca pequeña con labios prominentes, cambian con el tiempo, de forma que en la adolescencia son más características una frente vertical alta, una nariz estrecha y un puente nasal alto.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

Bibliografía

- Meier Z et al: Ein fall von arthrogryposis multilex congenita Kombiniert mit dyostosis mandibulofacialis (Franceschetti syndrome). *Helv Pediatr Acta* 14:213, 1959.
- Gorlin RJ et al: A selected miscellany. *Birth Defects* 11(2):39, 1975.
- Fryns JP: Meier-Gorlin syndrome: The adult phenotype. *Clin Dysmorphol* 7:231, 1998.
- Bongers E et al: Meier-Gorlin syndrome: Report of eight additional cases and review. *Am J Med Genet* 102:115, 2001.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Meier-Gorlin. A-C, Chico de 16 años de edad. Obsérvese la boca pequeña con los labios prominentes, la micrognatia, la microtia y la ausencia de rótula. (De Gorlin RJ et al: Birth Defects 1975; 11: 39.)

DISCONDROSTEOSIS DE LERI-WEILL

Antebrazos cortos con deformidad de Madelung, con o sin extremidades inferiores cortas

Leri y Weill describieron esta condición en 1929. La mayoría de los pacientes, previamente clasificados como deformidad de Madelung, tienen una discondrosteosis de Leri-Weill.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura pequeña variable; talla adulta que oscila entre 135 cm y normal.

Extremidades. Antebrazos cortos con inclinación del radio y con hipoplasia distal del cúbito desplazado dorsalmente, lo que conduce a una amplia separación entre radio y cúbito, y a un alineamiento óseo alterado en la muñeca (deformidad de Madelung); puede haber luxación parcial del cúbito en la muñeca, el codo, o a ambos niveles, con limitación del movimiento; extremidad inferior corta.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Manos y pies cortos con ensanchamiento metafisario en los huesos metacarpianos y metatarsianos, acortamiento de los cuartos huesos metacarpianos o metatarsianos, curvatura de la tibia, exostosis desde la tibia proximal y/o peroné, alteración del cuello femoral, coxa valga, tuberosidad anormal del húmero.

HISTORIA NATURAL. En los individuos afectados de una familia se ha observado paramiotonía asociada, aunque permanece por determinar si este es un hallazgo frecuente. Por otra parte, los únicos

problemas son los acortamientos moderados de la estatura y la limitación de la movilidad articular en la muñeca, el codo, o en ambos.

ETIOLOGÍA. Autosómico dominante, con un exceso de mujeres afectadas en los casos comunicados. Son responsables las mutaciones y las deleciones principalmente del gen SHOX (*short stature homeobox containing*) (portador del homeobox estatura corta), localizado en el Xp22.3 en la región pseudoautosómica de los cromosomas X e Y. Los genes dentro de esta región escapan a la inactivación del X y son, por lo tanto, normalmente expresados en ambos cromosomas sexuales en varones y mujeres.

Bibliografía

- Leri A, Weill J: Une affection congénitale et symétrique du développement osseux: La dyschondrosteose. Bull Mem Soc Med Hop (Paris) 45:1491, 1929.
- Langer LO: Dyschondrosteosis, a hereditary bone dysplasia with characteristic roentgenographic features. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 45:178, 1965.
- Herdman RC, Langer LO, Good RA: Dyschondrosteosis. The most common cause of Madelung's deformity. J Pediatr 68:432, 1966.
- Felman AH, Kirkpatrick JA: Dyschondrosteose. Am J Dis Child 120:329, 1970.
- Beals RK: Dyschondrosteosis and Madelung's deformity: Report of three kindreds and review of the literature. Clin Orthop 116:24, 1976.
- Belin V et al: SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). Nat Genet 19:67, 1998.
- Shears DJ et al: Mutations and deletions of the pseudoautosomal gene SHOX causes Leri-Weill dyschondrosteosis. Nat Genet 19:70, 1998.
- Ross JL et al: Phenotypes associated with SHOX deficiency. J Clin Endocrinol Metab 86:5674, 2001.



A



B



C

FIGURA 1. Discondrosteosis de Leri-Weill. A-C, Mujer de 20 años de edad. Obsérvense los antebrazos cortos con inclinación del radio y la hipoplasia del cúbito dorsalmente luxado.

DISPLASIA MESOMÉLICA DE LANGER (SÍNDROME DE DISCONDROSTEOSIS DE LERI-WEILL HOMOCIGÓTICO)

Enanismo mesomélico, peroné rudimentario, micrognatia

Langer describió este trastorno como una entidad propia en 1967, citando numerosos casos de la literatura anterior. El caso original fue presentado por Brailsford. Espiritu et al fueron los que sugirieron inicialmente que la displasia mesomélica de Langer representa la forma homocigótica de la discondrosteosis de Leri-Weill.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura baja desproporcionada con disminución de la distancia entre los brazos y aumento de la relación entre el segmento superior/inferior.

Facies. Arco palatino alto, hipoplasia mandibular.

Extremidades. Acortamiento, especialmente de los antebrazos y de las extremidades inferiores (mesomelia); el peroné es rudimentario, la tibia está acortada con hipoplasia proximal, el cúbito está reducido distalmente, y el radio está inclinado y acortado dorsolateralmente; el ángulo en extensión está aumentado; deformidad de Madelung en adultos.

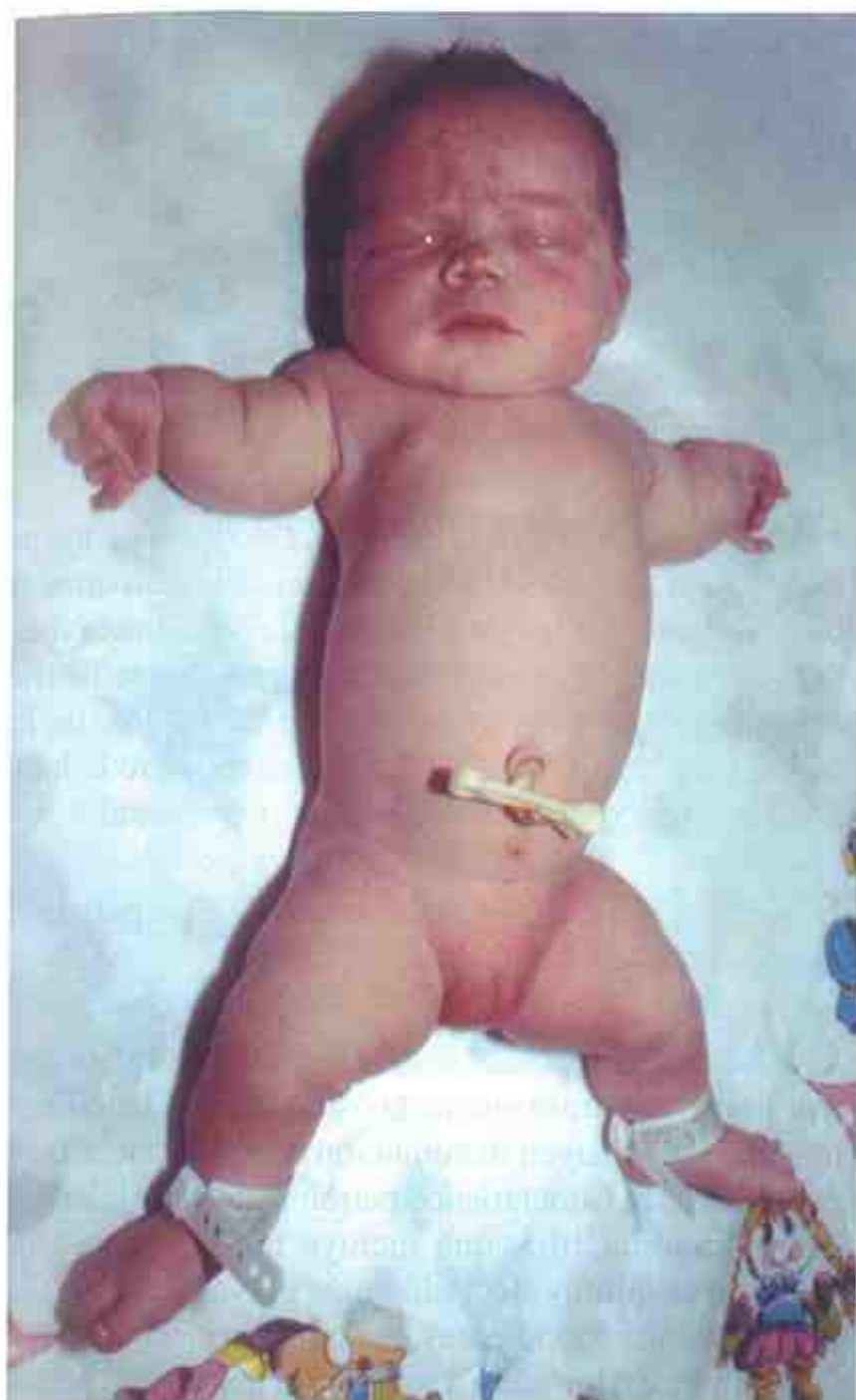
HISTORIA NATURAL. La inteligencia normal, con una función sorprendentemente buena, es la norma. Un individuo homocigoto para una delección completa del gen SHOX presentó alteraciones adicionales, como retraso mental. Se ha sugerido que los de-

fectos asociados podrían atribuirse a la delección concomitante de uno o varios genes adyacentes.

ETIOLOGÍA. Este trastorno es el estado homocigoto del gen autosómico dominante de la discondrosteosis de Leri-Weill (LWD). La discondrosteosis de Leri-Weill está causada por las mutaciones y deleciones del gen SHOX (que contiene el homeobox de la estatura corta). Mientras la discondrosteosis de Leri-Weill es el resultado del SHOX haploinsuficiente, los individuos con displasia mesomélica de Langer tienen una pérdida de función SHOX completa o casi completa. Aunque las deleciones del SHOX heterocigóticas son la causa más frecuente de discondrosteosis de Leri-Weill, la inmensa mayoría de los individuos con displasia mesomélica de Langer son homocigotas para las mutaciones SHOX.

Bibliografía

- Brailsford JF: Dystrophies of the skeleton. Br J Radiol 8:533, 1935.
- Blockey NJ, Lawrie JH: An unusual symmetrical distal limb deformity in siblings. J Bone Joint Surg [Br] 45:745, 1963.
- Langer LO: Mesomelic dwarfism of the hypoplastic ulna, fibula, mandible type. Radiology 89:654, 1967.
- Espiritu C, Chen H, Woolley PV Jr: Probable homozygosity for the dyschondrosteosis genes. Am J Dis Child 129:375, 1975.
- Kunze J, Klemm T: Mesomelic dysplasia, type Langer—a homozygous state for dyschondrosteosis. Eur J Pediatr 134:269, 1980.
- Shears DJ et al: Pseudodominant inheritance of Langer mesomelic dysplasia caused by a SHOX homeobox missense mutation. Am J Med Genet 110:153, 2002.
- Zinn AR et al: Complete SHOX deficiency causes Langer mesomelic dysplasia. Am J Med Genet 110:158, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Displasia mesomélica de Langer. **A-D**, Recién nacido con acortamiento inusual de la estatura, con pequeñez desproporcionada de los antebrazos y las extremidades inferiores, especialmente de la tibia y peroné. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

ACRODISOSTOSIS

Manos cortas con disostosis periférica, nariz pequeña, deficiencia mental

Maroteaux y Malamut describieron por primera vez este trastorno en tres pacientes, en 1968, y actualmente hay alrededor de 50 casos publicados.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Inicio prenatal de deficiencia del crecimiento de leve a moderada, estatura baja (55%).

Funcionalidad. Deficiencia mental en el 77% de los casos, media de CI de 61, con un rango que oscila entre 24 y 85; defecto de audición (67%).

Craneofaciales. Braquicefalia, puente nasal bajo, nariz ancha, pequeña y respingona (97%), tendencia a mantener la boca abierta, maxilar hipoplásico (100%) con prognatismo, aumento del ángulo mandibular (68%).

Extremidades. Acortamiento, especialmente distal, con deformidad progresiva del húmero distal, radio y cúbito, y epífisis de forma cónica que se fusionan prematuramente en las manos y en los pies; las manos tienen una apariencia corta y ancha, con arrugamiento de la piel dorsal; dedo gordo del pie largo.

Otras. Defectos vertebrales, que incluyen pérdida del ensanchamiento caudal normal de la distancia interpedicular lumbar (75%), vértebras pequeñas que pueden romperse, estenosis del canal espinal y escoliosis; edad ósea avanzada; punteado epifisario observado en el período neonatal con afectación principalmente de los cuerpos vertebrales lumbosacros y cervicales, de los huesos carpianos y tarsianos, de los húmeros proximales, de las falanges terminales, de las rodillas y de las caderas; el punteado regresa a los 4 meses y casi siempre desaparece a los 8 meses de vida.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hidrocéfalo, pliegues epicánticos (39%), hipertelorismo (35%), atrofia óptica, pérdida de audición, punta nasal deprimida, maloclusión dental, retraso en la erupción de los dientes (23%), hipodoncia (3%), hiperostosis de la calvaria, nevus pigmentados, hipoplasia genital (29%), criptorquidia (29%), menstruación irregular (18%), hi-

pogonadismo, cabezas radiales luxadas, anomalías renales (3%), hipotiroidismo.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los pacientes con este trastorno se encuentran relativamente bien, excepto por los problemas de la deficiencia mental y las molestias artríticas. Puede producirse restricción progresiva del movimiento de las manos, de los codos y de la columna. A menudo, se requiere la laminectomía descompresiva de la estenosis espinal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante.

COMENTARIO. Los hallazgos radiográficos que distinguen este trastorno de la osteodistrofia hereditaria de Albright incluyen disminución de la distancia interpedicular y un característico patrón metacarpofalángico de la braquidactilia, que incluye metacarpianos del segundo al quinto afectados más gravemente que las falanges correspondientes, así como conservación de los pulgares y los dedos gordos de los pies. Además, ningún paciente con acrodisostosis ha tenido una mutación en el gen que codifica la subunidad α de la proteína G_s de unión a la membrana (GNAS1), que es responsable de la osteodistrofia hereditaria de Albright.

Bibliografía

- Maroteaux P, Malamut GL: L'acrodisostose. Presse Med 76:2189, 1968.
- Robinow M et al: Acrodysostosis: A syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, and mental retardation. Am J Dis Child 121:195, 1971.
- Butler MG et al: Acrodysostosis: Report of a 13 year old boy with review of literature and metacarpophalangeal pattern profile analysis. Am J Med Genet 30:971, 1988.
- Viljoen D, Beighton P: Epiphyseal stippling in acrodysostosis. Am J Med Genet 38:43, 1991.
- Davies SJ, Hughes HE: Familial acrodysostosis: Can it be distinguished from Albright's hereditary osteodystrophy? Clin Dysmorphol 1:207, 1992.
- Steiner RD, Pagon RA: Autosomal dominant transmission of acrodysostosis. Clin Dysmorphol 1:201, 1992.
- Graham JM et al: Radiographic findings and Gs-alpha bioactivity studies and mutation screening in acrodysostosis indicate a different etiology from pseudohypoparathyroidism. Pediatr Radiol 31:2, 2001.



FIGURA 1. Acrodisostosis. Niña de 5 años de edad. Obsérvese el puente nasal bajo, los pliegues epicánticos, la mandíbula prominente, los dedos de las manos cortos y anchos con piel arrugada, y los metacarpianos y las falanges anchos y cortos con epífisis cónicas.

OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT

(SEUDOHIPOPARATIROIDISMO, SEUDOSEUDOHIPOPARATIROIDISMO)

Metacarpianos cortos, cara redonda, con o sin hipocalcemia o mineralización ectópica

Albright describió esta condición en 1942, y se refirió a ella como pseudohipoparatiroidismo (PHP) por la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia que no respondían a la paratohormona. Se han descrito dos variantes: PHP tipo Ia (PHP-Ia) y el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP). Los individuos con PHP-Ia tienen hallazgos de la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO) y se presentan con hipocalcemia e hiperfosfatemia, a pesar de tener unos niveles séricos elevados de hormona paratiroidea. También se observa resistencia a la hormona estimulante del tiroides y a las gonadotropinas, así como a la hormona estimulante de la liberación de la hormona de crecimiento y calcitonina. Los individuos con PPHP tienen los hallazgos característicos de la osteodistrofia hereditaria de Albright, pero no muestran evidencia de resistencia a la hormona paratiroidea ni a cualquier otra hormona. Ambas variantes son el resultado de un descenso en la actividad de la subunidad α de la proteína reguladora trimérica G_s , cuya función es acoplarse con los receptores de membrana para la adenilciclase, una acción que estimula el monofosfato de adenosina cíclica.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Estatura pequeña; talla final entre 137 y 152 cm, aunque ocasionalmente puede ser normal; obesidad moderada; braza disminuida para la talla.

Funcionalidad. Deficiencia mental, CI de 20 a 99, CI medio de, aproximadamente, 60, aunque ocasionalmente puede ser normal.

Cara y cuello. Puente nasal bajo, redondeado; cuello corto; cataratas.

Dentición. Retraso de la erupción dental, aplasia o hipoplasia del esmalte.

Extremidades. Metacarpianos y metatarsianos cortos, especialmente el cuarto y el quinto; acortamiento de la falange distal del dedo pulgar; epífisis de forma cónica; osteoporosis.

Calcificación extraósea. Áreas de mineralización en los tejidos subcutáneos, ganglios basales.

Calcio y fósforo. Hipocalcemia e hiperfosfatemia variables.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipotiroidismo, hipogonadismo con o sin disgenesia gonadal, opacidades lenticulares periféricas, nistagmo, tamaño desigual de las pupilas, desaparición de los márgenes del disco, tortuosidad de los vasos, diplopía, microftalmía, atrofia óptica, degeneración macular, hipertelorismo, calvaria gruesa, cúbito corto, falanges cortas, genu valgo, displasia fibrosa, exostosis, osteítis quística fibrosa, displasia epifisaria, edad ósea avanzada, alteraciones claviculares, alteraciones vertebrales cervicales con compresión asociada de la médula espinal, osteocondroma, disfunción pancreática.

HISTORIA NATURAL. Los huesos metacarpianos o falángicos acortados representan la fusión epifisaria precoz, que puede no ser evidente hasta tener varios años de edad. La hipocalcemia, cuando está presente, habitualmente comienza a ser evidente en la infancia, siendo las convulsiones el síntoma de presentación más frecuente. La hipocalcemia puede llegar a ser manifiesta durante los períodos de aumento de utilización del calcio, tales como la adolescencia o el embarazo. Es frecuente la disfunción reproductiva y representa, con mayor probabilidad, una resistencia parcial a las gonadotropinas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. La observación de más de un niño afectado nacido de padres no afectados es un indicación de mosaicismo de la línea germinal. Una variedad de mutaciones diferentes en el gen que codifica la subunidad α de la proteína de unión a la membrana G_s (GNAS1), que estimula la actividad de la adenilciclase, es responsable de ambas variantes, el PHP-Ia y el PPHP. El gen se localiza en el cromosoma 20q13.11. El PHP-Ia y el PPHP se han documentado en la misma familia y son dependientes de los padres de origen. La herencia de los genes alterados desde un padre afectado bien por PHP-Ia o por PPHP conduce a PPHP, mientras la herencia de la misma mutación procedente de la madre con cualquier variante conduce a PHP-Ia.

Bibliografía

- Albright F et al: Pseudohypoparathyroidism—an example of “Seabright-bantam syndrome”: Report of three cases. *Endocrinology* 30:922, 1942.
- Christiaen L et al: Le pseudohypoparathyroidisme chronique: A propos de trois cas familiaux. *Acta Paediatr Belg* 21:5, 1967.
- Spranger JW: Skeletal dysplasia and the eye: Albright's hereditary osteodystrophy. *Birth Defects* 5:122, 1969.
- Poznanski AK, Werder EA, Giedion A: The patterning of shortening of the bones of the hand in PHP and PPHP. *Pediatr Radiol* 123:707, 1977.
- Fitch N: Albright's hereditary osteodystrophy: A review. *Am J Med Genet* 11:11, 1982.
- Levine MA et al: Genetic deficiency of the α subunit of the guanine nucleotide-binding protein G_s as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:615, 1988.
- Patten JL et al: Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N Engl J Med* 322:1412, 1990.
- Gejman PV et al: Genetic mapping of the G_s - α subunit gene (GNAS1) to the distal long arm of chromosome 20 using a polymorphism detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics* 9:782, 1991.
- Wilson LC, Trembath RC: Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet* 31:779, 1994.
- Levine MA: Clinical spectrum and pathogenesis of pseudohypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 1:265, 2000.
- Ahrens W et al: Analysis of the GNAS1 gene in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4630, 2001.
- Bastepe M, Juppner H: Editorial: Pseudohypoparathyroidism and mechanisms of resistance toward multiple hormones: Molecular evidence to clinical presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4055, 2003.

**A****B**

FIGURA 1. Osteodistrofia hereditaria de Albright.
A y B, Niña con retraso mental moderado, que muestra cara redonda e indicios de huesos metacarpianos cuarto y quinto cortos en la mano cerrada.

N Trastornos por depósito

SÍNDROME DE GANGLIOSIDOSIS GENERALIZADA, TIPO 1 (TIPO INFANTIL GRAVE)

(SÍNDROME SEUDO-HURLER DE CAFFEY, LIPIDOSIS NEUROVISCERAL FAMILIAR)

Cara tosca, limitación articular, cifosis en la primera infancia

En 1951, Caffey describió dos neonatos que tenían muchos de los hallazgos del síndrome de Hurler, aunque con un inicio prenatal. Landing et al comunicaron estudios patológicos en casos similares, que mostraban histiocitos espumosos en el hígado y en el bazo, neuronas hinchadas, y vacuolas en el epitelio glomerular. Ellos interpretaron el material acumulado como un glicolípido y se estableció el nombre de *lipidosis neurovisceral familiar*, el cual se cambió a *gangliosidosis generalizada* por Okada y O'Brien a partir del hallazgo de concentraciones elevadas del gangliósido GM₁ en el hígado, en el bazo y en el tejido cerebral de un paciente. Se ha demostrado que el defecto molecular es un déficit de β -galactosidasa gangliósido GM₁.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia, con relativamente bajo peso al nacer y acusado déficit de crecimiento posnatal.

Funcionalidad. Defecto precoz grave en el desarrollo funcional, con hipotonía, mala coordinación y, más adelante, espasticidad.

Orofaciales. Cara gruesa con puente nasal bajo, nariz ancha, alas nasales ensanchadas, frente prominente, filtro largo, crestas alveolares hipertrofiadas con mandíbula prominente y ligera macroglosia, hirsutismo.

Ojos. Mancha macular de color rojo cereza en, aproximadamente, la mitad de los pacientes.

Óseas. Limitación articular moderada con muñecas engrosadas, contracturas de los codos y rodillas, y desarrollo de mano en garra; las radiografías iniciales muestran huesos largos pobremente mineralizados, groseramente trabeculados con engrosamiento del tallo central medular y una «capa» subperióstica de formación de nuevo hueso,

especialmente evidente en el húmero; habitualmente se observan algunas metáfisis en forma de copa e irregularidades epifisarias; con el tiempo, los huesos aparecen más como los observados en el síndrome de Hurler, al presentar cifosis con acunamiento anterior de las vértebras; las costillas son gruesas, las extremidades pueden estar arqueadas, y pueden observarse pies torcidos; manos anchas y cortas; cifoescoliosis.

Vísceras. Hepatoesplenomegalia variable con algunos histiocitos espumosos, vacuolización en las células epiteliales glomerulares que contienen lisosomas hinchados.

Leucocitos. Vacuolización dentro del citoplasma de los leucocitos y de las células espumosas en la médula ósea.

Excreción urinaria. Los mucopolisacáridos ocasionalmente pueden estar aumentados con la excreción de materiales como el sulfato de keratán.

Otras. Edema facial y periférico en la primera infancia; hernia inguinal; angioqueratoma corporal difuso (telangiectasias o crecimientos verrugosos, en grupos, junto con engrosamiento de la epidermis); melanocitosis dérmica.

HISTORIA NATURAL. Retraso grave del desarrollo con hipotonía, problemas de alimentación con fallo de crecimiento, e infecciones frecuentes que habitualmente llevan a la muerte durante la primera infancia. El deterioro de la función cerebral es rápido si el paciente sobrevive al primer año, lo que conduce a un estado descerebrado con convulsiones y muerte antes de los 2 años de edad. La media de edad de supervivencia para 17 pacientes fue de 13,5 meses, con un rango que va de 3,5 a 25 meses. Ninguna forma de terapia (aparte de la alimentación mediante sonda para soporte vital y el manejo de las infecciones) ha sido efectiva.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. El gen de la β -galactosidasa se ha asignado al cromosoma 3p21.33. Okada y O'Brien detectaron un déficit (una veinteava parte de lo normal) de la enzima lisosomal β -galactosidasa en el hígado de estos pacientes. El presumible desarrollo patológico de esta enfermedad es como sigue: 1) incapacidad de eliminación de la galactosa terminal del gangliósido y el mucopolisacárido; 2) acumulación de estos productos dentro de los lisosomas, donde son normalmente degradados, y 3) enfermedad por depósito.

El diagnóstico se confirma mediante el análisis de β -galactosidasa en los leucocitos periféricos o en los fibroblastos cutáneos cultivados. El diagnóstico prenatal se ha establecido a partir de la apariencia de las células del líquido amniótico cultivado.

COMENTARIO. En pacientes con gangliosidosis GM₁, y síndrome de Morquio, tipo B, hay un déficit

de β -galactosidasa. Diferentes mutaciones en el gen β -GAL determinan ambos trastornos.

Bibliografía

- Caffey J: Gargoylism (Hunter-Hurler disease, dysostosis multiplex, lipochondrodystrophy): Prenatal and neonatal bone lesions and their early postnatal evolution. *Bull Hosp Joint Dis* 12:38, 1951.
- Landing BH et al: Familial neurovisceral lipidosis: An analysis of eight cases of a syndrome previously reported as «Hurler-variant», «Pseudo-Hurler disease», and «Tay-Sachs disease with visceral involvement». *Am J Dis Child* 108:503, 1964.
- Okada S, O'Brien JS: Generalized gangliosidosis: Beta-galactosidase deficiency. *Science* 160:1002, 1968.
- Kaback MM et al: Gangliosidosis type I: In-utero detection and fetal manifestations. *J Pediatr* 82:1037, 1973.
- Takano T, Yamanouchi Y: Assignment of human β -galactosidase-A gene to 3p21.33 by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet* 92:403, 1993.
- Hanson M et al: Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease: Clinical features and hypothesis regarding pathogenesis. *Arch Dermatol* 139:916, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de gangliosidosis generalizada, tipo I. A y B, Bebé de 4 semanas de vida con cara gruesa, crestas alveolares hipertróficas y muñecas anchas. (Cortesía del Dr. Jules Leroy, Gent University Hospital, Gent, Bélgica).

SÍNDROME DE CÉLULA-I DE LEROY (MUCOLIPIDOSIS II)

Hipertrofia precoz de la cresta alveolar, limitación articular, piel tensa y gruesa en la primera infancia

Este trastorno fue reconocido por Leroy y DeMars cuando observaron inclusiones citoplasmáticas inusuales en los fibroblastos cultivados de una niña que se había considerado que tenía el síndrome de Hurler, a pesar del hecho de no tener córneas opacificadas ni exceso de ácido mucopolisacárido en la orina.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Peso al nacer de menos de 2.500 gramos, deficiencia marcada del crecimiento, con falta de crecimiento lineal después de la infancia.

Funcionalidad. Enlentecimiento del progreso desde la primera infancia, alcanzando una estabilización a los 18 meses, aproximadamente, sin aparente deterioro subsiguiente.

Craneofaciales. Frente alta, estrecha; cejas delgadas, párpados hinchados, pliegues epicánticos interiores, córneas claras o débilmente borrosas; puente nasal bajo, agujeros nasales en anteversión; filtro largo.

Boca. Hipertrofia progresiva de las crestas alveolares.

Óseas y articulares. Limitación articular moderada en flexión, especialmente de las caderas; cifosis dorsolumbar; ensanchamiento de las muñecas y de los dedos; hallazgos radiográficos en las fases más tardías similares a aquellos observados en los niños con el síndrome de Hurler; en la primera infancia, la formación de nuevo hueso perióstico, que conduce a un «atrapamiento» de los huesos tubulares largos, se observa mejor en el fémur y en el húmero.

Cutáneas. Piel gruesa, relativamente tensa durante la primera infancia, que se vuelve menos tirante a medida que aumenta la edad de los pacientes; hemangioma cavernoso.

Otras. Mínima hepatomegalia, diastasis del recto, hernia inguinal (en un caso), soplos sistólicos después de 1 año de edad, insuficiencia valvular cardíaca, miocardiopatía dilatada, colestasis neonatal, disfunción tubular proximal.

Destacable. No se observan gránulos metacromáticos en los leucocitos; mucopolisacáridos urinarios normales o levemente aumentados.

HISTORIA NATURAL. A los 18 meses de edad, la mayoría de los pacientes pueden sentarse con

ayuda, y algunos se levantan de la misma forma. Sin embargo, se produce un retraso del crecimiento y del desarrollo progresivo y grave. Los brotes recurrentes de bronquitis, neumonía y otitis media son frecuentes durante la primera infancia. La muerte, que habitualmente se produce a los 5 años de edad, a menudo se asocia con fallo cardíaco congestivo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. El diagnóstico se hace mediante la detección de un déficit de enzimas lisosomales en los leucocitos y en los fibroblastos cutáneos y un aumento de la actividad enzimática lisosomal en el plasma, en el líquido cefalorraquídeo y en la orina. Este proceso defectuoso de las enzimas lisosomales es el resultado de un defecto en fosfo-*N*-acetilglucosamina transferasa que se observa en este trastorno, así como en la polidistrofia pseudo-Hurler (mucopolipidosis III). En estos trastornos se observa un acusado incremento en la actividad de la β -hexosaminidasa, sulfatasa iduronato y arilsulfatasa A.

La enfermedad heterocigota no puede detectarse. El diagnóstico prenatal puede basarse en los hallazgos de la amniocentesis precoz y en la demostración de una actividad enzimática lisosomal elevada en el líquido amniótico libre de células, así como mediante la demostración de vacuolización en la microscopía electrónica de las células de las vellosidades coriónicas.

COMENTARIO. El trasplante de médula ósea, documentado en sólo uno de los pocos niños con enfermedad de células I, ha prevenido la enfermedad cardíaca y pulmonar progresiva y ha permitido conseguir cierto desarrollo neurológico, aunque a un índice muy inferior a lo normal, 5 años después del trasplante, en un niño de 7 años de edad.

Bibliografía

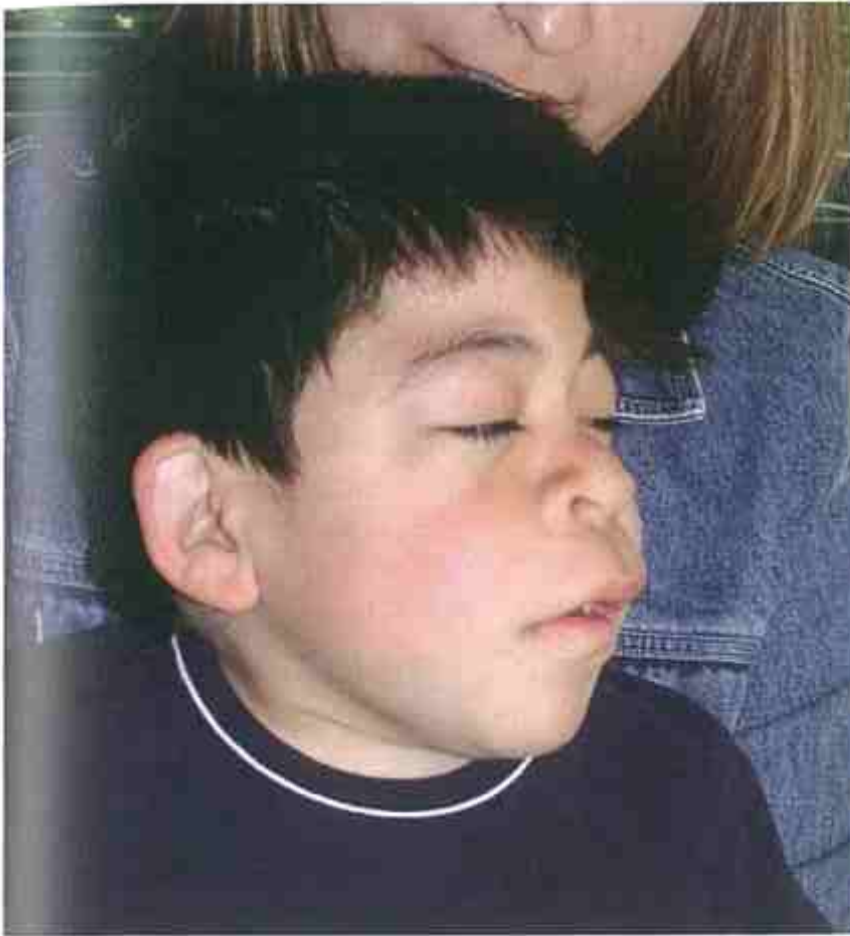
- Leroy JG, DeMars RI: Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. *Science* 157:804, 1967.
- Matalon R et al: Lipid abnormalities in a variant of the Hurler syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 59:1097, 1968.
- Leroy JG, DeMars RI, Opitz JM: "I-cell" disease. In Bergsma DS (ed): *The First Conference on the Clinical Delineation of Birth Defects, Part IV*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969.
- Leroy JG et al: I-cell disease, a clinical picture. *J Pediatr* 79:360, 1971.

Hickman S, Neufeld EF: A hypothesis for I-cell disease: Defective hydrolases that do not enter lysosomes. *Biochem Biophys Res Commun* 49:992, 1972.

Kaplan A, Achord DT, Sly WS: Phosphohexosyl components of a lysosomal enzyme are recognized by pinocytosis receptors on human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:2026, 1977.

Neufeld EF: Lysosomal storage diseases. *Ann Rev Biochem* 60:257, 1991.

Grewal S et al: Continued neurocognitive development and prevention of cardiopulmonary complications after successful BMT for I-cell disease: A long-term follow-up report. *Bone Marrow Transplant* 32:957, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de célula I de Leroy. **A-C,** Niño de 9 años de edad. Obsérvese la frente alta, estrecha, los párpados hinchados, los agujeros nasales en anteversión, el filtro largo, la hipertrofia de las crestas alveolares y las contracturas articulares. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE POLIDISTROFIA SEUDO-HURLER (MUCOLIPIDOSIS III)

Cara tosca, articulaciones rígidas a los 2-4 años, sin mucopolisacariduria

Este trastorno fue descrito por Maroteaux y Lamy en 1966. Clínicamente, el trastorno es de un grado más leve que el síndrome de Hurler y es similar al síndrome de Scheie, aunque los pacientes no tienen hepatoesplenomegalia, córneas opacificadas, ni mucopolisacariduria.

ANOMALÍAS. Inicio habitualmente observado entre los 4 y los 5 años.

Crecimiento. Índice de crecimiento disminuido en la primera infancia.

Funcionalidad. Retraso mental leve; CI de 64 a 85.

Facies. Desarrollo de una cara ligeramente tosca a los 6 años de edad.

Ojos. Opacidades corneales leves, evidentes mediante lámpara de hendidura, a los 6-8 años; retinopatía leve.

Articulaciones. Rigidez y disminución de la amplitud de movimiento, especialmente en las manos, en los codos, en los hombros y en las rodillas; mano en garra.

Óseas. Platispondilia, palas ilíacas ensanchadas, aplanamiento de las epífisis femorales, cambios en las manos.

Cardíacas. Enfermedad valvular aórtica, a menudo con regurgitación.

Otras. Hernia inguinal, acné.

HISTORIA NATURAL. La rigidez de las articulaciones habitualmente comienza a ser evidente a los 4 o 5 años de edad, y es la manifestación precoz más frecuente. La tosquedad facial leve, las opacidades corneales, la retinopatía leve, el astigmatismo y la afectación de la válvula cardíaca comienzan a ser evidentes a los 10 años. Aproximadamente, el 50% tiene dificultades de aprendizaje o retraso mental leve. La afectación de las articulaciones de la cadera pueden ser un problema muy importante. Es frecuente la variabilidad significativa en la expresión clínica. El síndrome del túnel carpiano es frecuente. Se produce el deterioro leve o moderado de la función del sistema nervioso central. Algunos pacientes alcanzan la edad adulta.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Las células plasmáticas de la médula muestran vacuolizaciones con lisosomas hinchados, aunque sin mucopolisacariduria. Las enzimas lisosómicas están elevadas en el suero y disminuidas en los fibroblastos cultivados. El trastorno se considera similar a la enfermedad de célula I, pero es de naturaleza más leve. Como en la mucopolisidosis II, hay un marcado aumento en suero de β -hexosaminidasa, sulfatasa iduronato y arilsulfatasa A, y una deficiencia de fosfo-*N*-acetilglucosaminasa transferasa. Estos dos trastornos se diferencian bien por sus cursos clínicos.

COMENTARIO. La mucopolisidosis III (ML III) es genéticamente heterogénea con tres grupos complementarios identificados: Grupo A (mucopolisidosis III clásica), grupo B (representado por un único paciente) y grupo C. Una mutación en un gen localizado en el cromosoma 16p es el responsable de la MP IIIC.

Bibliografía

- Maroteaux P, Lamy M: La pseudopolydystrophie de Hurler. Presse Med 74:2889, 1966.
- Scott CI Jr, Grossman MS: Pseudo-Hurler polydystrophy. Birth Defects 4(5):349, 1969.
- McKusick VA: Heritable Disorders of Connective Tissue, 4th ed. St. Louis: Mosby, 1972.
- Melhem R et al: Roentgen findings in mucopolisidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy). Radiology 106:153, 1973.
- Thomas GH et al: Mucopolisidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy): Multiple lysosomal enzyme abnormalities in serum and cultured fibroblast cells. Pediatr Res 7:751, 1973.
- Lang L et al: Lysosomal enzyme phosphorylation in human fibroblasts: Kinetic parameters offer a biochemical rationale for two distinct defects in the uridine diphospho-*N*-acetylglucosamine: Lysosomal enzymic precursor *N*-acetylglucosamine-1-phosphotransferase. J Clin Invest 76:2191, 1985.
- Raas-Rothchild A et al: Molecular basis of variant pseudo-Hurler polydystrophy (mucopolisidosis IIIC). J Clin Invest 105:673, 2000.
- Tylki-Szymanska A et al: Clinical variability in mucopolisidosis III (pseudo-Hurler polydystrophy). Am J Med Genet 108:214, 2002.

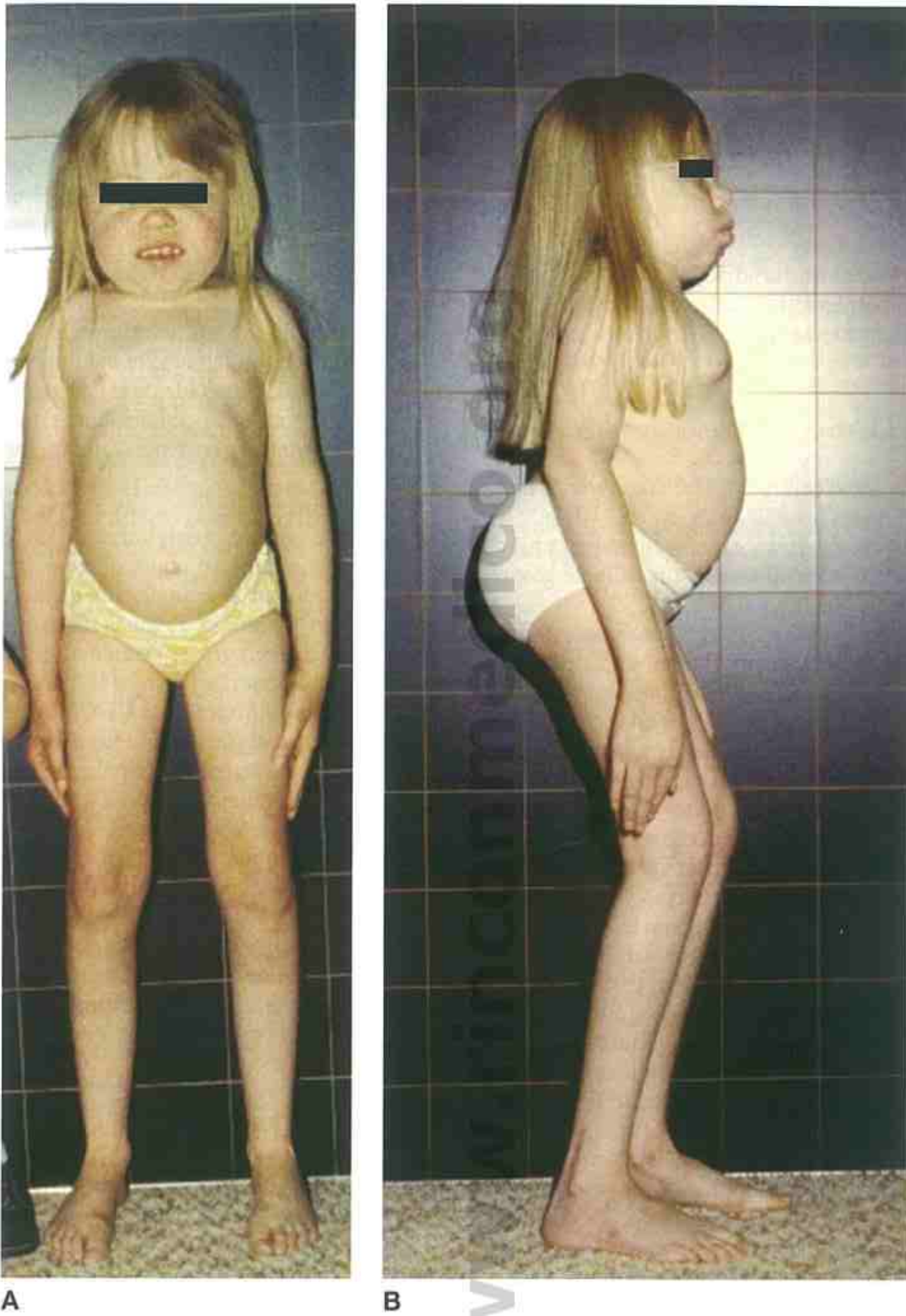


FIGURA 1. Síndrome de polidistrofia pseudo-Hurler. **A y B,** Niña adolescente precoz que muestra tosquedad facial, contracturas articulares y lordosis lumbar. (Cortesía del Dr. Jules Leroy, Gent University Hospital, Gent, Bélgica.)

SÍNDROME DE HURLER

(MUCOPOLISACARIDOSIS I H)

Cara tosca, articulaciones rígidas, deficiencia mental, córneas opacificadas a los 1 o 2 años

Hurler describió el trastorno de la mucopolisacaridosis I H (MPS I H) en 1919, 2 años antes de que se describiera el síndrome de Hunter.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Desaceleración del crecimiento entre 6 y 18 meses; estatura máxima de 110 cm.

Funcionalidad. Progreso excesivamente retrasado entre los 6 y los 12 meses, con fallo de progresión de los 2 a los 5 años.

Craneofaciales y oculares. Macrocefalia escafocefálica con prominencia frontal, cara tosca con labios prominentes, agujeros nasales ensanchados, puente nasal bajo, y tendencia hacia el hipertelorismo; pliegues epicánticos interiores; córneas borrosas; pigmentación retiniana.

Boca. Cresta alveolar hipertrófica y encías con dientes pequeños y malalineados, lengua grande.

Óseas y articulares. El ensanchamiento diafisario de los huesos deformados cortos y la limitación articular determinan una mano en garra y otras deformidades articulares, con más limitación de la extensión que de la flexión; ensanchamiento de la caja costal; cifosis y giba toracolumbar secundaria al acunamiento vertebral anterior; cuello corto; hipoplasia odontoidea; silla turca en forma de «J»; ensanchamiento del extremo medial de la clavícula.

Cardíacas. Soplos; el fallo cardíaco puede deberse a engrosamiento de la íntima de los vasos coronarios o de las válvulas cardíacas.

Otras. Hirsutismo, hepatoesplenomegalia, hernia inguinal, hernia umbilical, luxación de cadera, rinitis mucoide, sordera.

Excreción urinaria. Dermatan sulfato y heparán sulfato.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hidrocéfalo comunicante, presumiblemente como resultado del engrosamiento de las meninges; quiste aracnoideo; disfunción retiniana; glaucoma de ángulo abierto; miocardiopatía; hidrocele; síndrome nefrótico; síndrome del túnel carpiano; hipoplasia de los condilos mandibulares.

HISTORIA NATURAL. El crecimiento durante el primer año en realidad puede ser más rápido de lo habitual, con un deterioro subsiguiente. Los cambios sutiles en la cara, la macrocefalia, las hernias, la movilidad limitada de la cadera, la respiración ruidosa y la frecuencia de infecciones del aparato respiratorio pueden ser evidentes durante los 6 primeros meses.

La obstrucción de la vía aérea superior secundaria al engrosamiento de la epiglotis y de los tejidos amigdalares y adenoideo, así como al estrechamiento traqueal causado por la acumulación de mucopolisacáridos, puede conducir a apnea del sueño y a un compromiso aéreo grave. Debido a los problemas de la vía aérea superior, así como a la hipoplasia odontoidea con o sin subluxación de C1-C2, la anestesia conlleva un riesgo significativo. La desaceleración del desarrollo y del progreso mental es evidente durante la última mitad del primer año. La pérdida de la audición casi siempre está presente. Estos pacientes son habitualmente tranquilos, fácilmente manejables y, a menudo, encantadores. La hipertensión se produce frecuentemente y o bien está mediada centralmente o bien es secundaria a una coartación aórtica. La muerte ocurre habitualmente en la infancia y es secundaria a las complicaciones del árbol respiratorio o cardíacas; la supervivencia por encima de los 10 años de edad es inusual.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. El defecto primario es una ausencia de la hidrolasa lisosomal α -L-iduronidasa (IDUA), que es responsable de la degradación de los glicosaminoglicanos, del heparán sulfato y del dermatán sulfato. La consecuencia patológica es una acumulación de mucopolisacáridos en los tejidos parenquimatosos y mesenquimatosos, y el acúmulo de lípidos dentro de los tejidos neuronales. El gen que codifica la IDUA se localiza en el cromosoma 4p16.3. El diagnóstico se confirma por la apariencia física, la excreción de dermatán sulfato y de heparán sulfato en la orina, y la ausencia de α -L-iduronidasa en los fibroblastos cultivados. Es posible la detección heterocigota. El diagnóstico prenatal puede hacerse mediante la medida de α -L-iduronidasa en las células del líquido amniótico cultivadas.

COMENTARIO. El trasplante de médula ósea ha sido efectivo en el tratamiento de algunos pacientes seleccionados. El trasplante ha determinado la resolución de la hepatoesplenomegalia y una mejoría de la vía aérea y de la función cardíaca, aunque a menudo las alteraciones valvulares progresan. El cartílago y el hueso responden peor y la opacificación corneal no se resuelve nunca completamente. En los niños con Índice de Desarrollo Mental mayor de 70, a los que se trasplantó antes de los 24 meses, se obtuvieron resultados favorables en el comportamiento neurológico. La terapia de reemplazo enzimático, utilizando α -L-iduronidasa humana recombinante, muestra algún potencial. Sin embargo, la falta de penetración en el sistema nervioso central es un inconveniente importante para su uso en pacientes con deficiencia de α -L-iduronidasa en los que el sistema nervioso central está gravemente afectado. El uso posible podría ser mientras se espera el trasplante de médula ósea, en el período postrasplante inmediato, y en los pacientes

trasplantados de forma exitosa que tienen un donante heterocigoto o un quimerismo no favorable.

Bibliografía

- Hurler G: Ueber einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Z Kinderheilkd* 24:220, 1919.
- Leroy JG, Crocker AC: Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes: A review of 50 patients. *Am J Dis Child* 112:518, 1966.
- Matalon R, Dorfman A: Hurler's syndrome, and α -L-iduronidase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 47:959, 1972.
- Muenzer J: Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr* 33:269, 1989.
- Adachi K, Chole RA: Management of tracheal lesions in Hurler syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:1205, 1990.
- Scott HS et al: Chromosomal localization of the human α -L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet* 47:802, 1990.
- Belani KG et al: Children with mucopolysaccharidosis: Perioperative care, morbidity, mortality and new findings. *J Pediatr Surg* 28:403, 1993.
- Peters C et al: Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical siblings and HLA-haploidentical related bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 91:2601, 1998.
- Kakkis ED et al: Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 344:182, 2001.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Hurler. A y B, Niña de 4 años. (A-E, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

(Continúa)



C



D



E

FIG. 1. (Cont.) C-E, Niña de 6 años de edad. Obsérvese la cara tosca y las contracturas de las manos.

SÍNDROME DE HURLER-SCHEIE

(MUCOPOLISACARIDOSIS I H/S)

Stevenson et al describieron el trastorno mucopolisacaridosis I H/S (MPS I H/S) en 1976, y sugirieron que representaba un componente genético del síndrome de Hurler y del síndrome de Scheie. Sin embargo, el nacimiento de niños con este trastorno de padres consanguíneos indica que, como la MPS I S y la MPS I H, algunos pacientes con MPS I H/S representan una mutación diferente del gen de la α -L-iduronidasa (IDUA). El fenotipo clínico es intermedio entre la MPS I H grave y la MPS I S leve.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Deficiencia mental de leve a normal.

Crecimiento. Durante el primer año, el crecimiento puede estar acelerado; a partir de entonces, se desacelera hasta producirse una deficiencia de crecimiento; tronco corto.

Craneofaciales. Desarrollo de escafocefalia con macrocefalia, puente nasal bajo, labios prominentes, opacificación corneal, micrognatia.

Piel. Engrosada, con hirsutismo fino.

Óseas. Limitación articular moderada, cambios múltiples de disostosis de leve a moderada con ensanchamiento de los huesos, *pectus carinatum*, cifoescoliosis.

Otras. Rinorrea crónica; líquido en el oído medio; hernia inguinal con o sin hernia umbilical; hepatoesplenomegalia con o sin cambios valvulares cardíacos; sordera; quiste aracnoideo; deformidad tuberosa de la mama; estenosis traqueal.

HISTORIA NATURAL. La progresión es intermedia entre la del síndrome de Hurler y la del síndrome de Scheie. Es común el inicio de los síntomas habitualmente entre los 3 y los 8 años de edad con supervivencia hasta la década de los veinte. El inicio de la opacificación corneal, las limitaciones articulares, las alteraciones valvulares cardíacas y la altera-

ción de la audición a menudo se desarrollan precozmente y hasta la adolescencia. Es frecuente la hipertrofia tonsilar. Se produce la compresión del cordón espinal cervical. La anestesia puede asociarse con complicaciones significativas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, con exceso en la excreción urinaria de dermatán sulfato y heparán sulfato, y con deficiencia de α -L-iduronidasa (IDUA) en los fibroblastos cultivados. Las diferentes mutaciones en el gen IDUA, localizado en el cromosoma 4p16.3, conduce a la MPS I H/S, así como a la MPS I H y a la MPS I S.

COMENTARIO. La terapia de reemplazo enzimático, utilizando α -L-iduronidasa humana recombinante, tiene su mayor potencial en niños con fenotipos menos graves (esto es, síndrome de Scheie y MPS I H/S [Hurler-Scheie]). Puede esperarse la mejoría en la enfermedad ósea y articular, así como la estabilización del estado cardíaco y la reducción de la hepatoesplenomegalia.

Bibliografía

- Stevenson RE et al: The iduronidase-deficient mucopolysaccharidoses: Clinical and roentgenographic features. *Pediatrics* 57:111, 1976.
- Roubicek M et al: The clinical spectrum of α -L-iduronidase deficiency. *Am J Med Genet* 20:471, 1985.
- Schmidt H et al: Radiological findings in patients with mucopolysaccharidosis I H/S (Hurler-Scheie syndrome). *Pediatr Radiol* 17:409, 1987.
- Nicholson SC et al: Management of a difficult airway in a patient with Hurler-Scheie syndrome during cardiac surgery. *Anesth Analg* 75:830, 1992.
- Scott HS et al: Identification of mutations in the α -L-iduronidase gene (IDUA) that cause Hurler and Scheie syndromes. *Am J Hum Genet* 53:973, 1993.
- Kakkis ED et al: Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 344:182, 2001.
- Wraith JE et al: Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I: Progress and emerging difficulties. *J Inher Metab Dis* 24:245, 2001.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Hurler-Scheie. **A y B,** Chica joven que muestra cara levemente alterada y opacificación corneal. (Cortesía del Dr. Jules Leroy, Gent University Hospital, Gent, Bélgica). **C y D,** Tipo con múltiples disostosis sutiles de cambios en las manos y en la columna lumbar. (C y D, De Stevenson RE et al: Pediatrics 1976; 57: 111; con permiso.)

SÍNDROME DE HUNTER

(MUCOPOLISACARIDOSIS II)

Cara tosca, deficiencia de crecimiento, articulaciones rígidas a los 2-4 años, córneas claras

Hunter describió esta condición observada en dos hermanos, en 1917. Se han descrito un tipo leve y un tipo grave, según la edad de inicio, el grado de afectación del sistema nervioso central, y la rapidez del deterioro. Ambos tipos tienen la misma deficiencia de sulfatasa iduronato. El tipo grave se resume a continuación.

ANOMALÍAS. Inicio de los 2 a los 4 años, aproximadamente.

Crecimiento. Deficiencia, inicio entre 1 y 4 años; talla adulta de 120 a 150 cm.

Funcionalidad. Deterioro mental y neurológico, aproximadamente, de los 2 a los 5 años de edad, hasta desarrollar una deficiencia mental grave con comportamiento hiperactivo, agresivo y espasticidad.

Craneofaciales. Tosquedad de los rasgos faciales, labios prominentes, macrocefalia, macroglosia.

Articulares y óseas. Contractura parcial rígida de las articulaciones, mano en garra; ensanchamiento de los huesos.

Otras. Hepatoesplenomegalia, hipertrichosis, hernias inguinales, descargas nasales mucoides, sordera progresiva, retraso en la erupción de los dientes, quistes dentigénicos, voz ronca.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Diarrea, lesiones cutáneas nodulares sobre el área escapular y en los brazos, melanocitosis dérmica/manchas mongólicas (excesivas), cifosis, pie cavo, osteoartritis de la cabeza del fémur, pigmentación retiniana, edema crónico del disco óptico, ptosis, fallo cardíaco congestivo, oclusión coronaria, hidrocefalia, obstrucción aérea, convulsiones, vejiga neurogénica secundaria al estrechamiento del canal espinal cervical con mielopatía.

DIFERENCIAS IMPORTANTES EN CONTRASTE CON EL SÍNDROME DE HURLER. 1) Córneas claras; 2) giba menos acusada; 3) sin afectación de las mujeres, y 4) inicio más gradual de los hallazgos.

HISTORIA NATURAL. Descenso gradual en el índice de crecimiento desde los 2 hasta los 6 años. La sordera es evidente, frecuentemente, entre los 2 y

los 3 años. Las complicaciones neurológicas graves se desarrollan en los estadios más avanzados. Las complicaciones cardíacas se deben a factores valvulares, miocárdicos e isquémicos, así como a la obstrucción de la vía aérea causada por la macroglosia, una faringe deformada, un cuello grueso y corto, y una deformación gradual y colapso de la tráquea; todo ello conduce a la muerte antes de los 15 años de edad.

En el tipo leve, se mantiene la inteligencia en la edad adulta. Es normal la supervivencia hasta la década de los cincuenta o los sesenta. La pérdida de audición adulta es frecuente. El síndrome del túnel carpiano y las contracturas articulares son frecuentes. La afectación somática ocurre en pacientes con el tipo leve, aunque el índice de progresión es mucho menos rápido.

ETIOLOGÍA. El defecto primario es un déficit de sulfatasa iduronato, que se puede medir en las células blancas de sangre periférica. En orina se detecta un aumento de dermatán sulfato y de heparán sulfato. El gen del síndrome de Hunter se ha localizado en el cromosoma Xq27-q28. Se han identificado diversas mutaciones que causan la enfermedad. La amplia variabilidad de expresión, que incluye los tipos grave y leve, se debe a diferentes mutaciones en el mismo gen. Las portadoras femeninas pueden identificarse mediante la determinación de sulfatasa iduronato en los leucocitos de sangre periférica. Sin embargo, los resultados han sido ambiguos en, aproximadamente, el 15% de los portadores obligados.

COMENTARIO. De los diez pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, tres sobrevivieron más de 7 años. Se produjo una estabilización de la progresión de la enfermedad en dos de los supervivientes, mientras que el mantenimiento de un desarrollo intelectual normal ocurrió en uno.

Bibliografía

- Hunter C: A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 10:104, 1917.
- Leroy JG, Crocker AC: Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes: A review of 50 patients. *Am J Dis Child* 112:518, 1966.
- Muenzer J: Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr* 33:269, 1986.
- Upadhyaya M et al: Localization of the gene for Hunter syndrome on the long arm of X chromosome. *Hum Genet* 74:391, 1986.

- Sasaki CT: Hunter's syndrome: A study in airway obstruction. *Laryngoscope* 97:280, 1987.
- Wilson PJ: Frequent deletions at Xq28 indicate genetic heterogeneity in Hunter syndrome. *Hum Genet* 86:505, 1991.
- Froissart R et al: Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patients. *Clin Genet* 53:362, 1998.

- Vellodi A et al: Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis* 22:638, 1999.
- Ochiai T et al: Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *Br J Derm* 148:1173, 2003.



A



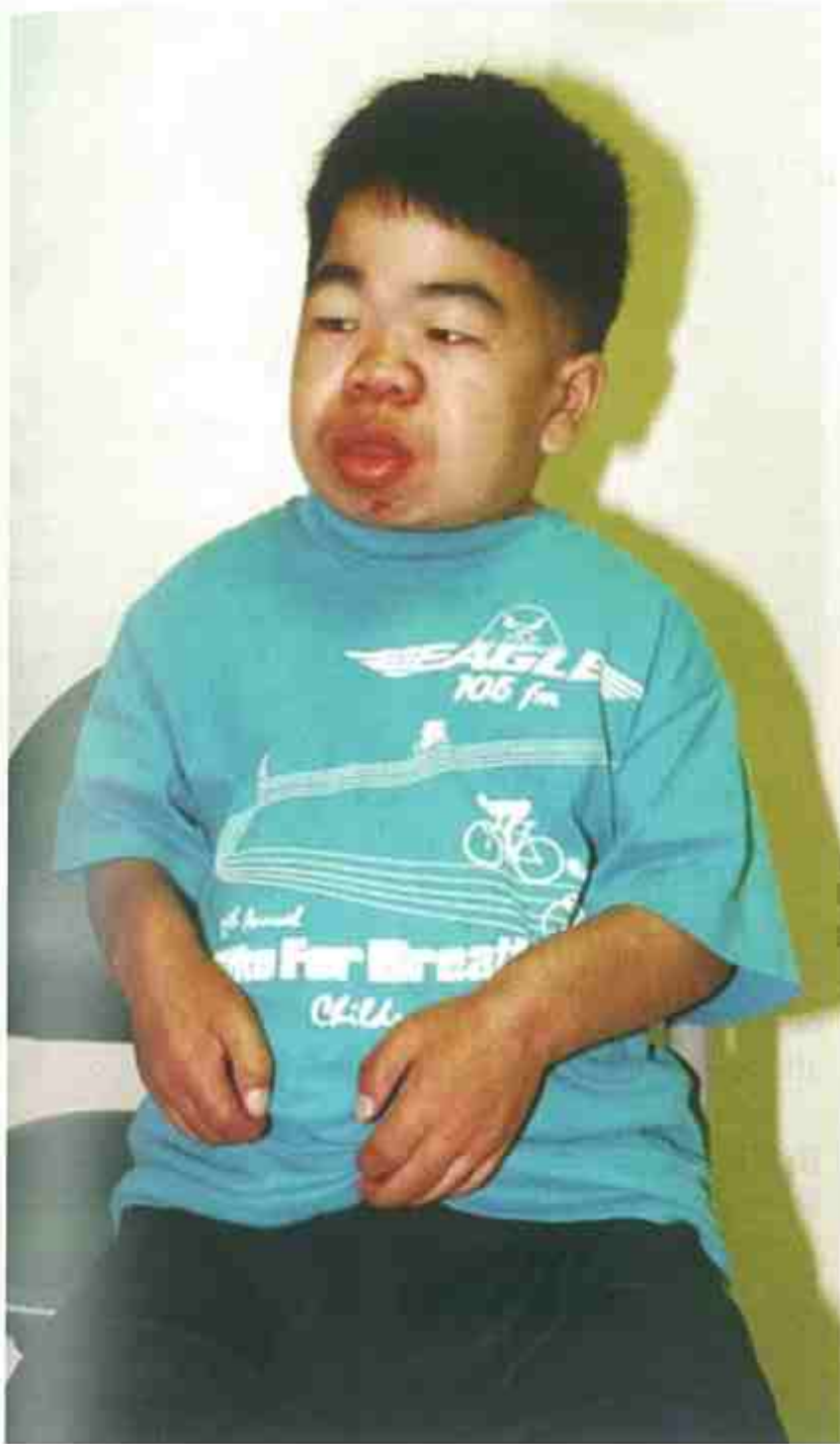
B



C

www.rinconmedico

FIGURA 1. Síndrome de Hunter. **A-C**, Tres niños con tosquedad de la cara y evidencia de contracturas articulares que, probablemente, tienen una enfermedad de tipo leve. (Cortesía del Dr. Jules Leroy, Gent University Hospital, Gent, Bélgica.)



A



FIGURA 2. A y B, Niño de 14 años de edad con enfermedad de tipo grave. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE SANFILIPPO

(MUCOPOLISACARIDOSIS III, TIPOS A, B, C Y D)

Cara ligeramente tosca, articulaciones un poco rígidas, deficiencia mental

Este trastorno clínico fue reconocido por Sanfilippo et al en 1963, y parece ser la más frecuente de la mucopolisacaridosis. La excreción urinaria excesiva de mucopolisacárido es sólo de heparán sulfato. Estos individuos habitualmente tienen las córneas claras.

ANOMALÍAS. Inicio en la primera infancia.

Crecimiento. Crecimiento de normal a acelerado entre el primer año de vida y los 3 años, seguido por un crecimiento lento.

Funcionalidad. Retraso mental lentamente progresivo entre 1,5 y 3 años, seguido por deterioro en la marcha, el lenguaje y el comportamiento; hiperactividad.

Craneofaciales. Calvaria densa, cara levemente tosca con sinofridia.

Otras. Hepatoesplenomegalia variable, obliteración de las cámaras pulpares de los dientes por dentina secundaria irregular, displasia ovoide de las vértebras, afectación cardíaca leve.

HISTORIA NATURAL. Los trastornos del sueño y las infecciones frecuentes del tracto respiratorio superior pueden ser una evidencia precoz del trastorno antes del enlentecimiento del crecimiento y del deterioro mental. Desafortunadamente, el resultado habitual es un retraso mental grave en un paciente fuerte, a menudo difícil de manejar. Los problemas serios de comportamiento han mejorado con el uso de cortocircuitos cerebroespinales. El síndrome puede ser compatible con una supervivencia larga, pero muchos pacientes mueren por neumonía entre los 10 y los 20 años de edad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Sanfilippo A es una

deficiencia de heparán *N*-sulfatasa; Sanfilippo B, una deficiencia de *N*-acetil- α -D-glucosaminidasa; Sanfilippo C, una deficiencia de acetil-CoA: α -glucosaminida-*N*-acetiltransferasa, y Sanfilippo D, una deficiencia de *N*-acetil- α -D-glucosaminida-6-sulfatasa. El exceso de heparán sulfato se excreta en la orina en los cuatro tipos, y el fenotipo clínico es idéntico en cada uno de ellos. El gen de la MPS IIIA se ha localizado en el cromosoma 17p25.3, el de la MPS IIIB en el cromosoma 17q21, y el de la MPS IIID en el cromosoma 12q14.

COMENTARIO. En un paciente con tipo IIIA, el trasplante de médula ósea no ha tenido éxito en alterar el curso de la enfermedad.

Bibliografía

- Sanfilippo SJ et al: Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). *J Pediatr* 63:837, 1963.
- Spranger J et al: Die HS-Mucopolysaccharidose von Sanfilippo (Polydystrophie Oligophrenie): Bericht über 10 Patienten. *Z Kinderheilkd* 101:71, 1967.
- Kriel RL et al: Neuroanatomical and EEG correlations in Sanfilippo syndrome, type A. *Arch Neurol* 35:838, 1978.
- Andria G et al: Sanfilippo B syndrome. *Clin Genet* 15:500, 1979.
- Nidiffer FD, Kelly TE: Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioral and motor difficulties in Sanfilippo syndrome: An epidemiology study. *J Ment Defic Res* 27:185, 1983.
- Van Schrojenstein-de Valk HMJ et al: Follow-up on seven adult patients with mild Sanfilippo B disease. *Am J Med Genet* 28:125, 1987.
- Robertson SP et al: Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioral problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). *Eur J Pediatr* 157:653, 1998.
- Sivakumur P, Wraith JE: Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: A comparison of an early treated patient with his untreated sibling. *J Inher Metab Dis* 22:849, 1999.



FIGURA 1. Síndrome de Sanfilippo. Niño de 8 años de edad cuyas capacidades han involucionado rápidamente. (Cortesía del Dr. Jules Leroy, Gent University Hospital, Gent, Bélgica.)

SÍNDROME DE MORQUIO

(MUCOPOLISACARIDOSIS IV, TIPOS A Y B)

Inicio entre el primer año de vida y los 3 años de edad, cara algo tosca, cifosis acusada y rodillas bloqueadas, córneas opacificadas

Erróneamente interpretada por Osler en 1898, esta condición fue descrita por Morquio en 1919; se reconoció como una mucopolisacaridosis en 1963. Actualmente se reconocen deficiencias de dos enzimas diferentes que conducen a una forma grave, mucopolisacaridosis IV A, y a una forma leve, mucopolisacaridosis IV B. Entre ambas formas, se ha documentado una notable heterogeneidad clínica, que probablemente se deba a diferentes mutaciones en el mismo gen.

ANOMALÍAS. Inicio entre el primer año de vida y los 3 años de edad.

Crecimiento. Limitación grave con cese hacia el final de la edad infantil, estatura adulta de 82 a 115 cm.

Craneofaciales. Tosquedad leve de los rasgos faciales, con boca ancha y nariz corta en anteversión.

Ojos. Glaucoma; opacidad corneal evidente mediante examen con lámpara de hendidura, habitualmente después de los 5 a 10 años de edad.

Óseas y articulares. Platispondilia acusada, con vértebras que cambian a forma ovoide, ovoide con proyección anterior, o a forma aplanada, con cuello y tronco corto más cifoescoliosis; hipoplasia odontoidea; ensanchamiento precoz de la caja costal que progresa a prominencia del esternón; huesos largos cortos, curvados, con tubulación irregular, metáfisis amplias, cuello femoral anormal, aplanamiento de la cabeza femoral, bloqueo de la rodilla con espolón medial de la metáfisis tibial, bases cónicas de los metacarpiños ensanchados, forma epifisaria irregular, osteoporosis; manos cortas, rechonchas; laxitud articular, más evidente en las muñecas y en las articulaciones pequeñas, y restricción articular en algunas de las articulaciones más largas, especialmente de las caderas.

Boca. Dientes ampliamente separados con esmalte delgado que tiende a volverse grisáceo.

Cardíacas. Aparición tardía de regurgitación aórtica.

Otras. Pérdida de la audición, hernia inguinal, hepatomegalia.

Excreción urinaria. Keratán sulfato.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Macrocefalia, deficiencia mental, degeneración pigmentaria de la retina en pacientes más mayores, glaucoma, hídrops fetal.

HISTORIA NATURAL. Los indicios más precozmente reconocidos de la enfermedad han sido el ensanchamiento de la caja costal inferior, el esternón prominente, las frecuentes infecciones del tracto respiratorio superior (sobre todo otitis media), hernias y deficiencia del crecimiento; todo ello comienza a ser evidente a los 18-24 meses de edad. Los defectos vertebrales graves pueden determinar compresión medular o insuficiencia respiratoria. Éstas y las complicaciones cardíacas pueden determinar la muerte antes de los 20 años de edad. En la forma más leve, la mayor supervivencia es la norma, el esmalte dental es normal, y se ha documentado la subluxación C2-C3, junto con la subluxación C1-C2. El desarrollo mental es habitualmente normal tanto en la forma grave como en la forma leve.

ETIOLOGÍA. Autosómica recesiva. En el tipo IV A el defecto básico es una deficiencia de *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, mientras que en el tipo IV B hay una deficiencia de β -galactosidasa. El gen para la *N*-acetilgalactosamina-6-sulfatasa se ha aislado y localizado en el cromosoma 16q24.3. El gen de la β -galactosidasa, cuyas diferentes mutaciones causan el síndrome de Morquio, tipo IV B, y el síndrome de gangliosidosis generalizado, tipo I, se ha localizado en el cromosoma 3p21.33. La confirmación del diagnóstico depende de la electroforesis bidimensional o de la cromatografía de capa fina de los glicosaminoglicanos urinarios aislados, ya que existen falsos negativos en las pruebas de cribado de mucopolisacáridos urinarios o en la deficiencia de enzima en los fibroblastos cutáneos cultivados o en los leucocitos. La detección heterocigota es posible. El diagnóstico prenatal se ha realizado utilizando tanto células del líquido amniótico como vellosidades coriónicas.

Bibliografía

- Osler W: Sporadic cretinism in America. Trans Congr Am Phys 4:169, 1898.
- Morquio L: Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. Arch Med Enf 32:129, 1929.
- Robins MM, Stevens HF, Linker A: Morquio's disease: An abnormality of mucopolysaccharide metabolism. J Pediatr 62:881, 1963.
- Langer LO, Carey LS: The roentgenographic features of the KS mucopolysaccharidosis of Morquio (Morquio-Brailsford's disease). Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 97:1, 1966.

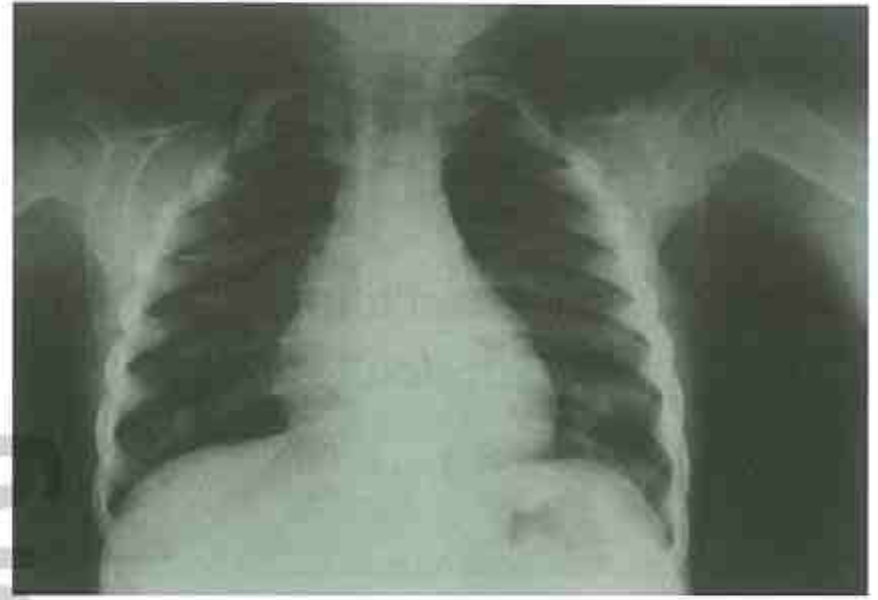
- Linker A, Evans LR, Langer LO: Morquio's disease and mucopolysaccharide excretion. *J Pediatr* 77:1039, 1970.
- Matalon R et al: Morquio's syndrome: Deficiency of a chondroitin sulfate *N*-acetylhexosamine sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun* 61:759, 1974.
- Muenzer J: Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr* 33:269, 1986.
- Applegarth DA et al: Morquio disease presenting as hydrops fetalis and enzyme analysis of chorionic villus tissue in a subsequent pregnancy. *Pediatr Pathol* 7:593, 1987.
- Morris CP et al: Morquio A syndrome: Cloning, sequence and structure of the human *N*-acetylgalactosamine 6-sulfatase (GALNS) gene. *Genomics* 22:652, 1994.



FIGURA 1. Síndrome de Morquio. **A-C**, Dos niños afectados. Obsérvense las contracciones articulares y el esternón prominente. (**A**, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego; **B** y **C**, Cortesía del Dr. Jules Leroy, Gent University Hospital, Gent, Bélgica.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-D, Radiografías del paciente de la figura 1A. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE MUCOPOLISACARIDOSIS DE MAROTEAUX-LAMY (TIPOS LEVE, MODERADO Y GRAVE)

(MUCOPOLISACARIDOSIS VI)

Cara tosca, articulaciones rígidas, córneas opacificadas en la infancia, sin deterioro mental

Maroteaux et al reconocieron este trastorno como una entidad distinta del síndrome de Hurler, en la que no se produce deterioro mental durante la primera infancia. Se han descrito tres subtipos clínicos según la edad de inicio, el índice de progresión y la extensión de la afectación de los órganos implicados. Los síntomas comienzan entre el primer año de vida y los 3 años, en el tipo grave; en la infancia tardía, en el tipo intermedio, y después de la segunda década de la vida, en el tipo leve.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia.

Craneofaciales. Cara tosca con nariz larga y labios gruesos, puente nasal bajo.

Ojos. Opacidad corneal fina, la córnea puede estar engrosada o agrandada.

Óseas y articulares. Rigidez leve de las articulaciones; metáfisis, ligeramente ensanchadas e irregulares; irregularidad epifisaria, especialmente de la epífisis femoral; displasia de cadera; aplastamiento vertebral con acunamiento anterior de T12 y L1; esternón prominente; costillas anchas; silla turca elongada; hipoplasia odontoi-dea; cifosis lumbar, genu valgo.

Otras. Hernias umbilicales e inguinales; piel gruesa y tirante; dientes pequeños, ampliamente separados, con erupción tardía; hepatoesplenomegalia; diferentes grados de sordera; gránulos citoplasmáticos en los leucocitos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental, macroglosia, macrocefalia, hidrocefalo secundario a afectación meníngea, afectación de las válvulas cardíacas, glaucoma, alteración de la audición, miopatía cervical causada por engrosamiento de la duramadre cervical.

HISTORIA NATURAL. Macrocefalia; infecciones frecuentes del tracto respiratorio superior; diarrea; hernias; la limitación del movimiento de la rodi-

lla, de la cadera y del codo pueden estar presentes en la infancia. Aquellos individuos con el tipo grave se deterioran físicamente de forma rápida y entre los 3 y los 6 años presentan deformidades importantes. La mayor supervivencia del tipo grave se sitúa en la década de los veinte. La mayoría muere por complicaciones cardiopulmonares entre la segunda y la tercera décadas de la vida. El retraso mental sólo se produce de forma infrecuente. Los datos sobre pronóstico de las formas leve y moderada son inadecuados. La anestesia y el consiguiente manejo de la vía aérea pueden suponer un riesgo significativo.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. El defecto molecular es una deficiencia de *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B). La enzima está ausente en todos los tejidos, incluyendo los fibroblastos cultivados. El gen de la *N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa se localiza en el cromosoma 5q13-q14. Hay un aumento en la excreción urinaria de mucopolisacáridos, que consiste fundamentalmente en dermatán sulfato. La detección heterocigota y el diagnóstico prenatal puede hacerse fácilmente en laboratorios especializados.

Bibliografía

- Maroteaux P et al: Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroïtine-sulfate B. *Presse Med* 71:1849, 1963.
- Maroteaux P, Lamy M: Hurler's disease, Morquio's disease, and related mucopolysaccharidoses. *J Pediatr* 67:312, 1965.
- Fallis N, Barnes FL II, di Ferrante N: A case of polydystrophic dwarfism with urinary excretion of dermatan sulfate and heparan sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 28:26, 1968.
- O'Brien JF, Cantz M, Spranger J: Maroteaux-Lamy disease, subtype A: Deficiency of an *N*-acetylglactosamine-4-sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun* 60:1170, 1974.
- Litgens T et al: Chromosomal localization of ARSB, the gene for human *N*-acetylglactosamine-4-sulfatase. *Hum Genet* 82:67, 1989.
- Tan CTT et al: Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 85:188, 1992.
- Isbrandt D et al: Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Six unique arylsulfatase B gene alleles causing variable disease phenotypes. *Am J Hum Genet* 54:454, 1994.
- Litgens T, Hopwood JJ: Mucopolysaccharidosis type VI: Structural and clinical implications of mutations in *N*-acetylglactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat* 18:282, 2001.

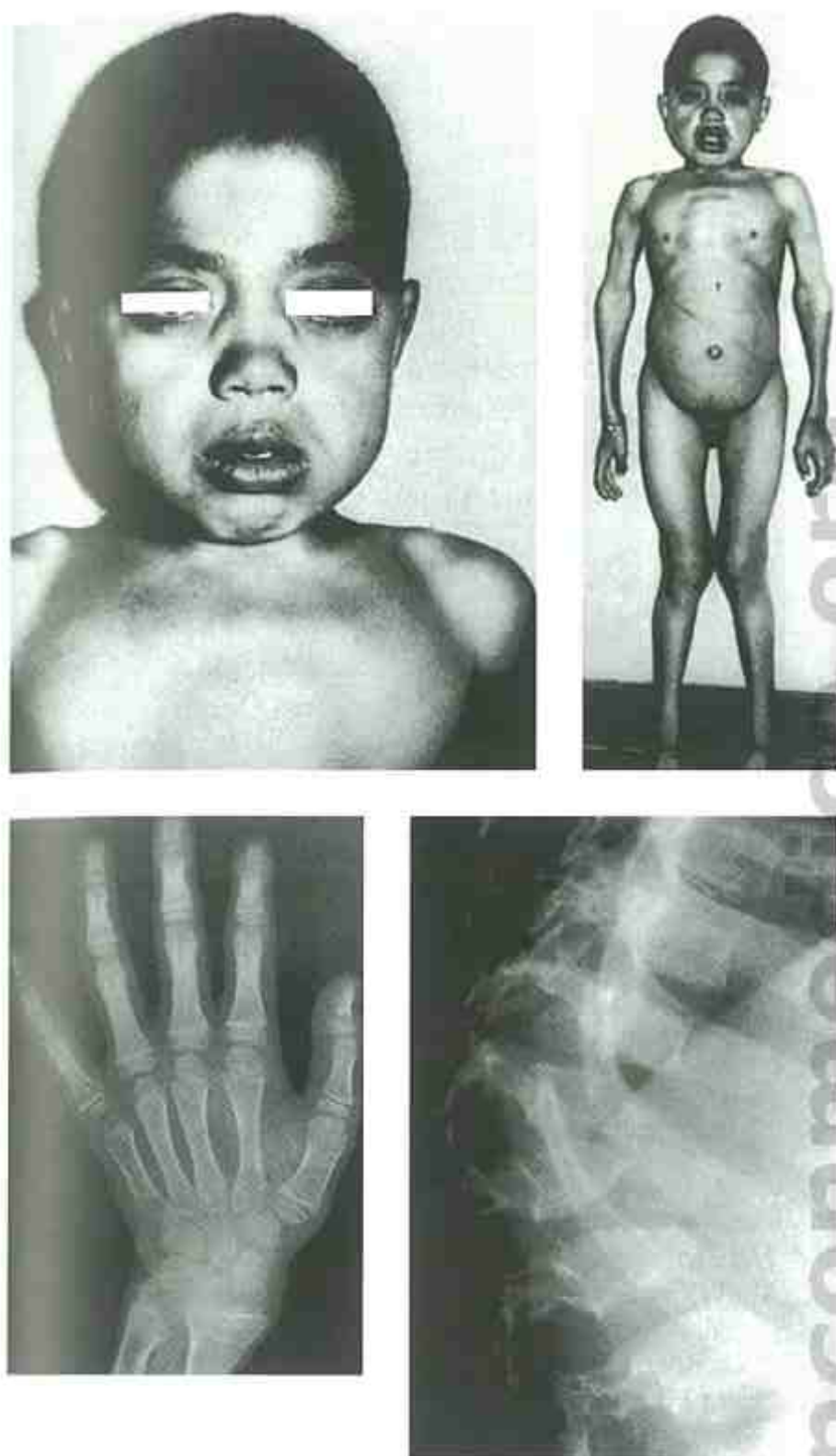


FIGURA 1. Síndrome de mucopolisacaridosis de Maroteaux-Lamy. Niño de baja estatura, con inteligencia normal. (Cortesía de P. Maroteaux, Hôpital des Enfants-Malades, París.)

MUCOPOLISACARIDOSIS VII

(SÍNDROME DE SLY, DEFICIENCIA DE β -GLUCURONIDASA)

Inicialmente descrito por Sly et al en un recién nacido con estatura corta, deformidades esqueléticas, hepatoesplenomegalia y deficiencia mental, posteriormente se han comunicado, aproximadamente, 32 casos. Se ha observado un fenotipo clínico muy variable, que va de lactantes gravemente afectados a adultos levemente afectados.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento posnatal.

Funcionalidad. Deficiencia mental moderadamente grave.

Craneofaciales. Macrocefalia, cara tosca.

Ojos. Opacificación corneal en la forma grave.

Óseas. Giba toracolumbar, metatarso en aducción, ensanchamiento de las costillas inferiores, esternón prominente, silla turca en forma de «J», displasia acetabular, escotaduras ciáticas estrechas, y porciones basales del ilion hipoplásicas, ensanchamiento de las costillas, metacarpianos proximales afilados.

Otras. Hernia inguinal, hepatoesplenomegalia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Contraturas articulares; hidrocefalia; afectación de las válvulas cardíacas; hipoplasia odontoidea; acortamiento e irregularidades anteriores de los cuerpos vertebrales, deformidades en forma de cuña de las vértebras lumbares; formación de picos anteriores e inferiores de las vértebras torácicas más inferiores y de las vértebras lumbares; displasia de cadera; hídrops fetal.

HISTORIA NATURAL. A diferencia de las otras mucopolisacaridoses conocidas, la MPS VII es algunas veces reconocible en el período neonatal, asociada con hídrops fetal y hepatoesplenomegalia. En estos niños, la muerte se produce en los primeros meses de vida. Una forma más leve, también presente

en el período de recién nacido, se asocia con retraso de desarrollo, deterioro mucho menos rápido y supervivencia hasta la adolescencia. Además, existe al menos una forma adicional de deficiencia de β -glucuronidasa que se presenta durante la segunda década de la vida y que se caracteriza por alteraciones óseas leves e inteligencia normal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. El defecto básico es una deficiencia de β -glucuronidasa, que puede observarse en fibroblastos y leucocitos. Son responsables las mutaciones en el gen de la β -glucuronidasa (GUSB), localizado en el cromosoma 7q11.21-q11.22. La existencia de múltiples formas alélicas de este trastorno probablemente explique la amplia variabilidad en el fenotipo clínico.

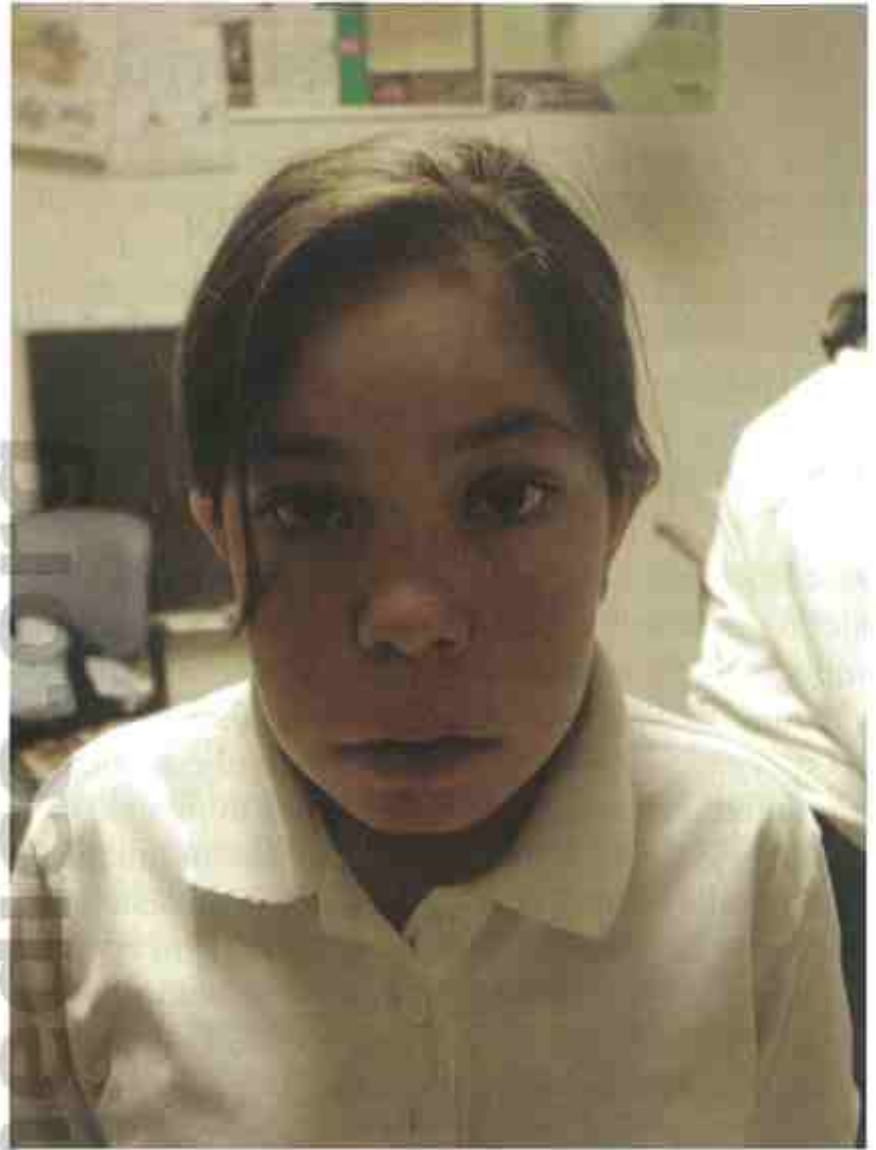
COMENTARIO. El trasplante de médula ósea en un paciente, una niña de 12 años de edad, determinó una mejoría de la función motora, un descenso de las infecciones respiratorias y del oído, pero no una mejoría en las funciones cognitivas.

Bibliografía

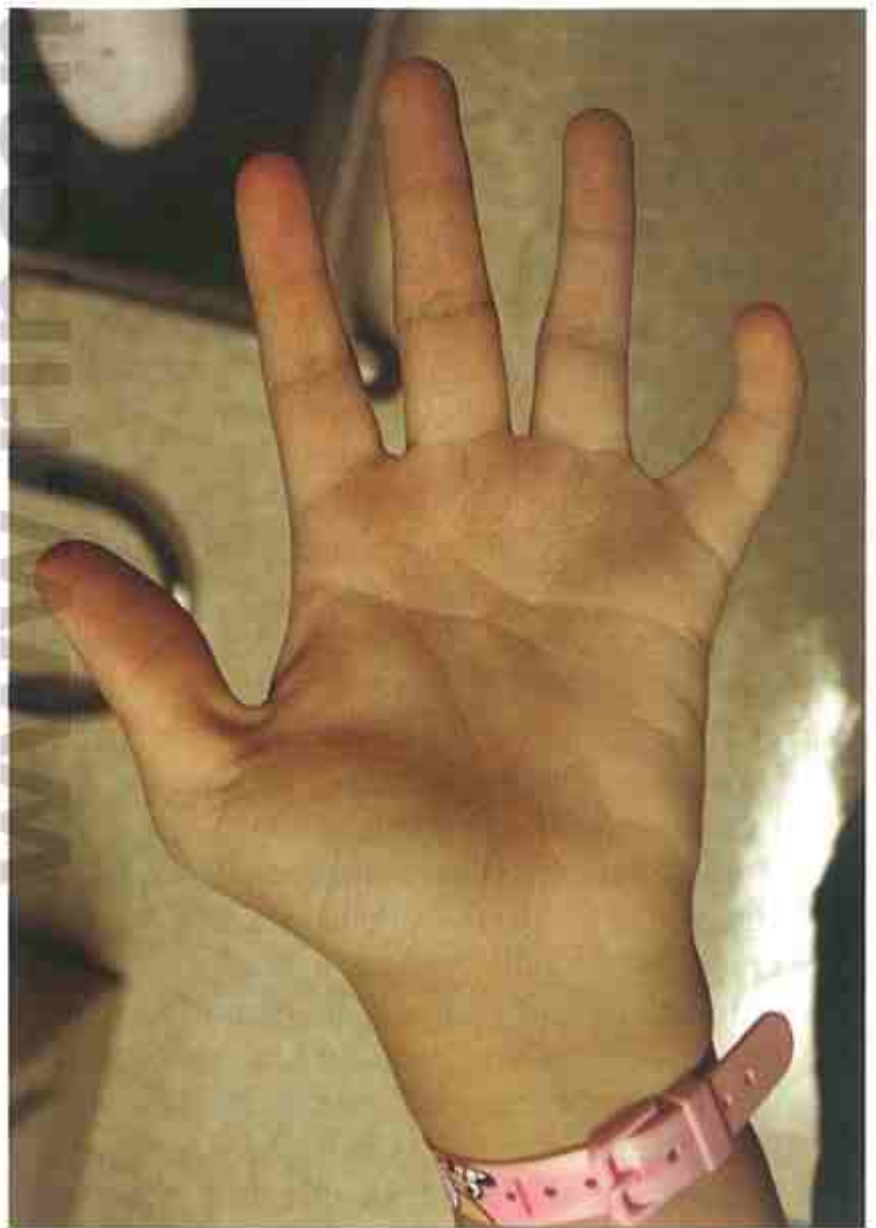
- Sly WS et al: Beta glucuronidase deficiency: Report of clinical radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr* 82:249, 1973.
- Daves BS, Degnan M: Different clinical and biochemical phenotype associated with beta glucuronidase deficiency. In Bergsma D (ed): *Skeletal Dysplasias*. New York: National Foundation March of Dimes, 1974, p 251.
- Hoyme HE et al: Presentation of mucopolysaccharidosis VII (β -glucuronidase deficiency) in infancy. *J Med Genet* 18:237, 1981.
- Wallace SP et al: Degeneration of speech, language, and hearing in a patient with mucopolysaccharidosis VII. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 19:97, 1990.
- Speleman F et al: Localization by fluorescence in situ hybridization of the human functional beta-glucuronidase gene (GUSB) to 7q11.21-q11.22 and two pseudogenes to 5p13 and 5q13. *Cytogenet Cell Genet* 72:53, 1996.
- Yamada Y et al: Treatment of MPS VII (Sly syndrome) by allogeneic BMT in a female with a homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant* 21:629, 1998.



A



B



C

FIGURA 1. Mucopolisacaridosis VII. A-C, Niña adolescente levemente afectada. Obsérvese la cara tosca y las contracturas articulares. Tiene un retraso mental de grado leve.

O Trastornos del tejido conjuntivo

SÍNDROME DE MARFAN

Aracnodactilia con hiperlaxitud, subluxación lenticular, dilatación aórtica

Descrito como dolicostenomelia en la comunicación inicial por Marfan, este trastorno ha sido estudiado ampliamente y reconocido como un trastorno del tejido conjuntivo por McKusick. El diagnóstico se basa en criterios establecidos en 1996. Para el caso índice se requieren criterios mayores en, por lo menos, dos sistemas, y afectación de un tercero. En un miembro de la familia, el diagnóstico requiere la presencia de un criterio mayor en la historia familiar y un criterio mayor en un sistema orgánico y afectación de un segundo sistema. En el caso del sistema esquelético, se requieren al menos cuatro de las ocho manifestaciones típicas para designarlo como criterio mayor. Para todos los restantes sistemas, sólo se requiere una manifestación. Las alteraciones del crecimiento no se consideran criterios de diagnóstico.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Tendencia a una estatura alta con extremidades largas y delgadas, poca grasa subcutánea, e hipotonía muscular; media de longitud en el nacimiento y talla final de 53 cm y 191 cm, respectivamente, en varones, y de 52,5 cm y 175 cm, respectivamente, en mujeres; pico de velocidad de crecimiento 2,4 años más precoz que el normal en niños y 2,7 años más precoz en niñas; media de edad de la menarquia a los 11,7 años.

Óseas. Criterios mayores: *pectus carinatum*; *pectus excavatum* que requiere cirugía; descenso de la relación entre los segmentos superiores e inferiores o índice anchura-altura mayor de 1:05; signo de la muñeca y del pulgar; escoliosis > 20 grados o espondilolistesis; extensión del codo reducida (< 170 grados); pie plano; acetábulo protrusionado (protrusión/luxación del acetábulo). Criterios menores: *pectus excavatum* de intensidad moderada; articulaciones hipermóviles; paladar alto con apiñamiento dental; cara característica que incluye dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo.

Para considerar afectado el sistema esquelético, deben estar presentes, por lo menos, dos componentes incluidos en los criterios mayores o uno incluido en los criterios mayores más dos de los incluidos en los criterios menores.

Oculares. Criterios mayores: subluxación lenticular, habitualmente hacia arriba, con defecto en el ligamento suspensorio. Criterios menores: córnea aplanada, aumento de la longitud axial del globo, iris o músculo ciliar hipoplásico que causa miosis disminuida.

Para que el sistema ocular esté afectado, deben estar presentes, por lo menos dos de los criterios menores.

Cardiovasculares. Criterios mayores: dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación aórtica, disección de la aorta ascendente. Criterios menores: prolapso de la válvula mitral, arteria pulmonar dilatada (por debajo de los 40 años de edad), anillo mitral calcificado (por debajo de los 40 años de edad), dilatación o disección de la aorta torácica descendente o aorta abdominal (por debajo de los 50 años de edad).

Para que el sistema cardiovascular esté afectado, debe estar presente un criterio mayor o sólo un criterio menor.

Pulmonares. Criterios mayores: ninguno. Criterios menores: neumotórax espontáneo, bullas apicales.

Para que el sistema pulmonar esté afectado, debe estar presente uno de los criterios menores.

Piel y tegumentos. Criterios mayores: ectasia dural lumbosacra en la imagen de la tomografía computarizada o resonancia magnética. Criterios menores: estrías no asociadas con cambios marcados de peso, hernias recurrentes o incisionales.

Para que la piel y los tegumentos estén afectados, debe estar presente uno de los criterios menores.

Historia familiar/genética. Criterios mayores: historia positiva. Criterios menores: ninguno.

Para que la historia familiar contribuya, los criterios mayores deben estar presentes.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Orejas largas, cataratas, desprendimiento de retina, glaucoma, estrabismo, errores refractivos, hernia diafragmática, hemivértebras, coloboma del iris, hendidura palatina, rotación incompleta del colon, disritmias ventriculares, cardiomiopatía, aneurismas intracraneales, apnea del sueño, alteración neuropsicológica que incluye discapacidad de aprendizaje y trastorno de déficit de atención en el 42% de 19 individuos (entre 5 a 18 años de edad), a pesar de un CI normal, esquizofrenia.

HISTORIA NATURAL. Durante la infancia y la adolescencia, debería tenerse un especial cuidado en la prevención de la escoliosis. Las complicaciones vasculares importantes pueden desarrollarse en cualquier momento desde la vida fetal hasta la edad avanzada y son la principal causa de muerte. Los cambios de la válvula mitral pueden ser el hallazgo más precoz y la regurgitación mitral puede requerir cirugía incluso antes de que la aorta esté ampliamente dilatada. Se ha documentado un índice significativamente reducido de dilatación aórtica y de sus complicaciones asociadas en los individuos afectados tratados con agentes bloqueantes β -adrenérgicos, lo que lleva a la recomendación de considerar seriamente el tratamiento con bloqueantes β -adrenérgicos en los pacientes con síndrome de Marfan tan pronto como se realice el diagnóstico. Antes de cualquier procedimiento dental debería utilizarse profilaxis antibiótica. Los niños con una raíz aórtica ligeramente dilatada probablemente no precisan una restricción explícita de la actividad, aunque debería evitarse la actividad extenuante, así como la actividad atlética competitiva. Puede producirse glaucoma secundario, especialmente cuando el cristalino se luxa dentro de la cámara anterior del ojo. El tercer trimestre del embarazo, el trabajo del parto y el parto, y el primer mes posparto representan momentos particularmente vulnerables para la disección. Para muchos pacientes tratados profilácticamente, actualmente la expectativa de vida se aproxima a la normal. La American Academy of Pediatrics ha establecido guías de control de salud para niños con síndrome de Marfan.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante, con una variabilidad suficientemente amplia en la expresión, por lo que el diagnóstico resulta difícil en casos no familiares esporádicos. Son responsables las mutaciones en el gen de la fibrilina (FBN1), localizado en el cromosoma 15q15-21.3. Fibrilina-1 es una glicoproteína que es un componente mayor de las microfibrillas extracelulares. Las microfibrillas actúan como un componente princi-

pal de las fibras elásticas, como fibras de anclaje entre la dermis y la epidermis, y en las zonas oculares. Aunque en el síndrome de Marfan se produce un defecto en el metabolismo de la fibrilina, no todos los pacientes con alteraciones en la fibrilina tienen síndrome de Marfan. Puesto que se han identificado múltiples mutaciones en el FBN1, no existen pruebas de cribado para una mutación frecuente. El análisis indirecto familiar sólo puede utilizarse en familias en las cuales hay múltiples miembros afectados, con objeto de identificar probables portadores del gen FBN1 mutado.

COMENTARIO. El síndrome de Marfan diagnosticado en los 3 primeros meses de la vida, también conocido como Marfan neonatal, es el resultado de mutaciones puntuales o de deleciones pequeñas en el tercio medio de la proteína fibrilina-1. Los defectos cardíacos importantes, que incluyen prolapso de la válvula mitral, regurgitación valvular y dilatación de la raíz aórtica, se producen en, aproximadamente, el 80% de los casos, y las contracturas congénitas están presentes en el 64% de los casos. También están presentes de forma frecuente una cara característica, dolicocefalia, paladar arqueado alto, micrognatia, articulaciones hiperextensibles, aracnodactilia, pies planos, deformidad torácica, iridodonesis, megalocórnea y luxación lenticular. El 14% de los niños afectados muere durante el primer año.

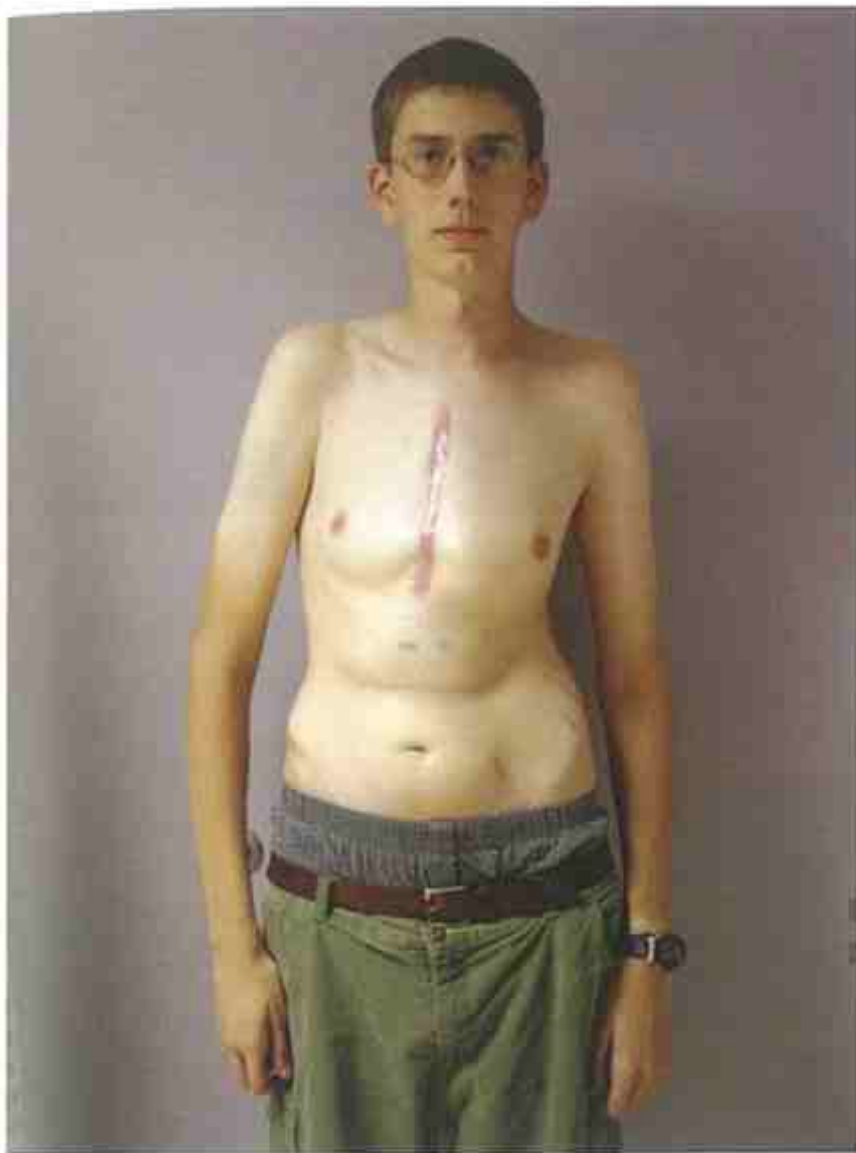
Bibliografía

- Marfan AB: Un cas de déformation congénitales des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop (Paris)* 13:220, 1896.
- Pyeritz RE, McKusick VA: The Marfan syndrome: Diagnosis and management. *N Engl J Med* 300:772, 1979.
- Hofman KJ, Bernhardt BA, Pyeritz RE: Increased incidence of neuropsychologic impairment in the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 37:4A, 1985.
- Gott VL et al: Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome: Results of composite-graft repair in 50 patients. *N Engl J Med* 314:1070, 1986.
- Morse RP et al: Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 86:888, 1990.
- Lee B et al: Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352:330, 1991.
- Kainulainen K et al: Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome. *Nat Genet* 6:64, 1994.
- American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics* 98:978, 1996.
- DePaepe A et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417, 1996.
- Pyeritz RE: The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 51:481, 2000.
- Dean JCS: Management of Marfan syndrome. *Heart* 88:97, 2002.
- Jones EG et al: Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 109:100, 2002.

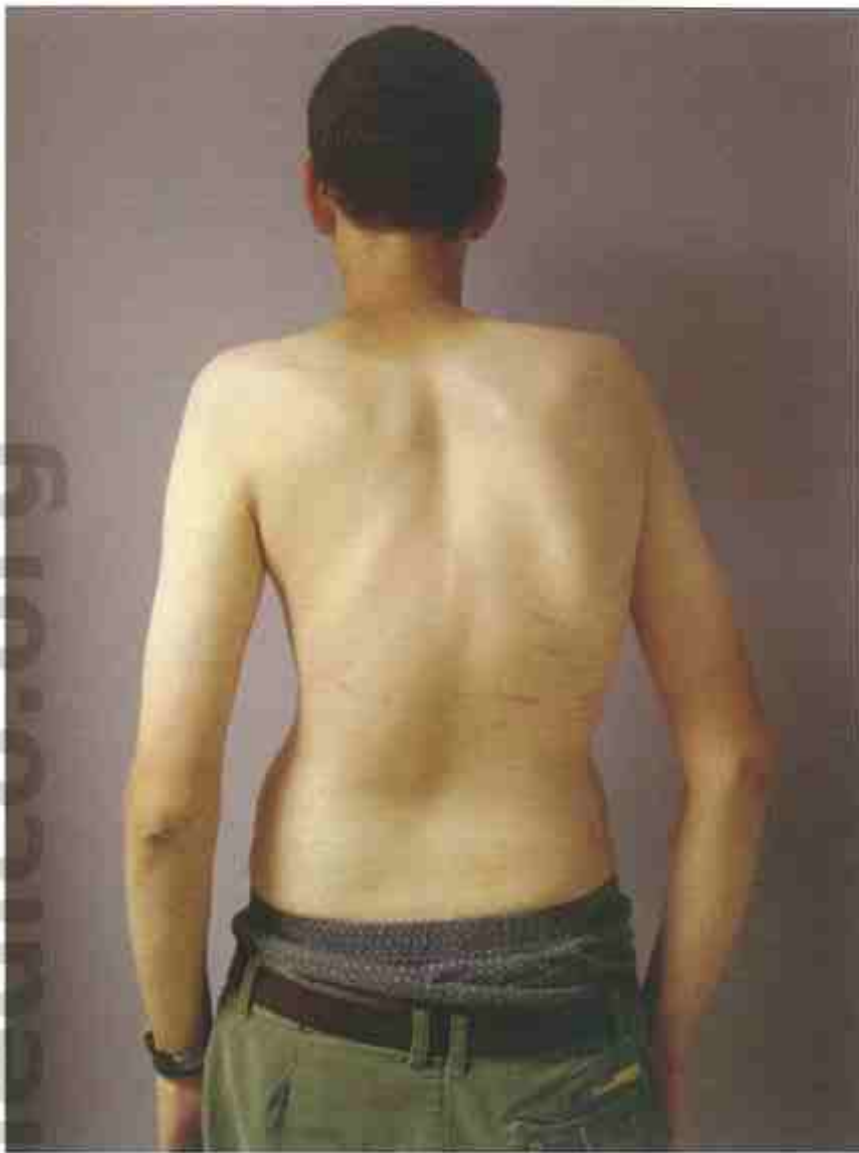


FIGURA 1. Síndrome de Marfan. **A-C**, Niños de 9 y 13 años no relacionados entre sí. Obsérvense las extremidades largas y delgadas, el *pectus excavatum*, la cara estrecha y la extensión del codo reducida.

(Continúa)



B



C

FIG. 1. (Cont.)

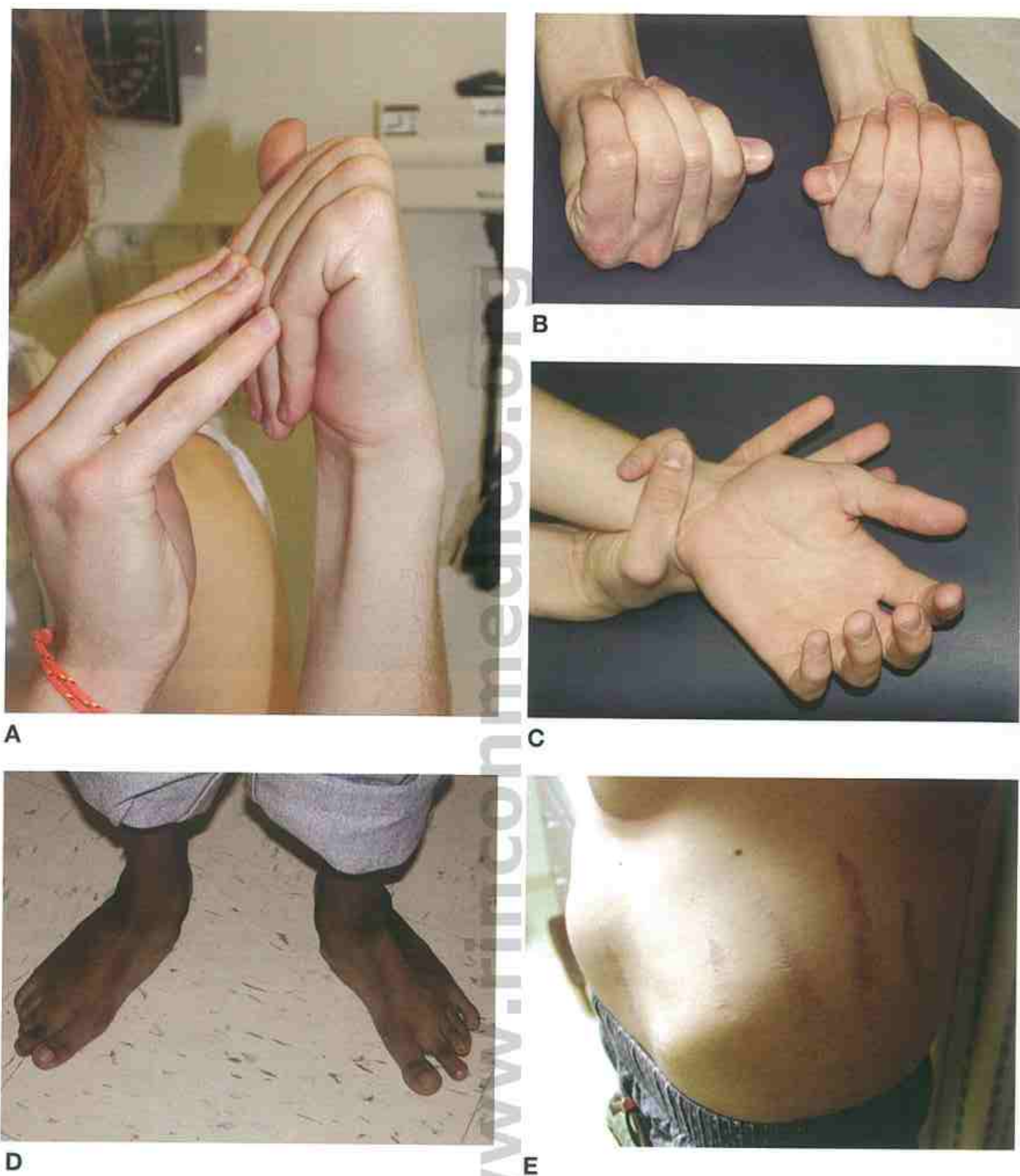


FIGURA 2. Obsérvese la laxitud articular (**A**), el signo del pulgar de Steinberg (**B**), la capacidad para juntar el pulgar y el quinto dedo alrededor de la muñeca (signo de Walker-Murdock) (**C**), los pies planos (**D**), y las estrías sobre la cadera y la espalda (**E**). (**A-D**, Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)



A



B

FIGURA 3. A y B, Niño con la forma neonatal del síndrome de Marfan. (Cortesía del Dr. Stephen Braddock, Universidad de Missouri, Columbia.)

SÍNDROME DE BEALS

(SÍNDROME DE ARACNODACTILIA CONTRACTURAL DE BEALS)

Contracturas articulares, aracnodactilia, oreja «arrugada»

Beals y Hecht describieron este síndrome en 1971. Encontraron en la literatura 11 probables descripciones de la misma entidad, incluyendo la comunicación original de Marfan.

ANOMALÍAS

Extremidades. Extremidades largas y delgadas (dolicoctenomelia) con aracnodactilia (86%); campodactilia (78%); desviación cubital de los dedos; contracturas articulares, especialmente de las rodillas (81%), los codos (86%) y las caderas (26%).

Otras anomalías óseas. Cifoescoliosis (46%), cuello relativamente corto, metatarso varo, pie torcido equinovaro leve (32%), hipoplasia de los músculos de la pantorrilla (65%).

Orejas. Apariencia «arrugada» con conchas pobremente definidas y crus prominente desde la raíz del hélix (75%).

Otras. Prolapso de la válvula mitral con regurgitación.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Micrognatia (26%); alteraciones craneales, incluyendo escafocéfalia, braquicefalia, dolicocefalia, y ensanchamiento frontal (29%); coloboma del iris; queratocono; miopía; *pectus excavatum* y *pectus carinatum*; subluxación de la rótula; defecto septal atrial; defecto septal ventricular; dilatación de la raíz aórtica; prolapso de la válvula mitral.

HISTORIA NATURAL. Existe tendencia a una mejoría gradual en las limitaciones articulares, aunque la escoliosis puede ser progresiva. Se desconoce el pronóstico a largo plazo de la dilatación de la raíz aórtica. Se recomienda la ecocardiografía para valorar el corazón y la aorta ascendente.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Se ha documentado la relación de las familias con síndrome de Beals con un locus de la fibrilina en el cromosoma 5q23-31 (FBN2). Se han demostrado mutaciones en el gen FBN2.

COMENTARIO. Se ha descrito una forma grave de este trastorno, letal en el período neonatal. Además de los hallazgos característicos del síndrome de Beals, se observan defectos cardíacos graves, como arco aórtico interrumpido, comunicación interventricular, comunicación interauricular y dilatación de la raíz aórtica, así como alteraciones gastrointestinales, como atresia duodenal y esofágica, y malrotación intestinal.

Bibliografía

- Beals RK, Hecht F: Delineation of another heritable disorder of connective tissue. *J Bone Joint Surg [Am]* 53:987, 1971.
- Hecht F, Beals RK: "New" syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics* 49:574, 1972.
- Anderson RA, Koch S, Camerini-Otero RD: Cardiovascular findings in congenital contractural arachnodactyly: Report of an affected kindred. *Am J Med Genet* 18:265, 1984.
- Ramos Arroyo MA, Weaver DD, Beals RK: Congenital contractural arachnodactyly. Report of four additional families and review of literature. *Clin Genet* 25:570, 1985.
- Lee B et al: Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352:330, 1991.
- Viljoen D: Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *J Med Genet* 31:640, 1994.
- Putnam EA et al: Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly. *Nat Genet* 11:456, 1995.
- Wang M et al: Familial occurrence of typical and severe lethal contractural arachnodactyly caused by missplicing of exon 34 of fibrillin-2. *Am J Hum Genet* 59:1027, 1996.
- Gupta PA et al: Ten novel FBN-2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: Delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype. *Hum Mutat* 19:39, 2002.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Beals. A y B, Recién nacido que muestra hélices plegadas, y aracnodactilia relativa con camptodactilia. A los 2 años de edad desarrolló una escoliosis grave.

SÍNDROME DE SHPRINTZEN-GOLDBERG

Hábito marfanoide, dolicocefalia, proptosis ocular

En 1982, Shprintzen y Goldberg describieron dos varones no relacionados entre sí con craneosinostosis y hábito marfanoide. Sugarman y Vogel comunicaron un paciente con hallazgos similares, pero sin craneosinostosis, en 1971. De los 15 pacientes que se han comunicado, el 40% presenta craneosinostosis. El artículo de Greally et al proporciona una excelente revisión.

ANOMALÍAS

Crecimiento. La longitud al nacer tiende a estar aumentada; con el aumento de edad, el peso frecuentemente baja por debajo del tercer percentil y se asocia con disminución de la grasa subcutánea.

Funcionalidad. Hipotonía, retraso del proceso de desarrollo, retraso mental.

Craneofaciales. Craneosinostosis (40%); dolicocefalia; fontanela anterior grande; frente alta prominente; proptosis ocular; estrabismo; hipertelorismo; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo; hipoplasia maxilar; cresta alveolar secundaria ancha; micrognatia; orejas de implantación baja y rotadas posteriormente.

Óseas. Aracnodactilia, camptodactilia, genu recurvatum, pectus excavatum, pectus carinatum, articulaciones hiperextensibles, contracturas articulares, metatarso en aducción, pie torcido equinovaro, escoliosis.

Radiológicas. Costillas delgadas; 13 pares de costillas; cuerpos vertebrales cuadrados, en forma de caja; arqueamiento del fémur; clavículas hipoplásicas en forma de gancho; osteopenia.

Otras. Hidrocefalia (40%), miopía, hernia umbilical, criptorquidia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Pelo fino y escaso; malformación de Chiari-I; alteración C1-C2; úvula bifida; atresia/estenosis de las coanas; pará-

lisis de las cuerdas vocales; maloclusión dental; orejas prominentes/malformadas; dilatación de la raíz aórtica; prolapso de la válvula mitral; hernia inguinal; piel hiperelástica; luxación articular; arqueamiento de las costillas, del cúbito, del radio, de la tibia o del peroné; fusión de las vértebras; hipospadias; déficit de hormona del crecimiento.

HISTORIA NATURAL. En la infancia son frecuentes las dificultades de alimentación (los pacientes a menudo requieren sondas nasogástricas), la respiración ruidosa durante el sueño, la cianosis y el compromiso respiratorio. La apnea obstructiva es frecuente y raramente requiere traqueostomía. Con el avance de la edad, el índice de crecimiento lineal empieza a disminuir. Es habitual un retraso en alcanzar el desarrollo normal. Se han producido retrasos mentales de grado leve-moderado en todos los pacientes excepto en uno, un niño que a los 2 años de edad se describió como hipotónico con contracturas articulares, pero sin disfunciones cognitivas.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno se desconoce. Se ha realizado un análisis del gen de la fibrilina-1 (FBN1) en unos pocos pacientes, debido a la similitud clínica entre el síndrome de Shprintzen-Goldberg y el síndrome de Marfan. Estos estudios no han aclarado la etiología.

Bibliografía

- Sugarman G, Vogel MW: Case report 76: Craniofacial and musculoskeletal abnormalities—a questionable connective tissue disease. *Synd Ident* 7:16–17, 1981.
- Shprintzen RJ, Goldberg RB: A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofac Genet Dev Biol* 2:65–74, 1982.
- Adès LC et al: Distinct skeletal abnormalities in four girls with Shprintzen Goldberg syndrome. *Am J Med Genet* 57:565–572, 1995.
- Sood S et al: Mutation in fibrillin-1 and Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen Goldberg) syndrome. *Nat Genet* 12:209–211, 1996.
- Greally MT et al: Shprintzen-Goldberg syndrome: A clinical analysis. *Am J Med Genet* 76:202–212, 1998.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Shprintzen-Goldberg. A-C, Niño de 4 años de edad. Obsérvese el marcado exoftalmos, la micrognatia y el *pectus carinatum*. (A-C, De Shprintzen RJ, Goldberg RB: J Craniofacial Genet Dev Viol 1982; 2: 65.)

(Continúa)



D

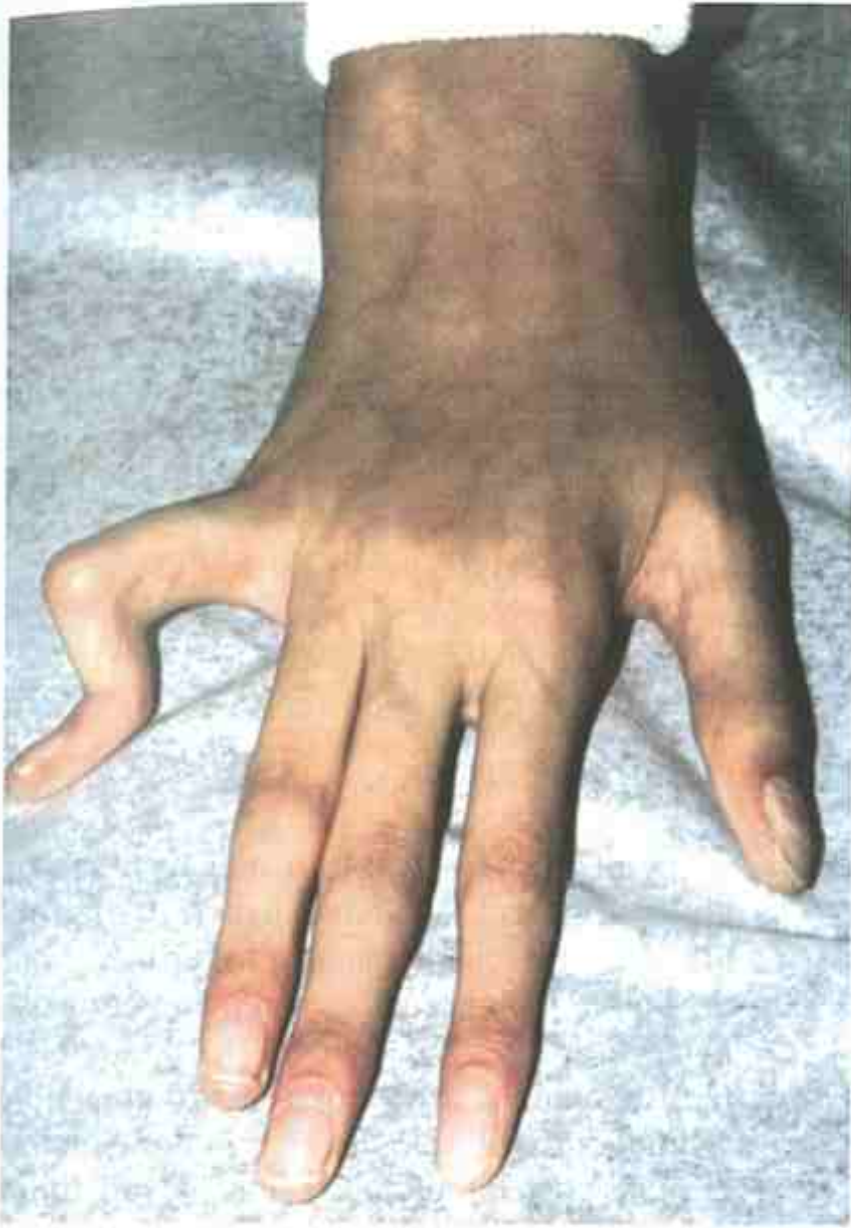


E



F

FIG. 1. (Cont.) D-F, Niña de 7 años de edad. Obsérvense las orejas de implantación baja y posteriormente rotadas, la micrognatia y las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo. (D-F, Cortesía de la Dra. Cynthia Curry, Universidad de California, San Francisco.)



A



B

FIGURA 2. A y B, Obsérvese la aracnodactilia y la camptodactilia. (A, De Shprintzen RJ, Goldberg RB: J Craniofacial Genet Dev Biol 1982; 2: 65.)

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Hiperlaxitud de las articulaciones, hiperlaxitud de la piel, mala cicatrización de las heridas con piel adelgazada

Originalmente descrito por Van Meekeren en 1682, esta condición fue clarificada, posteriormente, por Ehlers, en 1901, y por Danlos, en 1908. Se sospecha que el célebre violinista Paganini pudo haber tenido el síndrome de Ehlers-Danlos, lo que explicaría su inusual destreza.

Beighton et al han establecido una clasificación simplificada en seis tipos principales. Para cada tipo, se han determinado criterios mayores y menores. Se precisa, por lo menos, de la presencia de uno de los criterios mayores para considerar el diagnóstico. Uno o más de los criterios menores contribuyen al diagnóstico de un tipo específico, pero sin un criterio mayor no son suficientes para establecer el diagnóstico.

Tipo clásico

ANOMALÍAS

Criterios diagnósticos

Mayores: hiperlaxitud de la piel; cicatrices atróficas extensas; hipermovilidad articular que conduce a esguinces, luxaciones/subluxaciones, pies planos.

Menores: piel lisa y suave; seudotumores de tipo molluscos (lesiones carnosas asociadas con cicatrices, observadas frecuentemente sobre los puntos de presión); esferoides subcutáneos (pequeños cuerpos duros esféricos subcutáneos, a menudo móviles y palpables en los antebrazos y en las tibias; pueden calcificarse y hacerse detectables radiográficamente); hipoplasia muscular; magulladuras fáciles; extensibilidad y fragilidad tisular que se manifiesta por hernia hiatal, prolapso anal, insuficiencia cervical; hernia postoperatoria; prolapso de la válvula mitral; dilatación de la raíz aórtica; rotura prematura de las membranas amnióticas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Se ha documentado heterogeneidad genética. Se han observado alteraciones en el colágeno fibrilar tipo V codificado por los genes COL5A1 y COL5A2, así como defectos del colágeno tipo I como resultado de mutaciones del gen COL1A1.

COMENTARIO. El tipo clásico se ha dividido en tipo I (*gravis*) y tipo II (*mitis*), que son alélicos; se consideran el mismo trastorno con fenotipo variable.

Tipo hipermóvil

ANOMALÍAS

Criterios diagnósticos

Mayores: piel hiperextensible o piel lisa y suave; hipermovilidad articular generalizada, que afecta más frecuentemente a las articulaciones del hombro, de la rótula, y a la temporomandibular.

Menores: luxaciones articulares recurrentes, dolor crónico articular/de la extremidad, historia familiar positiva, prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante.

Tipo vascular

ANOMALÍAS

Criterios diagnósticos

(La presencia de dos o más criterios mayores es altamente sugestiva)

Mayores: piel delgada traslúcida; fragilidad o rotura arterial/intestinal/uterina; magulladuras extensas; apariencia facial característica, que incluye una nariz delgada y fría, labios delgados, piel tensa, mejillas hundidas y ojos prominentes, secundarios a un déficit de tejido adiposo.

Menores: hipermovilidad de las articulaciones pequeñas, rotura de tendón y músculo, rotura de vejiga urinaria, pie torcido equinovaro, venas varicosas, fístulas arteriovenosas y del seno carotídeo/cavernoso, neumotórax/neumohemotórax, recesión gingival, historia familiar positiva.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las

mutaciones en el gen COL3A1 que conducen a defectos en la cadena $\alpha 1$ (III) del colágeno tipo III.

Tipo artrocalasia

ANOMALÍAS

Criterios diagnósticos

Mayores: hipermovilidad articular generalizada grave, con subluxaciones recurrentes, luxación congénita de cadera.

Menores: hiperlaxitud de la piel, fragilidad tisular, magulladuras fáciles, hipotonía muscular, cifoescoliosis, osteopenia.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno tipo I.

Tipo dermatosparaxis

ANOMALÍAS

Criterios diagnósticos

Mayores: fragilidad cutánea importante, piel redundante hundida.

Menores: piel blanda, macerada; magulladuras fáciles; rotura prematura de las membranas amnióticas; hernias umbilicales e inguinales.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Son responsables las mutaciones homocigotas o componentes heterocigotos en el gen que codifica la peptidasa N-terminal del procolágeno I. Resulta diagnóstica la demostración electroforética de las cadenas $pN\alpha 1$ (I) y $pN\alpha 2$ (I) del colágeno tipo I extraído de la dermis en presencia de inhibidores de la proteasa u obtenido de los fibroblastos.

COMENTARIO. Aunque la fragilidad de la piel y las magulladuras son significativas, la cicatrización de las heridas es normal.

Tipo cifoescoliosis

ANOMALÍAS

Criterios diagnósticos

(La presencia de tres criterios mayores en la infancia es diagnóstica)

Mayores: laxitud articular generalizada, hipotonía muscular intensa en el nacimiento, escoliosis progresiva con inicio en el nacimiento, fragilidad escleral y rotura del globo ocular.

Menores: fragilidad tisular, magulladura fácil, rotura arterial, hábito marfanoide, microcornea, osteopenia.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La deficiencia de lisil-hidroxilasa (PLOD), una enzima que modifica el colágeno, es la responsable.

COMENTARIO. El cese de la marcha es frecuente en la segunda o tercera décadas de la vida.

Bibliografía

- Van Meekeren JA: De dilatabilitate extraordinaria cutis. In *Observations Medicochirurgicae*. Amsterdam, 1682.
- Ehlers E: Cutis laxa, Neigung zu Hämorrhagien in der Haut, Lockerung mehrerer Artikulationen. *Dermat Ztschr* 8:173, 1901.
- Danlos H: Un cas de cutis laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux (santhome juvenile pseudo-diabetique de MM. Hallopeau et Mace de Lepinay). *Bull Soc Fr Dermat Syph* 19:70, 1908.
- Barabas AP: Ehlers-Danlos syndrome: Associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes; possible increase in incidence. *BMJ* 2:682, 1966.
- Leier CV et al: The spectrum of cardiac defects in Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. *Ann Intern Med* 92:171, 1980.
- Yeowell HN, Pinnell SR: The Ehlers-Danlos syndrome. *Semin Dermatol* 12:229, 1993.
- Schievink WI et al: Neurovascular manifestations of heritable disorders of connective tissue. *Stroke* 25:889, 1994.
- Tilstra DJ, Byers PH: Molecular basis of hereditary disorders of connective tissue. *Annu Rev Med* 45:149, 1994.
- Beighton P et al: Ehlers-Danlos syndrome: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 77:31, 1998.
- Burrows NP et al: The molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Exp Dermatol* 24:99, 1999.
- Nuytinck L et al: Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Am J Hum Genet* 66:1398, 2000.
- Pepin M et al: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 342:673, 2000.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Ehlers-Danlos. A y B, Niña de 12 años de edad que presenta hiperelasticidad de la piel y cicatrices persistentes. (Cortesía del Dr. Stephen Braddock, Universidad de Missouri, Columbia.)



A



B



C



D



E

FIGURA 2. Obsérvese la persistencia de las cicatrices sobre la frente (A), la hiperelasticidad de la piel del abdomen (B), la hiperlaxitud de las articulaciones (C), y las cicatrices delgadas en forma de pergamino (D y E). (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, TIPO I

(OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA AUTOSÓMICA DOMINANTE, ENFERMEDAD DE LOBSTEIN)

Hueso frágil, esclerótica azul, hiperlaxitud, sordera presenil

Existen seis tipos de osteogénesis imperfecta. Sólo el tipo I y el tipo II se presentan con detalle en este texto.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Normal o casi normal.

Dentición. Hipoplasia de la dentina y de la pulpa con dientes translúcidos, que tienen una coloración amarillenta o gris azulada, y susceptibilidad a padecer caries, localización irregular, y erupción tardía.

Esclerótica y piel. La piel y la esclerótica tienden a ser delgadas y translúcidas; la visualización parcial de la coroides da a la esclerótica una apariencia azul; magulladura fácil (75%).

Óseas. Inicio posnatal de deformidad leve de las extremidades, principalmente arqueamiento anterior o lateral del fémur y arqueamiento anterior de la tibia (20%), fracturas (92%), escoliosis (leve o moderada en el 17%; grave en el 3%), cifosis (leve o moderada en el 18%; grave en el 2%), articulaciones hiperextensibles (100%), huesos wormianos en las suturas craneales, osteopenia.

Audición. Alteración en el 35% de los casos, secundaria a otoesclerosis; habitualmente se detecta por primera vez en la tercera década de la vida.

Otras. Macrocefalia (18%), apariencia facial triangular (30%), hernia inguinal o umbilical.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia de crecimiento prenatal (7%), embriotoxon (opacidad en la córnea periférica), queratocono, megalocórnea, sindactilia, válvula mitral flexible.

HISTORIA NATURAL. El 8% de los pacientes tiene la primera fractura en el nacimiento, el 23% en el primer año de vida, el 45% en la etapa preescolar, y el 17% durante los años escolares. El arqueamiento de las extremidades no se observa casi nunca en los recién nacidos. Después de la adolescencia, la probabilidad de fractura disminuye, aunque la inactividad, el embarazo o la lactancia pueden, aparente-

mente, aumentar la probabilidad de fractura. La escoliosis, habitualmente no diagnosticada antes del final de la primera década, progresa durante la pubertad y, en algunos casos, puede ser grave en la edad adulta. En los adultos se produce una pérdida de estatura secundaria a la progresiva platispondilia y cifosis causada por la osteoporosis espinal. La pérdida de la audición es frecuente en los adultos, los cuales a menudo requieren ayuda para la sordera o cirugía de la osteoesclerosis. Prácticamente todos los pacientes son capaces de moverse de forma autónoma. La administración cíclica de pamidronato intravenoso ha sido efectiva para disminuir el dolor óseo y para incrementar la movilidad, así como para reducir la resorción ósea y aumentar la densidad ósea.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante con una marcada variabilidad en la expresión. Desde el punto de vista molecular, la osteogénesis imperfecta de tipo I es el resultado de mutaciones del COL1A1, el gen que codifica la cadena pro- α -1(I) del colágeno tipo I, lo que conduce a un defecto cuantitativo en la producción del colágeno tipo I.

COMENTARIO. Los principales hallazgos de los tipos III a VI se resumen a continuación.

Tipo III. Inicio prenatal de la deficiencia de crecimiento. Macrocefalia con forma facial triangular. Las fracturas múltiples están habitualmente presentes en el nacimiento. Se desarrollan deformidades óseas progresivas desde el nacimiento hasta la infancia y la adolescencia. Las escleróticas, aunque azuladas en la infancia, son habitualmente normales en los adultos. A menudo, se produce dentinogénesis imperfecta y pérdida de la audición. La cifoescoliosis grave algunas veces conduce a compromiso respiratorio. Autosómico dominante, en la mayoría de los casos el resultado de mutaciones dominantes en uno de los dos genes, COL1A1 y COL1A2, que codifican las cadenas pro- α -1(I) y pro- α -2(I) del colágeno tipo I. En algunos casos, el tipo III se presenta prenatalmente

con arqueamiento femoral aislado. También se ha descrito una rara variedad autosómica recesiva que puede ser la forma más frecuente de osteogénesis imperfecta en la población negra de Sudáfrica.

Tipo IV. Trastorno autosómico dominante asociado con estatura normal o moderadamente baja con significativa deformidad ósea, esclerótica normal, arqueamiento femoral en el período de recién nacido, que se rectifica con el tiempo, y, a menudo, dentinogénesis imperfecta. Las mutaciones de los locus COL1A1 y COL1A2 pueden conducir al tipo IV.

Tipo V. Tendencia moderada-grave a las fracturas de los huesos largos y de las vértebras. Formación callosa hiperplásica. Disminución en la pronación/supinación de los codos, asociada con calcificación de la membrana interósea y alguna vez luxación anterior de la cabeza radial. En pacientes en crecimiento, es frecuente observar una banda metafisaria radiodensa adyacente a la placa de crecimiento. Se observa laxitud ligamentosa, pero las escleróticas azules y la dentinogénesis imperfecta no aparecen. Los resultados de la biopsia ilíaca revelan laminillas dispuestas en forma irregular o con apariencia de malla. Herencia autosómica dominante no asociada con mutaciones del colágeno tipo I.

Tipo VI. Las primeras fracturas se documentan entre los 4 y los 18 meses de vida. Las escleróticas son blancas o ligeramente azules. La dentinogénesis imperfecta no es un hallazgo. Las fractu-

ras vertebrales ocurren uniformemente. La biopsia de cresta ilíaca muestra ausencia del patrón birrefringente del hueso laminar normal mediante luz polarizada. Resulta característico el acúmulo de osteoide debido a un defecto de mineralización, en ausencia de un trastorno del metabolismo mineral. El patrón de herencia es desconocido. No se han documentado alteraciones en los genes COL1A1 y COL1A2.

Bibliografía

- Freda VJ, Vosburgh GJ, Di Liberti C: Osteogenesis imperfecta congenital: A presentation of 16 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 18:535, 1961.
- Sillence DO, Senn A, Danks DH: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 16:101, 1979.
- Sillence DO et al: Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 23:821, 1986.
- Byers PH: Osteogenesis imperfecta: An update. *Growth Genet Horm* 4:1, 1988.
- Willing MC et al: Osteogenesis type I is commonly due to a COL1A1 null allele of type I collagen. *Am J Hum Genet* 51:508, 1992.
- Molyneux K et al: A single amino acid deletion in the α -2(I) chain of type I collagen produces osteogenesis imperfecta type III. *Hum Genet* 90:621, 1993.
- Glorieux FH et al: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339:947, 1998.
- Glorieux FH et al: Type V Osteogenesis Imperfecta: A new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 17:15, 1650, 2000.
- Glorieux FH et al: Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 17:30, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de osteogénesis imperfecta, tipo I.
A y B, Niño de 6 meses de edad. Obsérvese la esclerótica azul. C, Arqueamiento del fémur y de la tibia en un niño de 2 meses de edad. (A y B, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, TIPO II

(OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA CONGÉNITA, ENFERMEDAD DE VROLIK)

Huesos largos cortos y anchos, fracturas múltiples, esclerótica azul

Variedad perinatal, letal, de osteogénesis imperfecta. Este trastorno se caracteriza por extremidades cortas, huesos largos cortos y anchos, evidencia radiológica de fragilidad ósea grave, y osificación defectuosa. Basado en diferencias sutiles en los hallazgos radiográficos, Silience et al subdividieron este trastorno en tres grupos. El tipo A se caracteriza por fémur corto, ancho y arrugado, y costillas en rosario; el tipo B, por fémur corto, ancho y arrugado, pero con costillas normales o costillas en rosario incompleto, y el tipo C, por huesos largos, delgados, mal modelados y rectangulares, con múltiples fracturas, y costillas delgadas, en rosario.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Deficiencia de crecimiento prenatal, con miembros acortados.

Craneofaciales. Calvaria pobremente mineralizada, blanda, con fontanelas largas y múltiples huesos wormianos; escleróticas muy azules; órbitas poco profundas; nariz pequeña; puente nasal bajo.

Extremidades. Huesos largos cortos, gruesos, en forma de cintas, pobremente mineralizados, con múltiples fracturas y formación de callos, especialmente en las extremidades inferiores.

Otras. Vértebras aplanadas, hipotonía, hernias inguinales, hidrocefalia variable, hídrops.

HISTORIA NATURAL. Estos pacientes habitualmente nacen muertos o mueren en la primera in-

fancia, a causa de fallo respiratorio. Sin embargo, y dado que las costillas están menos afectadas en el tipo B, los niños que lo padecen pueden sobrevivir durante meses.

ETIOLOGÍA. En prácticamente todos los casos, este trastorno se debe a una mutación dominante en uno de los dos genes del colágeno tipo I (COL1A1 o COL1A2). La mayoría de los casos de osteogénesis imperfecta de tipo II son el resultado de mutaciones esporádicas de un gen autosómico dominante. Para estos casos, se ha observado un riesgo de recurrencia de, aproximadamente, el 6%, y se piensa que es el resultado del mosaicismo gonadal, habitualmente somático, en uno de los padres.

Bibliografía

- Byers PH, Bonadio JF, Steinmann B: Invited editorial comment: Osteogenesis imperfecta. Update and perspective. *Am J Med Genet* 17:429, 1984.
- Silience DO et al: Osteogenesis imperfecta, type II. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 17:407, 1984.
- Spranger J: Invited editorial comment: Osteogenesis imperfecta: A pasture for splitters and lumpers. *Am J Med Genet* 17:425, 1984.
- Horwitz AL, Lazda V, Byers PH: Recurrent type II (lethal) osteogenesis imperfecta: Apparent dominant inheritance. *Am J Hum Genet* 37:A59, 1985.
- Tsipouras P et al: Osteogenesis imperfecta type II is usually due to new dominant gene. *Am J Hum Genet* 37:A79, 1985.
- Byers PH et al: Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): A biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the gene for type I collagen. *Am J Hum Genet* 42:237, 1988.
- Cole WG, Dalgleish R: Perinatal lethal osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 32:284, 1995.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de osteogénesis imperfecta, tipo II. A-C, Neonatos. Obsérvense las extremidades cortas y curvadas, la hernia inguinal y las escleróticas azules. (C, Cortesía de P. Baird, Universidad de British Columbia, Vancouver.)



A



B



C

FIGURA 2. A-C, Obsérvese el fémur corto, ancho y arrugado, las costillas en rosario y la calvaria pobremente mineralizada. (C, Cortesía de P. Baird, Universidad de British Columbia, Vancouver.)

SÍNDROME DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

Hallux corto, displasia fibrosa que conduce a osificación en los músculos y en los tejidos subcutáneos

Esta condición, descrita en una carta por Guy Patin, en 1692, fue extensamente revisada por Rosenstirn, en 1918. Se han comunicado más de 500 casos.

ANOMALÍAS

Dedos. Dedo gordo del pie corto, a menudo con sinostosis; menos frecuentemente, pulgar corto.

Tejidos fibrosos. Hinchazones, algunas veces con dolor y fiebre, en las aponeurosis, fascias y tendones, que conducen a osificación en los músculos y en el tejido fibroso; más prominente en cuello, tronco dorsal y extremidades proximales, con el esternocleidomastoideo y los maseteros frecuentemente afectados.

Otras. Progresiva fusión de la columna vertebral cervical, escoliosis.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Falanges cortas distintas al dedo gordo o al pulgar, clinodactilia del quinto dedo de la mano, cuello femoral corto, cóndilo mandibular aplanado y ensanchado, osteocondromatosis sinovial de la cadera, hernia, dientes ampliamente espaciados, hipogenitalismo o retraso en el desarrollo sexual, magulladuras fáciles, pérdida de audición, alteraciones de la conducción cardíaca.

HISTORIA NATURAL. Los dedos de los pies monofalángicos, resultado de sinostosis, son las primeras manifestaciones y habitualmente están presentes en el nacimiento. La osificación heterotópica progresiva de los tendones, ligamentos, fascias, y de los músculos estriados, se precede en la mayoría de los casos por grandes hinchazones dolorosas, que habitualmente comienzan en la primera década de la vida. La osificación heterotópica restrictiva se desarrolla en el 85% de los pacientes a los 7 años de edad, y la restricción acusada de la movilidad de los brazos se desarrolla a la edad de 15 años en más del 95% de los casos. La mayoría de pacientes están confinados a una silla de ruedas en la tercera década de la vida y las complicaciones pulmonares a menudo conducen a la muerte en la quinta o sexta décadas de la vida. Las localizaciones más frecuentes de la osificación heterotópica inicial son el cuello, la columna y el hombro.

Las áreas con bajo riesgo incluyen las muñecas, los tobillos y la mandíbula. El diafragma, la lengua y los músculos extraoculares, faciales y cardíacos habitualmente están conservados. No se ha descubierto ningún tratamiento efectivo, aunque puede conseguirse un alivio sintomático del dolor mediante el tratamiento con salicilatos o análogos de la hidrocortisona. La historia natural tiende a exacerbaciones y remisiones, y, por tanto, el resultado del tratamiento debería interpretarse con cautela. Otro tema con el que hay que tener precaución es la interpretación de las biopsias de los tejidos afectados. La interpretación patológica puede ser la de un sarcoma osteogénico, aunque tal crecimiento maligno no es un hallazgo de esta enfermedad. Además, cualquier tipo de traumatismo, incluyendo la biopsia, la cirugía o la inyección intramuscular, puede ser un foco de un área de osificación ectópica. Se han producido problemas con la anestesia, incluyendo dificultades con la intubación traqueal, enfermedad pulmonar restrictiva y alteraciones de la conducción cardíaca.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia casi total para el dedo gordo del pie corto y expresión variable para la fibrodisplasia. Aunque el gen responsable se ha localizado en el cromosoma 4q27-31, la causa molecular de este trastorno aún no se conoce.

Aproximadamente, en el 90% de los pacientes representa mutaciones de novo, en las que se ha observado una edad paterna avanzada.

COMENTARIO. Debido a que cualquier traumatismo exagera uniformemente la condición, no es apropiada, y habitualmente es innecesaria, la biopsia para establecer el diagnóstico.

Bibliografía

- Rosenstirn J: A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. *Ann Surg* 68:485, 1918.
- Tünte W, Becker PE, Knorr G: Zur Genetik der Myositis ossificans progressiva. *Humangenetik* 4:320, 1967.
- Rogers IG, Geho WB: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg [Am]* 61:909, 1979.
- Newton MC et al: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Anaesth* 64:246, 1990.
- Cohen RB et al: The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg [Am]* 75:215, 1993.

Rocke DM et al: Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 301:243, 1994.

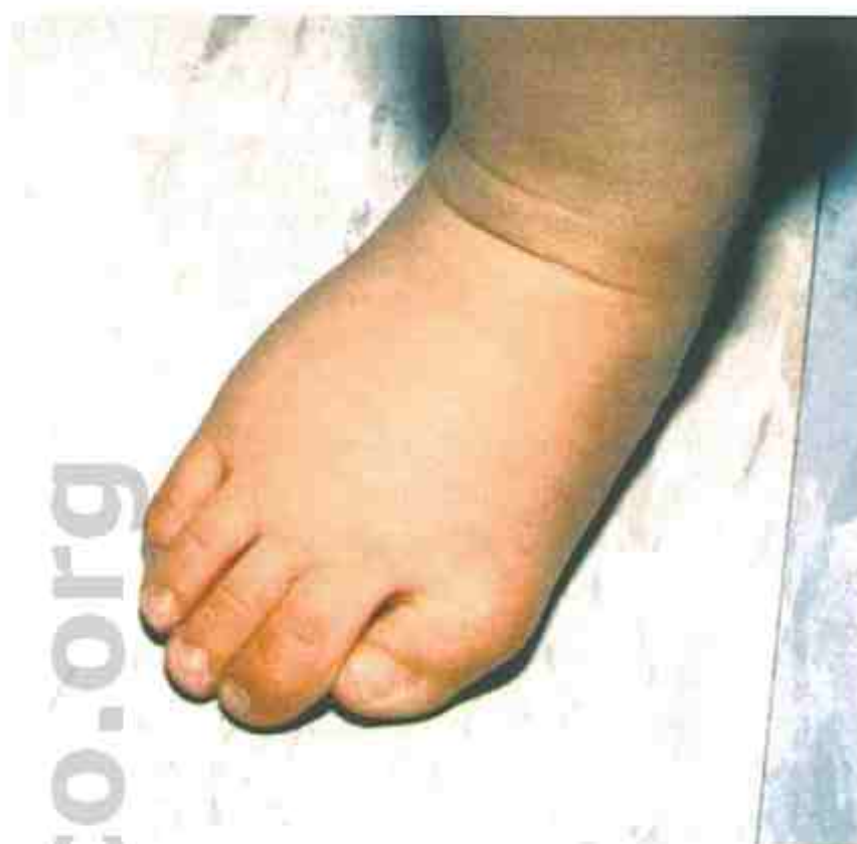
Kussmaul MG et al: Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 346:104, 1998.

Feldman G et al: Fibrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31. Am J Hum Genet 66:128, 2000.

Mahboubi S, et al: Fibrodysplasia ossificans progressive. Pediatr Radiol 31:307, 2001.



A



B



D



C

FIGURA 1. Síndrome de fibrodysplasia osificante progresiva. A y B, Niño de 15 meses de edad. Obsérvese la espalda rectificadora, que se debe a la osificación precoz y el dedo gordo del pie corto. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.) C y D, Niño de 13 años de edad que muestra osificación progresiva en la musculatura de la espalda y dedo gordo valgo corto.



FIGURA 2. Obsérvese el primer metatarsiano, el dedo gordo y el primer metacarpiano cortos y deformados. La osificación aberrante es evidente en el muslo inferior. (De Herrmann J et al: Birth Defects 1969; 5 (5). Cortesía del Dr. John M. Opitz, Universidad de Utah, Salt Lake City.)

P Hamartosis

SECUENCIA DE STURGE-WEBER

Hemangioma facial plano, hemangioma meníngeo con convulsiones

La asociación y la localización de la vasculatura aberrante en la piel de la cara, en los ojos y en las meninges son compatibles con un defecto que se origina en una parte limitada de la cresta neural cefálica, de donde migran células a la dermis supraocular, la coroides y la piamadre.

ANOMALÍAS

Faciales. Malformación capilar de mancha de vino de Oporto, más frecuente con una distribución facial trigeminal, algunas veces afectando la coroides del ojo con buftalmos secundario o glaucoma, así como a la región conjuntiva o epiescleral; la afectación, habitualmente unilateral, es algunas veces bilateral; sobrecrecimiento del hueso maxilar, secundario a la anomalía vascular.

Meninges y sistema nervioso central. Malformación capilar, que afecta a la aracnoides y a la piamadre, especialmente en las áreas occipital y temporal, con atrofia cortical cerebral secundaria, esclerosis y calcificación convolucional de «doble contorno»; convulsiones; paresia; deficiencia mental.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Malformación capilar en áreas no faciales; microgiria; macrocefalia; coloboma de iris, tortuosidad de la vasculatura retiniana, heterocromía del iris, desprendimiento de retina y estrabismo; coartación de la aorta; agrandamiento de la oreja cuando está afectada por una malformación capilar; macrodactilia.

HISTORIA NATURAL. La superficie de las malformaciones capilares están presentes habitualmente en el nacimiento y rara vez progresan. Las convulsiones comienzan más frecuentemente entre los 2 y los 7 meses de vida y son de tipo gran mal, a menudo asimétricas. El grado de afectación del sistema nervioso central (SNC) es variable: el 30% tiene parálisis de alguna región y, aproximadamente, el 83% presenta convulsiones; el 39% tiene una inteligencia normal. Se ha observado un aumento del ries-

go de problemas emocionales y de comportamiento, incluyendo trastorno de hiperactividad con déficit de atención en el 22% de los casos. Las calcificaciones cerebrales normalmente no son evidentes mediante radiografía hasta la infancia tardía; las más precoces se presentaron en un paciente de 13 meses de edad, y se observaron en primer lugar en la región occipital.

El tratamiento médico anticonvulsivo a menudo es de valor limitado, y ocasionalmente se precisa de hemisferectomía unihemisférica como medida de control de las convulsiones. El retraso cognitivo y el deterioro mental se correlacionan significativamente con la intensidad de las convulsiones en los primeros 18 meses de vida, pero no con la edad de inicio de las convulsiones, el grado de hemiparesia, o la presencia de convulsiones en curso. El glaucoma se presenta antes de los 2 años de edad, si se afectan los tejidos destinados a formar el ángulo de la cámara anterior. Si se afectan los tejidos vasculares conjuntivales y epiesclerales, el glaucoma, frecuentemente, no se produce hasta después de los 5 años de edad. Aunque la terapia láser es el tratamiento de elección, raramente se consigue el aclaramiento completo de la mancha de color vino de Oporto.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es desconocida. Ocurre de forma esporádica con raras excepciones. Ocasionalmente, otros miembros de la familia pueden tener hemangiomas de menor grado.

COMENTARIO. Hay manchas faciales de tipo vino de Oporto, frecuentemente sin alteraciones oculares o cerebrales. Sólo los pacientes con lesiones que afectan a la distribución oftálmica del nervio trigémino tienen riesgo de complicaciones neurooculares. Raramente se afectan las leptomeninges sin la cara o la coroides.

Bibliografía

- Chaeo DH-C: Congenital neurocutaneous syndromes of childhood. III: Sturge-Weber disease. *J Pediatr* 55:635, 1959.
- Butterworth T, Streat LP: *Clinical Genodermatology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1962.
- Enolras O, Riche MC, Merland JJ: Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics* 76:48, 1985.

- Oakes WJ: The natural history of patients with the Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurosurg* 18:287, 1992.
- Sullivan TJ et al: The ocular manifestation of the Sturge-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 29:349, 1992.
- Chapieski L et al: Psychological functioning in children with Sturge-Weber syndrome. *J Child Neurol* 15:660, 2000.
- Kramer U et al: Outcome of infants with unilateral Sturge-Weber

- syndrome and early onset seizures. *Dev Med Child Neurol* 42:756, 2000.
- Kossof EM et al: Outcome of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. *Neurology* 59:1735, 2002.
- Léaute-Labrière C et al: Pulsed dye laser for Sturge-Weber syndrome. *Arch Dis Child* 87:434, 2002.

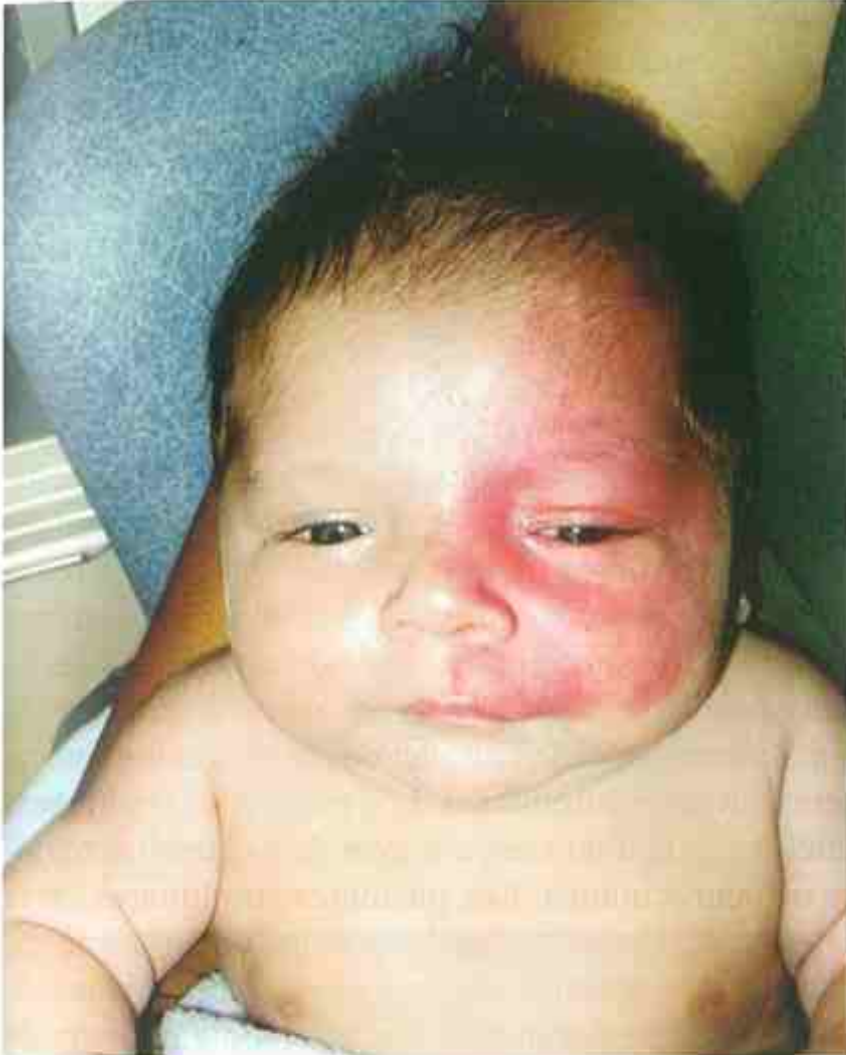


FIGURA 1. Secuencia de Sturge-Weber. Obsérvese que la lesión afecta al párpado superior, que incluye la distribución oftálmica del nervio trigémino.

SECUENCIA DE MELANOSIS NEUROCUTÁNEA

Melanosis de la piel y de la piaracnoides, deterioro del sistema nervioso central

Esta hamartomatosis melanocítica de la piel y de la piaracnoides se describió por primera vez en 1861. Se han comunicado más de 100 casos.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Lunares gigantes pigmentados (66%), habitualmente con una distribución en «traje de baño» o lumbosacra, menos frecuentemente en la región occipital o en la espalda superior; numerosos lunares congénitos sin una lesión grande prominente (34%); se observan lunares melanocíticos congénitos, asociados, de pequeño o mediano tamaño, en el cuero cabelludo, en la cara, o en el cuello, en asociación con lesiones de mayor tamaño.

Piaracnoides. Engrosada y pigmentada, con nidos y placas de células melanocíticas, el 88% con afectación craneal y el 88% con afectación espinal; melanoma leptomeníngeo.

Sistema nervioso central. Responsable del desarrollo de convulsiones y deterioro de la función del SNC; hidrocefalo secundario al bloqueo de la vía cisternal o a la obliteración de las vellosidades aracnoideas por el tumor; afectación de la médula espinal y sus cubiertas; parálisis de los nervios craneales, particularmente del VI y el VII.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Siringomielia; malformación de Dandy-Walker; psicosis; divertículo de Meckel; anomalías del tracto urinario, que incluyen malformaciones de la pelvis renal y ureteral, quistes renales unilaterales, rabdomiosarcoma; melanoma extracraneal, que probablemente es la metástasis de un melanoma meníngeo; liposarcoma; tumor maligno de la vaina nerviosa de los nervios periféricos.

HISTORIA NATURAL. La melanosis cutánea es evidente de forma intensa en el nacimiento. La función del SNC puede ser inicialmente normal, pero las convulsiones y otros signos de aumento de la presión intracraneal se desarrollan a menudo antes de los 2 años de edad, y el deterioro mental puede comenzar antes del primer año de vida, aparentemente en relación con la afectación melanoblástica de la pia-arac-

noides y con la compresión del cordón espinal. El melanoma leptomeníngeo se presenta en el 40 al 62% de los pacientes, y se observan con frecuencia melanomas del SNC.

Las consecuencias sobre el SNC del trastorno ocasionan a menudo un fallecimiento precoz. Tres de los pacientes reconocidos nacieron muertos; la mayoría fallecieron antes de los 2 años de edad, y se sabe que sólo el 10% de los pacientes ha tenido supervivencias superiores a los 25 años de edad. El intervalo entre la edad al inicio de la presentación y la muerte oscila desde inmediata a 21 años, con más de la mitad que ocurren dentro de los 3 años del diagnóstico inicial.

En el 25% de los pacientes con lunares melanocíticos congénitos grandes, neurológicamente asintomáticos, la resonancia magnética muestra señales focales en las leptomeninges o en el parénquima cerebral adyacente. Aunque el pronóstico de estos pacientes es desconocido, la inmensa mayoría de los que se han seguido durante 5 años no han desarrollado melanosis neurocutánea sintomática. Los pacientes con lunares satélites tienen un riesgo mayor de desarrollar melanosis neurocutánea. Los pacientes con lunares en la cabeza o en el cuello, o en la línea media posterior, raramente desarrollan complicaciones neurológicas.

El riesgo de degeneración a melanoma maligno de la melanosis cutánea se sitúa en un 5 a un 15%, siendo la mitad evidente a los 5 años de edad. Por tanto, la cirugía para reducir las lesiones cutáneas está indicada en los pacientes en los que una evaluación cuidadosa demuestra la ausencia de afectación leptomeníngea.

ETIOLOGÍA. Este trastorno es esporádico; su causa es desconocida. Se presume que la etiología es una aberración en el crecimiento inicial de los melanoblastos, que se originan en la cresta neural, y que contribuyen a la formación de la piel y de la piaracnoides. La incidencia es similar en ambos sexos, y sólo se observó historia familiar de melanoma en un único caso.

Bibliografía

- Rokitansky J: Ein ausgezeichneter Fall von Pigmentmal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn- und Rückenmarkshäute. Allg Wien Med Ztg 6:113, 1861.
- Van Bogaert L: La Mélanose neurocutanée diffuse hérédofamiale. Bull Acad R Med Belg (6th series) 13:397, 1948.
- Fox H et al: Neurocutaneous melanosis. Arch Dis Child 39:508, 1964.
- Hoffman HJ, Freeman A: Primary malignant leptomeningeal melanoma in association with giant hairy nevus. J Neurosurg 26:62, 1967.

Kadonaga JH, Frieden IJ: Neurocutaneous melanosis: Definition and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 24:747, 1991.
 Frieden IJ et al: Giant congenital melanocytic nevi: Brain magnetic resonance findings in neurologically asymptomatic children. *J Am Acad Dermatol* 31:423, 1994.

Foster RD et al: Giant congenital melanocytic nevi: The significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg* 107:933, 2001.
 Makkar HS, Frieden IJ: Congenital melanocytic nevi: An update for the pediatrician. *Clin Opin Pediatr* 14:397, 2002.



FIGURA 1. Secuencia de melanosis neurocutánea.

SECUENCIA DEL NEVUS SEBÁCEO LINEAL

(NEVUS SEBÁCEO DE JADASSOHN,
SÍNDROME DEL NEVUS EPIDÉRMICO)

Nevus sebáceo mediofacial, convulsiones, deficiencia mental

El nevus sebáceo de Jadassohn se observa sobre todo en individuos por otra parte normales. Sin embargo, la asociación de este tipo de lesión en el área mediofacial con convulsiones y deficiencia mental, se ha documentado en al menos 100 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Sobrecrecimiento asimétrico, edad ósea avanzada.

Cutáneas. Nevus sebáceos con hiperpigmentación y hiperqueratosis; lesiones más frecuentes en el área mediofacial, desde la frente hacia abajo dentro del área nasal, que tienden a ser lineales en distribución; también afectan al tronco y a las extremidades.

Sistema nervioso central. Convulsiones de tipo motor mayor, focal, o motor menor; deficiencia mental.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Óseas. Asimetría craneal o hemimacrocefalia; cierre prematuro de las suturas frontales esfenoidales, malformación de hueso esfenoides, y alteraciones de la silla turca; escoliosis, cifosis, alteraciones del cúbito, de la cabeza del radio, del húmero y del peroné; polidactilia, sindactilia; raquitismo resistente a la vitamina-D.

Ojos. Esotropía, lipodermoide de la conjuntiva, córnea opacificada, coloboma del párpado, coloboma del iris y de la coroides, atrofia del nervio óptico, neovascularización subretiniana, microftalmía.

Sistema nervioso central. Microcefalia y/o macrocefalia, hipoplasia cerebral y cerebelar, quistes aracnoideos, hidrocéfalo, hemiparesia, parálisis de nervios craneales, ceguera cortical, hipertensión, cambios vasculares cerebrales, calcificaciones intracerebrales, hamartoma/neoplasia cerebral.

Otras. Fisuras palpebrales cortas, lunares pigmentados; alopecia parcheada; coartación de la aorta, ductus arterioso persistente, corazón izquierdo

hipoplásico, defecto septal ventricular; arritmias cardíacas; hipoplasia de la arteria renal o de la arteria pulmonar; paladar hendido; dientes hipoplásicos; hamartoma renal, nefroblastoma, sistema colector urinario doble, riñones en herradura; clítoris aumentado de tamaño; testículos no descendidos, adenoma biliar quístico del hígado; anomalías dentales.

HISTORIA NATURAL. El nevus sebáceo habitualmente está presente en el nacimiento como una lesión con una apariencia que varía desde ligeramente amarilla o naranja, a bronceada cérea, y que contiene deficiencias o excesos papilomatosos de elementos epidérmicos, especialmente glándulas sebáceas y folículos pilosos inmaduros. Con el tiempo, las lesiones tienden a ser verrugosas y antiestéticas. Debería considerarse la cirugía de eliminación precoz, ya que existe un riesgo de tumor de entre el 15 y el 20%, especialmente de epiteloma de células basales. Además, podría haber períodos impredecibles de rápido crecimiento de las lesiones. En los casos asociados con hallazgos del SNC, el inicio de las convulsiones se produce entre los 2 meses y los 2 años de edad, y son difíciles de controlar. La deficiencia mental es de moderada a grave, aunque un paciente puede tener una inteligencia normal. El raquitismo resistente a la vitamina D, que se produce a veces, es una variante de osteomalacia inducida por tumor. La asociación de lesiones raquílicas, de debilidad muscular y de dolor óseo, así como las alteraciones bioquímicas, regresan tras la cirugía de eliminación de las lesiones cutáneas.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es desconocida. Está por determinar si este trastorno constituye una entidad etiológica aislada. Bianchine observó convulsiones o deficiencia mental sin lesiones cutáneas en varios parientes de primer grado de un paciente. Por tanto, está indicada una evaluación familiar cuidadosa en los casos en los que se diagnostique este trastorno clínico.

Bibliografía

Mehregan AH, Pinkus H: Life history of organoid nevi: Special reference to nevus sebaceus of Jadassohn. Arch Dermatol 91:574, 1965.

Marden PM, Venters HD: A new neurocutaneous syndrome. *Am J Dis Child* 112:79, 1966.

Bianchini JW: The nevus sebaceous of Jadassohn: A neurocutaneous syndrome and a potentially premalignant lesion. *Am J Dis Child* 120:223, 1970.

Lansky LL et al: Linear sebaceous nevus syndrome. *Am J Dis Child* 123:587, 1972.

Leonidas JC et al: Radiographic features of the linear sebaceous syndrome. *AJR* 132:277, 1979.

Carey DE et al: Hypophosphatemic rickets/osteomalacia in linear

sebaceous nevus syndrome: A variant of tumor-induced osteomalacia. *J Pediatr* 109:994, 1986.

Alfonso I et al: Linear nevus sebaceous syndrome: A review. *J Clin Neuroophthalmol* 7:170, 1987.

Grebe TA et al: Further delineation of the epidermal nevus syndrome: Two cases with new findings and literature review. *Am J Med Genet* 47:24, 1993.

Margulis A et al: Surgical management of the cutaneous manifestations of linear nevus sebaceous syndrome. *Plast Reconstr Surg* 111:1043, 2003.

SÍNDROME DE INCONTINENCIA PIGMENTARIA (SÍNDROME DE BLOCH-SULZBERGER)

Lesiones cutáneas irregulares pigmentadas con o sin anomalías dentales, alopecia parcheada

Bardach describió originalmente esta condición en hermanas gemelas, en 1925, y poco más tarde, Bloch acuñó el término *incontinencia pigmentaria* para describir las inusuales lesiones cutáneas. Una importante revisión de 635 casos, realizada por Carney, incluye sólo 16 varones afectados.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Hallazgo más consistente; ampollas, precedidas por eritema, que se desarrollan típicamente en una distribución lineal a lo largo de las extremidades y alrededor del tronco en las primeras pocas semanas de vida; cuando las ampollas comienzan a cicatrizar, se desarrollan lesiones hiperqueratósicas en las extremidades distales y en el cuero cabelludo, y raramente en el tronco o en la cara; la hiperpigmentación, más aparente en el tronco, distribuida a lo largo de las líneas de Blaschko, se presenta siguiendo líneas y espirales que habitualmente se desarrollan después de la desaparición de las ampollas; en el momento en que desaparece la hiperpigmentación, habitualmente se desarrollan líneas o manchas pálidas y sin pelo, más evidentes en las extremidades inferiores.

Dentición. El 80% de los pacientes presenta hipodoncia, retraso de la erupción, o forma cónica.

Pelo. El 50% de los casos presenta alteraciones menores; es frecuente la alopecia atrófica parcheada, especialmente en el cuero cabelludo posterior y en el vértice; pelo grueso, áspero y sin brillo, así como pelo fino y escaso en la primera infancia.

Uñas. Alteraciones en el 40% de los casos, que van desde estriaciones o picaduras leves a rotura ungueal importante.

Sistema nervioso central. Aproximadamente, un tercio tiene deficiencia mental, microcefalia, espasticidad o convulsiones.

Ojos. Aproximadamente, el 30% tiene estrabismo, a menudo con errores de refracción; alteraciones de los vasos retinianos y de las células pigmentadas subyacentes en el 40%, que conducen a isquemia retiniana, nueva proliferación vascular, sangrado y fibrosis; el desprendimiento de retina, la uveítis, la queratitis, las cataratas, el

microftalmos y la atrofia óptica se presentan de forma poco frecuente.

Óseas. Aproximadamente, el 20% de los pacientes tiene hemivértebras, cifoescoliosis, costillas adicionales, sindactilia, hemiatrofia, o brazos y piernas cortas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Distrofia ungueal, hipoplasia de mama, alteraciones en la pigmentación del pezón, pezón supernumerario, hipoplasia del pezón, dacriostenosis, eccema, estatura baja, hidrocefalo, tumores queratósicos subungueales.

HISTORIA NATURAL. Las lesiones cutáneas bullosas están generalmente presentes en la primera infancia y tienden a progresar desde la fase inflamatoria o vesicular a pigmentada, y pueden decolorarse en la infancia. La eosinofilia general está a menudo presente en la infancia, y las vesículas contienen eosinófilos. Las lesiones liquenoides verrugosas se desarrollan durante la infancia en, aproximadamente, un tercio de los casos, especialmente sobre el dorso de las manos y de los pies. Durante el período en el que están presentes las ampollas, las lesiones deben mantenerse secas y protegerse del traumatismo. El desarrollo de pigmentación irregular jaspeada puede coincidir con las zonas de las lesiones bullosas o verrugosas. Las áreas pigmentadas se decoloran gradualmente en la segunda o en la tercera décadas de la vida, y el adulto puede mostrar sólo «manchas acrómicas» depigmentadas, ligeramente atróficas, especialmente sobre las extremidades inferiores. Puesto que los cambios vasculares retinianos algunas veces progresan durante el período neonatal, se recomiendan evaluaciones oftalmológicas mensuales durante los primeros 2 o 3 meses de vida. En, aproximadamente, el 10% de los casos, este proceso progresa a cicatrización grave con pérdida visual significativa. Aproximadamente, la mitad de los pacientes muestra otros hallazgos, siendo el más importante las alteraciones del SNC. Las convulsiones en el período neonatal representan un signo ominoso respecto al desarrollo neurológico futuro. En su ausencia, el pronóstico, en la mayoría de los casos, es bueno.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia dominante, ligado al cromosoma X, con letalidad masculina en la inmensa mayoría de los casos. Las mutaciones en el gen modulador esencial (NEMO)

del factor nuclear kappa B (NF- κ B), localizado en el cromosoma Xq28, son las responsables. El NF- κ B es un factor transcripcional, que controla la expresión de muchos genes, incluyendo aquellos implicados en la producción de citocinas y quimiocinas, y que protege frente a la apoptosis. En mujeres con IP, el clon celular funcionalmente aberrante se elimina por apoptosis, lo que determina la erradicación de las células defectuosas y la cicatrización de las lesiones cutáneas poco después del nacimiento. Además, puesto que el clon celular funcionalmente aberrante se elimina en su mayor parte, aunque la distribución de los clones normales y aberrantes se produjo al azar, nos encontramos al final con un sesgo claro de inactivación del cromosoma X, que se produce en el 98% de las mujeres con incontinencia pigmentaria. La supervivencia en los varones puede explicarse por una mutación menos deletérea, un cariotipo 47XXY, o un mosaicismo somático.

Bibliografía

- Bardach M: Systematisierte Naevusbildungen bei einem cineiigen Zwillingspaar: Ein Beitrag zur Naevusätiologie. *Z Kinderheilkd* 39:542, 1925.
- Bloch B: Eigentümliche bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (Incontinentia pigmenti). *Schweiz Med Wochenschr* 56:404, 1926.
- Landy SJ, Donnai D: Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 30:53, 1993.
- Sybert VP: Incontinentia pigmenti nomenclature. *Am J Hum Genet* 55:209, 1994.
- International IP Consortium: Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 405:466, 2000.
- Aradhya S et al: A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK- γ) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Mol Genet* 10:2171, 2001.
- International IP Consortium: Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mutation or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 69:1210, 2001.
- Happle R: A fresh look at incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol* 139:1206, 2003.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de incontinencia pigmentaria.
A-D, Progresión de las lesiones desde eritema a ampollas, a hiperqueratosis y a hiperpigmentación durante el primer año de vida. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C

FIGURA 2. A, Alopecia atrófica parcheada. B, Falta de cresta alveolar que indica anodoncia. C, Líneas pálidas sin pelo sobre la extremidad inferior.

HIPOMELANOSIS DE ITO

(INCONTINENCIA PIGMENTARIA ACRÓMICA)

Inicialmente descrita por Ito, en 1952, se han documentado, posteriormente, numerosos individuos afectados. Las lesiones cutáneas características incluyen áreas lineales, espirales o moteadas de hipopigmentación sobre las extremidades o el tronco, habitualmente evidentes en la infancia. Actualmente, no está claro que la hipomelanosis de Ito sea un trastorno específico, pero es un hallazgo físico etiológicamente heterogéneo, que frecuentemente es indicativo de mosaicismo cromosómico o genético. Aproximadamente, el 70% de los casos documentados presenta anomalías asociadas. Con excepción de retraso mental (67%), convulsiones (35%) y atrofia cerebral (16%), todas las otras alteraciones asociadas se han observado en menos del 8% de los pacientes.

ANOMALÍAS ASOCIADAS

Sistema nervioso central. Retraso mental variable, convulsiones, problemas neurológicos.

Craneofaciales. Macrocefalia, cara tosca, hipertelorismo, pliegues epicánticos, labios gruesos, labio/paladar hendido, orejas malformadas.

Ojos. Heterocromía del iris, pigmentación retiniana anormal, estrabismo.

Pelo y dientes. Hipertrichosis, alopecia difusa, displasia de los dientes, dientes irregularmente espaciados.

Extremidades. Clinodactilia, sindactilia, ectrodactilia, polidactilia, pulgar trifalángico, genu valgo.

Óseas. Cifoescoliosis/lordosis, estatura baja.

HISTORIA NATURAL. Las lesiones cutáneas, que se aprecian mejor mediante examen con lámpara de Wood, no pasan por una fase prodrómica como en la incontinencia pigmentaria. El pronóstico depende del tipo y de la extensión de las alteraciones asociadas.

ETIOLOGÍA. La hipomelanosis de Ito es etiológicamente heterogénea. Está indicado el cariotipado de los hallazgos cutáneos característicos para excluir el mosaicismo cromosómico cuando el retraso del desarrollo o las alteraciones estructurales también están presentes. El riesgo de recurrencia es bajo, excepto en aquellos individuos cromosómicamente anormales en los que existe una traslocación parenteral balanceada. Probablemente, no existe una base genética única para la hipomelanosis de Ito.

Bibliografía

- Ito M: Studies on melanin XI: Incontinentia pigmenti; achromians. *Tohoku J Exp Med* 55(Suppl):57, 1952.
- Flannery DB: Pigmentary dysplasia: Hypomelanosis of Ito, and genetic mosaicism. *Am J Med Genet* 35:18, 1990.
- Ritter CL et al: Chromosome mosaicism in hypomelanosis of Ito. *Am J Med Genet* 35:14, 1990.
- Sybert VP et al: Pigmentary abnormalities and mosaicism for chromosomal aberration: Association with clinical features similar to hypomelanosis of Ito. *J Pediatr* 116:581, 1990.
- Küster W, König A: Hypomelanosis of Ito: No entity, but a cutaneous sign of mosaicism. *Am J Med Genet* 85:346, 1999.



FIGURA 1. Hipomelanosis de Ito. Un niño de 14 meses con retraso de desarrollo, hipotonía y convulsiones. Obsérvese la distribución irregular y lineal de la hipopigmentación. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Nódulos cutáneos hamartomatosos, convulsiones, facoma, lesiones óseas

Se dice que Von Recklinghausen describió esta enfermedad, pero habitualmente se atribuye su reconocimiento a Bourneville, en 1880. Se desarrollan lesiones hamartomatosas en muchos tejidos, especialmente en la piel y en el cerebro. La National Tuberous Sclerosis Association de Estados Unidos ha establecido los criterios diagnósticos.

ANOMALÍAS

Cerebro y ojos. Lesiones glioma-angioma en la corteza y la sustancia blanca, con convulsiones (93%) y deficiencia mental (62%) como consecuencias aparentes; problemas de comportamiento y autismo; evidencia radiológica de mineralización intracraneal (51%), más frecuentemente en ganglios basales o región periventricular; sin embargo, precozmente en el curso clínico, pueden observarse lesiones ventriculares como uno de los hallazgos más constantes; hamartomas de la retina o del nervio óptico en el 53%; en la mitad de ellos, los hamartomas son bilaterales.

Cutáneas. Lesiones fibroangiomatosas (83%), que varían en color desde color carne o rosa, a amarillo o marrón, desarrolladas en el pliegue nasolabial, en las mejillas, y en otras localizaciones; máculas blancas, clasificadas en tres tipos: máculas «en huella de pulgar», máculas «en lágrima» (unas de extremos redondeados, las otras con extremo afilado) o máculas en «hoja de fresno», y las máculas *confetti* (máculas pequeñas de 1 a 3 mm); manchas café con leche; placas y nódulos fibromatosos.

Óseas. Áreas en forma de quistes en las falanges (66%) y en otras localizaciones, con áreas de engrosamiento perióstico, que presentan evidencia radiológica de «esclerosis».

Renales. Angiomiolipomas en el 45 al 81% de los casos, habitualmente múltiples y benignos; agrandamiento tubular y formación quística con hiperplasia de células tubulares.

Dentición. Defectos del esmalte en forma de fositas puntiformes, más evidentes mediante la inspección de las superficies labiales de los premolares.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Otros hamartomas: fibromas (especialmente gingivales y subun-

gueales), lipomas, angiomas, lunares, parches *shagreen* (como piel de gallina); rabdomiomas y angiomas de corazón, cambios quísticos en el pulmón, hamartomas del hígado y del páncreas; carcinoma de células renales; pólipos rectales hamartomatosos; hipotiroidismo; adenoma tiroideo; precocidad sexual; astrocitoma; linfedema; hipertensión.

HISTORIA NATURAL. Los hamartomas comienzan a ser habitualmente evidentes en la primera infancia y pueden aumentar en la adolescencia. Las lesiones nodulares faciales están presentes en el 50% de los niños a los 5 años, mientras las máculas blancas se observan en el nacimiento o en la primera infancia con ayuda de la lámpara de Wood. Puede producirse la transformación maligna, y los tumores cerebrales se desarrollan en, aproximadamente, el 6% de los pacientes. Sin embargo, la transformación maligna de los nódulos periventriculares es rara. Las convulsiones, que tienden a desarrollarse en la primera infancia, pueden, inicialmente, ser mioclónicas y, más tarde, de tipo gran mal, y son difíciles de controlar. La alteración electroencefalográfica se encuentra en el 87% de los pacientes y puede ser de patrón hipsarítmico extremadamente desorganizado. Las convulsiones y la deficiencia mental parecen relacionarse con la extensión de los cambios hamartomatosos en el cerebro. Los pacientes con deficiencia mental tienen todas las convulsiones, el 88% de ellos a los 5 años de edad; mientras que los pacientes sin deficiencia mental importante tienen convulsiones el 69%, el 44% de ellos a los 5 años de edad. El deterioro mental es inusual, excepto en relación con la frecuencia de las convulsiones del estado epiléptico.

Un porcentaje desconocido de pacientes fallece antes de los 20 años de edad como consecuencia del estado epiléptico, debilidad generalizada, neumonía o tumor. Debe considerarse que hay una amplia variabilidad en la expresión de la enfermedad-convulsiones, deficiencia mental, o ambas no se desarrollan en todos los pacientes con lesiones cutáneas, y un patrón de alteraciones observado más precozmente indica mayor severidad y peor pronóstico.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Aproximadamente, dos tercios de los casos son mutaciones espontáneas. Son posibles las mutaciones en el TSC1, localizado en

el cromosoma 9q34, y en el TSC2, localizado en el cromosoma 16p13, que codifican proteínas conocidas como hamartina y tuberina, respectivamente. Aunque la forma en la que estos dos genes participan aún no se ha aclarado, lo más probable es que representen genes supresores de tumores. En general, cuando se comparan con pacientes con mutaciones TSC2, aquellos con mutaciones en TSC1 tienen una menor frecuencia de quistes renales de grado 2-4 o angiomiolipomas, placas en la frente, hamartomas retinianos, y angiomiolipomas hepáticos. Además, los casos esporádicos con mutaciones TSC1 tienen una enfermedad más leve, que se manifiesta por menor frecuencia de convulsiones y retraso mental de moderado a grave, menos nódulos subependimarios y tubérculos corticales, menos afectación renal grave, ausencia de hamartomas retinianos, y menos angiofibromas faciales importantes. Los individuos afectados habitualmente muestran algunas manifestaciones del trastorno en la edad adulta. En familiares de primer grado de los individuos afectados debería considerarse una búsqueda de manchas o cabellos depigmentados, defectos del esmalte, y hamartomas subungueales, así como imágenes de resonancia magnética de lesiones periventricu-

lares y de ecografía renal de angiomiolipomas, antes del asesoramiento genético.

Bibliografía

- Bourneville D: Scléreuse tubéreuse des circonvolutions cérébrales: Idiote et épilepsie hemiplegique. Arch Neurol (Paris) 1:81, 1880.
- Lagos JC, Gomez MR: Tuberous sclerosis: Reappraisal of a clinical entity. Mayo Clin Proc 42:26, 1967.
- Bundey S, Evans K: Tuberous sclerosis: A genetic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 32:591, 1969.
- Hoff M et al: Enamel defects associated with tuberous sclerosis. Oral Surg 40:261, 1976.
- Kenishi Y et al: Tuberous sclerosis: Early neurologic manifestations and CT features in 18 patients. Brain Dev 1:31, 1979.
- Shepherd CW et al: Causes of death in patients with tuberous sclerosis. Mayo Clin Proc 66:792, 1991.
- Roach ES et al: Diagnostic criteria: Tuberous sclerosis complex. Report of the diagnostic criteria committee of the National Tuberous Sclerosis Association. J Clin Neurol 7:221, 1992.
- Janniger CK, Schwartz RA: Tuberous sclerosis: Recent advances for the clinician. Cutis 51:167, 1993.
- Povey S et al: Two loci for tuberous sclerosis: One on 9q34 and one on 16p13. Ann Hum Genet 58:107, 1994.
- Dabora SL et al: Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared to TSC1 disease, in multiple organs. Am J Hum Genet 68:64, 2001.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de esclerosis tuberosa. **A y B,** Dos adolescentes con lesiones fibroangiomasas en los pliegues nasales y en las mejillas. **C y D,** Máculas blancas sobre la tibia y los pies; **E,** Parches *shagreen* sobre la espalda inferior. (C y E, Cortesía del Dr. John Kanegaye, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C

FIGURA 2. A y B, Fibroma gingival y subungueal (la flecha en A señala el fibroma ungueal). (B, Cortesía del Dr. Stephen Braddock; Universidad de Missouri, Columbia.) C, Defectos del esmalte en forma de fositas. (C, Cortesía del Dr. Kanegaye, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE NEUROFIBROMATOSIS

Neurofibromas múltiples, manchas café con leche, con o sin lesiones óseas

Von Recklinghausen describió esta enfermedad en 1882. Se estima que afecta a 1 de cada 3.000 individuos.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Seis o más máculas café con leche de, aproximadamente, 5 mm de diámetro antes de la pubertad, y de, aproximadamente, 15 mm tras el inicio de la pubertad. Pecas inguinales o axilares (el 90% a los 7 años). El 90% tiene seis o más máculas mayores de 5 mm de diámetro al año de edad.

Tumores. Neurofibromas (tumor de vainas neuronales periféricas heterogéneo y benigno) que se presentan como masas dérmicas discretas, crecimientos focales cutáneos o subcutáneos, tumores espinales intraforaminales en forma de mancuerna o reloj de arena, o neurofibromas plexiformes difusos.

Otras. Nódulos de Lisch o hamartoma del iris pigmentado (el 70% a los 10 años), macrocefalia de inicio posnatal, estatura ligeramente baja, objetos brillantes no identificados de alta intensidad de señal en las imágenes de la resonancia magnética ponderada en T2 del cerebro (60%), CI medio de 88.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Sistema nervioso central. Tumores, que incluyen gliomas del tracto óptico (1,5 a 7,5%, con media de edad de desarrollo de 4,9 años) y otros astrocitomas, neurilemomas, meningiomas y neurofibromas. Convulsiones o alteraciones electroencefalográficas en, aproximadamente, el 20%; deficiencia mental en el 2 al 5%, con dificultades de aprendizaje, hiperactividad o problemas de lenguaje en el 50%; compromiso vascular cerebral; cefaleas; hidrocefalo.

Óseas. Escoliosis; *pectus excavatum*; arqueamiento hipoplásico de las extremidades inferiores, con pseudoartrosis en el nacimiento; lesiones óseas con osteosclerosis localizada, fusión costal, espina bífida, ausencia de rótula, luxación del radio y del cúbito, sobrecrecimiento local, y muescas de los cuerpos vertebrales con pedículos deformados; displasia del ala esfenoidal.

Hamartomas. Lunares cutáneos, lipomas, angiomas, neurofibromas del riñón, del estómago, del corazón, de la lengua, y de la vejiga urinaria.

Otras. Sindactilia, glaucoma, ptosis, opacidad corneal, melanoma del iris potencialmente maligno, tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas, pubertad precoz, lunares verrugosos, feocromocitoma estenosis pulmonar, hiperplasia vascular de la íntima y de la media, prurito. Hipertensión.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los individuos afectados tienen un curso benigno. Casi todos los pacientes presentan hallazgos que permiten el diagnóstico a los 6 años. Los neurofibromas raramente se desarrollan en niños menores de 6 años de edad, pero están presentes en el 48% a los 10 años de edad, y en el 84% a los 20 años de edad. Pueden aumentar en tamaño y en número en la pubertad, durante el embarazo, y entre los 50 y los 70 años de edad. Las complicaciones de la neurofibromatosis pueden dividirse en aquellas que son estructurales (macrocefalia, hipertrofia segmentaria, escoliosis, pseudoartrosis, defectos cardíacos), aquellas que son funcionales (convulsiones, trastornos del lenguaje y del aprendizaje, hipertensión, defectos intelectuales), y aquellas que se relacionan con la neoplasia. La búsqueda de complicaciones estructurales y funcionales puede hacerse de forma efectiva mediante una exploración física completa cada 6 meses. En la mayoría de los casos no se requiere el despistaje rutinario de tumores del SNC. Más bien, los clínicos que siguen a los individuos afectados deberían mantener un alto índice de sospecha y evaluar signos específicos y síntomas cuando se desarrollen. Se han establecido gráficas de crecimiento normales para individuos afectados. Todos los pacientes recientemente diagnosticados deberían someterse a una exploración oftalmológica y, posteriormente, seguirse anualmente durante 6 años para excluir un glioma del trayecto óptico. A partir de ese momento, se presenta raramente. El 39% de los niños con un glioma del trayecto óptico, que afecta al quiasma óptico, desarrolla pubertad precoz. Los tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas, que se originan casi exclusivamente en neurofibromas plexiformes preexistentes, se desarrollan en, aproximadamente, el 2 al 5% de los pacientes con NF1. La mayoría se presentan entre la segunda y la tercera décadas

de la vida. La capacidad reproductiva de los pacientes con NF1 se reduce a, aproximadamente, la mitad de lo normal. La supervivencia está acortada, siendo la edad media de muerte los 61,1 años.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia, pero amplia variabilidad en la expresión. El gen de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) se localiza en el cromosoma 17q11.2. Aproximadamente, el 50% de los pacientes tiene una mutación genética espontánea. El gen NF1 codifica una proteína denominada neurofibromina, que puede funcionar como un supresor de tumores.

COMENTARIO. Además de la forma clásica de neurofibromatosis, existe un segundo trastorno, la neurofibromatosis de tipo 2 o neurofibromatosis acústica. También autosómica dominante, se caracteriza por una edad de inicio más tardía, con desarrollo generalmente sobre la segunda y la tercera décadas de la vida, así como por neurofibromas, meningiomas, gliomas, schwannomas, o cataratas subcapsulares posteriores. Habitualmente, sólo se observan unas pocas manchas café con leche y neurofibromas cutáneos. La NF2 es, a menudo, más grave que la NF1, ya que pueden desarrollarse múltiples tumores intracraneales en la infancia o en la edad adulta precoz, y se observan schwannomas de las raíces espinales dorsales. El gen NF2 se localiza en el cromosoma 22q11.2. También existe una forma segmentaria de neurofibromatosis caracterizada por manchas café con leche, neurofibromas cutáneos y neurofibromas intratorácicos o intraabdominales, limitados a un segmento corporal cir-

cunscrito. Los nódulos de Lisch unilaterales sólo se observan cuando el segmento afectado incluye uno de los ojos. Finalmente, a partir de los estudios moleculares, no está actualmente claro que el síndrome de Noonan-neurofibromatosis, hasta hace poco considerado como una entidad separada, pueda representar en algunos casos una forma variante de NF1.

Bibliografía

- Von Recklinghausen F: Ueber die multiplen Fibroma der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin: Hirschwald, 1882.
- Crowe FW, Schull WJ, Neel JV: Multiple Neurofibromatosis. American Lecture Series No. 281. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1952.
- Miller RM, Sparkes RS: Segmental neurofibromatosis. Arch Dermatol 113:837, 1977.
- Riccardi VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 305:1617, 1981.
- Ragge NK: Clinical and genetic patterns of neurofibromatosis 1 and 2. Br J Ophthalmol 77:662, 1993.
- Vickochil D et al: The neurofibromatosis type 1 gene. Annu Rev Neurosci 15:183, 1993.
- The Consensus Developmental Panel: National Institutes of Health Consensus Developmental Conference Statement on Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991. Arch Neurol 51:210, 1994.
- Listernick R et al: Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 optic glioma task force. Ann Neurol 41:143, 1997.
- DeBella K et al: Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 105:608, 2000.
- Szudek J et al: Growth charts for young children with neurofibromatosis (NF1). Am J Med Genet 92:224, 2000.
- Ferner RE, Gutman DH: International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Cancer Res 62:1573, 2002.
- Baralle D et al: Different mutations in the NF1 gene are associated with neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS). Am J Med Genet 119:1, 2003.



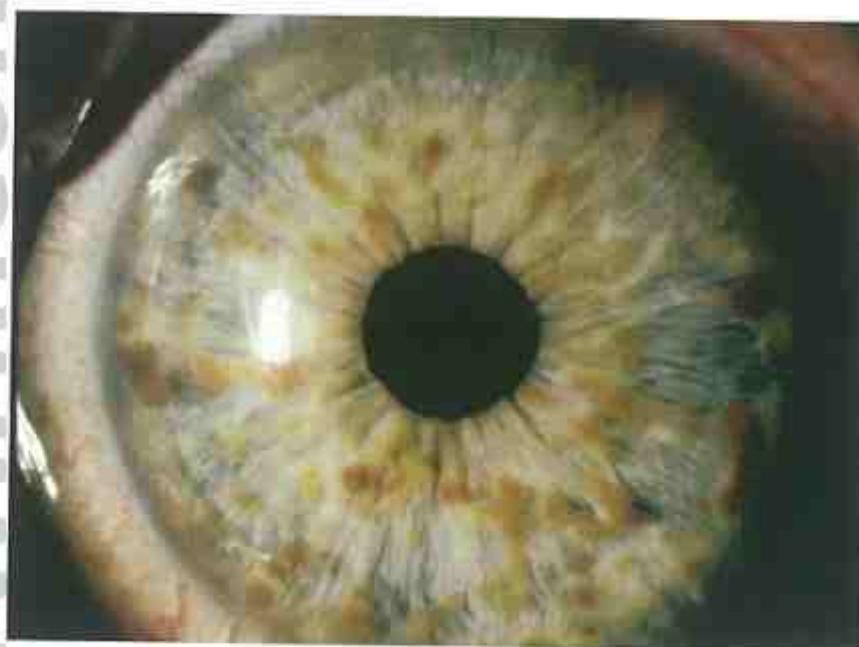
A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de neurofibromatosis. Obsérvense las manchas café con leche, las pecas axilares y el *pectus excavatum* (A-C) y los nódulos de Lisch (D). (B-D, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A y B, Neurofibromas plexiformes en el tronco superior y en la órbita. C y D, Seudoartrosis de la tibia distal. (A-D, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

Displasia fibrosa poliostótica, pigmentación cutánea irregular, precocidad sexual

McCune, y Albright et al describieron esta condición en 1936 y en 1937, respectivamente. Se han comunicado más de 150 casos. La frecuencia relativa del diagnóstico en mujeres frente a varones es de 3:2.

ANOMALÍAS

Óseas. Múltiples áreas de displasia fibrosa, habitualmente unilateral, más frecuentemente en los huesos largos y en la pelvis; puede incluso incluir cráneo, huesos faciales (que causan asimetría facial), costillas y, ocasionalmente, la columna vertebral; puede determinar deformidad, engrosamiento aumentado del hueso, o ambos.

Cutáneas. Pigmentación marrón irregular, más frecuentemente sobre el sacro, las nalgas, y la columna vertebral superior; unilateral en, aproximadamente, el 50% de los pacientes; el patrón de cambios pigmentarios a menudo sigue las líneas de Blaschko.

Endocrinas. Pubertad precoz, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, adenomas pituitarios secretores de hormona del crecimiento, acromegalia, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia; las concentraciones de hormonas trópicas hipofisarias son anormales o están reducidas.

HISTORIA NATURAL. La pigmentación es habitualmente evidente en la infancia, y la displasia ósea puede progresar durante la infancia, determinando deformidad, fractura, o ambas, más frecuentemente en el fémur superior. Raramente se produce la transformación maligna en sarcoma condroblástico. El engrosamiento del hueso en la calvaria puede provocar la compresión del nervio craneal con consecuencias importantes, como ceguera o sordera. La precocidad sexual en la mujer es, a menudo, inusual en el orden del desarrollo, con menstruación antes del desarrollo de las mamas o del pelo púbico. La maduración acelerada coincidente con la precocidad sexual puede conducir a alcanzar precozmente la estatura completa, de forma que la estatura adulta puede ser relativamente

baja. La tirotoxicosis es frecuente, y la tormenta tiroidea postintervención ha ocurrido en raras ocasiones. Aunque poco frecuentes, cuando se presentan en la infancia, las alteraciones endocrinas pueden comprometer la vida.

ETIOLOGÍA. Una mutación somática que activa el gen (GNAS1) que codifica la subunidad α de la proteína G es responsable de este trastorno. Las proteínas G están afectadas en los mecanismos de transducción de señal que afectan a la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) (*cyclic adenosine monophosphate*). Una vía hiperactiva de monofosfato de adenosina cíclico estimula el crecimiento y la función de las gónadas, de la corteza suprarrenal, de las poblaciones de células hipofisarias específicas, osteoblastos y melanocitos. Esto explica la observación de que las alteraciones endocrinológicas en el síndrome de McCune-Albright son el resultado de la hiperfunción autónoma de las glándulas endocrinas, más que estar mediadas centralmente. La expresión clínica variable está determinada por el número relativo de células mutantes, así como por los tejidos y las áreas corporales implicadas.

Bibliografía

- McCune DJ: Osteitis fibrosa cystica. *Am J Dis Child* 52:745, 1936.
- Albright F et al: Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, area of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: Report of five cases. *N Engl J Med* 216:727, 1937.
- D'Armiento M et al: McCune-Albright syndrome: Evidence for autonomous multiendocrine hyper-function. *J Pediatr* 102:584, 1983.
- Weinstein LS et al: Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 325:1688, 1991.
- Schwindinger WF et al: Identification of a mutation in the gene encoding the α subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:5152, 1992.
- Rieger E et al: Melanotic macules following Blaschko's lines in McCune-Albright syndrome. *Br J Dermatol* 130:215, 1994.
- Ringle MD et al: Clinical implications of genetic defects in G proteins: The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine* 75:171, 1996.
- Davies JH et al: Infantile McCune-Albright syndrome. *Pediatr Dermatol* 18:504, 2001.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de McCune-Albright.
A y B, Pigmentación irregular café con leche sobre la parte inferior de la espalda y la extremidad. (A, Cortesía del Dr. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego; B, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A

FIGURA 2. A, Múltiples áreas de displasia fibrosa en los huesos largos. (Cortesía del Dr. Michael Cohen, Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia.) B, Displasia fibrosa periocular izquierda.

(Continúa)



B



C

FIG. 2. (Cont.) C, Hueso engrosado, denso, en la base del cráneo.

SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY

Hipertrofia de extremidades asimétrica, malformación vascular, varicosidades

Esta entidad fue comunicada, inicialmente, por Klippel y Trenaunay, en 1900. Se ha confundido con el síndrome de Park-Weber, en el que las fístulas arteriovenosas significativas constituyen un hallazgo.

ANOMALÍAS

Extremidades. Hipertrofia congénita o en la primera infancia de, habitualmente, una extremidad, pero, ocasionalmente, de más de una; la extremidad inferior está afectada en el 95% de los casos, la extremidad superior en el 5%, y ambas están afectadas en el 15%.

Piel. Malformaciones vasculares capilares, venosas y linfáticas, que se producen en cualquier área, pero más frecuentemente en las piernas, en las nalgas, en el abdomen y en el tronco inferior; la distribución unilateral predomina, aunque no es infrecuente la afectación bilateral; varicosidades de distribución inusual, particularmente la anomalía venosa lateral, que comienza como un plexo de venas del lado dorsal y lateral del pie y se extiende superiormente a diversas distancias.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Extremidades. Fístula arteriovenosa insignificante, atrofia.

Óseas. Macroactilia, crecimiento desproporcionado de los dedos largos o pequeños; sindactilia; polidactilia; oligodactilia; luxación congénita de cadera.

Cutáneas. Lunares y líneas hiperpigmentadas, úlceras y vesículas neonatales y de la infancia, cutis marmorata, telangiectasia.

Craneofaciales. Hipertrofia facial asimétrica; microcefalia; macrocefalia causada por un gran cerebro; calcificaciones intracraneales; alteraciones oculares tales como glaucoma, cataratas, heterocromía, y pupila de Marcus Gunn.

Vísceras. Visceromegalia; malformación capilar del tracto intestinal, sistema urinario, mesenterio y pleura; vaso sanguíneo mayor aberrante; linfangiectasia.

Otras. Agrandamiento de los genitales, problemas de coagulación intravascular, lipodistrofia, ausencia de vena cava inferior, hematoquecia, hematuria, sangrado por varices esofágicas, sangrado vaginal y vulvar.

HISTORIA NATURAL. El paciente con este síndrome suele encontrarse relativamente bien, sin ningún tratamiento o precisa sólo compresión elástica. Puede haber crecimiento desproporcionado, lo cual requiere fusión epifisaria o extracción de la falange apropiada. Las molestias articulares son frecuentes, y pueden desarrollarse problemas de tipo artrítico. La hinchazón de las extremidades puede ser molesta, y pueden producirse úlceras y otras alteraciones cutáneas crónicas. Nunca se producen cortocircuitos arteriovenosos clínicamente significativos. La intervención quirúrgica casi nunca es necesaria. Sin embargo, en la rara situación en que la extremidad llega a alcanzar proporciones gigantescas o se producen dificultades de coagulación secundarias, se requiere la amputación. En este trastorno extremadamente variable deberían buscarse siempre las malformaciones vasculares de la víscera, del cerebro, de los ojos, de los tractos urinarios y gastrointestinal, y de otras áreas. La imagen de la resonancia magnética es la técnica de imagen no invasiva mejor para evaluar a los pacientes con malformaciones vasculares.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno es desconocida, y su presentación es esporádica.

Bibliografía

- Klippel M, Trenaunay P: Du naevus variqueux osteohyper-trophique. Arch Gen Med 185:641, 1900.
- Kuffer FR et al: Klippel-Trenaunay syndrome, visceral angiomatosis, and thrombocytopenia. J Pediatr Surg 3:65, 1968.
- Baskerville PA et al: The Klippel-Trenaunay syndrome: Clinical, radiological and haemodynamic features and management. Br J Surg 72:232, 1985.
- Gloviczki P et al: Klippel-Trenaunay syndrome: The risks and benefits of vascular interventions. Surgery 110:469, 1991.
- Cohen MM: Some neoplasms and some hamartomatous syndromes: Genetic considerations. Int J Oral Maxillofac Surg 27:363, 1998.
- Cohen MM: Klippel-Trenaunay syndrome. Am J Med Genet 93:171, 2000.
- Capraro PA et al: Klippel-Trenaunay syndrome. Plast Reconst Surg 109:2052, 2002.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Klippel-Trenaunay. **A**, Niña mentalmente normal con macrocefalia y hemangioma en el tronco y la extremidad inferior izquierda. **B**, Niño con afectación grave de la pierna derecha y del tronco. (**B**, De Bird LM et al: Pediatrics 1996; 97: 739. Reproducida con permiso de Pediatrics, vol. 97, pp. 739-741, copyright © 1996 por el AAP.) **C**, Niño recién nacido afectado menos severamente. **D** y **E**, Niño de 14 años de edad que muestra hipertrofia asimétrica de las extremidades inferiores con vasculatura anormal.

SÍNDROME DE PROTEUS

Hemihipertrofia, tumores subcutáneos, macrodactilia

Descrito, inicialmente, en 1979, por Cohen y Hayden, este trastorno fue descrito como una entidad clínica, en 1983, por Wiedemann, quien utilizó el término *proteus* (después del dios griego Proteus, el polimorfo) para caracterizar el fenotipo variable y cambiante de esta condición. El Dr. Michael Cohen, de la Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia, ha sugerido que John Merrick, el hombre elefante, muy probablemente tenía un síndrome de Proteus.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Sobrecrecimiento asimétrico y desproporcionado de las partes corporales, crecimiento somático normal durante la adolescencia y consecución de una talla final normal, placas de crecimiento tisular después de la adolescencia, macrocefalia.

Piel y tejido subcutáneo. Engrosamiento generalizado; lunar epidérmico de tipo plano no organoide; lipoma; ausencia regional de grasa; malformaciones vasculares de tipos venoso, capilar y linfático, con predilección por el tórax y el abdomen superior.

Óseas. Hemihipertrofia, hiperostosis del cráneo, defectos de angulación de las rodillas, escoliosis, cifosis, luxación de cadera, deformidades en valgo de los dedos gordos de los pies, clinodactilia, vértebras displásicas, costillas y escápula gruesas.

Manos y pies. Macrodactilia; lunares del tejido conjuntivo más frecuentemente en la planta de los pies, pero pueden aparecer también en las manos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Elongación del cuello y del tronco; craneosinostosis; puente nasal ancho y deprimido; hiperplasia giriforme en los lados de la nariz o en otras localizaciones; ptosis; estrabismo; dermoide epibulbar; ojos aumentados; microftalmía; miopía; cataratas; nistagmo; paladar hendido submucoso; *pectus excavatum*; anquilosis del codo; deficiencia mental; convulsiones; alteraciones de los pulmones similares a quistes; atrofia muscular; lipomatosis abdominal y pélvica; manchas café con leche; hiperostosis de los canales auditivos externos, sobre los puentes alveolares, y del puente nasal; enfermedad fibroquística de mama; adenoma de la glándu-

la paratiroidea; cistadenoma de ovario; tumor del saco vitelino de los testículos; adenoma papilar del epidídimo; bocio; pene aumentado; macro-orquidismo; cardiomiopatía hipertrófica y defectos de conducción cardíaca; alteraciones renales, como riñones aumentados poliquísticos, hemangiomas e hidronefrosis; esplenomegalia; timo aumentado.

HISTORIA NATURAL. Los recién nacidos son, con frecuencia, normales al nacer, aunque el peso frecuentemente está aumentado y pocos pacientes tienen los hallazgos característicos en el período de recién nacido inmediato. Los hallazgos característicos comienzan a ser obvios durante los primeros años de vida. Generalmente progresivo a lo largo de la infancia, el crecimiento del hamartoma y la hipertrofia generalizada habitualmente cesa después de la pubertad. Deficiencia mental moderada en el 20% de los casos. La morbilidad es significativa. La estenosis espinal y las secuelas neurológicas pueden desarrollarse como resultado de anomalías vertebrales o infiltración tumoral. La enfermedad pulmonar enfisematosa quística, los tumores del SNC y los abscesos, y el embolismo pulmonar relacionado con alteraciones vasculares, están todos asociados con muerte prematura. Los individuos afectados deberían monitorizarse cuidadosamente para el desarrollo de todos los tipos de neoplasias, ya que se desconoce el espectro completo de este trastorno.

ETIOLOGÍA. Se desconoce la causa de este trastorno. Todos los casos han sido sucesos esporádicos en familias por otra parte normales. Este trastorno está causado más probablemente por una mutación somática de un gen, que es letal cuando ocurre en el estado de no mosaicismo.

COMENTARIO. En algunos niños con síndrome de Proteus, que tienen retraso mental, convulsiones y malformaciones cerebrales, se ha descrito un fenotipo facial que incluye dolicocefalia, cara alargada, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, ptosis, orificios nasales en anteversión y boca abierta.

Bibliografía

- Cohen MM, Hayden PW: A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects* 15(5B):291, 1979.
Wiedemann HR et al: The proteus syndrome: Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors,

- macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr* 140:5, 1983.
- Burgio GR, Wiedemann HR: Further and new details on the proteus syndrome. *Eur J Pediatr* 143:71, 1984.
- Clark RD et al: Proteus syndrome: An expanded phenotype. *Am J Med Genet* 27:99, 1987.
- Cohen MM: Understanding proteus syndrome, unmasking the elephant man, and stemming elephant fever. *Neurofibromatosis* 1:260, 1988.
- Cohen MM: Proteus syndrome: Clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet* 47:645, 1993.
- Biesecker LG et al: Proteus syndrome: Diagnostic criteria, differential diagnosis and patient evaluation. *Am J Med Genet* 84:389, 1999.
- Turner JT et al: Reassessment of the Proteus syndrome literature: Application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet* 130:111, 2004.



A



B

(Continúa)

FIGURA 1. Síndrome de Proteus. Niño de 2 años de edad. Obsérvense las grandes masas de tejido blando que han distorsionado el abdomen y la extremidad inferior derecha (A); las áreas asimétricas e hiperpigmentadas sobre la cara (B); el hemangioma y el lipoma sobre el abdomen (C), y los dedos separados, la macrodactilia y las superficies plantares engrosadas y rugosas de los pies (D y E).



C



D



E

FIG. 1. (Cont.)

LIPOMATOSIS ENCEFALOCRANEOCUTÁNEA

Lipomas craneofaciales unilaterales, atrofia cerebral ipsolateral, áreas focales de alopecia

Este trastorno fue descrito, inicialmente, por Haberland y Peron, en 1970. Posteriormente, se han comunicado más de 30 casos.

ANOMALÍAS

Funcionalidad. Acusado retraso del desarrollo, retraso mental, convulsiones, espasticidad.

Cerebro. Quiste unilateral porencefálico con atrofia cortical y calcificación de la corteza cerebral que rodea al quiste, dilatación ventricular, atrofia hemisférica, laminación defectuosa del cerebro, micropoligiria, lipomas en las meninges cubriendo el hemisferio cerebral afectado.

Craneofaciales. Lunar de tejido graso sin pelo, unilateral, del cuero cabelludo (*nevus psiloliparus*) con alopecia, asimetría del cráneo y de la cara, afectación lipomatosa unilateral de la dermis de la piel que cubre la cara del mismo lado del defecto cerebral, pápulas faciales, que afectan predominantemente a la región periocular, las cuales representan histológicamente fibromas.

Ojos. Sobrecrecimientos pedunculados duros, unidos al extremo del párpado superior, formados por tejido conjuntivo, coristoma epibulbar unilateral (lipodermoide).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microftalmía, displasia del iris, que incluye coloboma, córnea opacificada, áreas de hipoplasia cutánea que cubren los lipomas craneofaciales, manchas café con leche, hidrocefalos, quiste aracnoideo, lipomatosis de

la médula espinal, defecto del cráneo sobre el defecto cerebral, lipomas del corazón, tumor odontogénico.

HISTORIA NATURAL. En la mayoría de los casos, las convulsiones se desarrollan durante la infancia. Aunque el retraso motor es constante, el grado de retraso mental es variable, y en algunos casos el desarrollo intelectual ha sido normal. Se ha documentado un insuficiente número de pacientes para proporcionar información adecuada con respecto al seguimiento a largo plazo. La localización de las alteraciones del SNC puede ser importante para el pronóstico.

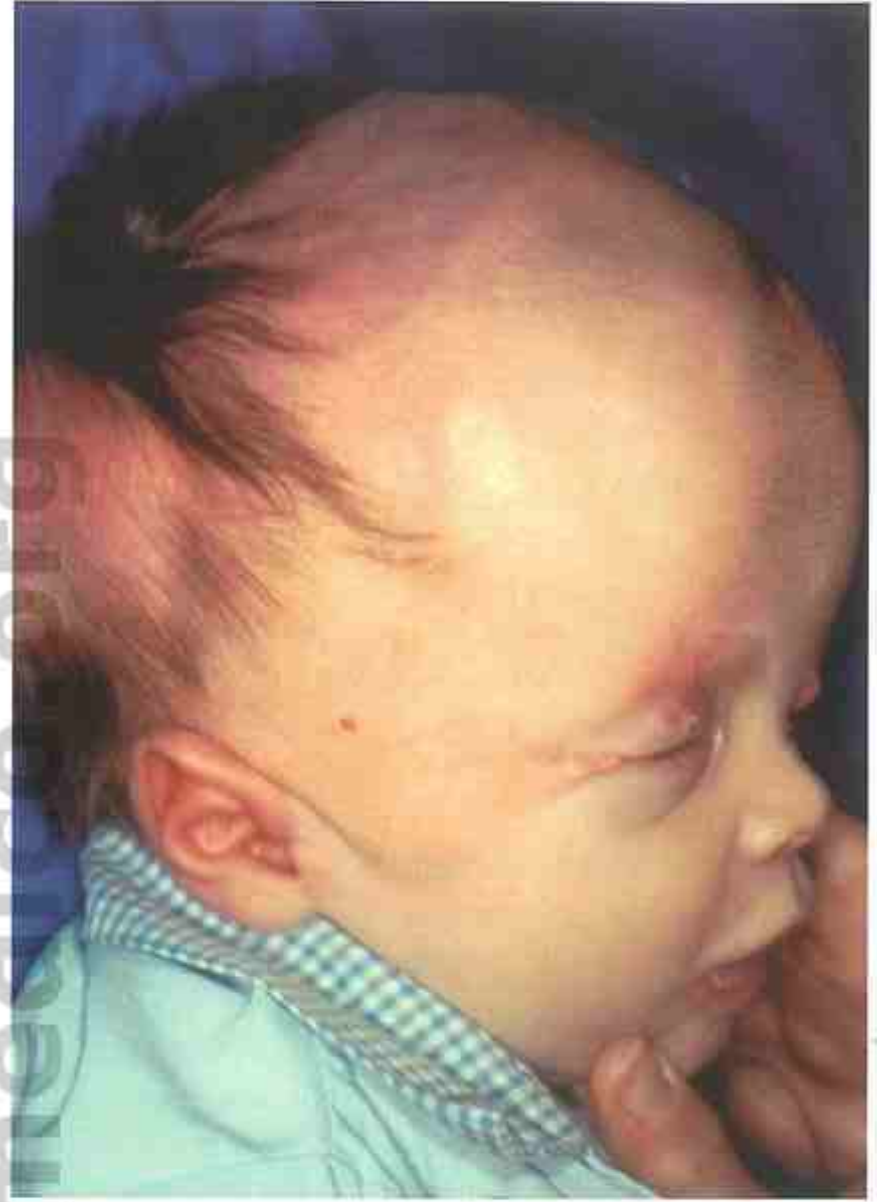
ETIOLOGÍA. Desconocida. Todos los pacientes afectados han sido esporádicos. Es más probable que este trastorno sea el resultado de una mutación somática letal, cuando ocurre en el estado de no mosaicismo.

Bibliografía

- Haberland C, Peron M: Encephalocranio-cutaneous lipomatosis. Arch Neurol 22:144, 1970.
- Wiedemann HR, Burgio GR: Encephalocraniocutaneous lipomatosis and Proteus syndrome. Am J Med Genet 25:403, 1986.
- Bamforth JSG et al: Encephalocraniocutaneous lipomatosis: Report of two cases and a review of the literature. Neurofibromatosis 2:166, 1989.
- Kodsi SR et al: Ocular and systemic manifestations of encephalocraniocutaneous lipomatosis. Am J Ophthalmol 118:77, 1994.
- Parazzini C et al: Encephalocraniocutaneous lipomatosis: Complete neuroradiologic evaluation and follow-up of two cases. Am J Neuroradiol 20:173, 1999.
- Hauber K et al: Encephalocraniocutaneous lipomatosis: A case with unilateral odontomas and review of the literature. Eur J Pediatr 162:589, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Lipomatosis encefalocraneocutánea. A-C, Obsérvense las áreas focales de alopecia y las excrecencias pedunculadas, unidas al margen de los párpados. (Cortesía del Dr. David Viskochil, Universidad de Utah, Salt Lake City.)

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Pigmentación mucocutánea, poliposis intestinal

En 1896, Hutchinson describió cambios pigmentarios en un individuo que más tarde murió de invaginación intestinal. Peutz describió claramente la enfermedad en 1921, y Jeghers et al establecieron posteriormente esta entidad como enfermedad, en 1949. Se han documentado muchos casos.

ANOMALÍAS

Pigmentación. Bandas verticales de pigmento epidérmico que se presentan como manchas azul-grisáceas o marrones en los labios, en la membrana de la mucosa bucal, en el área perioral y, a veces, en los dedos y en otras localizaciones.

Poliposis. Pólipos hamartomatosos en el estómago; intestino delgado (yeyuno y duodeno más frecuentemente que íleo) y colon; ocasionalmente, en nasofaringe, vejiga urinaria, tracto biliar y mucosa bronquial; los pólipos son habitualmente múltiples; se han documentado cambios adenomatosos y malignos en los pólipos, así como en cualquier área de la línea del tracto gastrointestinal.

Otros tumores. Aproximadamente, el 35% de los pacientes tiene neoplasias extraintestinales, que incluyen carcinoma broncogénico, neoplasias benignas y malignas del tiroides, de la vesícula biliar y del tracto biliar; cáncer de mama, habitualmente ductal; cáncer pancreático; tumores malignos del aparato reproductor, que incluyen adenoma maligno de cérvix, tumores del cordón sexual ovárico, que conducen a precocidad isosexual; tumores del cordón sexual testicular y de las células de Sertoli, que conducen a precocidad sexual y ginecomastia.

HISTORIA NATURAL. Las manchas pigmentarias aparecen desde el nacimiento hasta la primera infancia y tienden a desaparecer en el adulto. El 70% de los pacientes padece problemas gastrointestinales a los 20 años, más frecuentemente dolor abdominal de tipo cólico (60%), sangrado intestinal (25%), o ambos. La invaginación intestinal, que puede ceder espontáneamente, es la complicación más importante.

La anemia por déficit de hierro puede ser secundaria a la pérdida sanguínea crónica, y se ha comunicado enteropatía con pérdida de proteínas. Se desarrolla cáncer intestinal o extraintestinal en aproximadamente el 50% de los pacientes afectados. Casi la mitad de los pacientes con neoplasia tienen menos de 30 años de edad. El ensanchamiento de los dedos puede ocurrir ocasionalmente en esta enfermedad. La pauta de cribado de los pacientes afectados, así como de los miembros de la familia potencialmente afectados, debe incluir colonoscopia, tránsito gastrointestinal superior que incluya intestino delgado, ultrasonografía pélvica en las mujeres, y examen cuidadoso de los testículos en los varones.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en el gen de la cinasa serina/treonina (LKB1/STK11), localizado en el cromosoma 19p13.3, cuyas funciones son las de un gen supresor de tumores. La identificación de mutaciones LKB1/STK11 en sólo el 50% de los casos identificados clínicamente sugiere que esta condición es genéticamente heterogénea.

Bibliografía

- Hutchinson J: Pigmentation of the lips and mouth. Arch Surg 7:290, 1896.
- Peutz JLA: Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentation of skin and mucous membrane. Ned Maanschr Geneesk 10:134, 1921.
- Jeghers H, McKusick VA, Katz KH: Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips, and digits: A syndrome of diagnostic significance. N Engl J Med 241:993, 1949.
- Bartholomew LG et al: Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. Surg Gynecol Obstet 115:1, 1962.
- Tovar JA et al: Peutz-Jeghers syndrome in children: Report of two cases and review of the literature. J Pediatr Surg 18:1, 1983.
- Buck JL: From the archives of AFIP: Peutz-Jeghers syndrome. Radiographics 12:365, 1992.
- Rustgi AK: Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. N Engl J Med 331:1694, 1994.
- Thomlinson IPM, Houlston RS: Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 34:1007, 1997.
- Hemminki A et al: A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 391:184, 1998.
- Dunlop MG: Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. Gut 51(Suppl V):v21, 2002.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Peutz-Jeghers.
A y B, Pigmentación parcheada de los labios
y de la membrana de la mucosa bucal en una niña
de 4 años de edad. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones,
Children's Hospital, San Diego.)

www.rinconmedico.com

SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

(SÍNDROME DE RUVALCABA-MYHRE, SÍNDROME DE RILEY-SMITH, SÍNDROME DE BANNAYAN)

Macrocefalia, poliposis colónica, cambios pigmentarios del pene

En 1986, Saul y Stevenson propusieron que el síndrome de Bannayan y el síndrome de Ruvalcaba-Myhre eran el mismo trastorno. Posteriormente, Dvir et al añadieron el síndrome de Riley-Smith y sugirieron que las tres condiciones representaban una única entidad etiológica, a la que Cohen denominó síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Peso al nacer superior a 4 kg y longitud al nacer superior al percentil 97, estatura adulta normal.

Funcionalidad. Hipotonía, retraso motor y del lenguaje acusado (50%), deficiencia mental de leve a grave (del 15 al 20%), convulsiones (25%).

Craneofaciales. Macrocefalia, con ventrículos de tamaño normal; fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo (60%), arco palatino alto; estrabismo o ambliopía (15%); líneas de Schwalbe prominentes y nervios corneales prominentes (35%).

Intestinos. Pólipos hamartomatosos ileales y colónicos (45%).

Neoplasias. Hamartomas, que son lipomas en el 75% de los casos, hemangiomas en el 10%, y de tipo mixto en el 20%. La mayoría son subcutáneos, aunque pueden ser craneales (20%) u óseos (10%).

Pene. Manchas marrones, no elevadas, en el glande peleano y el tallo, no siempre presentes al nacer.

Otras. Proceso miopático en los músculos proximales (60%). Angiolipomas cutáneos, encapsulados o difusamente infiltrantes, en el 50% de los casos. Hiperextensibilidad articular, *pectus excavatum* y escoliosis en el 50% de los casos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Abombamiento frontal, pseudo-papiledema, diabetes, tiroiditis de Hashimoto, acantosis nigricans, linfangiomas, angioqueratomas, cambios cutáneos faciales de tipo verruga vulgar, manchas café con leche, pólipos linguales, pezones supernumerarios, testículos aumentados, pene aumentado, pulgares/dedos gordos de los pies anchos, hipoglucemia, conducta autista.

HISTORIA NATURAL. Aunque, habitualmente, el sobrecrecimiento está presente en el período de recién nacido, la altura adulta final se mantiene en el rango de normalidad. Los pólipos ileales y colónicos se presentan, a menudo, en la infancia con invaginación, prolapso rectal y sangrando rectal; algunas veces no comienzan a ser evidentes hasta la edad media de la vida. Los lipomas pueden ser extremadamente grandes. El moteado del pene comienza a ser evidente en la infancia tardía con mayor probabilidad. El retraso en el desarrollo mejora frecuentemente con la edad.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en el gen supresor de tumor PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina, deleciónado del cromosoma 10), localizado en el cromosoma 10q23.3, que se han encontrado en, aproximadamente, el 60% de los casos.

COMENTARIO. El síndrome de Cowden, caracterizado por triquilemonas (tumores benignos pequeños del folículo piloso), papilomas orales, pólipos intestinales y un aumento de frecuencia de cáncer de mama y de tiroides, también está causado por mutaciones en el PTEN. Por tanto, este trastorno y el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), de mutación positiva, son con mayor probabilidad presentaciones fenotípicas diferentes del mismo síndrome. Por esta razón, los individuos con el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba PTEN-positivo deberían monitorizarse para detectar tumores malignos siguiendo un protocolo similar al que se utiliza en el síndrome de Cowden. Éste debería incluir la búsqueda periódica de cáncer de mama, de tiroides, renal y de endometrio.

Bibliografía

- Riley HD, Smith WR: Macrocephaly, pseudopapilledema, and multiple hemangiomas. *Pediatrics* 26:293, 1960.
- Bannayan GA: Lipomatosis, angiomas and macrocephaly: A previously undescribed congenital syndrome. *Arch Pathol* 92:1, 1971.
- Ruvalcaba RHA, Myhre S, Smith DW: A syndrome with macrocephaly, intestinal polyposis and pigmentary penile lesions. *Clin Genet* 18:413, 1980.
- Gorlin RJ et al: Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 44:307, 1992.

Marsh DJ et al: PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 8:1461, 1999.

Parisi MA et al: The spectrum and evolution of phenotypic findings

in PTEN mutation positive cases of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Med Genet* 38:52, 2001.

Hendriks YMC et al: Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: Further delineation and management of PTEN mutation-positive cases. *Familial Cancer* 2:79, 2003.

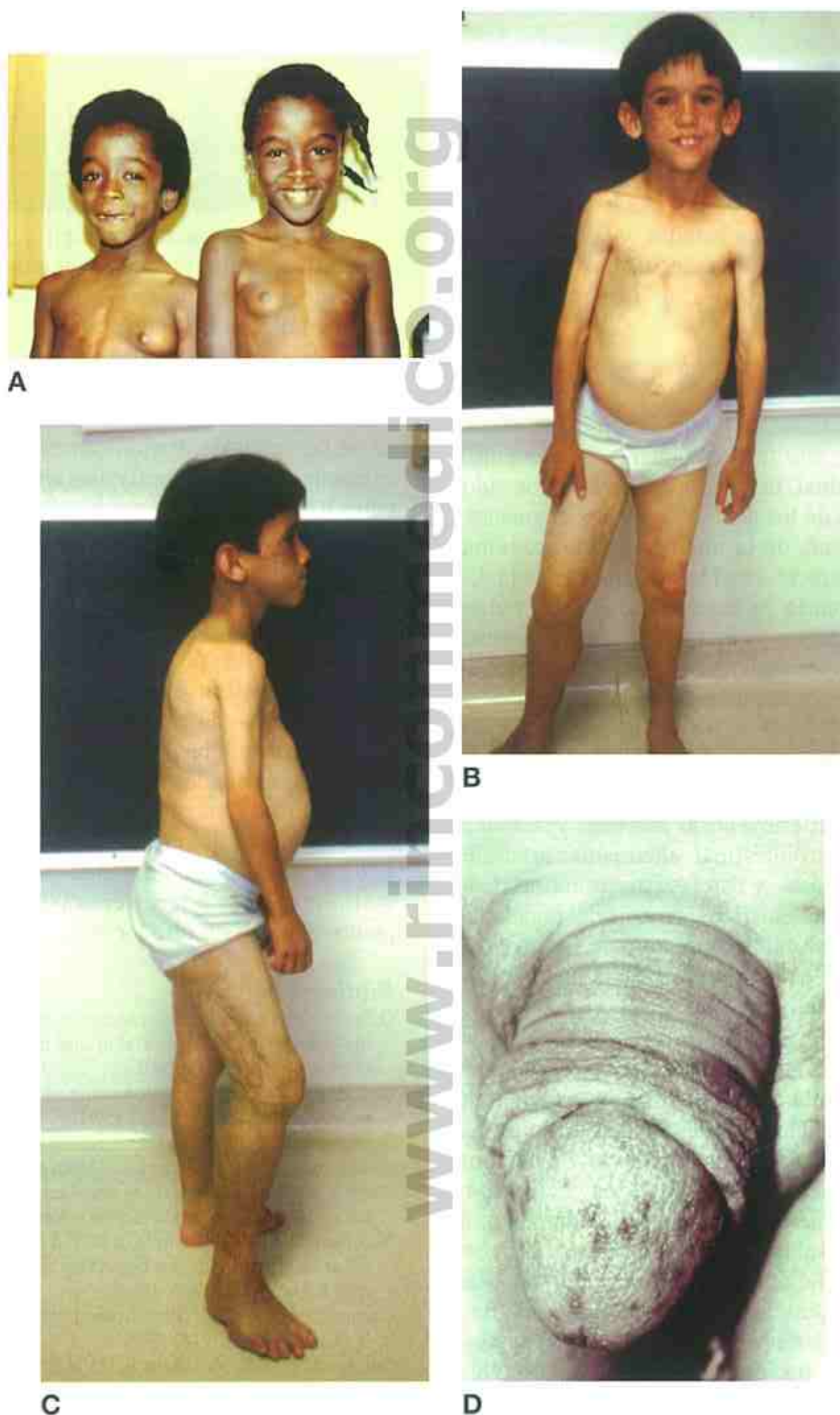


FIGURA 1. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. **A**, Hermano y hermana con macrocefalia y lipomas. El niño tiene retraso mental. (De Higginbottom MC et al: *Pediatrics* 1982; 69: 632; con permiso.) **B** y **C**, Niño con múltiples hamartomas subcutáneos. Presenta prolapso rectal recurrente. **D**, Manchas pigmentadas en el pene. (**D**, Cortesía del Dr. Michael Cohen, Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia.)

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

(TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA DE OSLER)

Epistaxis, telangiectasias múltiples

Esta entidad fue descrita, en 1901, por Osler. Las telangiectasias contienen vasos dilatados con sólo una pared endotelial y con tejido no elástico; tienen tendencia a formar fístulas arteriovenosas. Se han comunicado muchas familias afectadas, y la incidencia es de, aproximadamente, 1 de cada 50.000.

ANOMALÍAS

Vasos. Telangiectasias en punta de alfiler, en araña o nodulares, más frecuentemente en la lengua, la mucosa labial, la cara, la conjuntiva, los oídos, las puntas de los dedos, los lechos ungueales y la membrana de la mucosa nasal; ocasionalmente, aparecen en el tracto gastrointestinal, la vejiga urinaria, la vagina, el útero, los pulmones, el hígado o el cerebro; telangiectasias cutáneas no evidentes, habitualmente, hasta la segunda o la tercera décadas de la vida.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Fístulas arteriovenosas en los pulmones (15%) y en el hígado, malformaciones arteriovenosas mucosas y submucosas del tracto gastrointestinal, aneurismas arteriales, varicosidades venosas, y fístulas arteriovenosas de los vasos celíacos y mesentéricos, cirrosis del hígado, angiomas cavernosos, mancha de vino de Oporto, anomalías vasculares en el cerebro y en la médula espinal, úlcera duodenal.

HISTORIA NATURAL. La epistaxis, que a menudo se presenta en la infancia, es la forma más frecuente de sangrado, seguida de la gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar e intracerebral. La hemorragia intraocular es rara. El 10% de los pacientes no sangran nunca, mientras que, aproximadamente, un tercio requiere hospitalización por sangrado. Las complicaciones neurológicas ocurren en cualquier edad, con un pico de incidencia en la tercera década de la vida, y son secundarias a fístula arteriovenosa pulmonar (60%), malformación vascular del cerebro (28%) y de la médula espinal (8%), y encefalopatía portosistémica (3%). De mayor importancia es la posibilidad de abscesos cerebrales, embolismo cerebral, e hipoxe-

mia secundaria a fístulas arteriovenosas pulmonares. La fístula arteriovenosa hepática puede causar hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho y masa pulsátil. El cortocircuito izquierda-derecha a través de la fístula puede conducir a un fallo cardíaco congestivo de alto flujo. El sangrado se agrava generalmente por el embarazo. Menos del 10% de los pacientes fallecen de complicaciones asociadas. Casi siempre se precisa de suplementación oral de hierro. En algunos casos, los estrógenos orales y la dermoplastia septal se han utilizado en el tratamiento exitoso de las epistaxis. Periódicamente, deben realizarse exámenes para detectar fístulas arteriovenosas pulmonares y telangiectasias retinianas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Se han identificado mutaciones en al menos dos genes; el gen de la endoglin (ENG), una proteína de unión al factor de crecimiento β transformado (TGF- β), localizado en el cromosoma 9q33-q34, y el gen de la cinasa 1, similar al receptor de activina (ACVRLK1 o ALK1), un miembro de la familia del receptor cinasa serina-treonina, expresado en el endotelio y localizado en la región pericentromérica del cromosoma 12. Las mutaciones ENG se han asociado con una elevada frecuencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares. Por lo menos debe existir otro locus, todavía no identificado.

Bibliografía

- Osler W: On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of skin and mucous membrane. *Bull Hopkins Hosp* 12:333, 1901.
- Bird RM et al: Family reunion study of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 257:105, 1957.
- Schaumann B, Alter M: Cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Minn Med* 56:951, 1973.
- Peery WH: Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med* 82:989, 1987.
- McAllister KA et al: Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 8:345, 1994.
- Guttmacher AE et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 333:918, 1995.
- Johnson DW et al: Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 13:189, 1996.
- Abdalla SA et al: Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *J Med Genet* 40:494, 2002.

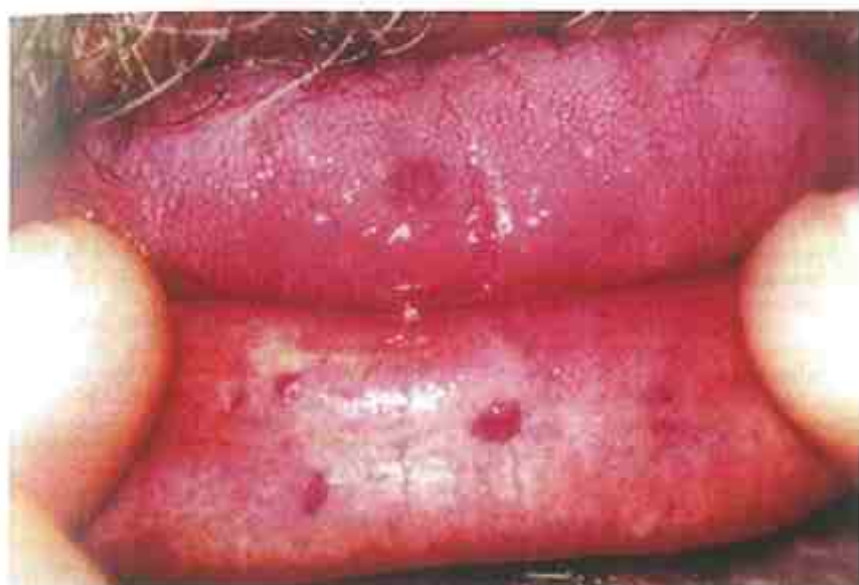


FIGURA 1. Síndrome de telangiectasia hemorrágica de Osler. Telangiectasias pequeñas en la mucosa labial. (Cortesía de Eric Rosenthal, Universidad de California, San Diego.)

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE, TIPO 2B

(SÍNDROME DE NEUROMAS MÚLTIPLES)

Múltiples neuromas de la lengua, de los labios, con o sin carcinoma medular del tiroides, con o sin feocromocitoma

Este trastorno representa una de las tres formas de neoplasia endocrina múltiple, tipo 2 (MEN2). Las otras dos formas, MEN2A y cáncer medular del tiroides (MTC) aislado, se asocian con una apariencia física normal. El MEN2A se caracteriza por carcinoma medular del tiroides, hiperplasia del paratiroides y feocromocitoma, mientras que el síndrome del cáncer medular del tiroides aislado, o FMTC, presenta un carcinoma medular del tiroides familiar sin otros componentes del MEN2A. El MEN2B es el único de estos tres trastornos que está asociado con un patrón de malformaciones.

ANOMALÍAS

Mucosas. Ganglioneuromatosis que se extiende desde los labios al recto y que se manifiesta por labios prominentes, lengua nodular, afectación de las membranas mucosas nasal, laríngea e intestinal; párpados engrosados en anteversión, causados por la afectación neuromatosa de la superficie mucosa.

Otros tumores. Carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma.

Óseas. Hábito marfanoide, pie cavo, epífisis capital femoral dislocada, *pectus excavatum*, cifosis, lordosis, escoliosis, aumento de la laxitud articular, debilidad de los músculos proximales de las extremidades.

Otras. Tendencia a presentar una cara de apariencia tosca.

ANOMALÍAS OCASIONALES. El examen con lámpara de hendidura puede revelar fibras nerviosas meduladas en la córnea; neuromas subconjuntivales, neuromas cutáneos o neurofibromas; hiperplasia paratiroidea; hipotonía; retraso del desarrollo; defectos de lagrimeo.

HISTORIA NATURAL. Los neuromas orales son habitualmente evidentes en la infancia, mientras que el carcinoma medular del tiroides o el feocromocitoma alcanzan un riesgo significativo después de la

adolescencia. Cuando aparece el carcinoma medular del tiroides, debería efectuarse una tiroidectomía, ya que la lesión es, a menudo, multicéntrica. Cuando está implicado el feocromocitoma, debería realizarse una exploración completa, ya que, a menudo, es bilateral y también puede ser extraadrenal. El estreñimiento con megacolon, a menudo lo bastante acusado como para sugerir enfermedad de Hirschsprung, o la diarrea se desarrollan frecuentemente antes de que se detecten las neoplasias endocrinas. Esto, habitualmente, es la consecuencia de la ganglioneuromatosis gastrointestinal que determina un engrosamiento del plexo mientérico y una hipertrofia de las células ganglionares. Debería hacerse un cribado anual de todos los miembros de la familia de alto riesgo para identificar y tratar individuos presintomáticos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. El gen se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 10 en la banda q11.2. Las mutaciones en el protooncogén RET son responsables del fenotipo clínico.

COMENTARIO. En los pacientes con este trastorno se ha observado una respuesta anormal a la histamina en las pruebas cutáneas, posiblemente relacionada con el aumento de los nervios cutáneos.

Bibliografía

- Gorlin RJ et al: Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid—a syndrome. *Cancer* 22:293, 1968.
- Schimke RN et al: Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. *N Engl J Med* 279:1, 1968.
- Carney JA et al: Alimentary tract ganglioneuromatosis: A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *N Engl J Med* 295:1287, 1976.
- Carney JA et al: Abnormal cutaneous innervation in multiple endocrine neoplasia, type 2b. *Ann Intern Med* 94:362, 1981.
- Hofstra RMW et al: A mutation in the RET protooncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2b and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 367:375, 1994.
- Cohen MS et al: Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg* 235:648, 2002.
- Torre M et al: Diagnostic and therapeutic approach to multiple endocrine neoplasia type 2b in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 18:378, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2B.
A-D, Obsérvense los neuromas múltiples que afectan a la conjuntiva y que contribuyen a formar labios prominentes.

SÍNDROME DE GORLIN

(SÍNDROME DEL CARCINOMA DE CÉLULA BASAL NEVOIDE)

Carcinomas de células basales, cara ancha, alteraciones costales

Aunque esta condición ya había sido descrita, fueron Gorlin y Goltz quienes reconocieron la extensión completa de este patrón de malformación en 1960. Su prevalencia es de, aproximadamente, 1 por cada 60.000.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Macrocefalia (80%); abombamiento frontoparietal (66%); puente nasal amplio (59%); crestas supraorbitales bien desarrolladas; cejas espesas, a menudo, fusionadas; hipertelorismo leve; prognatismo (33%); hiperneumatización de los senos paranasales; puente óseo de la silla turca (del 60 al 80%).

Dentición. Queratoquistes odontogénicos de las mandíbulas (75%), dientes deformes o con caries.

Manos. Metacarpianos cortos, especialmente el cuarto (29%).

Tórax. Costillas bífidas, sinostóticas o parcialmente perdidas (60%); escoliosis; hombros estrechos e inclinados (41%); alteraciones vertebrales torácicas o cervicales (40%).

Cutáneas. Carcinomas de células basales nevoides sobre el cuello, los antebrazos, el tronco y la cara; quistes epidérmicos; pocillos disqueratóticos irregulares en las palmas (65%), en las plantas (68%), o en ambas (58%); *milia*, especialmente facial (52%).

Calcificación ectópica. Hoz cerebral (85%), hoz del cerebelo (40%), ligamento petroclinoideo (20%), dura, pia y plexo coroideo.

Ovarios. Desarrollo de fibromas ováricos calcificados (14%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental, agenesia del cuerpo calloso, disgenesia vermiana, anosmia, hidrocefalo, hipertelorismo, telecantho, pliegues intercantales internos, cejas arqueadas, cataratas, coloboma del iris, fibras nerviosas retinianas meduladas prominentes, atrofia retiniana, glaucoma, chalazión, estrabismo, labio hendido con o sin hendidura palatina, hiperplasia del proceso coronoide mandibular, voz femenina de bajo tono, *pectus excavatum/carinatum*, deformidad de Sprengel, hábito «marfanoide», aracnodactilia, polidactilia pre o postaxial, pulgares inmóviles, lesiones óseas pseudoquistísticas, lumbarización del sacro, hipogonadismo en

varones, calcificaciones subcutáneas de la piel, alteraciones renales, otras neoplasias, que incluyen meduloblastoma, meningioma, fibroma, lipoma, melanoma, neurofibroma de la piel, fibromas cardíacos, carcinoma de los párpados, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, linfoma no-Hodgkin, dermoide de ovárico, quistes linfomesentéricos que tienden a calcificarse, tumor hepático mesenquimal.

HISTORIA NATURAL. Aunque los carcinomas de células basales nevoides se han observado en niños de 2 años de edad, habitualmente aparecen entre la pubertad y los 35 años de edad, con una media de edad de, aproximadamente, 20 años. Antes de la pubertad, las lesiones son inofensivas. A partir de entonces, debería aumentar la preocupación cuando las lesiones benignas crecen, se ulceran, sangran o desarrollan costras. Los quistes mandibulares aumentan, especialmente en la infancia tardía, y pueden recurrir después de su extirpación. La edad media de inicio es en torno a los 15 años. Debe mantenerse vigilancia constante para detectar otros tumores, que son un hallazgo común en este síndrome. En particular, debería excluirse el meduloblastoma mediante imagen de resonancia magnética a partir de los 8 años de edad. El tratamiento con radioterapia causa un amplio número de carcinomas de células basales que aparecen en el campo de radiación y, por lo tanto, debería evitarse. El piqueteado palmar puede hacerse más evidente mediante la inmersión de las manos en agua durante 15 minutos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en PTCH, un gen supresor de tumores que se localiza en el cromosoma 9q22.3-q31. PTCH es un homólogo humano del segmento de *Drosophila* del gen de polaridad, *patch*. La proteína PTCH es un receptor para el erizo Sonic (Shh) (*Sonic hedgehog*), una molécula secretada, muy importante en la formación de las estructuras embriogénicas y en la tumorigénesis.

Bibliografía

Binkley GW, Johnson HH Jr: Epithelioma adenoides cysticum: Basal cell nevi, agenesis of the corpus callosum and dental cysts: A clinical and autopsy study. Arch Dermatol 63:73, 1951.

- Gorlin RJ, Goltz RW: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts, and bifid ribs: A syndrome. *N Engl J Med* 262:908, 1960.
- Gorlin RJ et al: The multiple basal-cell nevi syndrome. *Cancer* 18:89, 1965.
- Evans DGR et al: Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: Results of a population based study. *J Med Genet* 30:460, 1993.
- Shanley S et al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet* 50:282, 1994.
- Gorlin RJ: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 13:113, 1995.
- Hahn H et al: Mutations of the human homologue of *Drosophila patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85:841, 1996.
- Cohen MM: Nevoid basal cell carcinoma syndrome: molecular biology and new hypothesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28:216, 1999.
- Gorlin RJ: Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome: Unanswered issues. *J Lab Clin Med* 134:551, 1999.

SÍNDROME LENTIGINOSO MÚLTIPLE (SÍNDROME DE LEOPARD)

Múltiples lentigos, estenosis de la pulmonar, hipertelorismo leve, sordera

Gorlin et al reconocieron la naturaleza de múltiples defectos de este trastorno, y utilizaron el acrónimo LEOPARD (del inglés *lentigines, EKG abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonic stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, and deafness*) para indicar la presencia de lentigos, alteraciones ECG, hipertelorismo ocular, estenosis de la pulmonar, alteraciones de los genitales, retraso de crecimiento y sordera. Se han descrito más de 80 casos.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Múltiples lentigos oscuros de 1-5 mm, especialmente en el cuello y en el tronco, aunque pueden presentarse en palmas, plantas, cara, cuero cabelludo y genitales externos.

Cardíacas. Estenosis pulmonar leve (40%), más frecuentemente una válvula pulmonar displásica; miocardiopatía obstructiva hipertrófica; cambios electrocardiográficos de segmentos P-R y QRS prolongados, ondas P anormales.

Otras. Deficiencia leve de crecimiento; hipertelorismo ocular leve; nariz ancha y plana; oídos de implantación baja, rotados posteriormente; sordera neurosensorial leve-moderada (del 15 al 25%); escápula alada; *pectus excavatum* o *carnatum*; adolescencia tardía; criptorquidia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Dificultad de aprendizaje leve (25%), alteraciones electroencefalográficas, paladar hendido, prognatismo mandibular, manchas café con leche, pecas axilares, áreas localizadas de hipopigmentación, agenesia o hipoplasia renal o gonadal unilateral, hipogonadismo, hipospadias, hiposmia, estenosis subaórtica, cifoescoliosis, hipermovilidad articular.

HISTORIA NATURAL. Los lentigos difieren de las pecas en que son más oscuros y no se relacionan con las zonas de exposición solar. Raramente se

presentan en el nacimiento, habitualmente se desarrollan durante la infancia, aumentan en número durante la pubertad y se oscurecen con la edad. Muchos de los otros hallazgos del trastorno no son claramente aparentes y deben buscarse, como ocurre con la sordera y los hallazgos cardíacos. La miocardiopatía obstructiva hipertrófica puede ser un problema importante. Puede ser progresiva y, a menudo, afecta al septo intraventricular. El hipogonadismo puede ser secundario a hipogonadotropismo; por tanto, estos individuos deberían observarse estrechamente en la adolescencia para determinar si está indicada la terapia de reemplazo hormonal.

ETIOLOGÍA. Esta enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico dominante, con amplia variabilidad en la expresión, que incluye en algún paciente ocasional la falta de lentigos. Son responsables las mutaciones en el gen PTPN11, localizado en el cromosoma 12q22-qter. Diferentes mutaciones del PTPN11 son responsables del síndrome de Noonan, en el cual varios hallazgos se superponen con el síndrome de lentigos múltiples.

Bibliografía

- Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M: Multiple lentigines syndrome. *Am J Dis Child* 117:652, 1969.
- Sommer A et al: A family study of the LEOPARD syndrome. *Am J Dis Child* 121:520, 1971.
- Swanson SL, Santen RJ, Smith DW: Multiple lentigines syndrome. *J Pediatr* 78:1037, 1971.
- Voron DA, Hatfield HA, Kalkhoff RK: Multiple lentigines syndrome: Case report and review of the literature. *Am J Med* 60:447, 1976.
- St. John Sutton MG et al: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and lentiginosis: A little known neural ectodermal syndrome. *Am J Cardiol* 47:214, 1981.
- Peter JR, Kemp JS: LEOPARD syndrome: Death because of chronic respiratory insufficiency. *Am J Med Genet* 37:340, 1990.
- Coppin BD, Temple IK: Multiple lentigines (LEOPARD) syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis. *J Med Genet* 34:582, 1997.
- Digilio MC et al: Grouping of multiple lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet* 71:389, 2002.



FIGURA 1. Síndrome de lentigos múltiples. Adolescente varón que muestra lentigos, orejas prominentes e hipertelorismo ocular leve. (De Gorlin RJ et al: Am J Dis Child 1969; 117: 652; con permiso.)

SÍNDROME DE GOLTZ

Poiquilodermia con hipoplasia dérmica focal, sindactilia, alteraciones dentales

Esta enfermedad mesoectodérmica fue reconocida como entidad propia por Goltz et al, en 1962, aunque anteriormente ya se habían comunicado casos bien descritos. Se han documentado más de 175 casos.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Máculas atróficas rosas o rojas, que pueden estar ligeramente elevadas o deprimidas, y que tienen una distribución lineal y asimétrica, principalmente en muslos, antebrazos y mejillas; telangiectasias; nódulos lipomatosos que se proyectan hacia áreas localizadas de atrofia cutánea; nódulos angiofibromatosos alrededor de los labios, en áreas vulvar y perianal, alrededor de los ojos, los oídos (sobre las orejas y el oído medio), los dedos de las manos y de los pies, la ingle y el ombligo, dentro de la boca, y en el esófago; cicatrización cutánea.

Uñas. Uñas distróficas, estrechas o hipoplásicas.

Pelo. Escaso y quebradizo, áreas localizadas de alopecia en la cabeza y la región púbica.

Dentición. Hipoplasia de los dientes, anodoncia, hipoplasia del esmalte, erupción tardía, colocación irregular, maloclusión, o incisivos mellados.

Óseas. Afectación asimétrica de las manos y de los pies en el 60% de los casos, que incluye sindactilia, ausencia o hipoplasia de dedos, ectrodactilia, polidactilia, y ausencia de una extremidad; escoliosis (20%); estriaciones longitudinales en las metáfisis de los huesos largos; espina bífida oculta; displasia clavicular; defecto en la fusión de los huesos púbicos; asimetría esquelética.

Facies. Asimetría con hemihipertrofia leve; puente nasal estrecho y punta ancha, algunas veces con una muesca unilateral del ala nasal; orejas delgadas, protruyentes, de implantación baja simple; barbilla afilada.

Ojos. Estrabismo, coloboma del iris y aniridia, microftalmos, anoftalmos, coloboma coriorretiniano; la afectación es, frecuentemente, unilateral.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Estatura moderadamente baja; microcefalia; aplasia cutánea

congénita; hipermovilidad articular; hendidura esternal; alteraciones vertebrales; escoliosis; retraso mental (15%); alteración de la audición; angiofibroma bulbar del ojo; atrofia óptica; hipertelorismo ocular; irregularidad alveolar; malformación del SNC, defectos cardíacos congénitos; lesiones óseas expansibles similares a tumores; displasia quística del riñón; hernias umbilicales, inguinales, diafragmáticas, de hiato o epigástricas; onfalocele; malrotación intestinal.

HISTORIA NATURAL. Las lesiones cutáneas están presentes, habitualmente, al nacer, aunque los lipomas cutáneos y los papilomas de los labios y anales pueden desarrollarse más tarde. No se conoce ningún tratamiento efectivo, salvo la cirugía plástica para la sindactilia y la extirpación de los papilomas cuando esté indicada. Sin embargo, los papilomas pueden recurrir. A pesar de las alteraciones estructurales importantes de los ojos, la agudeza visual puede ser sorprendentemente buena.

ETIOLOGÍA. La inmensa mayoría de los casos han sido esporádicos y se han presentado en mujeres. La herencia dominante ligada al cromosoma X con letalidad en varones hemiciotos es la forma de herencia más probable. La mayoría de los casos son mutaciones espontáneas.

Bibliografía

- Jessner M: Falldemonstration Breslauer dermatologische Vereinigung. Arch Dermatol Syph (Berlin) 133:48, 1921.
- Wodniansky P: Über die Formen der congenitalen Poikilodermie. Arch Klin Exp Dermatol 205:331, 1957.
- Goltz RW et al: Focal dermal hypoplasia. Arch Dermatol 86:708, 1962.
- Gorlin RJ et al: Focal dermal hypoplasia syndrome. Acta Dermatoven (Stockholm) 43:421, 1963.
- Holden JD, Akers WA: Goltz's syndrome: Focal dermal hypoplasia: A combined mesoectodermal dysplasia. Am J Dis Child 114:292, 1967.
- Temple IK et al: Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). J Med Genet 27:180, 1990.
- Hancock S et al: Probable identity of Goltz syndrome and Van Allen-Myre syndrome: Evidence from phenotypic evolution. Am J Med Genet 110:370, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Goltz. Niña recién nacida. Las máculas rojas atróficas están deprimidas en **A** y elevadas en **B**. **C**, Obsérvense los nódulos angiofibromatosos alrededor de los oídos. (De Loguercio Leite JC et al: Clin Dysmorphol 2005; 14: 37; con permiso.)



A



B



C



D

FIGURA 2. A-C, Obsérvese la alopecia y las máculas rojas en el período de recién nacido. D, Niño de A-C con mayor edad. Obsérvese que las cicatrices atróficas del período de recién nacido comienzan a cicatrizar y que los nódulos lipomatosos ahora se proyectan a través de las áreas localizadas de atrofia cutánea. (A-D, Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)



A



B



C

FIGURA 3. A-C, Obsérvense los graves defectos de las manos y de los pies, que incluyen sindactilia, ectrodactilia y distrofia ungueal. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE MICROFTALMÍA Y DEFECTOS CUTÁNEOS LINEALES (SÍNDROME DE MIDAS)

Al-Gazali et al describieron dos mujeres con este trastorno, en 1988 y 1990. Como designación nemotécnica, se ha propuesto MIDAS (del inglés *Microphthalmia, Dermal Aplasia y Sclerocornea*) (microftalmía, aplasia dérmica y esclerocórnea). Se han comunicado, aproximadamente, 24 casos.

ANOMALÍAS

Oculares. Microftalmía, esclerocórnea.

Cutáneas. Aplasia dérmica, sin herniación del tejido graso, que habitualmente afecta a la cara, el cuero cabelludo y el cuello, pero que, ocasionalmente, afecta a la parte superior del tórax, y que cicatriza originando áreas hiperpigmentadas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia; defectos del SNC, que incluyen agenesia del cuerpo calloso, ausencia del septo pelúcido y ventriculomegalia; retraso mental de leve a grave (24%); convulsiones infantiles; alteraciones ocasionales adicionales, que incluyen defectos de la cámara anterior, cataratas, coloboma del iris, retinopatía pigmentaria y quistes orbitarios; defectos cardíacos estructurales (defecto septal auricular, defecto septal ventricular, acabalgamiento de la aorta); defectos de conducción cardíaca; hernia diafragmática; distrofia ungueal; defectos costales/vertebrales.

HISTORIA NATURAL. En la mayoría de los casos, se alcanzan los objetivos de desarrollo a una edad apropiada, edad en la que el trastorno visual grave comienza a tomarse en consideración. En dos niños, la muerte se produjo en los primeros años de vida, probablemente debido a arritmias cardíacas.

ETIOLOGÍA. La inmensa mayoría de los pacientes han sido mujeres, lo que resulta indicativo de una mutación letal ligada al cromosoma X en los varones. Todos han tenido una delección grave o una traslocación que afecta al brazo corto del cromosoma X y que determina monosomía para Xp22.3. Se han caracterizado tres genes de esta región crítica. Aunque ninguno se ha implicado como causante de los hallazgos clínicos de este trastorno, la pérdida de uno de ellos, HCCS (*holocytochrome c-type synthetase*) (sintetasa tipo c holocitocromo), se ha demostrado como causante de la letalidad masculina. La inactivación de la sintetasa tipo c holocitocromo del ratón, cuyos homólogos en los organismos más inferiores son críticos para la función del citocromo c o c1 en la cadena respiratoria mitocondrial, conduce a letalidad precoz de los hemicigotas, homocigotas y embriones heterocigotas en el desarrollo.

Bibliografía

- Al-Gazali LI et al: An XX male and two t (X;Y) females with linear skin defects and congenital microphthalmia: A new syndrome at Xp22.3. *J Med Genet* 25:638, 1988.
- Al-Gazali LI et al: Two 46XX, t (X;Y) females with linear skin defects and congenital microphthalmia: A new syndrome at Xp22.3. *J Med Genet* 27:59, 1990.
- Linder NM et al: Xp22.3 Microdeletion syndrome with microphthalmia, sclerocornea, linear skin defects, and congenital heart defects. *Am J Med Genet* 44:61, 1992.
- Happle R et al: MIDAS syndrome (microphthalmia, dermal aplasia, and sclerocornea): An X-linked phenotype distinct from Goltz syndrome. *Am J Med Genet* 47:710, 1993.
- Kayserili H et al: Molecular characterization of a new case of microphthalmia with linear skin defects (MLS). *J Med Genet* 38:411, 2001.
- Prakash SK et al: Loss of holocytochrome c-type synthetase causes the male lethality of x-linked dominant microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome. *Hum Mol Genet* 11:3237, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de microftalmía y defectos cutáneos lineales. Niña: recién nacida (A), a las 2 semanas (B), y a los 2 meses (C). Obsérvense las áreas irregulares de hipoplasia cutánea, que han cicatrizado significativamente a los 2 meses de vida. (De Bird LM et al: Am J Med Genet 1994; 53: 141. Copyright © 1994. Reproducida con permiso de Wiley-Liss, Inc., una filial de John Wiley & Sons, Inc.)



A



B



C

FIGURA 1. Displasia ectodérmica hipohidrótica. A, Alas nasales hipoplásicas; frente prominente; pelo fino y escaso. B, Arrugamiento de la piel periorbitaria y escasez de pestañas y cejas. C, Hipoplasia de la cresta alveolar en un niño de 2 años de edad.

(Continúa)



D



E

FIG. 1. (Cont.) D, Pelo fino, seco e hipocrómico.
E, Expresión parcial en una niña.

DISPLASIA ECTODÉRMICA DE RAPP-HODGKIN

Hipohidrosis, hendiduras orales, uñas displásicas

Rapp y Hodgkin comunicaron tres individuos afectados en 1968, y Summitt e Hiatt añadieron un caso adicional. Se han comunicado más de 40 casos.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Poros sudoríparos delgados, con descenso en el número; pelo escaso, fino; canalículos pilosos.

Uñas. Pequeñas.

Dentición. Hipodoncia con dientes pequeños, cónicos.

Facies. Puente nasal bajo, nariz estrecha con alas nasales hipoplásicas, hipoplasia maxilar, frente alta.

Boca. Pequeña, labio hendido con o sin hendidura palatina, paladar hendido sólo, úvula hendida, incompetencia velofaríngea.

Genitales. Hipospadias.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Estatura baja, ptosis, canales auditivos atrésicos, pérdida de la audición, punto lagrimal ausente, alteraciones labiales, frenillo lingual y carúnculas sublinguales ausentes, lengua lustrosa, hipotelia, queratoderma palmo-plantar, sindactilia.

HISTORIA NATURAL. Estos pacientes son susceptibles de padecer hipertermia en la infancia precoz. A partir de ese momento, y aunque se ha descrito disminución de la sudoración, la intolerancia al calor no constituye habitualmente ningún problema. Es frecuente la aparición de conjuntivitis purulenta y de otitis media, la última presumiblemente relacionada con la incompetencia palatina. Son frecuentes las dificultades del lenguaje. Mientras que la apari-

ción de hendiduras observada en la mayoría de los síndromes genéticos es consistente (esto es, bien labio hendido con o sin paladar hendido [CLP] o únicamente paladar hendido [CPA]), en este trastorno se presentan las hendiduras mixtas (la aparición de CLP y paladar hendido sólo en la misma familia). Las mucosas deficientes que envuelven las cuerdas vocales pueden afectar a la calidad vocal.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones del gen p63, localizado en el cromosoma 3q27.

COMENTARIO. Las mutaciones del gen p63 se han identificado en otros diversos trastornos autosómicos dominantes con algunos hallazgos sobreañadidos, entre los que se incluyen el síndrome de ectodactilia-displasia ectodérmica-hendidura, el síndrome de Hay-Wells, y, en algunos casos, la forma no sindrómica de mano/pie hendido.

Bibliografía

- Rapp RS, Hodgkin WE: Anhidrotic ectodermal dysplasia: Autosomal dominant inheritance with palate and lip anomalies. *J Med Genet* 5:269, 1968.
- Summitt RL, Hiatt RL: Hypohidrotic ectodermal dysplasia with multiple associated anomalies. *Birth Defects* 7(8):121, 1971.
- Wannarachue N, Hall BD, Smith DW: Ectodermal dysplasia and multiple defects (Rapp-Hodgkin type). *J Pediatr* 81:1217, 1972.
- Schroeder HW, Sybert VP: Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia. *J Pediatr* 110:72, 1987.
- Salinas CF, Montes GM: Rapp-Hodgkin syndrome: Observations on ten cases and characteristic hair changes (pili canaliculi). *Birth Defects* 24:149, 1988.
- O'Donnell BP, James WD: Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia. *J Am Acad Dermatol* 27:323, 1992.
- Neilson DE et al: Mixed clefting type in Rapp-Hodgkin syndrome. *Am J Med Genet* 108:281, 2002.
- Bougeard G et al: The Rapp-Hodgkin syndrome results from mutations of the TP63 gene. *Eur J Hum Genet* 11:700, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Displasia ectodérmica de Rapp-Hodgkin. A-C, Padre e hijo afectados. Obsérvese la nariz estrecha con alas nasales hipoplásicas, la boca pequeña, y las uñas hipoplásicas de los dedos de la mano.

SÍNDROME TRICODENTOÓSEO (SÍNDROME TDO)

Pelo muy rizado, hipoplasia del esmalte, hueso esclerótico

Lichtenstein et al definieron este trastorno en 107 individuos de un gran parecido, en 1972. Robison et al ya habían descrito, previamente, un trastorno autosómico dominante con pelo rizado e hipoplasia del esmalte, con o sin hipoplasia ungueal.

ANOMALÍAS

Pelo. Muy rizado, presente desde el nacimiento.

Dentición. Dientes pequeños, ampliamente espaciados, piqueteados, con esmalte pobre, aumento del tamaño de la cámara pulpar (taurodontismo); tanto la dentición primaria como la permanente están afectadas.

Facies. Abombamiento-frontal, dolicocefalia, mandíbula cuadrada.

Óseas. Aumento de leve a moderado de la densidad ósea, más evidente en la calvaria, que es gruesa, ausencia de pneumatización visible del proceso mastoideo, u obliteración visible del diploe craneal; ángulos mandibulares obtusos; ramas mandibulares cortas; también pueden estar afectados los huesos largos y la columna vertebral.

Uñas. Quebradizas, con desconchamientos (aproximadamente, en el 50%).

Otras. Edad ósea retrasada.

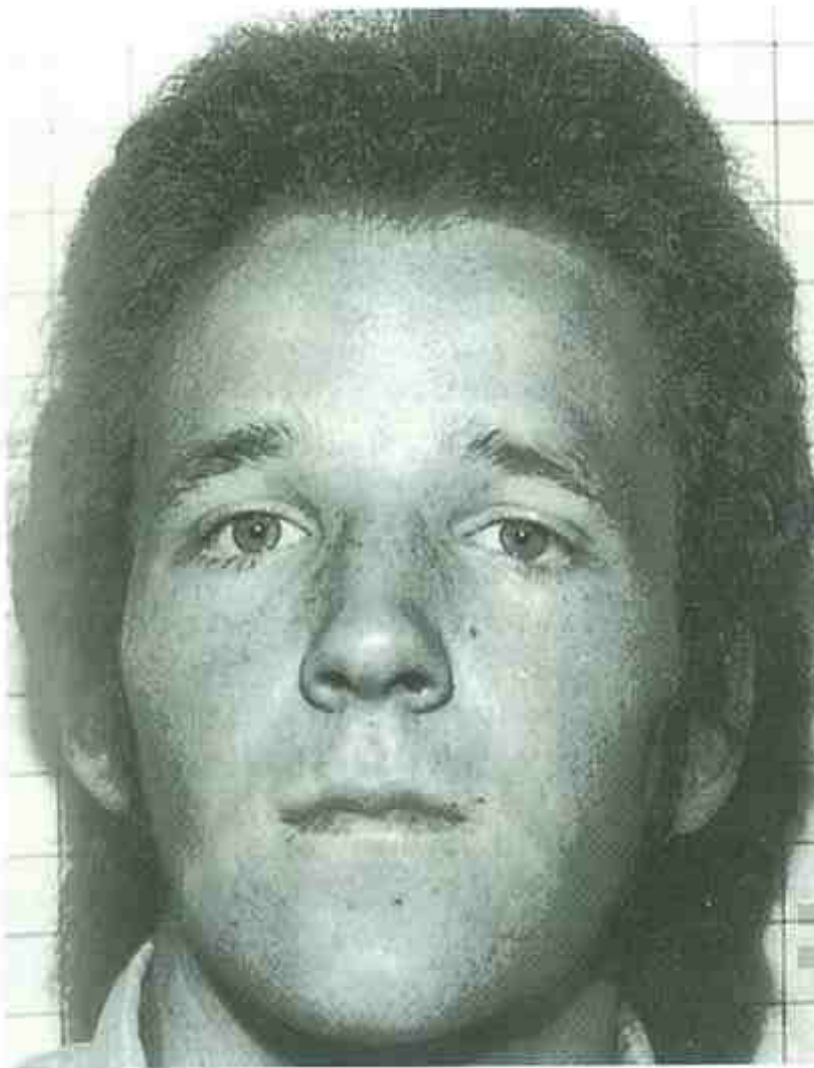
ANOMALÍAS OCASIONALES. Craneosinostosis parcial, pérdida congénita de dientes.

HISTORIA NATURAL. El pelo a veces se alisa con la edad. Los dientes se erosionan y decoloran, son propensos a los abscesos periapicales, y se pierden en la segunda o tercera décadas de la vida. El hueso esclerótico parece ser secundario a las lamelas estrechamente compactadas, y raramente se asocia con sintomatología clínica.

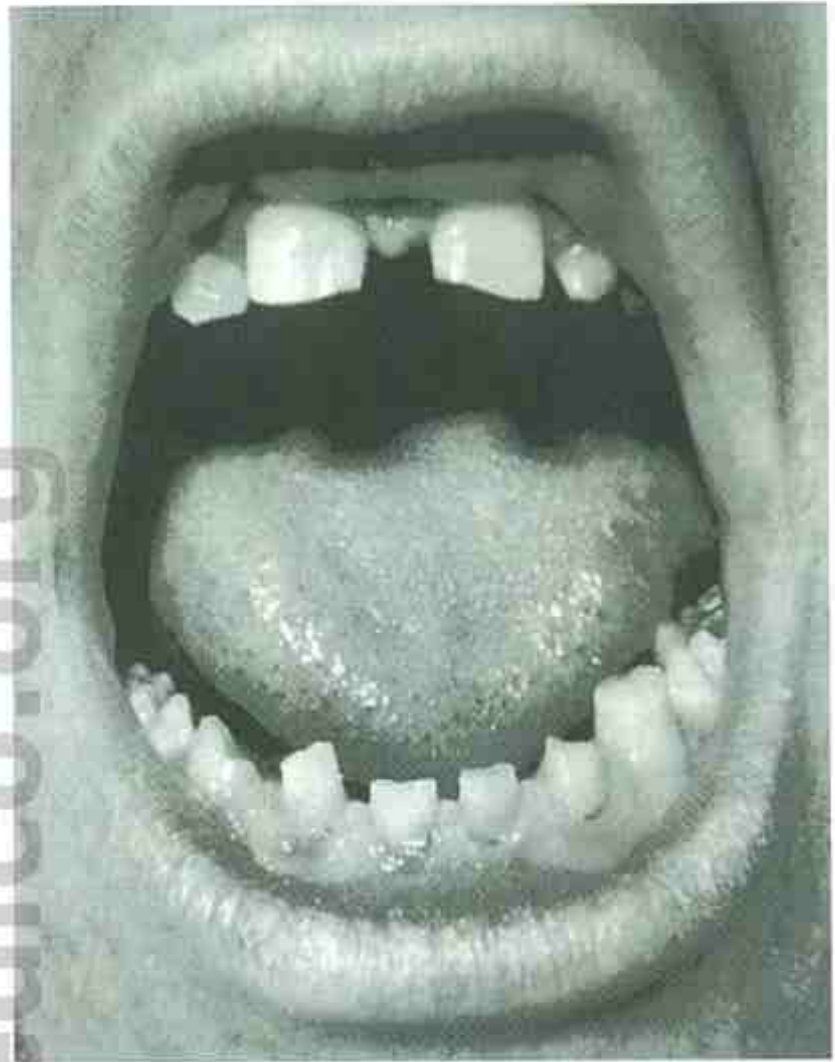
ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Una mutación en el gen DLX3, un miembro de la familia del gen distal-less homeobox, localizado en el cromosoma 17q21, se ha identificado en los miembros afectados de seis familias. Los estudios en ratones han indicado el importante papel de los genes DLX en el desarrollo del pelo, los dientes y los huesos.

Bibliografía

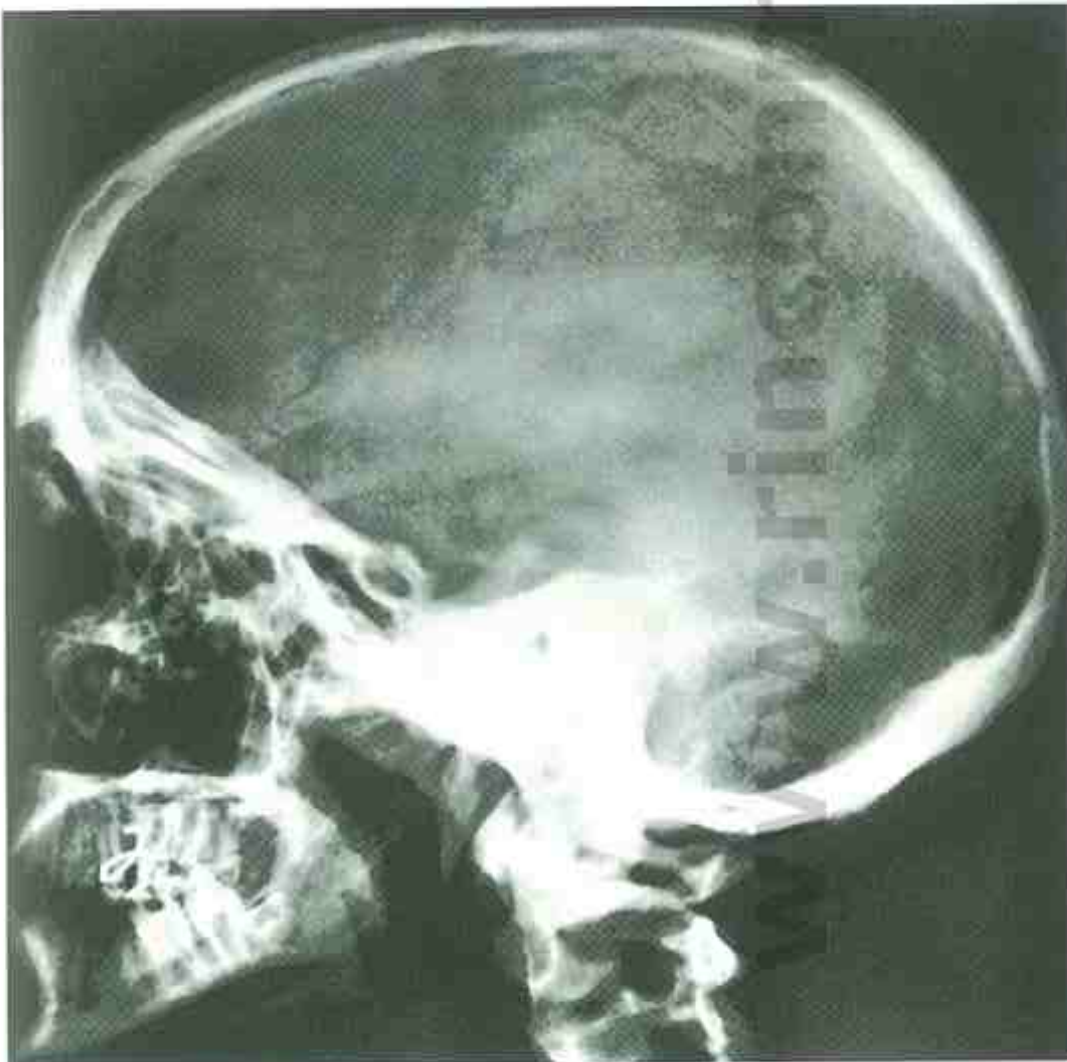
- Robinson GC, Miller JR, Worth HM: Hereditary enamel hypoplasia, its association with characteristic hair structure. *Pediatrics* 37:489, 1966.
- Lichtenstein J et al: The tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Am J Hum Genet* 24:569, 1972.
- Shapiro SD et al: Tricho-dento-osseous syndrome. *Am J Med Genet* 16:225, 1983.
- Wright JR et al: Tricho-dento-osseous syndrome: Features of the hair and teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77:487, 1994.
- Wright JR et al: Analysis of the Tricho-dento-osseous syndrome genotype and phenotype. *Am J Med Genet* 72:197, 1997.
- Price JA et al: Identification of a mutation in DLX3 associated with tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Hum Mol Genet* 7:563, 1998.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome tricodontoóseo. **A-D**, Adulto joven. Obsérvese el pelo inusualmente rizado, la hipodoncia y el aumento de la densidad ósea, especialmente en la base del cráneo. (De Lichtenstein JR et al: Am J Hum Genet 1972; 24: 569; con permiso.)

SÍNDROME DE CLOUSTON

Distrofia ungueal, palmas y plantas disqueratósicas, hipoplasia del pelo

Clouston, en 1939, comunicó 119 individuos en una familia franco-canadiense. Rajagopalan y Tay describieron un pedigrí chino afectado, en 1977. Se han descrito cerca de 200 casos.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Palmas y plantas engrosadas y disqueratósicas; hiperpigmentación sobre los nudillos, codos, axilas, areolas y área púbica.

Pelo. De hipoplasia a alopecia (61%), deficiencia de pestañas y cejas.

Uñas. De hipoplasia a aplasia, displasia.

Ojos. Estrabismo.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cataratas, fotofobia, pérdida de la audición, debilidad mental, estatura baja, cráneo engrosado, engrosamiento de las falanges terminales.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en el gen GJB6, localizado en el cromosoma 13q11-12.1, que codifica la proteína de unión gap

conexina 30. La conexina 30 se expresa en la epidermis, en el cerebro y en el oído interior. Las conexinas son proteínas de membrana que están presentes en prácticamente todas las células de los mamíferos. Cada conexina se une a otra conexina en una célula adyacente para formar un canal de comunicación intracelular, conocido como *unión gap*, cuyas funciones permiten el intercambio rápido de información entre células.

Bibliografía

Joachim H: Hereditary dystrophy of the hair and nails in six generations. *Ann Intern Med* 10:400, 1936.

Clouston HR: The major forms of hereditary ectodermal dysplasia (with an autopsy and biopsies on the anhidrotic type). *Can Med Assoc J* 40:1, 1939.

Wilkey WD, Stevenson GH: A family with inherited ectodermal dystrophy. *Can Med Assoc J* 53:226, 1945.

Gold RJM, Sriver CR: Properties of hair keratin in an autosomal dominant form of ectodermal dysplasia. *Am J Hum Genet* 24:549, 1972.

Rajagopalan KV, Tay CH: Hydrotic ectodermal dysplasia: Study of a large Chinese pedigree. *Arch Dermatol* 113:481, 1977.

Kibar Z et al: The gene responsible for Clouston hidrotic ectodermal dysplasia maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Hum Mol Genet* 5:543, 1996.

Lamartine J et al: Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 26:142, 2000.



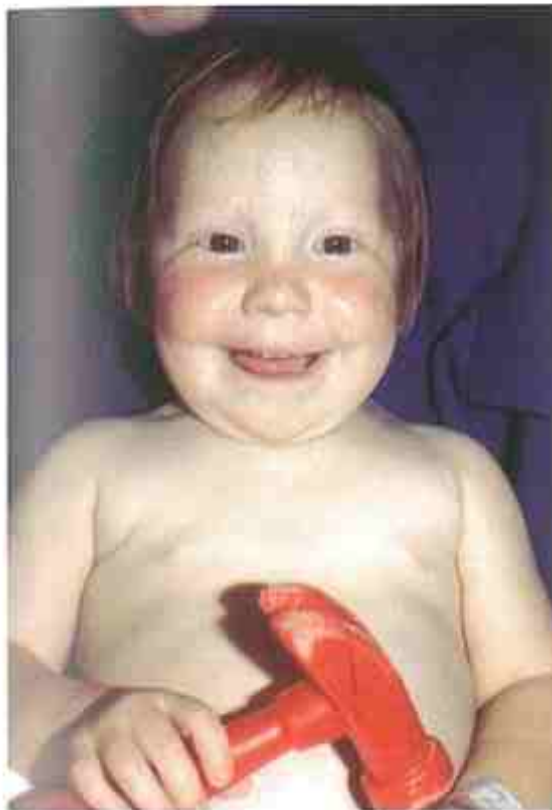
A



B



C



D



E



F

FIGURA 1. Síndrome de Clouston. A-F, Madre de 19 años con su hija de 22 meses de edad. Obsérvese el escaso pelo, las uñas displásicas y las plantas disqueratósicas.

SÍNDROME GAPO

Deficiencia de crecimiento, alopecia, pseudoanodoncia, atrofia óptica

Inicialmente observado en un paciente danés, en 1947, este trastorno fue denominado síndrome GAPO (del inglés *growth deficiency, alopecia, pseudoanodontia, optic atrophy*) (defecto de crecimiento, alopecia, pseudoanodoncia, atrofia óptica) por Tipton y Gorlin, en 1984. Decir que hay alteraciones oculares es más pertinente que decir que se caracteriza por la atrofia óptica, ya que ésta ha ocurrido en menos de la mitad de los casos. Se han comunicado, aproximadamente, 25 pacientes afectados.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Longitud al nacimiento levemente disminuida, el defecto de crecimiento posnatal significativo comienza a ser evidente entre los 6 meses de vida y el primer año; edad ósea retrasada.

Craneofaciales. Abombamiento frontal, frente alta, occipucio prominente, agrandamiento de la fontanela anterior con retraso de cierre, venas del cuero cabelludo prominentes, hinchazón periorbital, piel de la frente caída, puente nasal plano, orificios nasales en anteversión, filtro largo, labios gruesos, oídos grandes, micrognatia.

Oculares. Atrofia óptica progresiva, cataratas, exoftalmos, queratocono, glaucoma, nistagmo horizontal.

Pelo. Disminución del pelo del cuero cabelludo, que empieza entre los 2 y 3 meses de vida con alopecia total a los 2 o 3 años, pestañas y cejas escasas, las extensiones del pelo corporal y facial son variables.

Dientes. Fallos en la erupción dentaria (pseudoanodoncia) que afecta a la dentición primaria y a la permanente.

Otras. Laxitud cutánea leve, hernia umbilical, uñas hiperconvexas, braquidactilia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental leve, ptosis, alopecia en el nacimiento, craneosinostosis, neumatización ausente de los senos maxilares, electroencefalograma anormal, circulación cerebral alterada con tortuosidad de las arterias y dilatación de las arterias vertebrales basales, tiempo de circulación lento en un paciente, y seno sigmoideo y transversal derecho ocluido o ausente en otro; falanges media y distal hipoplásicas, palmas arrugadas, costillas en forma de guadaña, retraso de la menarquia, hipogonadismo, hipoplasia mamaria, hepatomegalia, hipospadias, riñón poliquístico, nefrocalcinosis.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los pacientes son normales al nacer y experimentan cambios progresivos que comienzan a los 6 meses, aproximadamente, como pérdida de pelo, laxitud cutánea y atrofia óptica. Dos pacientes afectados murieron a los 35 y 39 años, respectivamente. Las muestras de autopsia de ambos mostraron fibrosis intersticial, así como cambios ateroscleróticos en múltiples órganos.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

Bibliografía

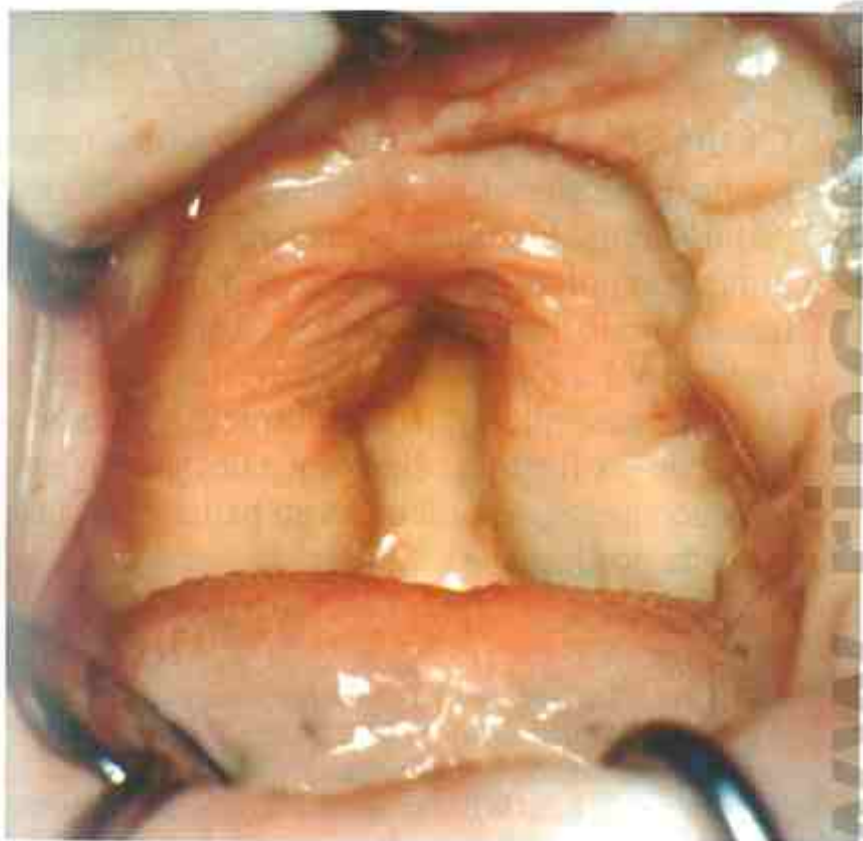
- Anderson TH et al: Et tilfælde af total "pseudo-anodonti" i forbindelse med kranioformitet, dværgvækst og ektodermal displasi. *Odont T* 55:484-493, 1947.
- Tipton RE, Gorlin RJ: Growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia, and optic atrophy—the GAPO syndrome: Report of a patient and review of the literature. *Am J Med Genet* 19:209-216, 1984.
- Wajntal A et al: GAPO syndrome (McKusick 23074)—a connective tissue disorder: Report on two affected sibs and on the pathologic findings in the older. *Am J Med Genet* 37:213-223, 1990.
- Bacon W et al: GAPO syndrome: A new case of this rare syndrome and a review of the relative importance of different phenotypic features in diagnosis. *J Craniofac Genet Dev Biol* 19:189-200, 1999.



A



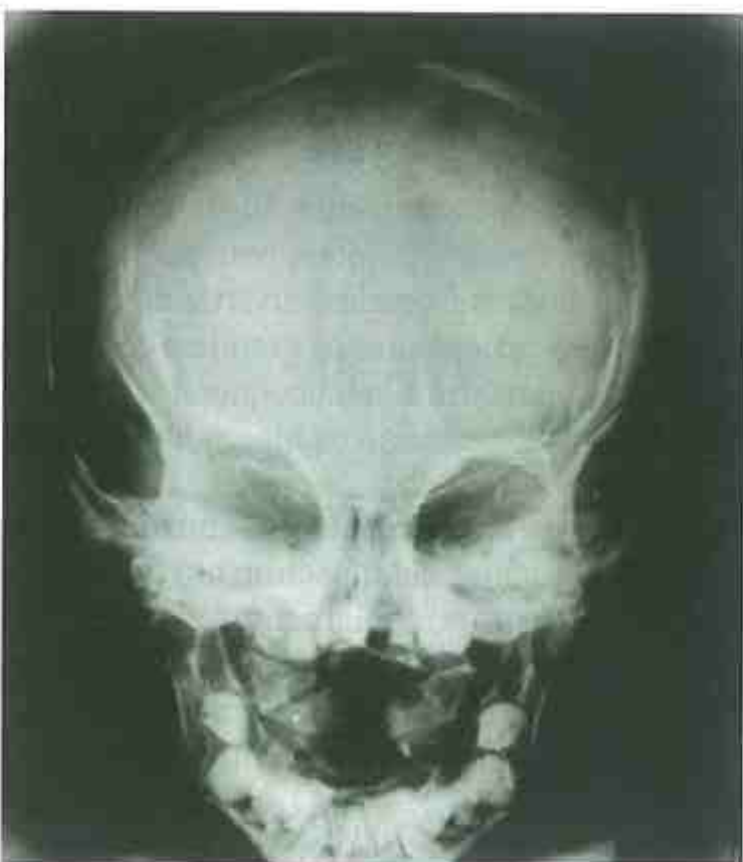
B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome GAPO. Mujer de 26 años de edad. Obsérvese la alopecia, la frente alta, el aplanamiento frontal, la hinchazón periorbitaria, la caída de la piel de la frente, los labios gruesos, las orejas grandes y la micrognatia (A y B); fallo en la erupción de los dientes (C y D); ausencia de erupción dental (E). (De Tipton RE, Gorlin RJ: Am J Med Genet 1984; 19: 209; con permiso.)

SÍNDROME DE PAQUIONIQUIA

Uñas gruesas, hiperqueratosis, ampollas en los pies

La paquioniquia congénita es una displasia ectodérmica descrita por Jadassohn y Lewandowsky, en la que hay una distrofia hipertrófica de las uñas distales.

ANOMALÍAS

Uñas. Engrosamiento progresivo, decoloración amarilla-marrón, márgenes pellizcados y una angulación hacia arriba de los extremos distales; las uñas pueden, eventualmente, ser hipoplásicas o estar ausentes.

Cutáneas. Hiperqueratosis irregular o completa de las palmas y de las plantas, callosidades de los pies, formación de bullas palmares y plantares en áreas de presión, que, a menudo, son dolorosas; queratosis pilar con excrecencias córneas cutáneas delgadas, particularmente en las superficies extensoras de los brazos y de las piernas y sobre las nalgas; quistes epidérmicos llenos con queratina suelta en la cara, el cuello y el tórax superior; lesiones verrugosas en los codos, las rodillas y las extremidades inferiores.

Membranas mucosas. Leucoqueratosis de la boca y de la lengua, especialmente en posiciones sometidas a mayor traumatismo; punta de la lengua festoneada.

Dentición. Dientes que aparecen en el nacimiento, con pérdida entre los 4 y los 6 meses; erupción precoz de los dientes primarios y pérdida precoz de los dientes secundarios como resultado de la acusada tendencia a las caries.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental; engrosamiento corneal, cataratas, engrosamiento de la membrana timpánica, hiperhidrosis, particularmente de palmas y plantas; pelo seco y escaso; osteoma de los huesos frontales; divertículos intestinales; artritis de las articulaciones grandes; cejas pobladas; ronquera secundaria a la leucoqueratosis laríngea; dientes malformados e incisivos bigeminados.

HISTORIA NATURAL. Las manifestaciones clínicas están presentes en el nacimiento o a los 6 meses de edad en, aproximadamente, el 80% de los pacientes. Habitualmente, las uñas están muy engrosadas al año de edad. A veces, resulta necesaria la cirugía de extirpación completa de las uñas, aunque

cualquier matriz colocada por debajo puede reformar las uñas anormales. En individuos con afectación laríngea grave, se han observado síntomas respiratorios superiores graves recurrentes. Las áreas de formación bullosa crónica deben observarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de posibles neoplasias cutáneas. Una alteración de la inmunidad mediada por células conduce a un defecto en el reconocimiento y el proceso de la infección por *Candida*, hecho que puede conducir a una candidiasis cutánea y oral recurrente, que puede complicar los problemas ungueales.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Las mutaciones en dos genes diferentes de queratina, localizados en el cromosoma 17q12-q21, son responsables de dos formas principales de paquioniquia congénita. La forma Jadassohn-Lewandowsky está causada por mutaciones en la queratina 16, y el tipo Jackson-Lawler, por mutaciones en la queratina 17.

COMENTARIO. Se han descrito dos formas: la forma Jadassohn-Lewandowsky se caracteriza por paquioniquia, hiperqueratosis palmoplantar, hiperhidrosis, ampollas ocasionales, queratosis folicular y leucoqueratosis oral; y una rara forma, definida por Jackson y Lawler, que se caracteriza por paquioniquia, quistes epidérmicos múltiples, infección recurrente de las flexuras, dientes natales y cejas espesas. La leucoqueratosis oral no es un hallazgo en la forma definida por Jackson y Lawler.

Bibliografía

- Jadassohn J, Lewandowsky F: Pachyonychia congenita, keratosis disseminata circumscripta (folliculosis): Tylomata; leukokeratosis linguae. *Ikonographia Dermatologica* Tab 629, 1906.
- Soderquist NA, Reed WB: Pachyonychia congenita with epidermal cysts and other congenital dyskeratoses. *Arch Dermatol* 97:31, 1968.
- Young LL, Lenox JA: Pachyonychia congenita: A long-term evaluation. *Oral Surg* 36:663, 1973.
- Stieglitz JB, Centerwall WR: Pachyonychia congenita (Jadassohn-Lewandowsky syndrome): A seventeen-member, four-generation pedigree with unusual respiratory and dental involvement. *Am J Med Genet* 14:21, 1983.
- Rohold AE, Brandrup F: Pachyonychia congenita: Therapeutic and immunologic aspects. *Pediatr Dermatol* 7:307, 1990.
- Su WPD et al: Pachyonychia congenita: A clinical study of 12 cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 7:32, 1990.
- McLean WHI et al: Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nat Genet* 9:273, 1995.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de paquioniquia congénita.
A-C, Niño que muestra uñas alteradas, hiperqueratosis cutánea en la rodilla y lesiones leucoqueratósicas en la lengua y en el paladar lateral.

SÍNDROME DE XERODERMIA PIGMENTOSA

Excesiva sensibilidad a la luz solar, cambios cutáneos atróficos y pigmentarios, tumores cutáneos actínicos

La xerodermia pigmentosa ocurre en, aproximadamente, 1 de cada 250.000 individuos. Se han comunicado, aproximadamente, 1.000 casos.

ANOMALÍAS

Cutáneas. Sensibilidad a la luz solar con la primera exposición; pecas; atrofia cutánea progresiva con pigmentación irregular; telangiectasia cutánea; angiomas; queratosis; desarrollo de carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas, y, menos a menudo, queratoacantoma, adenocarcinoma, melanoma, neuroma, sarcoma y angiosarcoma.

Oculares. Fotofobia; inyección conjuntival recurrente; alteraciones corneales consistentes en queratitis por exposición, que conducen a opacificación o a vascularización corneal; neoplasias que afectan a la conjuntiva, la córnea y los párpados.

Orales. Piel de la boca atrófica, que algunas veces conduce a dificultad para abrir la boca; carcinoma de células escamosas en la punta de la lengua, la encía o el paladar.

Neurológicas. Alteraciones neurológicas lentamente progresivas, algunas veces asociadas con deterioro mental; microcefalia; atrofia cerebral; coreoatetosis, ataxia y espasticidad; audición alterada; habla anormal; electroencefalograma anormal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Neoplasias internas primarias, como tumores cerebrales, tumores pulmonares y leucemia; alteraciones inmunitarias; infecciones frecuentes.

HISTORIA NATURAL. Los síntomas cutáneos tienen una edad media de inicio de entre 1 y 2 años. La media de edad de aparición del primer cáncer cutáneo no melanoma es a los 8 años. El 90% de los cánceres de células escamosas y de los cánceres de células basales aparecen en la cara, en la cabeza o en el cuello, poniendo de manifiesto el importante papel que la exposición solar desempeña en la inducción de estas neoplasias. El 4% de los carcinomas de células escamosas metastatizan. Se ha documentado el 70% de probabilidad de supervivencia a la edad de 40 años. El 33% de las muertes se deben a cáncer, y el 11%, a infección.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La mayoría de los pacientes afectados tiene un defecto en la reparación por escisión del ADN dañado, inducido por la radiación ultravioleta. Los pacientes con XP se engloban en uno de diez grupos complementarios (Del A al I más una variante). La XPA, cuyo gen se localiza en el cromosoma 9q34.1; la XPC, cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p25.1, y la XPD, cuyo gen se localiza en el cromosoma 19q13.2, son las más frecuentes. Los problemas neurológicos se observan generalmente en los pacientes del grupo A y del grupo D, quienes muestran los niveles más bajos de reparación del ADN, mientras los pacientes del grupo C, quienes muestran los índices más altos de reparación, habitualmente no presentan trastornos neurológicos francos y tienen una esperanza de vida más larga. La gravedad de las lesiones cutáneas y oculares se relaciona sobre todo con el grado de exposición solar. El defecto puede identificarse en fibroblastos cultivados procedentes de amniocentesis.

COMENTARIO. El síndrome de DeSanctis-Cacchione es un subgrupo de xerodermia pigmentosa con afectación neurológica, que incluye xerodermia pigmentosa, deterioro mental progresivo, defecto de crecimiento, microcefalia, e hipogonadismo, probablemente secundario a la insuficiencia hipotalámica. La historia natural incluye lento progreso de desarrollo y crecimiento, con disfunción neurológica variable, que incluye convulsiones desde la primera infancia, espasticidad, ataxia, neuropatía periférica y, algunas veces, sordera neurosensorial. El deterioro cutáneo progresivo se produce, especialmente, en relación con la exposición al sol. Se ha documentado acortamiento de la expectativa de vida como resultado del deterioro del sistema nervioso central o de la aparición de neoplasia. El trastorno es originado por un par de genes autosómicos recesivos. Los pacientes con síndrome de DeSanctis-Cacchione pertenecen, normalmente, a los grupos complementarios A o D.

Bibliografía

- DeSanctis C, Cacchione A: L'idiozia xerodermia. Riv Spec Freniatr 56:269, 1932.
- Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds): Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1968.
- Regan JD et al: Xeroderma pigmentosa: A rapid sensitive method for prenatal diagnosis. Science 174:147, 1971.

Pawsey SA et al: Clinical, genetic and DNA repair studies on a consecutive series of patients with xeroderma pigmentosa. *Q J Med* 48:179, 1979.

Kraemer KH et al: Xeroderma pigmentosa: Cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 123:241, 1987.

Greenhaw GA et al: Xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome: Overlapping clinical and bio-chemical phenotypes. *Am J Hum Genet* 50:677, 1992.

Cleaver JE et al: A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum Mutat* 14:9, 1999.



A



B

FIGURA 1. Xerodermia pigmentosa. A, Hermanos con inteligencia normal y xerodermia pigmentosa sensible a la luz. B, Niño con síndrome de DeSanctis-Cacchione.

SÍNDROME DE SENTER-KID

Eritrodermia ictiosiforme, sordera neurosensorial

Inicialmente comunicado por Burns, en 1915, este trastorno fue descrito por Senter et al, quienes comunicaron un niño afectado, en 1978, y reconocieron 12 pacientes similares en la literatura. Skinner et al introdujeron el acrónimo de síndrome de KID (del inglés *keratitis, ichthyosis, deafness*) (queratitis, ictiosis, sordera) para subrayar los hallazgos principales. Sin embargo, existe controversia sobre si la ictiosis es, en realidad, una característica de este trastorno.

ANOMALÍAS

Audición. Sordera neurosensorial de inicio documentado entre el nacimiento y los 7 años.

Cutáneas. Cambios que ocurren en el nacimiento en la mayoría de los casos, variablemente descritos como piel seca, roja y áspera, piel eritematosa y caliente, eritrodermia y, más frecuentemente, eritroqueratodermia; en los 3 primeros meses, la piel comienza a engrosarse adquiriendo apariencia de cuero; en el 89% de los casos se desarrollan placas bien delimitadas, eritroqueratodérmicas, no descamativas con un borde eritematoso; queratosis folicular, que comúnmente ocurre sobre la superficie extensora de los brazos, el cuero cabelludo y la nariz; hiperqueratosis palmoplantar.

Uñas, pelos, dientes. Distrofia ungueal variable; malformaciones variables de los dientes; pelo fino y escaso en el cuero cabelludo, las cejas y los párpados.

Ojos. Distrofia corneal, que se manifiesta por vascularización progresiva con fotofobia y lagrimeo, y que conduce a destrucción corneal con desarrollo de queratodermia (*pannus* de tejido vascular o fibrótico), que progresa hacia la oclusión de la visión.

Otras. Criptorquidia; contracturas en flexión variables; alteraciones orales, como leucoqueratosis, lesiones eritematosas y lengua escrotal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ictiosis secundaria a placas hiperqueratósicas; carcinoma de células escamosas de la piel y de la lengua; alopecia

congénita; enfermedad de Hirschsprung; retraso mental; tendón de Aquiles tirante; deficiencia de crecimiento; disminución de la sudoración; hipoplasia mamaria; alteración cocleasacilar del hueso temporal.

HISTORIA NATURAL. La distrofia corneal, que ocurre en el 83% de los pacientes, es el aspecto más importante, debido a que puede conducir a ceguera. Están indicados los exámenes oftalmológicos a lo largo de la vida. Resulta necesaria la evaluación precoz de la audición. Las infecciones cutáneas micóticas y bacterianas, así como la otitis media, la conjuntivitis y las infecciones viscerales (neumonía, gastroenteritis y sepsis) ocurren frecuentemente.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en el gen GJB2, que codifica la proteína de unión gap conexina 26. La mayoría de los casos son esporádicos y, por lo tanto, representan mutaciones genéticas esporádicas. Las conexinas son proteínas de membrana que están presentes en prácticamente todas las células de los mamíferos. Cada conexón se une a otra conexina en una célula adyacente para formar una canal de comunicación intracelular, conocido como *unión gap*, cuyas funciones permiten un intercambio rápido de información entre las células.

Bibliografía

- Burns FS: A case of generalized congenital erythroderma. *J Cutan Dis* 33:255, 1915.
- Senter TP et al: Atypical ichthyosiform erythroderma and congenital sensorineural deafness—a distinct syndrome. *J Pediatr* 92:68, 1978.
- Cram DL, Resneck JS, Jackson WB: A congenital ichthyosiform syndrome with deafness and keratitis. *Arch Dermatol* 115:467, 1979.
- Skinner BA et al: The keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome. *Arch Dermatol* 117:285, 1981.
- Langer K et al: Keratitis, ichthyosis and deafness (KID) syndrome: Report of three cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 122:689, 1990.
- Nazzaro V et al: Familial occurrence of KID (keratitis, ichthyosis, deafness) syndrome. *J Am Acad Dermatol* 23:385, 1990.
- Caceres-Rios H et al: Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID syndrome): Review of the literature and proposal of a new terminology. *Pediatr Derm* 13:105, 1996.
- van Steensel MA et al: A novel connexin 26 mutation in a patient diagnosed with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *J Invest Dermatol* 118:724, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Senter. A-C, Niño de 8 años de edad con alopecia, distrofia ungueal e ictiosis en el pie. (De Senter TP et al: J Pediatr 1978; 92: 68; con permiso.)

SÍNDROME DE SENTER-KID

Eritrodermia ictiosiforme, sordera neurosensorial

Inicialmente comunicado por Burns, en 1915, este trastorno fue descrito por Senter et al, quienes comunicaron un niño afectado, en 1978, y reconocieron 12 pacientes similares en la literatura. Skinner et al introdujeron el acrónimo de síndrome de KID (del inglés *keratitis, ichthyosis, deafness*) (queratitis, ictiosis, sordera) para subrayar los hallazgos principales. Sin embargo, existe controversia sobre si la ictiosis es, en realidad, una característica de este trastorno.

ANOMALÍAS

Audición. Sordera neurosensorial de inicio documentado entre el nacimiento y los 7 años.

Cutáneas. Cambios que ocurren en el nacimiento en la mayoría de los casos, variablemente descritos como piel seca, roja y áspera, piel eritematosa y caliente, eritrodermia y, más frecuentemente, eritroqueratodermia; en los 3 primeros meses, la piel comienza a engrosarse adquiriendo apariencia de cuero; en el 89% de los casos se desarrollan placas bien delimitadas, eritroqueratodérmicas, no descamativas con un borde eritematoso; queratosis folicular, que comúnmente ocurre sobre la superficie extensora de los brazos, el cuero cabelludo y la nariz; hiperqueratosis palmoplantar.

Uñas, pelos, dientes. Distrofia ungueal variable; malformaciones variables de los dientes; pelo fino y escaso en el cuero cabelludo, las cejas y los párpados.

Ojos. Distrofia corneal, que se manifiesta por vascularización progresiva con fotofobia y lagrimeo, y que conduce a destrucción corneal con desarrollo de queratodermia (*pannus* de tejido vascular o fibrótico), que progresa hacia la oclusión de la visión.

Otras. Criptorquidia; contracturas en flexión variables; alteraciones orales, como leucoqueratosis, lesiones eritematosas y lengua escrotal.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ictiosis secundaria a placas hiperqueratósicas; carcinoma de células escamosas de la piel y de la lengua; alopecia

congénita; enfermedad de Hirschsprung; retraso mental; tendón de Aquiles tirante; deficiencia de crecimiento; disminución de la sudoración; hipoplasia mamaria; alteración cocleosacular del hueso temporal.

HISTORIA NATURAL. La distrofia corneal, que ocurre en el 83% de los pacientes, es el aspecto más importante, debido a que puede conducir a ceguera. Están indicados los exámenes oftalmológicos a lo largo de la vida. Resulta necesaria la evaluación precoz de la audición. Las infecciones cutáneas micóticas y bacterianas, así como la otitis media, la conjuntivitis y las infecciones viscerales (neumonía, gastroenteritis y sepsis) ocurren frecuentemente.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Son responsables las mutaciones en el gen GJB2, que codifica la proteína de unión gap conexina 26. La mayoría de los casos son esporádicos y, por lo tanto, representan mutaciones genéticas esporádicas. Las conexinas son proteínas de membrana que están presentes en prácticamente todas las células de los mamíferos. Cada conexón se une a otra conexina en una célula adyacente para formar una canal de comunicación intracelular, conocido como *unión gap*, cuyas funciones permiten un intercambio rápido de información entre las células.

Bibliografía

- Burns FS: A case of generalized congenital erythroderma. *J Cutan Dis* 33:255, 1915.
- Senter TP et al: Atypical ichthyosiform erythroderma and congenital sensorineural deafness—a distinct syndrome. *J Pediatr* 92:68, 1978.
- Cram DL, Resneck JS, Jackson WB: A congenital ichthyosiform syndrome with deafness and keratitis. *Arch Dermatol* 115:467, 1979.
- Skinner BA et al: The keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome. *Arch Dermatol* 117:285, 1981.
- Langer K et al: Keratitis, ichthyosis and deafness (KID) syndrome: Report of three cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 122:689, 1990.
- Nazzaro V et al: Familial occurrence of KID (keratitis, ichthyosis, deafness) syndrome. *J Am Acad Dermatol* 23:385, 1990.
- Caceres-Rios H et al: Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID syndrome): Review of the literature and proposal of a new terminology. *Pediatr Derm* 13:105, 1996.
- van Steensel MA et al: A novel connexin 26 mutation in a patient diagnosed with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *J Invest Dermatol* 118:724, 2002.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Senter. A-C, Niño de 8 años de edad con alopecia, distrofia ungueal e ictiosis en el pie. (De Senter TP et al: J Pediatr 1978; 92: 68; con permiso.)

R Agentes ambientales

SÍNDROME DE ALCOHOLISMO FETAL

Retraso prenatal del crecimiento, microcefalia, fisuras palpebrales cortas

En 1968, Lemoine de Nantes, Francia, reconoció los múltiples efectos que el alcohol puede tener en el desarrollo del feto, inclusive el extremo más grave del espectro, el síndrome de alcoholismo fetal. La publicación de Lemoine no fue bien recibida y, posteriormente, el síndrome fue redescubierto por Jones et al en 1973, quien lo describió en hijos de mujeres que padecían alcoholismo crónico. Actualmente se considera al alcohol como el principal teratógeno al que con más probabilidad están expuestos los fetos y en Estados Unidos se estima que su prevalencia se sitúa entre 1 a 2 por 1.000 nacidos vivos. Por esta razón, la capacidad teratogénica del alcohol tiene un valor importante desde el punto de vista de la salud pública.

En 1973, Jones et al definieron esta patología en ocho niños no relacionados entre sí, nacidos de madres que presentaron alcoholismo crónico grave antes y durante el embarazo. Los estudios posteriores han confirmado estas observaciones iniciales.

ANOMALÍAS. Combinaciones variables de las siguientes alteraciones:

Crecimiento. Retraso pre y posnatal del crecimiento.

Desarrollo. Media de CI de 65 puntos, con un rango de 20 a 120; disfunción motora fina manifestada por debilidad al agarrar objetos con la mano, mala coordinación mano-ojo, temblores; irritabilidad en la infancia, hiperactividad en la niñez.

Craneofaciales. Microcefalia de leve a moderada, estrechamiento de la fisura palpebral, hipoplasia maxilar. Nariz corta, ausencia de pilares y del surco vertical debajo de la nariz (*philtrum* nasolabial liso) y labio superior fino y liso.

Esqueléticas. Alteraciones articulares, con alteraciones de la posición o la función, alteraciones de los pliegues palmares, falanges distales cortas, uña pequeña del quinto dedo.

Cardíacas. Soplo cardíaco, que suele desaparecer a partir del primer año de vida; es habitual el defecto del tabique interventricular o, en segundo lugar, el defecto del tabique auricular.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ptosis palpebral, franca microftalmía, labio leporino con o sin fisura palatina, micrognatia, protrusión de los pa-

bellones auriculares, cuello mínimamente alado, cuello corto, malformaciones vertebrales cervicales (del 10 al 20%), alteraciones costales, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, hemangiomas en fresa, hipoplasia de los labios mayores, acortamiento del cuarto y quinto huesos metacarpianos, mielomeningocele, hidrocefalia, alteraciones neuropatológicas, como lesiones del cuerpo calloso y disminución del tamaño de los ganglios basales y del vermis cerebeloso.

HISTORIA NATURAL. Puede aparecer temblor en el período neonatal temprano. El crecimiento posnatal tiende a estar retrasado y el tejido adiposo suele ser fino. Esto generalmente da la apariencia de un «fallo de medro». Los individuos afectados suelen tener un carácter irritable en la infancia temprana, hiperactivo en la niñez y más sociable cuando son adultos jóvenes. Con el tiempo, desarrollan problemas de alineación de los dientes, maloclusión, alteración de la trompa de Eustaquio y miopía. Se han descrito alteraciones específicas en las pruebas de lenguaje, aprendizaje verbal y memoria, aptitudes académicas, velocidad motora fina e integración visual. El mal desarrollo escolar es la norma, incluso en niños con coeficientes de inteligencia en el rango de la normalidad.

ETIOLOGÍA. La causa de esta patología es el etanol. El mínimo efecto reconocido se produce con la ingesta de sólo dos copas al día y es el bajo peso al nacer (aproximadamente, 160 g menos que la media). Las otras características clínicas se hacen evidentes al consumir de cuatro a seis copas al día. La mayoría de los niños con síndrome de alcoholismo fetal han nacido de madres que consumían entre ocho y diez o más copas por día. Se estima que una madre alcohólica tiene un riesgo del 30 al 50% de tener un hijo con problemas graves, siendo el mayor riesgo el desarrollo de retraso mental en grado variable.

COMENTARIO. La consecuencia más grave de una exposición importante prenatal al alcohol son las alteraciones del desarrollo y de la función cerebral. Aunque el pronóstico final parece depender del grado de alcoholismo materno y de la extensión y la gravedad del patrón de malformaciones observadas, con

frecuencia, en algunos niños expuestos al alcohol durante la etapa prenatal y con un examen físico completamente normal, se observan las típicas alteraciones neuropsicológicas.

Bibliografía

- Lemoine P et al: Les enfants de parents alcooliques. *Ovest Med* 21:476, 1968.
- Jones KL et al: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1:1267, 1973.
- Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 2:999, 1973.

- Jones KL et al: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. *Lancet* 1:1076, 1974.
- Majewski F et al: Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryo: Bericht über 68 Fälle. *Munch Med Wochenschr* 118:1635, 1976.
- Clarren SK, Smith DW: The fetal alcohol syndrome: A review of the world literature. *N Engl J Med* 198:1063, 1978.
- Smith DW: The fetal alcohol syndrome. *Hosp Pract* 10:121, 1979.
- Jones KL: Fetal alcohol syndrome. *Pediatr Rev* 8:122, 1986.
- Streissguth AP et al: Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 265:1961, 1991.
- Jones KL: From recognition to responsibility: Josef Warkany, David Smith, and the fetal alcohol syndrome in the 21st century. *Birth Defects Res (Part A)* 67:13, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de alcoholismo fetal. Hijos de madres alcohólicas crónicas. **A y B,** El mismo niño a los 4 meses y a los 8 años de edad. (**A y B,** De Jones KL; Birth Defects Res, Part A 2003; 67: 13; con permiso.)

(Contin.)



C



D

FIGURA 1 (Cont.). C y D, Niño al nacer y a los 4 años de edad. Obsérvese en el recién nacido la presencia de fisura palpebral corta, filtro nasolabial largo y aplanado con un borde bermellón liso e hirsutismo. (C y D, De Jones KL, Smith DW: Lancet 1973; 2: 99.)

www.rincón.com



A



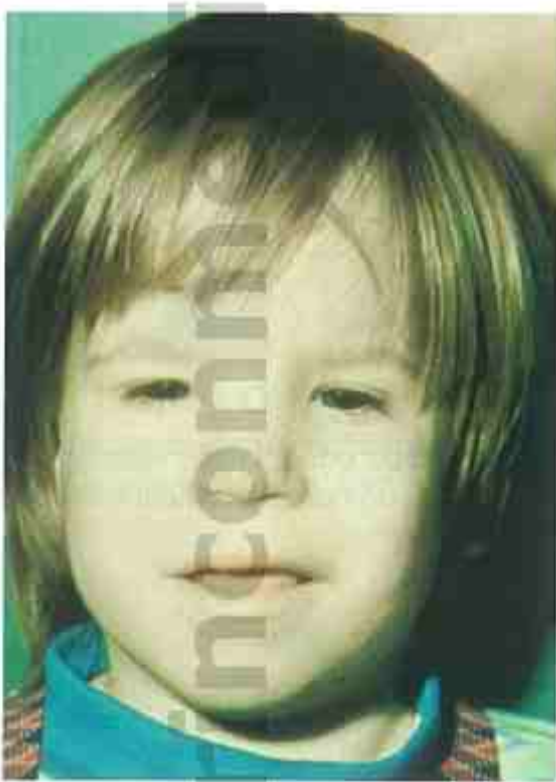
B



C



D



E

FIGURA 2. A-E, Obsérvense la presencia de fisuras palpebrales cortas, filtro largo y liso con un fino borde bermellón, hipoplasia maxilar y ptosis. (A y C, De Jones KL; Birth Defects Res, Part A 2003; 67: 13; con permiso; B, D y E, De Jones KL, Smith DW; Lancet 1973; 2: 99.)



A



B

FIGURA 3. **A**, Miembro inferior derecho corto secundario a luxación congénita de cadera. (De Jones KL: Birth Defects Res, Part A 2003; 67: 13.) **B**, Camptodactilia.

SÍNDROME DE HIDANTOÍNA FETAL

(SÍNDROME DE FENITOÍNA FETAL)

Aunque los datos que sugerían un posible efecto teratogénico de los anticonvulsivos se describieron por primera vez por Meadow, en 1968, la evidencia epidemiológica convincente de la existencia de una asociación entre la hidantoína y las alteraciones congénitas se demoró hasta la publicación de los estudios de Fedrick y Monson et al. Los estudios posteriores realizados por Speidel y Meadow, y por Hill et al, describieron un patrón de malformaciones que incluía hipoplasia de uñas y dedos, facies inusual y retraso del crecimiento y del desarrollo mental.

ANOMALÍAS. El síndrome de hidantoína fetal representa el extremo más amplio y grave de un espectro en el que pueden observarse varias combinaciones de las siguientes alteraciones.

Crecimiento. Retraso de leve a moderado del crecimiento, usualmente de inicio prenatal, pero puede acentuarse en los primeros meses posteriores al nacimiento.

Desarrollo. En ocasiones, retraso mental leve o en el límite de la normalidad; el desarrollo en la niñez puede ser mejor de lo esperable en función de los progresos obtenidos en la infancia temprana.

Craneofaciales. Fontanela anterior amplia; cresta o reborde metópico; hipertelorismo ocular; puente nasal amplio y deprimido con labio superior grueso; cresta alveolar engrosada; labio y paladar hendidos.

Extremidades. Dedos rígidos y acortados; hipoplasia de las falanges distales con pequeñas uñas, en especial en los dígitos postaxiales; yemas digitales hipoplásicas, con un patrón de dibujo dérmico de arco bajo, pulgares digitalizados; acortamiento de la falange distal; epífisis y metacarpos con deformación en cono de la epífisis; luxación de cadera.

Otras. Cuello corto, alteraciones costales, pezones pequeños y muy separados, hernias inguinal y umbilical, quiste pilonidal, cuero cabelludo abundante y grueso, hirsutismo, línea de implantación capilar baja, pliegues palmares anormales, estrabismo.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia, braquicefalia, deformidades de la posición del pie, estrabismo, coloboma, ptosis, fisura palpebral inclinada, cuello conectado con membranas, estenosis valvular pulmonar y aórtica, coartación de la aorta, ductus arterioso persistente, defectos septales del corazón, arteria

umbilical única, estenosis del píloro, atresia duodenal, atresia anal, malformación renal, hipospadias, micrope-ne, ambigüedad genital, criptorquidia, sinfalangismo, sindactilia, defecto transversal terminal de los miembros, mano hendida, holoprosencefalia.

HISTORIA NATURAL. Durante los primeros meses, los niños generalmente presentan un trastorno del crecimiento de causa desconocida. Se puede observar alguna mejoría en el crecimiento de las uñas y las falanges distales. La principal preocupación es la deficiencia mental de grado leve, aunque su grado y extensión no se ha determinado en forma adecuada.

ETIOLOGÍA. La causa de este síndrome es la fenitoína o uno de sus metabolitos.

COMENTARIO. Un grupo de características craneofaciales similares, denominado «facies de anticonvulsivo», se ha asociado con exposiciones prenatales a carbamazepina, misolina y fenobarbital. Además, se ha sugerido un 1% de riesgo de presentar mielomeningocele asociado a la exposición prenatal a carbamazepina. Hay evidencia de que la combinación de anticonvulsivos puede aumentar el riesgo de aparición de malformaciones fetales. El riesgo de exposición fetal a la hidantoína y desarrollo de síndrome de hidantoína fetal es de, aproximadamente, el 10%, y el riesgo de presentar algún defecto representa un 33% adicional. No se ha demostrado una curva dosis-respuesta, ni se ha establecido una dosis «segura» por debajo de la cual no haya un aumento de riesgo de teratogenicidad. Se ha sugerido que la susceptibilidad del feto a los efectos de las hidantoínas depende de su genotipo. Las posibles etiologías podrían ser un defecto congénito de la epóxido hidrolasa (EPHX1), una enzima que metaboliza la fenitoína, la producción de radicales libres por la fenitoína, la inhibición de la función del canal de potasio como consecuencia de una lesión por hipoxia y reperusión, o una disminución del folato sérico materno.

Bibliografía

- Meadow SR: Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1296, 1968.
- Aase JM: Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Am J Dis Child* 127:758, 1970.
- Speidel BD, Meadow SR: Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *Lancet* 2:839, 1972.
- Fedrick J: Epilepsy and pregnancy: A report from the Oxford Record Linkage Study. *BMJ* 2:442, 1973.
- Monson RR et al: Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. *N Engl J Med* 289:1049, 1973.

- Hill RM et al: Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. *Am J Dis Child* 127:645, 1974.
- Hanson JW, Smith DW: The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 87:285, 1975.
- Hanson JW et al: Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsant, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 89:662, 1976.
- Phelen MC, Pellock JM, Nance WE: Discordant expression of fetal hydantoin syndrome in heteropaternal dizygotic twins. *N Engl J Med* 307:99, 1982.
- Finnell RH, Chernoff GF: Editorial comment. Genetic background: The elusive component in the fetal hydantoin syndrome. *Am J Med Genet* 19:459, 1984.

- Strickler SM et al: Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *Lancet* 2:746, 1985.
- Jones KL et al: Pattern of malformation in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 320:1661, 1989.
- Buehler BA et al: Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 322:1567, 1990.
- Holmes LB et al: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 344:1132, 2001.
- Holmes LB: The teratogenicity of anticonvulsant drugs: A progress report. *J Med Genet* 39:245, 2002.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de hidantoína fetal. A y B, Niño de 3 meses de edad cuya madre tomó difenilhidantoína durante el embarazo. El niño presenta retraso mental y deficiencia del crecimiento. Obsérvense las uñas hipoplásicas, las falanges relativamente cortas y el puente nasal ancho.

SÍNDROME DEL ÁCIDO VALPROICO FETAL

En 1982, Robert y Guiband publicaron la asociación entre el uso de ácido valproico en madres embarazadas y la aparición de mielomeningocele en los hijos, lo que inició la preocupación por la exposición prenatal al ácido valproico. DiLiberti et al y Hanson et al establecieron una amplia descripción de la malformación en 1984.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Diámetro bifrontal estrecho; frente alta; pliegues epicánticos conectados con un pliegue o reborde infraorbitario; telecanto; puente nasal bajo con nariz corta y orificios nasales orientados hacia delante; hipoplasia de la parte media de la cara; filtro largo con un borde fino violáceo; boca relativamente pequeña; micrognatia.

Cardiovascular. Coartación de la aorta, hipoplasia del corazón izquierdo, estenosis de la válvula aórtica, interrupción del arco aórtico, defecto del tabique auricular de tipo *secundum*, atresia pulmonar sin defecto ventricular septal, defecto ventricular septal perimembranoso.

Extremidades. Dedos de manos y pies largos y finos; contracturas de articulaciones pequeñas; uñas hiperconvexas.

Otras. Espina bífida lumbosacra, miopía.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Retraso mental y del crecimiento, atrofia cerebral, quiste en el tabique pelúcido, displasia septoóptica, esotropía, nistagmo, alteraciones del conducto lacrimal, microftalmía, defectos del iris, cataratas, opacidades corneales, fisura del paladar, sordera, pezones supernumerarios, hemangiomas, alteraciones pigmentarias, hipospadias, hernias inguinal y umbilical, onfalocele, tórax

amplio, costilla bífida, polidactilia postaxial, defectos por reducción en la mitad radial, hipoplasia ungueal, defectos preaxiales del pie, pulgares con tres falanges, traqueomalacia, hipoplasia pulmonar, hipoplasia laríngea e hipoplasia renal.

HISTORIA NATURAL. Existen datos insuficientes para sacar conclusiones definitivas relativas al pronóstico a largo plazo y el desarrollo intelectual en niños expuestos en forma prenatal al ácido valproico. Sin embargo, preocupa la posible disfunción cognitiva y el desarrollo de autismo en niños que han estado expuestos. En el grupo de fetos expuestos al ácido valproico, 5 de 92 (5,4%) presentaban espina bífida abierta sacra o lumbosacra.

ETIOLOGÍA. La causa de esta alteración es la exposición prenatal al ácido valproico.

Bibliografía

- Robert E, Guiband P: Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 2:934, 1982.
- DiLiberti JH et al: The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 19:473, 1984.
- Hanson JW et al: Effects of valproic acid on the fetus. *Pediatr Res* 18:306A, 1984.
- Ardinger HH, Clark EB, Hanson JW: Cardiac malformations associated with fetal valproic acid exposure. *Proc Greenwood Genet Center* 5:162, 1986.
- Jager-Roman E et al: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 108:997, 1986.
- Sharony R et al: Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn* 13:909, 1991.
- Omtzigt JGC et al: The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 42 (Suppl 5):119, 1992.
- Kozma C et al: Valproic acid embryopathy: Report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet* 98:168, 2001.
- Shepard TH et al: Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 65:153, 2002.



A

B

FIGURA 1. Síndrome del ácido valproico fetal. A y B, Niña de 3 años de edad, que presenta frente alta, puente nasal ancho, nariz corta con anteversión de las narinas y filtro largo.

SÍNDROME DE WARFARINA FETAL

(EMBRIOPATÍA POR WARFARINA, SÍNDROME CUMARÍNICO FETAL)

Hipoplasia nasal, epífisis punteadas, exposición a derivados cumarínicos durante el primer trimestre del embarazo

En 1975, el reconocimiento simultáneo en cinco niños de la asociación de defectos al nacer y exposición a warfarina permitió estudiar, retrospectivamente, casos aislados de niños afectados por este síndrome. Se ha documentado un gran número de niños afectados.

ANOMALÍAS

Faciales. Hipoplasia nasal y depresión del puente de la nariz, a menudo con una gran hendidura entre las alas nasales y la punta de la nariz.

Esqueléticas. Epífisis no calcificadas, punteadas, particularmente en el esqueleto axial (vértebras y pelvis), en el fémur proximal y en el calcáneo, que desaparecen después del primer año.

Extremidades. Falanges distales hipoplásicas, que adquieren la forma de triángulos invertidos con los extremos apuntando en dirección proximal.

Crecimiento. Bajo peso al nacer; la mayoría recupera el peso.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y de los ojos, como microcefalia, hidrocefalia, malformación de Dandy-Walker, agenesia del cuerpo calloso; atrofia óptica, cataratas, microftalmía, alteración oftálmica de Peter, retraso mental; rizomelia grave; escoliosis; defectos cardíacos congénitos; alteraciones vertebrales.

HISTORIA NATURAL. Los niños, generalmente, presentan obstrucción de las vías aéreas superiores, con una respiración bucal. Las alteraciones de la columna cervical pueden producir inestabilidad y disfunción neurológica grave, e incluso muerte súbita en algunos casos. La mayoría de los niños afectados evolucionan favorablemente, salvo por la malformación cosmética permanente de la nariz. El punteado óseo se incorpora en la epífisis calcificada, con lo que ocasiona algunos problemas.

ETIOLOGÍA. Esta alteración aparece por la exposición prenatal a la warfarina, un anticoagulante antagonista de la vitamina K (cumarina). Aunque el período crítico de la exposición se ha establecido entre la sexta y la novena semanas de gestación, existe controversia en relación a la exposición durante el se-

gundo y tercer trimestres. Se estima que del total de embarazos en los cuales se utilizan derivados cumarínicos, aproximadamente, dos tercios presentan evolución normal, y en el tercio restante sufre aborto espontáneo o culminan en niños con síndrome fetal por warfarina o defectos del SNC. Los estudios previos sugieren que las alteraciones del SNC y el retraso mental se asocian con una exposición limitada al segundo o tercer trimestre y se relacionan con la ruptura secundaria de la arquitectura del SNC, probablemente por hemorragias. Sin embargo, como se ha descrito en un caso, la exposición entre la octava y la duodécima semanas de gestación puede producir alteraciones del SNC, lo que indica un efecto teratogénico directo en la morfogénesis del SNC. Además, tres estudios prospectivos realizados en niños expuestos durante el segundo y tercer trimestres no presentaron ninguna evidencia de alteraciones oculares ni del SNC, lo que sugiere que la incidencia de los problemas neurológicos en niños nacidos de mujeres que recibieron derivados cumarínicos durante los dos primeros trimestres del embarazo es extremadamente baja.

COMENTARIO. Dos alteraciones adicionales con características clínicas similares se asocian con alteraciones del metabolismo de la vitamina K: la embriopatía pseudowarfarínica, que es el resultado de un defecto de la epóxido reductasa vitamina K y de la mala absorción materna grave que ocasiona una deficiencia fetal de vitamina K, se asocia con un fenotipo similar. Además, se observan síntomas clínicos idénticos en la condrodisplasia *punctata* recesiva ligada al cromosoma X (CDPX). Los estudios in vitro demostraron que la warfarina inhibe la actividad de la arilsulfatasa (ARSE), cuya deficiencia es responsable del fenotipo clínico de la condrodisplasia *punctata* recesiva ligada al cromosoma X, lo que explica esta semejanza fenotípica.

Bibliografía

- DiSaia PJ: Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis: Report of a case. *Obstet Gynecol* 28:469, 1966.
- Kerber JJ, Warr OS, Richardson C: Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve. *JAMA* 203:223, 1968.
- Becker MH et al: Chondrodysplasia punctata: Is maternal warfarin a factor? *Am J Dis Child* 129:356, 1975.
- Pettifor JM, Benson R: Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr* 86:459, 1975.

Shaul WL, Emery H, Hall JG: Chondrodysplasia punctata and maternal warfarin use during pregnancy. *Am J Dis Child* 129:360, 1975.
 Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 68:122, 1980.
 Kaplan LC: Congenital Dandy Walker malformation associated with first trimester warfarin: A case report and literature review. *Teratology* 32:333, 1985.
 Iturbe-Alessio I et al: Risks of anticoagulant therapy in women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 315:1390, 1986.

Francho B et al: A cluster of sulfatase genes on Xp22.3: Mutations in chondrodysplasia punctata (CDPX) and implications for warfarin embryopathy. *Cell* 81:15, 1995.
 Howe AM et al: Severe cervical dysplasia and nasal cartilage calcification following prenatal warfarin exposure. *Am J Med Genet* 71:391, 1997.
 Menger H et al: Vitamin K deficiency embryopathy: A phenocopy of the warfarin embryopathy due to a disorder of embryonic vitamin K metabolism. *Am J Med Genet* 72:129, 1997.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de warfarina fetal. Paciente de 5 años de edad. **A**, Obsérvense la nariz con un puente nasal bajo y el rostro amplio y plano. **B**, Radiografía tomada el primer día de vida que muestra un punteado a lo largo de la columna vertebral, en la zona sacra y en la porción proximal de los fémures. El punteado se observaba también en la columna cervical, en el proceso del acromion y en los huesos tarsales. (**A** y **B**, De Shaul WL, Emery H, Hall JG: *Am J Dis Child* 1975; 129: 360; con permiso.)

SÍNDROME DE AMINOPTERINA/ METOTREXATO FETAL

*Displasia craneal, puente nasal ancho,
implantación baja de las orejas*

La aminopterina, un antagonista del ácido fólico, se ha utilizado en ocasiones como un fármaco abortivo durante el primer trimestre del embarazo. Thiersch describió por primera vez la morfogénesis anormal en tres productos de abortos y en un niño nacido muerto a término de madres que recibieron aminopterina desde la cuarta a la novena semanas posteriores al supuesto momento de la concepción. Posteriormente, se publicaron otros casos, incluso algunos secundarios al uso de metotrexato, el metilo derivado de la aminopterina que se usa a menudo para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, y que también se ha utilizado como fármaco abortivo.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso prenatal del crecimiento, microcefalia.

Craneofaciales. Hipoplasia grave de los huesos frontal, parietal, temporal u occipital, fontanelas amplias y sinostosis de la sutura lambdoidea y coronal; retroceso de la línea de implantación frontal del cabello, puente nasal ancho, engrosamiento de los arcos supraorbitarios, ojos prominentes, micrognatia, implantación baja de los pabellones auriculares, hipoplasia maxilar, pliegues epicánticos.

Extremidades. Acortamiento relativo, especialmente del antebrazo (mesomelia), deformación del pie en equinovaro, hipodactilia, sindactilia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Fisura palatina, defectos en el cierre del tubo neural, retraso men-

tal, luxación de cadera, retraso en la osificación del pubis e isquion, anomalías costales, pulgares cortos, pliegue único en el quinto dedo, dextrocardia, hipotonía.

HISTORIA NATURAL. Aunque la mayoría de los niños fallecen en la etapa fetal o posnatal temprana, algunos han sobrevivido más de un año. Con frecuencia se observa retraso del crecimiento. Sin embargo, el desarrollo mental y el motor se han descrito como normales.

ETIOLOGÍA. La causa de esta alteración es la aminopterina o el metotrexato, su derivado metilo. Ambos son antagonistas del ácido fólico, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, que dan lugar a una disminución en la producción de purinas e interfieren en la metilación normal del ADN. Se ha sugerido que el período de exposición crítica comprende desde la sexta a la octava semanas de la concepción, y que para lesionar el feto es necesaria una dosis materna de más de 10 mg/semana.

Bibliografía

- Thiersch JB: Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A.) administered by the oral route. *Am J Obstet Gynecol* 63:1298, 1952.
- Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF Jr: Methotrexate induced congenital malformations with a review of the literature. *J Pediatr* 72:790, 1968.
- Shaw EB, Steinbach HL: Aminopterin-induced fetal malformation. *Am J Dis Child* 115:477, 1968.
- Feldkamp M, Carey JC: Clinical teratology counseling and consultation case report: Low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 47:533, 1993.
- Del Campo M et al: Developmental delay in fetal aminopterin/ methotrexate syndrome. *Teratology* 60:10, 1999.

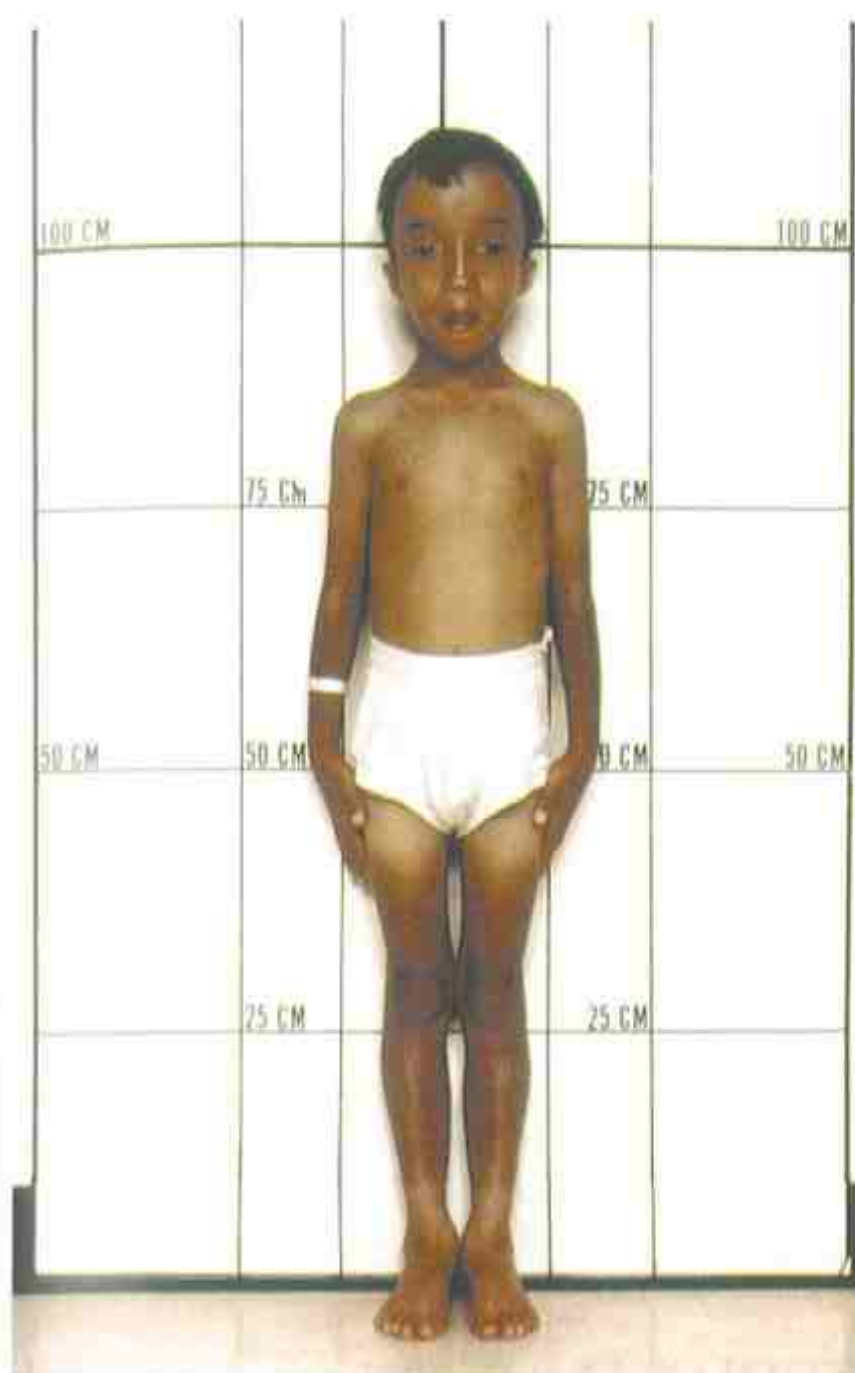


FIGURA 1. Síndrome de aminopterina fetal.

EMBRIOPATÍA POR ÁCIDO RETINOICO

(EMBRIOPATÍA POR ISOTRETINOÍNA)

Defectos del sistema nervioso central, microtia, defectos cardíacos

La isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) fue registrada por primera vez en Estados Unidos, en setiembre de 1982, con el nombre de *Accutane*® y un año después se reconoció su potencial teratogenicidad. En 1985, Lamer et al establecieron el espectro de los defectos estructurales. De los 21 niños afectados, 17 presentaban alteraciones del área craneofacial; 12, defectos cardíacos; 18, morfogénesis alterada del sistema nervioso central, y 7, anomalías del desarrollo del timo.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Asimetría facial leve, microtia o anotia bilaterales con estenosis del canal auditivo externo, oposición del hélix posterior, parálisis del nervio facial ipsilateral a la malformación de la oreja, suturas accesorias parietales, frente estrecha y caída, micrognatia, alteraciones del patrón de implantación capilar, puente nasal deprimido y plano con hipertelorismo ocular, y moteado anormal de los dientes.

Cardiovasculares. Malformaciones del tronco, como transposición de los grandes vasos, tetralogía de Fallot, doble salida del ventrículo derecho, tronco arterial comunicante y defecto septal ventricular supracristal; interrupción del arco aórtico (tipo b); arteria subclavia derecha supraesofágica; hipoplasia del arco aórtico; ventrículo izquierdo hipoplásico.

Sistema nervioso central. Hidrocefalia; microcefalia; defectos estructurales de la corteza y de la migración neuronal cerebelosa, y malformaciones graves de las estructuras de la fosa posterior, como hipoplasia cerebelosa, agenesia del vermis, microdisgenesia cerebelosa y megacisterna.

Desarrollo. Inteligencia de rango inferior al normal.

Otras. Alteraciones del timo y el paratiroides.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Fisura palatina, disfunción vestibular.

HISTORIA NATURAL. Entre los 21 casos evaluados por Lamer et al, tres fueron mortinatos al nacer y nueve nacieron vivos, pero murieron secunda-

riamente a defectos cardíacos, malformaciones cerebrales o combinaciones de ambos trastornos. No se dispone de información de los nueve casos restantes que sobrevivieron al período neonatal. Sin embargo, un estudio prospectivo de 31 niños, diseñado para conocer la historia natural de la exposición en la etapa prenatal a la isotretinoína, determinó que, a los 5 años de edad, el 19% presentaba un coeficiente de inteligencia (CI) global menor de 70, y un 28% adicional presentaba un CI entre 71 y 85. Aunque los cinco pacientes que tenían un CI menor de 70 presentaban malformaciones graves, 6 de los 10 niños con un CI en el rango limítrofe de la normalidad no las presentaban, lo que indica que la ausencia de alteraciones estructurales graves no predice, necesariamente, un desarrollo intelectual normal. De potencial interés adicional, cabe destacar que en la evaluación a los 10 años de edad, la capacidad mental reducida fue más pronunciada en los hombres que en las mujeres.

ETIOLOGÍA. La causa de esta alteración es la isotretinoína. En los hijos de mujeres que toman isotretinoína más allá de los 15 días de la concepción existe un riesgo del 35% de desarrollar embriopatía por isotretinoína. No se han descrito casos en aquellas mujeres que suspendieron el fármaco antes del día 15 después de la concepción. Además, no hay ninguna evidencia que sugiera que el uso de la droga antes de la concepción sea teratogénico. La dosis diaria de isotretinoína sospechosa de teratogenicidad es de 0,5 a 1,5 mg/kg de peso materno.

Bibliografía

- Rosa FW: Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet* 2:513, 1983.
- Fernoff PM, Lammer EJ: Craniofacial features of isotretinoin embryopathy. *J Pediatr* 105:595, 1984.
- Lott IT et al: Fetal hydrocephalus and ear anomalies associated with maternal use of isotretinoin. *J Pediatr* 105:597, 1984.
- Lammer EJ et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837, 1985.
- Lammer EJ et al: Risk for major malformations among human fetuses exposed to isotretinoin (13-*cis*-retinoic acid). *Teratology* 35:68A, 1987.
- Teratology Society: Recommendations for isotretinoin use in women of childbearing potential. *Teratology* 44:1, 1991.
- Adams J, Lammer EJ: Neurobehavioral teratology of isotretinoin. *Reprod Toxicol* 7:175, 1993.

Adams J et al: Neuropsychological characteristics of children embryologically exposed to isotretinoin (Accutane): Outcome at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 23:297, 2001.

McCaffery PJ et al: Too much of a good thing: Retinoic acid as an endogenous regulator of neural differentiation and exogenous teratogen. *Eur J Neurosci* 18:457, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Embriopatía por ácido retinoico. A y B, Niño de dos años y medio de edad que presenta facies triangular, hipertelorismo ocular, hendidura palpebral baja y malformación del oído externo. (Cortesía del Dr. Edward Lamer, Children's Hospital, Oakland, California) C, Niño con afectación más grave, que muestra hidrocefalia y microtia. (C, Cortesía de la Dra. Cynthia Curry, Universidad de California, San Francisco.)

SÍNDROME DE VARICELA FETAL

Piel con cicatrices, hipoplasia de las extremidades, deficiencia mental y convulsiones

LaForet y Lynch fueron los que describieron por primera vez los defectos de un niño cuya madre había presentado varicela durante la primera etapa de la gestación. Strabstein et al describieron cinco casos y Dudgeon ha evaluado personalmente al menos ocho casos más. Se han descrito varios casos adicionales.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Deficiencia mental con o sin convulsiones.

Crecimiento. Retraso variable de crecimiento prenatal, microcefalia.

Ojos. Coriorretinitis.

Extremidades. Hipoplasia de las extremidades, con o sin dedos rudimentarios, con o sin parálisis con atrofía; pie zambo.

Piel. Cicatrices cutáneas.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cataratas; microftalmía; atrofía e hipoplasia del disco óptico; nistagmos; síndrome de Horner; defectos del desarrollo de las clavículas, las escápulas y las costillas; disfunción de los esfínteres anal y vesical; escoliosis.

HISTORIA NATURAL. La mitad de los niños afectados muere durante la infancia temprana. Inicialmente, se sugirió que la mayoría de los supervivientes presentaban deficiencia mental y convulsiones. Sin embargo, estudios prospectivos indican que en este síndrome existe un amplio rango de gravedad. Uno de los dos pacientes descritos por Jones et al presentaba cicatrices leves en la cara, los brazos y las piernas, aso-

ciadas a síndrome de Horner izquierdo, cicatrices retinianas y un coeficiente intelectual normal.

ETIOLOGÍA. La mayoría de los casos han ocurrido cuando la madre ha enfermado de varicela entre las 8 y las 20 semanas de gestación. La incidencia de problemas en los niños de madres afectadas antes de la semana 20 es del 1-2%. Sólo una pequeña proporción de fetos (8,4%) también están infectados por el virus.

COMENTARIO. Los niños nacidos de madres infectadas por el virus varicela-zóster durante el embarazo, que no presentan características clínicas estructurales del síndrome de varicela fetal, tienen un desarrollo neurológico similar a los niños controles no infectados.

Bibliografía

- LaForet EG, Lynch CL Jr: Multiple congenital defects following maternal varicella. *N Engl J Med* 236:534, 1947.
- Strabstein JC et al: Is there a congenital varicella syndrome? *J Pediatr* 64:239, 1974.
- Higa K et al: Varicella-zoster virus infections during pregnancy: Hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 69:214, 1987.
- Lambert SR et al: Ocular manifestations of the congenital varicella syndrome. *Arch Ophthalmol* 107:52, 1989.
- Jones KL et al: Offspring of women infected with varicella during pregnancy: A prospective study. *Teratology* 49:29, 1994.
- Mouly F et al: Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 177:894, 1997.
- Mattson SN et al: Neurodevelopmental follow-up of children of women infected with varicella during pregnancy: A prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 22:819, 2003.



A



B



C

FIGURA 1. Efectos fetales de la varicela. A-C, Obsérvense la presencia de hidrocefalia, miembros cortos con grave afectación neurológica y cicatrices en la piel y las extremidades.

DEFECTOS INDUCIDOS POR HIPERTERMIA

Varios estudios realizados con animales, de los cuales los más completos han sido realizados por Edwards en cobayas, han demostrado que la hipertermia severa durante el primer trimestre o incluso la primera mitad del embarazo puede ser teratogénica.

Aunque los estudios en humanos son limitados, se han documentado trastornos del crecimiento, desarrollo y disfunción cerebral similares a los observados en los estudios con animales. La naturaleza de los defectos se relaciona más con el tiempo y el grado de la hipertermia que con su causa. La mayoría de los casos relevantes se han relacionado presuntamente con enfermedades febriles y con temperaturas del paciente de 38,9 °C o más, y en general mayores de 40 °C de uno o más días de duración, usualmente varios días, lo que es raro en el tercer trimestre de la gestación. Entre las diversas enfermedades responsables las más frecuentes fueron influenza, pielonefritis y faringitis estreptocócica. Dos casos se consideraron secundarios a una hipertermia grave inducida por una exposición prolongada en una sauna (de 30 a 45 minutos), y un caso se atribuyó a baño de inmersión muy prolongado. Estos tres casos son extraordinarios en la duración de la exposición al calor.

Un estudio retrospectivo de más de 170 casos de humanos con defectos del tubo neural, como anencefalia, mielomeningocele y encefalocele occipital, ha puesto en evidencia un antecedente de hipertermia materna durante la semana de cierre del tubo neural (de 21 a 28 días) en, aproximadamente, el 10% de los casos, mientras que en los controles no había ningún caso de esta exposición. Estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que la hipertermia es una de las causas de la aparición de defectos del tubo neural en los humanos. En embriones con defectos del tubo neural abortados terapéuticamente, obtenidos del Centro de Investigación de Alteraciones Congénitas de la Universidad de Kyoto, se ha documentado una incidencia de enfermedad febril materna durante las primeras semanas del embarazo en el 14% de 113 casos. El antecedente de fiebre materna se documentó antes o inmediatamente después de la pérdida del feto, antes de documentar los defectos del tubo neural.

Además, se han observado varias alteraciones craneofaciales que incluyen microcefalia, estrechamiento de la zona media de la cara, microftalmía, micrognatia y, en ocasiones, labio leporino con o sin fisura palatina, o sólo fisura palatina, defectos cardíacos conotruncuales, afectación del oído, deficiencia mental e hipotonía.

Existe un único estudio prospectivo en el que se comparó un grupo de 115 embarazadas que refirieron fiebre de 38,9 °C o más alta de más de 24 horas de duración (grupo 1); 147 mujeres embarazadas que presentaron fiebre de menos de 38,9 °C o de menos de 24 horas de duración (grupo 2) y 289 mujeres embarazadas que no habían presentado fiebre (grupo 3). La prevalencia combinada de todas las malformaciones estructurales mayores estaba aumentada, aunque no de manera significativa, en las mujeres del grupo 1. Sin embargo, 2 de 34 (5,9%) de las mujeres de este grupo que habían presentado fiebre durante el período crítico de cierre del tubo neural presentaron fetos con anencefalia, en comparación con ninguna mujer de los grupos 2 y 3. Asimismo, se encontró una mayor frecuencia de alteraciones craneofaciales específicas como las previamente documentadas en los estudios retrospectivos en los abortos de las mujeres embarazadas del grupo 1.

Además de la potencial dismorfogénesis, la hipertermia en la gestación temprana se ha asociado también con un aumento de los abortos espontáneos, mortinatos y prematuridad.

Bibliografía

- Edwards MJ: Congenital defects in guinea pigs following induced hyperthermia during gestation. *Arch Pathol* 84:42, 1967.
- Edwards MJ: Congenital defects in guinea pigs: Prenatal retardation of brain growth of guinea pigs following hyperthermia during gestation. *Teratology* 2:239, 1969.
- Edwards MJ: The experimental production of arthrogryposis multiplex congenita in guinea pigs by maternal hyperthermia during gestation. *J Pathol* 104:221, 1971.
- Chance PI, Smith DW: Hyperthermia and meningomyelocele and anencephaly. *Lancet* 1:769, 1978.
- Halperin LR, Wilroy RS: Maternal hyperthermia and neural tube defects. *Lancet* 2:212, 1978.
- Miller P, Smith DW, Shepard T: Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet* 1:519, 1978.
- Smith DW, Clarren SK, Harvey MA: Hyperthermia as a possible teratogenic agent. *J Pediatr* 92:878, 1978.
- Clarren SK et al: Hyperthermia—a prospective evaluation of a possible teratogenic agent in man. *J Pediatr* 95:81, 1979.
- Shiota K: Neural tube defects and maternal hyperthermia in early pregnancy: Epidemiology in a human embryo population. *Am J Med Genet* 12:281, 1982.
- Milunsky A et al: Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 268:882, 1992.
- Lynberg MC: Maternal flu, fever and the risk of neural tube defects: A population based case-control study. *Am J Epidemiol* 140:244, 1994.
- Chambers CD et al: Maternal fever and birth outcome: A prospective study. *Teratology* 58:251, 1998.
- Shaw GM et al: Maternal periconceptional vitamins: Interactions with selected factors and congenital anomalies? *Epidemiology* 13:625, 2002.

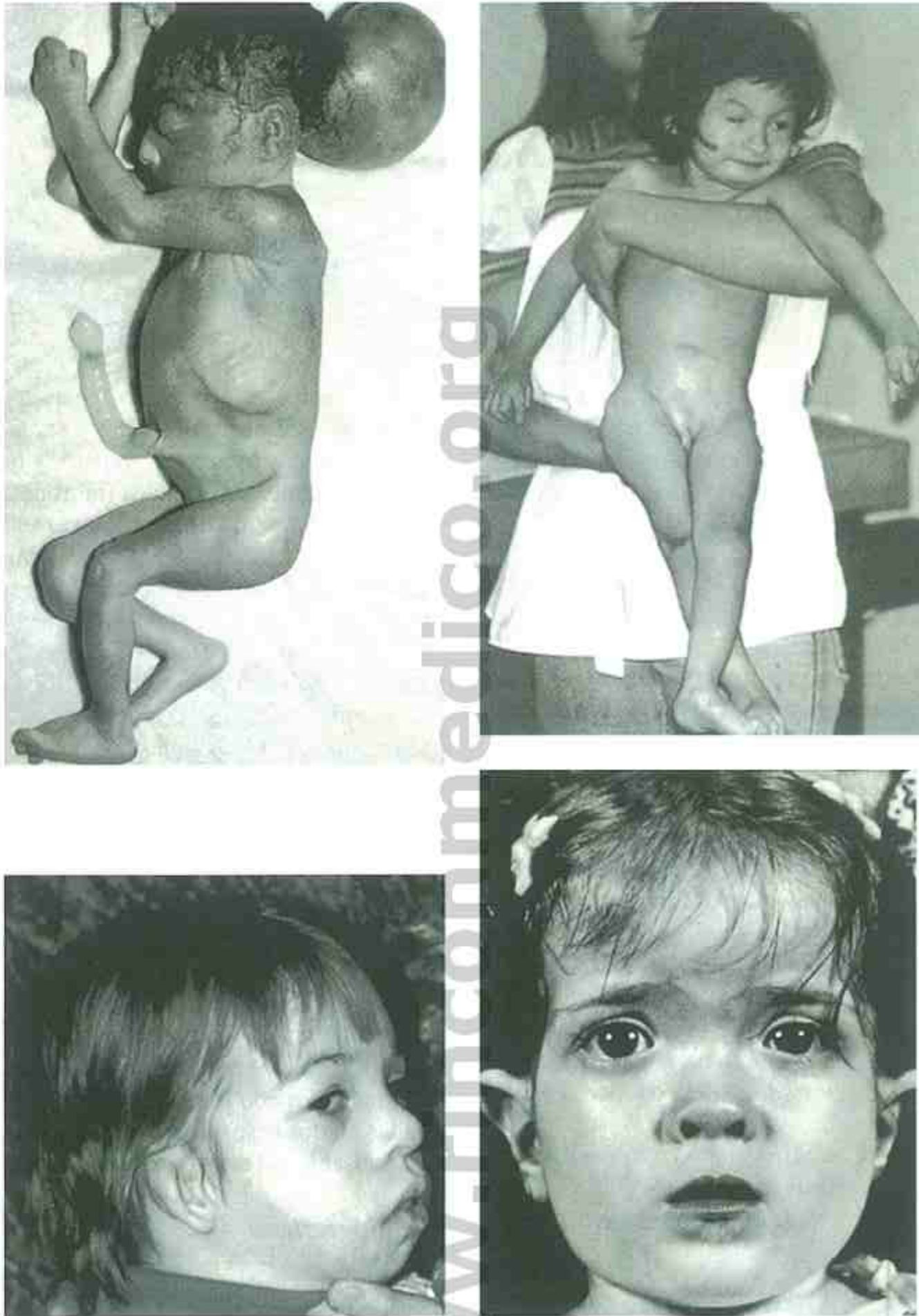


FIGURA 1. Defectos inducidos por hipertermia. *Superior izquierda*, Encefalocele; historia materna de fiebre alta entre los días 23 y 25 de la gestación. *Superior derecha*, Niño de 18 meses de edad con un retraso grave, con hemiplejía hipotónica, micropene, microftalmía unilateral, hendidura palpebral y micrognatia. Fiebre materna de 40 a 41 °C entre la cuarta y la quinta semanas de gestación. *Inferior izquierda*, Niña de 12 años de edad con retraso grave, diplejía hipotónica, hipoplasia de la cara media, micrognatia, alteración de la morfogénesis del oído y defecto cardíaco, asociados a un episodio materno de gripe con fiebre alta entre la sexta y la octava semanas de gestación. *Inferior derecha*, Niño de 14 meses de edad con diplejía hipotónica moderada y deficiencias en el desarrollo, que presenta una hipoplasia de la cara media con hipertelorismo ocular leve, puente nasal bajo y aurículas auditivas prominentes, asociado a fiebre materna de 40 °C entre la séptima y la octava semanas de gestación. (*Abajo derecha*, de Pleet H, Graham JM Jr, Smith DW: J Pediatr 1981; 67: 785; con permiso.)

S Síndromes misceláneos

SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS

Hipoplasia o ausencia del quinto dedo y uña del pie, facies tosca

En 1970, Coffin y Siris describieron a tres pacientes con esta alteración, y Weiswasser et al observaron otro caso en 1973. Varios de los casos descritos por Senior pueden ser ejemplos de este síndrome. Hasta la fecha, se han notificado más de 70 casos.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso de crecimiento de leve a moderado, de inicio prenatal, retraso del crecimiento óseo.

Desarrollo. Retraso mental de leve a moderado, hipotonía moderada-grave, convulsiones.

Craneofaciales. Microcefalia leve, facies tosca, boca ancha con labios gruesos, filtro nasolabial largo, alteración del oído externo, cejas gruesas, pestañas largas.

Extremidades. Quinto dedo y uña del pie ausente o hipoplásico. Hipoplasia de menor grado en los otros dedos; ausencia de falanges terminales (en particular, en el quinto dedo), articulaciones laxas con luxación radial del codo, coxa valga, patela estrecha.

Pelo. Hirsutismo generalizado, con tendencia a presentar escaso cabello.

Otras. Problemas visuales, trastornos auditivos, dentición anormal o retrasada.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Ptosis palpebral, hipotelorismo, macroglosia, ausencia del conducto lacrimal, engrosamiento de la piel preauricular, atresia de coanas, fisura palatina, hemangioma, criptorquidia, hernia umbilical o inguinal, esternón corto, defectos cardíacos (ductus arterioso persistente, defectos septales de ventrículos y aurículas, tetralogía de Fallot, foramen oval permeable con venas pulmonares aberrantes), alteraciones gastrointestinales (úlceras gástrica y duodenal, intususcepción neonatal, dextrorrotación intestinal, obstrucción del vaciado gástrico debido a mucosa gástrica redundante), antebrazos cortos, alteraciones vertebrales, cifosis, escoliosis, hernia diafragmática, deformidad cerebral de

Dandy-Walker, hipoplasia o agenesia parcial del cuerpo calloso, cerebelo pequeño, y en un caso alteración de los núcleos olivares y arcuato, y heterotopia cerebelosa, alteraciones renales (hidronefrosis, microuréteres con estenosis de la unión vesiculoureteral, ectopía renal), alteraciones genitales como criptorquidia, hipospadias y ausencia de útero, hipoglucemia, telarquía prematura.

HISTORIA NATURAL. Los trastornos de la alimentación y las infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas y bajas son frecuentes durante los primeros años de vida. El inicio del habla se demora en forma importante. La facies tosca puede estar ausente al nacer. El cabello escaso mejora con la edad.

ETIOLOGÍA. La mayoría de los casos han sido esporádicos. Se ha sugerido un patrón de herencia autosómica recesiva, debido a la documentación de cuatro pares de hermanos con padres sanos, y un patrón de herencia dominante por dos hermanos con un padre con afectación moderada. Una alteración en el segmento 7q con translocaciones balanceadas, observadas en dos casos, sugiere que 7q32-q34 es la región responsable del síndrome de Coffin-Siris.

Bibliografía

- Coffin GS, Siris E: Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx. *Am J Dis Child* 119:433, 1970.
- Senior B: Impaired growth and onychodysplasia: Short children with tiny toenails. *Am J Dis Child* 122:7, 1971.
- Carey JC, Hall BD: The Coffin-Siris syndrome. *Am J Dis Child* 132:667, 1978.
- DeBassio WA, Kemper TL, Knoebl JE: Coffin-Siris syndrome: Neuropathologic findings. *Arch Neurol* 42:350, 1985.
- Bodurtha J et al: Distinctive gastrointestinal anomaly associated with Coffin-Siris syndrome. *J Pediatr* 109:1015, 1986.
- Levy P, Baraitser M: Coffin-Siris syndrome. *J Med Genet* 28:338, 1991.
- Swillen A et al: The Coffin-Siris syndrome: Data on mental development, language, behavior and social skills in 12 children. *Clin Genet* 48:177, 1995.
- McGhee EM et al: Candidate region for Coffin-Siris syndrome at 7q32-34. *Am J Med Genet* 93:241, 2000.
- Fleck BJ et al: Coffin-Siris syndrome: Review and presentation of new cases from a questionnaire study. *Am J Med Genet* 99:1, 2001.



A



B



C



D



E

FIGURA 1. Síndrome de Coffin-Siris.
A-E, Obsérvese la facies tosca, la boca amplia con labios gruesos, las pestañas largas y la hipoplasia de la uña del quinto dedo. (A, C y E, Cortesía del Dr. D. Bryan Hall, Universidad de Kentucky, Lexington.)

SÍNDROME DE BÖRJESON-FORSSMAN-LEHMANN

Orejas grandes, hipogonadismo, deficiencia mental grave

En 1961, Börjeson et al describieron una deficiencia mental ligada al cromosoma X, acompañada de epilepsia, hipogonadismo, obesidad y facies dismórfica, en tres varones y tres mujeres menos afectadas, todos de la misma familia.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Talla habitualmente por debajo del percentil 50, moderada obesidad que puede atenuarse en el curso de la vida.

Desarrollo. Retraso mental grave, con un CI de 10 a 40; hipotonía supraespinal; electroencefalograma anormal con escasas ondas alfa; puede haber convulsiones.

Craneofaciales. Microcefalia; facies tosca con arcos supraorbitarios prominentes y ojos hundidos; orejas grandes (de 7,5 a 9 cm), pero de forma normal.

Ojos. Nistagmo, ptosis, alteración de la visión y otras alteraciones del nervio óptico y la retina.

Genitales. Pene pequeño, con testículos pequeños y blandos o criptorquidia; retraso de la aparición de las características sexuales secundarias; el hipogonadismo parece ser hipogonadotrófico.

Esqueléticas. Alteraciones radiográficas variables: engrosamiento de la base del cráneo, canal raquídeo cervical estrecho, escoliosis leve, cifosis, cambios vertebrales pseudo Scheuermann, engrosamiento metafisiario de los huesos largos y de las manos, hipoplasia de las falanges distal y media, adelgazamiento de las corticales.

Otras. Las alteraciones del sistema nervioso central se deben a un trastorno primario de la migración neuronal; manos blandas y carnosas con dedos cortos.

HISTORIA NATURAL. Desde el nacimiento los pacientes son hipotónicos, con un retraso grave del desarrollo. La marcha puede retrasarse hasta los 4-6 años y permanece torpe. El habla se limita a pocas frases. La enfermedad no se asocia a una mayor sus-

ceptibilidad a padecer problemas de salud, aunque la bronconeumonía, a la edad de 20 y 44 años, fue la causa de muerte de los dos primeros pacientes descritos. La esperanza de vida parece ser normal. Las graves limitaciones del desarrollo neurológico obligan a cuidar al paciente en un centro especializado.

ETIOLOGÍA. La enfermedad se transmite de forma hereditaria recesiva ligada al cromosoma X. La mutación responsable se ha identificado en el gen similar al dedo (PHD) homeodominio de plantas (PHF6), localizado en el Xq26-27. El PHF6 es un gen de dedo de cinc de función desconocida. Los individuos heterocigotos forman un espectro que comprende desde sujetos sin ninguna alteración observable hasta pacientes con las alteraciones del crecimiento, craneofaciales, oculares y esqueléticas, características de este síndrome. El desarrollo mental varía desde un retraso mental moderado (CI entre 56 y 70) a una inteligencia de rango normal en las mujeres heterocigotas.

Bibliografía

- Börjeson M, Forssman H, Lehmann O: Combination of idiocy, epilepsy, hypogonadism, dwarfism, hypometabolism, and morphologic peculiarities inherited as an X-linked recessive syndrome. Proceedings of the Second International Congress on Mental Retardation, Vienna (1961), Part I. Basel: Karger Publishers, 1963, p 188.
- Börjeson M, Forssman H, Lehmann O: An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. Acta Med Scand 171:13, 1962.
- Brun A, Börjeson M, Forssman H: An inherited syndrome with mental deficiency and endocrine disorder: A patho-anatomical study. J Ment Defic Res 18:317, 1974.
- Robinson LK et al: The Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. Am J Med Genet 15:457, 1983.
- Ardinger HH, Hanson JW, Zellweger HU: Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: Further delineation in five cases. Am J Med Genet 19:653, 1984.
- Matthews KD et al: Linkage localization of Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. Am J Med Genet 34:470, 1989.
- Turner G et al: Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: Clinical manifestations and gene localization to Xq26-27. Am J Med Genet 34:463, 1989.
- Lower KM et al: Mutations in PHF6 are associated with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. Nat Genet 32:661, 2002.



A

B

FIGURA 1. Síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann. **A** y **B**, Hombre con facies tosca, arcos supraorbitarios prominentes, ptosis palpebral y grandes orejas. (De Robinson LK et al: Am J Med Genet; 1983; 15: 487.)

SÍNDROME DE ALAGILLE

(DISPLASIA ARTERIOHEPÁTICA)

Colestasis, estenosis pulmonar periférica, facies característica

Esta alteración, inicialmente descrita por Alagille et al, en 1969, fue completamente definida, en 1973, por Watson y Miller, que describieron a cinco familias con 21 individuos afectados. Desde entonces, se han descrito más de 200 casos. Los hombres y mujeres se afectan con la misma frecuencia.

ANOMALÍAS

Generales. Retraso del crecimiento (50%).

Craneofaciales. Facies típica (95%), con ojos hundidos, frente amplia, nariz larga y recta con punta aplanada, barbilla prominente, orejas pequeñas con baja implantación o malformadas.

Ojos. Embriotoxon posterior (prominencia anormal de la línea de Schwalbe, que se forma por la unión de la membrana de Descemet con la úvea, en el ángulo de la cámara anterior, que opacifica el margen de la córnea) en el 88% de los casos; alteración de Axenfeld (fibrosis del iris).

Cardíacas. Defectos del lado derecho o de la circulación pulmonar; el 67% de los casos tiene una estenosis periférica de la arteria pulmonar, con o sin alteraciones cardiovasculares complejas asociadas.

Esqueléticas. Arco vertebral en mariposa (87%) y otros defectos vertebrales entre los que se incluyen hemivértebra y espina bífida oculta, y anomalías de las costillas.

Hepáticas. Escasez de conductos biliares interlobulARES (85%); colestasis crónica (96%); hipercolesterolemia.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Generales. Retraso mental leve (16%).

Ojos. Degeneración retiniana, que incluye afectación coriorretiniana, acumulación de pigmento, estrabismo, pupila ectópica, plegamiento corioides, alteración del disco óptico o de los vasos, y errores de refracción.

Cardíacas. Defectos del tabique auricular, defecto del tabique ventricular, ductus arterioso permeable, coartación de la aorta.

Manos. Falanges distales cortas, clinodactilia del quinto dedo.

Hepáticas. Afectación del conducto biliar extrahepático (20%), carcinoma hepatocelular.

Renales. Alteraciones estructurales y del parénquima (10%), disminución del aclaramiento de creatinina, aumento del nitrógeno ureico en sangre, alteraciones histológicas debidas a mesangiopidosis.

Genitales. Hipogonadismo.

Endocrinas. Disminución de la hormona de crecimiento, aumento de la testosterona, hipotiroidismo, retraso de la pubertad.

Otras. Fisura palatina, acortamiento del radio, espina bífida oculta, ausencia del aumento normal en la distancia interpedicular de L1-L5, alteración de la estructura del oído interno, pie zambo, craneosinostosis, carcinoma tiroideo, voz aguda, hipodontia, xantoma gingival y palatino, sinostosis radiocubital.

HISTORIA NATURAL. La mayoría de los pacientes presentan ictericia neonatal. La colestasis (aumento de los ácidos biliares séricos) se desarrolla en los primeros 3 meses de vida en el 44% de los casos, y hasta los 3 años en el resto, y se manifiesta por prurito, acolia, xantomas o hepatomegalia. La escasez de conductos biliares intrahepáticos es progresiva, pero puede pasar desapercibida al nacer. Muchos pacientes progresan a cirrosis y fallo hepático, por lo que es necesario realizar un trasplante en el 15% de los casos. El pronóstico a largo plazo depende de la gravedad y duración de la colestasis temprana, la gravedad de los defectos cardiovasculares y el estado del hígado, ya que estos trastornos se relacionan con fallo hepático, hipertensión portal y presencia de sangrado intracraneal. La esperanza de vida a los 20 años es del 75%, siendo del 80% para los que no requieren trasplante hepático y del 60% para los que sí lo requieren.

ETIOLOGÍA. Este trastorno tiene un patrón de transmisión autosómico dominante con una expresividad altamente variable. El 70% de los casos se debe a mutaciones en JAG1, localizadas en la región cromosómica 20p12. Menos del 7% de los casos tiene una delección cromosómica o una recombinación que afecta a esta región. JAG1 es una proteína de la superficie celular que representa un ligando para el receptor

transmembrana Notch. JAG1 y Notch forman parte de la vía de señalización Notch que es fundamental para la regulación del destino de las células. El nombre *Notch* proviene de las alas característicamente rasgadas de las moscas de la fruta que llevan sólo una copia funcional del gen.

Bibliografía

- Alagille D et al: L'atrésie des voies biliaires intrahépatiques avec voies biliaires extrahépatiques perméables chez l'enfant. *J Par Pediatr* 301, 1969.
- Watson GH, Miller V: Arteriohepatic dysplasia: Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 48:459, 1973.
- Alagille D et al: Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 86:63, 1975.
- Bryne JLB et al: Del(20p) with manifestations of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med Genet* 24:673, 1986.
- Alagille D et al: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 110:195, 1987.
- Spinner NB et al: Cytogenetically balanced t(2;20) in a two-generation family with Alagille syndrome: Cytogenetic and molecular studies. *Am J Hum Genet* 55:238, 1994.
- Emerick KM et al: Features of Alagille syndrome in 92 patients: Frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 29:822, 1999.
- Krantz I et al: Clinical and molecular genetics of Alagille syndrome. *Curr Opin Pediatr* 11:558, 1999.



A



B

FIGURA 1. Displasia arteriohepática. **A**, Niño de un año y medio de edad con frente amplia y barbilla prominente. **B-E**, Obsérvense los ojos hundidos, la frente amplia, la nariz larga con extremo aplanado y la barbilla prominente. (**B-F**, Cortesía del Dr. Ian Krantz, Universidad de Pensilvania.)

(Continúa)



C



D



E



F

FIGURA 1 (Cont.). Obsérvense los xantomas en las orejas.

SÍNDROME DE MELNICK-NEEDLES

Ojos prominentes, abombamiento de los huesos largos, costillas acintadas

Este síndrome fue descrito inicialmente por Melnick y Needles en 1966, y desde entonces se han documentado, aproximadamente, 50 casos.

ANOMALÍAS

Craneofaciales. Facies pequeña, con frente prominente e hirsuta y exoftalmos, leve hipertelorismo, mejillas prominentes, pequeña mandíbula con un ángulo obtuso y proceso coronario hipoplásico, retraso en el cierre de las fontanelas, base del cráneo densa, alteraciones del desarrollo de los senos paranasales, micrognatia, alteración de la alineación dentaria normal.

Extremidades. Acortamiento de los brazos y de las falanges distales; abombamiento del húmero, radio, cúbito y tibia; ensanchamiento metafisiario de los huesos largos; coxa valga; genu valgo; falanges distales cortas con epífisis en forma de cono.

Otras alteraciones esqueléticas. Caja torácica relativamente pequeña con costillas acintadas irregulares, clavículas cortas con extremo terminal ancho, hombros estrechos, escápula corta y *pectus excavatum*; columna vertebral con concavidad anterior en la región torácica; ensanchamiento ilíaco; cifoescoliosis.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Estrabismo, cabello grueso, fisura palatina, orejas grandes, voz ronca, estenosis ureteral que puede conducir a hidronefrosis, luxación de cadera, pie zambo, pie plano, retraso del desarrollo motor, talla baja, hipotonía muscular, limitación de la extensión del codo, acroosteólisis, prolapso de la válvula mitral y aórtica, hiperlaxitud de la piel en los varones.

HISTORIA NATURAL. Facies pequeña con ojos prominentes y apariencia hipertelórica. La alteración de la marcha y el abombamiento de los huesos pueden ser los primeros signos de este síndrome. La maloclusión dental es un trastorno frecuente, y con el tiempo, la osteoartritis de la columna lumbar o de la cadera puede convertirse en un problema. La pelvis estrecha en las mujeres puede comprometer la posibilidad de parto vaginal. La estatura suele ser normal.

Las infecciones pulmonares frecuentes pueden ser secundarias a la disminución del tamaño de la caja torácica. Se ha descrito hipertensión pulmonar.

ETIOLOGÍA. Este síndrome se hereda en un patrón dominante ligado al cromosoma X. La gran mayoría de los casos se presenta en mujeres. La causa son las mutaciones en el gen FLNA, que codifica una proteína que regula la reorganización del citoesqueleto de actina (filamin A). La afectación de varones hijos de madres no afectadas demuestra que el síndrome puede aparecer como resultado de nuevas mutaciones. Los varones hijos de madres afectadas presentan una mortalidad temprana y un fenotipo más agresivo, caracterizado por ojos prominentes y bien separados, micrognatia importante, onfalocele, riñones hipoplásicos, deformidades posicionales de las manos y los pies, cifosis cervicotorácica, lordosis toracolumbar, abombamiento de los huesos largos y pseudoartrosis de las clavículas.

COMENTARIO. Además del síndrome de Melnick-Needles, las mutaciones del gen FLNA son responsables de los síndromes otopalatodigital, tipo 1 (OPD1) y tipo 2 (OPD2), la displasia frontometafisaria, y otras alteraciones con un fenotipo superponible, denominadas como el espectro de alteraciones OPD.

Bibliografía

- Melnick JC, Needles CF: An undiagnosed bone dysplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 97:39, 1966.
- Coste F, Maroteaux P, Chouraki L: Osteoplasia (Melnick-Needles syndrome). *Ann Rheum Dis* 27:360, 1968.
- von Oeyen P et al: Omphalocele and multiple severe congenital anomalies associated with osteodysplasia (Melnick-Needles syndrome). *Am J Med Genet* 13:453, 1982.
- Krajewska-Walasek M et al: Melnick-Needles syndrome in males. *Am J Med Genet* 27:153, 1987.
- Eggli K et al: Melnick-Needles syndrome: Four new cases. *Pediatr Radiol* 22:257, 1992.
- Robertson S et al: Are Melnick-Needles syndrome and oto-palatodigital syndrome type II allelic? Observations in a four-generation kindred. *Am J Med Genet* 71:341, 1997.
- Verloes A et al: Fronto-otopalatodigital osteodysplasia: Clinical evidence for a single entity encompassing Melnick-Needles syndrome, otopalatodigital syndrome types 1 and 2, and frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet* 90:407, 2000.
- Robertson SP et al: Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 33:487, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Melnick-Needles.

A y B, Obsérvese la presencia de exoftalmos, hipertelorismo, mejillas llenas, mandíbula pequeña y caja torácica relativamente pequeña. (Cortesía del Dr. William Nyhan, Universidad de California, San Diego.)

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

Pigmentación retiniana, obesidad, polidactilia

Las variables manifestaciones de este síndrome fueron descritas en la década de 1920 por Bardet y Biedl, y desde entonces se han documentado más de 300 casos. Este síndrome es claramente diferente del descrito en 1865 por Laurence y Moon, aunque en la tercera edición de este libro se había denominado síndrome de Laurence, Moon y Biedl.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Obesidad (83%) con una talla por debajo del percentil 50 en la mayoría de los casos.

Desarrollo. Retraso mental con un CI verbal del 79 o por debajo del 77%, y un CI mental de 79 o por debajo del 44%. Son frecuentes los comportamientos inapropiados y los trastornos deglutorios. El CI se correlaciona con los trastornos visuales.

Oculares. Distrofia retiniana (100%), miopía (75%), astigmatismo (63%), nistagmos (52%), glaucoma (22%), cataratas capsulares posteriores (44%), cataratas maduras o afaquia (30%), retinitis pigmentaria típica (8%).

Extremidades. Polidactilia postaxial (58%); sindactilia; braquidactilia de manos (50%); pie corto y ancho.

Renales. Alteración de los cálices (95%), quistes o divertículos comunicantes (62%), lobulaciones fetales (95%), pérdida difusa de la cortical (29%) cicatrices focales (24%).

Hipogonadismo. Pene y testículos pequeños (88%).

OTRAS ANOMALÍAS. Defectos cardíacos, macrocefalia, alteraciones dentales, anomalías urológicas, diabetes mellitus, diabetes insípida, clinodactilia del quinto dedo, dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos y común, fibrosis hepática, hirsutismo, hiperplasia del estroma ovárico, atresia vaginal, sordera.

HISTORIA NATURAL. La edad media de diagnóstico son los 9 años. La obesidad comienza a aparecer a los 2 o 3 años. El retraso mental generalmente es leve o moderado. Sin embargo, en el 33% de los casos aparecen trastornos importantes del comportamiento, como inmadurez, frustración, desinhibición, mala concentración e hiperactividad. Se ha documentado, ocasionalmente, esquizofrenia. La ataxia y las alteraciones de la coordinación y el equilibrio son fre-

cuentes. La distrofia retiniana crea dificultades para visión nocturna durante la niñez, estrechamiento de los campos visuales, alteraciones de la visión del color y una respuesta de conos y bastones extinguida mínima en la electroretinografía. La agudeza visual se deteriora con la edad. A los 5-10 años de edad sólo el 15% de los pacientes presenta una pigmentación retiniana atípica, pero a los 20 años, el 73% de los pacientes se han quedado ciegos. La mayoría de los afectados tienen problemas moderados de la función renal con defectos parciales en la concentración de orina y acidosis tubular renal. Se puede observar, aunque con poca frecuencia, insuficiencia renal, y el 4% necesita un trasplante renal. La hipertensión está presente en el 60% de los casos. El hipogonadismo puede ser por una hipoplasia germinal primaria o de causa hipogonadotrófica. Ningún individuo varón afectado ha podido tener hijos, aunque sí algunas mujeres. En las mujeres las características sexuales secundarias se desarrollan normalmente y son comunes los períodos menstruales irregulares. El asma se presenta en el 25% de los casos. En los familiares no afectados de un caso se han descrito una mayor prevalencia de malformaciones renales y carcinoma de células renales.

ETIOLOGÍA. Se han localizado y clonado ocho locus independientes, asociados a este síndrome (SBB), que se cree que se produce, fundamentalmente, por una disfunción ciliar. El concepto clásico de que este síndrome es un trastorno mendeliano recesivo parece ser muy simplista, ya que, al menos en algunos casos, se necesitan dos mutaciones en un gen SBB más una tercera mutación en otro gen SBB para que se manifieste un fenotipo clínico (herencia trialélica). Desde un punto de vista práctico, el riesgo de recurrencia en padres no afectados que han tenido un hijo afectado es del 25%.

COMENTARIO. El gen BBS6 (MKKS), que se localiza en la región cromosómica 20p12, es también responsable del síndrome de McKusick-Kaufman, alteración con una fuerte superposición fenotípica.

Bibliografía

- Bardet G: Sur un syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire. (Contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire.) Faculté de Médecine de Paris. Thesis, 470, 1920.
- Biedl A: Ein Geschwisterpaar mit adiposo-genitaler Dystrophie. Dtsch Med Wochenschr 48:1630, 1922.
- Klein D, Ammann F: The syndrome of Laurence-Moon-Bardet-Biedl and allied diseases in Switzerland: Clinical, genetic and epidemiological studies. J Neurol Sci 9:479, 1969.

- Hurley RM et al: The renal lesion of the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *J Pediatr* 87:206, 1975.
- Green JS et al: The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome: A form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 321:1002, 1989.
- Kwitek-Black AE et al: Linkage of Bardet-Biedl syndrome to chromosome 16q and evidence for non-allelic genetic heterogeneity. *Nat Genet* 5:392, 1993.
- Elbedour K et al: Cardiac abnormalities in the Bardet-Biedl syndrome: Echocardiographic studies of 22 patients. *Am J Med Genet* 52:164, 1994.
- Beales PL et al: New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: Results of a population survey. *J Med Genet* 36:437, 1999.

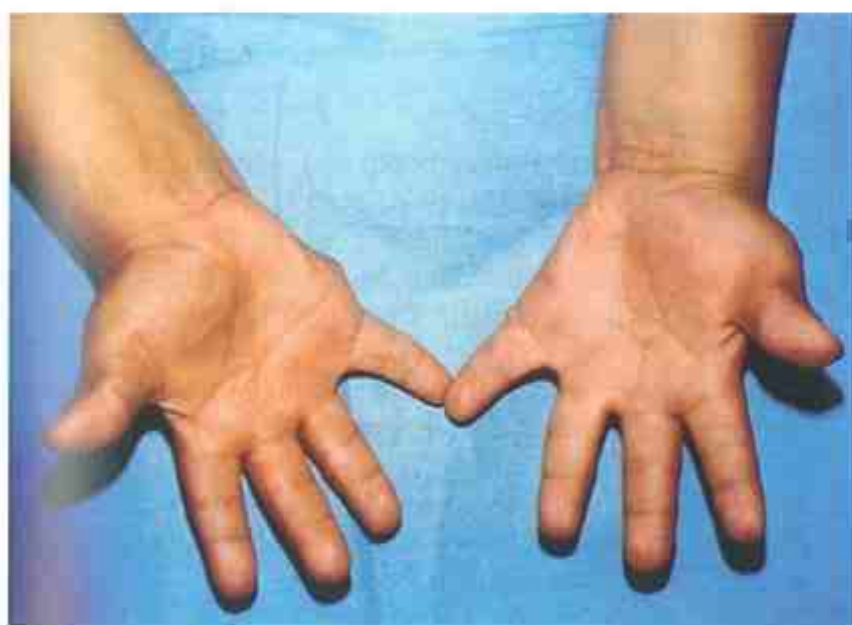
- Slavotinek AM et al: Mutations in MKKS cause Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 26:15, 2000.
- Beales PL et al: Genetic interaction of BBS1 mutations with other alleles at other BBS loci can result in non-mendelian Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* 72:1187, 2003.
- Myktyyn K et al: Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *Am J Hum Genet* 72:429, 2003.
- Fan Y et al: Mutations in a member of the Ras superfamily of small GTP-binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 36:989, 2004.



A



B



C

FIGURA 1. Síndrome de Bardet-Biedl. A, Hermanos varón y mujer con pigmentación retiniana e insuficiencia renal. B y C, Obsérvese el pie corto y ancho, y la presencia de polidactilia postaxial en las manos.

SÍNDROME DE MCKUSICK-KAUFMAN

Hidrometrocolpos, polidactilia postaxial, defectos cardíacos congénitos

Esta alteración fue inicialmente descrita por McKusick et al en el Older Order Amish of Lancaster County, en Pensilvania, y posteriormente fue definida con más detalle por Kaufman et al. A la actualidad se han documentado más de 60 casos.

ANOMALÍAS

Genitales. Hidrometrocolpos secundario a atresia vaginal, estenosis transversa de la vagina y, en un caso, atresia cervical.

Tracto urinario. Hidronefrosis, hidrouréteres.

Extremidades. Polidactilia postaxial de manos y pies.

Gastrointestinales. Ano imperforado, fístula rectovaginal o vesicovaginal.

Otras. Defectos cardíacos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Atresia esofágica con fístula T-E, enfermedad de Hirschsprung, malrotación intestinal, duplicación vaginal, abertura alta de los uréteres, hipospadias, criptorquidia, riñones poliquísticos, luxación congénita de cadera, costillas cervicales bilaterales, sindactilia, hídrops no inmune.

HISTORIA NATURAL. La compresión producida por la dilatación uterina puede causar complicaciones secundarias, como obstrucción de la vejiga, que resulta en la dilatación del tracto urinario proximal con destrucción renal, oligohidramnios e hipoplasia pulmonar secundaria. También puede producir obstrucción intestinal con perforación y peritonitis intrauterina, compresión de la vena cava inferior con hídrops fetal secundario y edema de las piernas y desplazamiento anterior de la vejiga con dificultad para la eliminación de orina. La permeabilidad vaginal debe-

ría controlarse periódicamente para evitar reestenosis y recurrencia del hidrometrocolpos.

ETIOLOGÍA. Esta afección tiene un patrón de herencia autosómica recesiva. La polidactilia postaxial suele ser la única manifestación en pacientes varones, aunque con escasa frecuencia puede observarse criptorquidia o hipospadias y se ha descrito un caso con defectos cardíacos. En la región cromosómica 20p12 se ha localizado un gen que codifica una suelta molécula chaperonina responsable del síndrome. Se ha sugerido que una mutación de este gen interfiere con la hidrólisis de ATP, lo que en otras chaperoninas ocasiona una función reducida.

COMENTARIO. Es muy difícil diferenciar el síndrome de McKusick-Kaufman del síndrome de Bardet-Biedl antes de los 3 años de edad, debido a que en ambos puede presentarse atresia vaginal y polidactilia postaxial. Después de los 3 años, los pacientes con síndrome de Bardet-Biedl desarrollan obesidad y distrofia retiniana, lo que permite establecer el diagnóstico definitivo.

Bibliografía

- McKusick VA et al: Hydrometrocolpos as a simply inherited malformation. JAMA 189:813, 1964.
- Kaufman RL et al: Family studies in congenital heart disease II: A syndrome of hydrometrocolpos, postaxial polydactyly and congenital heart disease. Birth Defects Orig Artic Ser 8(5):85, 1972.
- Chitayata D et al: Further delineation of the McKusick-Kaufman hydrometrocolpos polydactyly syndrome. Am J Dis Child 141: 1133, 1987.
- David A et al: Hydrometrocolpos and polydactyly: A common neonatal presentation of Bardet-Biedl and McKusick-Kaufman syndromes. J Med Genet 36:599, 1999.
- Stone DL et al: Mutation of a gene encoding a putative chaperonin cause McKusick-Kaufman syndrome. Nat Genet 25:79, 2000.



FIGURA 1. Síndrome de McKusick-Kaufman. Niña recién nacida con hidrometrocolpos secundario a un tabique transversal vaginal. Obsérvese la polidactilia postaxial y la hiperextensión de la cadera y las rodillas con *genu recurvatum*. (De Jabs EW et al: Birth Defects 1982; 18:161; con permiso de March of Dimes.)

SÍNDROME DE RIEGER

Displasia del iris, hipodoncia

En 1935, Rieger describió esta malformación del segmento anterior del ojo, que actualmente lleva su nombre. Posteriormente, se describieron en estos pacientes alteraciones dentales. La combinación de ambos defectos lleva el nombre de síndrome de Rieger.

ANOMALÍAS

Oculares. Displasia del iris (goniodisgenesia) que incluye hipoplasia del iris, cicatriz fibrosa que conecta el iris con la parte posterior de la córnea, línea de Schwalbe prominente (embriotoxon posterior), glaucoma y localización anormal de la pupila.

Faciales. Puente nasal ancho, hipoplasia maxilar, labio superior fino, filtro nasolabial corto.

Dentales. Hipodontia generalmente de los incisivos superiores.

Otras. Retraso de la involución de la piel periumbilical.

OTRAS ANOMALÍAS. Fisura palatina, alteraciones pectorales, hipospadias, ano imperforado, divertículo de Meckel, déficit de hormona del crecimiento.

ETIOLOGÍA. Esta alteración se hereda con un patrón autosómico dominante y tiene una marcada heterogeneidad clínica y genética. Se han identificado los loci 4q25, 6p25, 13q14 y el cromosoma 11. El locus 4q25 codifica para el factor de transcripción homeo-dominio PITX2. Las mutaciones en el PITX2 son la causa del 40% de los casos de este síndrome. El locus 6p25 codifica un factor de transcripción tipo

bifurcado (FOX-C1), mientras que el locus afectado en el cromosoma 11 codifica para un factor de transcripción *paired-like* (PAX6). El gen afectado en 13q14 aún no ha sido identificado.

COMENTARIO. La malformación del ojo tipo Rieger también se conoce como anomalía de Axenfeld-Rieger o disgenesia mesodermal del iris, y representa un defecto que puede observarse como una manifestación aislada o como un componente de otros síndromes, como el síndrome de Rieger, varios trastornos mendelianos y varias alteraciones cromosómicas, como dup(3p), del(4p), del(4q) y del(13q). Independientemente de la etiología, el 50% de los pacientes con malformación del ojo tipo Rieger desarrolla glaucoma durante la infancia o la adolescencia.

Bibliografía

- Rieger H: Beiträge zur Kenntnis seltener Missbildungen der Iris. Arch Ophthalmol 133:602, 1935.
- Fitch N, Kaback M: The Axenfeld syndrome and the Rieger syndrome. J Med Genet 15:30, 1978.
- Jorgensen RJ et al: The Rieger syndrome. Am J Med Genet 2:307, 1978.
- Shields MB et al: Axenfeld-Rieger syndrome: A spectrum of developmental disorders. Ophthalmology 29:387, 1985.
- Semina EV et al: Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. Nat Genet 14:392, 1996.
- Craig JE, Mackey DA: Glaucoma genetics: Where are we? Where will we go? Curr Opin Ophthalmol 10:126, 1999.
- Amendt BA et al: Rieger syndrome: A clinical, molecular, and biochemical analysis. Cell Mol Life Sci 57:1652, 2000.
- Espinoza HM et al: A molecular basis for differential developmental anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome. Hum Mol Genet 11:743, 2002.

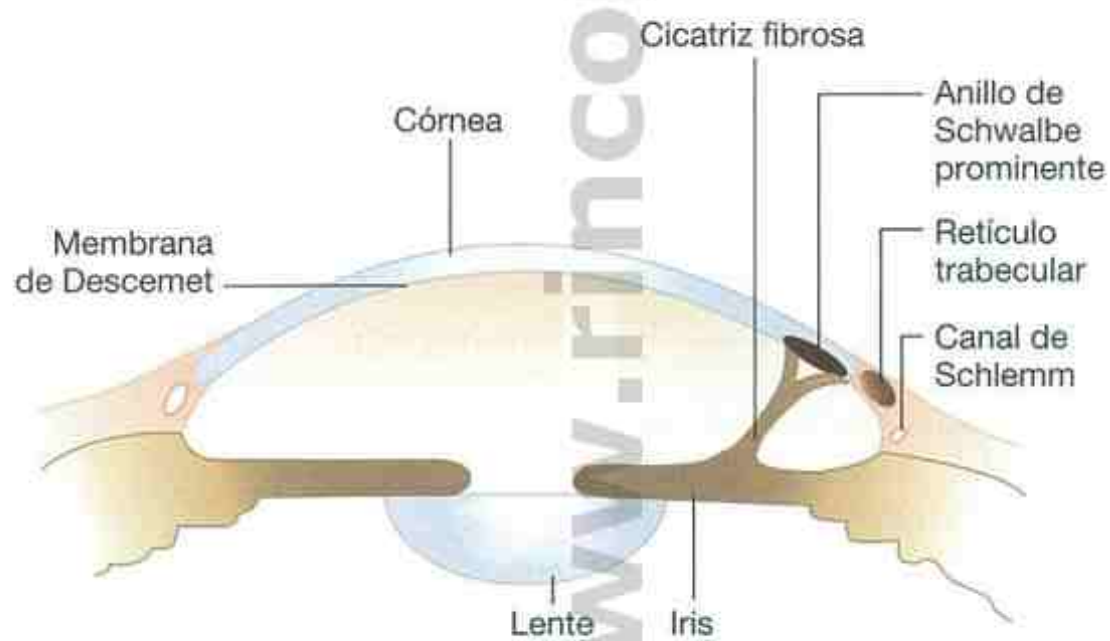


FIGURA 1. Síndrome de Rieger. Paciente mujer con pupilas irregulares, hipodoncia, hipoplasia maxilar, maloclusión y filtro nasolabial corto. El esquema muestra un corte transverso de la cámara anterior del ojo con un ángulo normal en el lado izquierdo y con una malformación del ojo tipo Rieger en el lado derecho. Obsérvese la hipoplasia del iris y las cicatrices fibrosas.

SÍNDROME DE PETERS-PLUS

Anomalía de Peters, enanismo, retraso mental

Esta alteración se describió por primera vez en 1984 por Van Schooneveld, quien introdujo el nombre de síndrome de Peters-plus y describió 11 casos. Actualmente, se han documentado más de 50 casos.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Retraso mental (83%) que puede variar de leve (34%) a moderado (20%) o grave (26%).

Crecimiento. Retraso del crecimiento de inicio prenatal. Talla al nacer menor del percentil 3 para la edad gestacional en el 82% de los casos; retraso del crecimiento posnatal de las extremidades en el 100% de los casos. La talla en la edad adulta varía en las mujeres de 128 a 151 cm, y en hombres, de 141 a 155 cm.

Craneofaciales. Cara redonda en la infancia; frente amplia; hipertelorismo; filtro nasolabial largo; labio superior en arco de Cupido; borde del bermellón fino; orejas pequeñas y/o malformadas; nódulos preauriculares; micrognatia; cuello ancho.

Ojos. Anomalía de Peters, otras alteraciones de la cámara anterior, hendidura palpebral estrecha, nistagmo, glaucoma.

Extremidades. Acortamiento proximal (rizomélico) de los miembros; disminución del rango de movimiento de los codos; hiperlaxitud de otras articulaciones; manos y pies anchos y cortos; clinodactilia del quinto dedo.

Otras. Defectos cardíacos, como alteraciones del tabique auricular o ventricular, y estenosis pulmonar; hidronefrosis; duplicación de los riñones; criptorquidia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Fisura palatina y labio leporino, frenillo de la lengua corto, microcefalia o macrocefalia, dilatación de los ventrículos laterales, osificación anormal del cráneo, fisu-

ras palpebrales ascendentes, cataratas, sindactilia cutánea leve, pliegue simiesco, pie cavo, convulsiones, hemiplejía espástica, hipoplasia de los labios mayores y/o del clítoris, hipospadias, lesiones del prepucio, alteraciones vertebrales, *pectus excavatum*, agenesia del cuerpo calloso.

HISTORIA NATURAL. Los problemas para alimentarse a menudo hacen necesario recurrir a una alimentación enteral prolongada. Todos los pacientes aprenden a hablar y realizan tareas simples, aunque las metas de desarrollo se retrasan de forma significativa. Las opacidades corneales pueden disminuir en los primeros 6 meses de vida, pero no llegan nunca a ser suficientemente transparentes para permitir una visión normal.

ETIOLOGÍA. Esta alteración se hereda con un patrón autosómico recesivo.

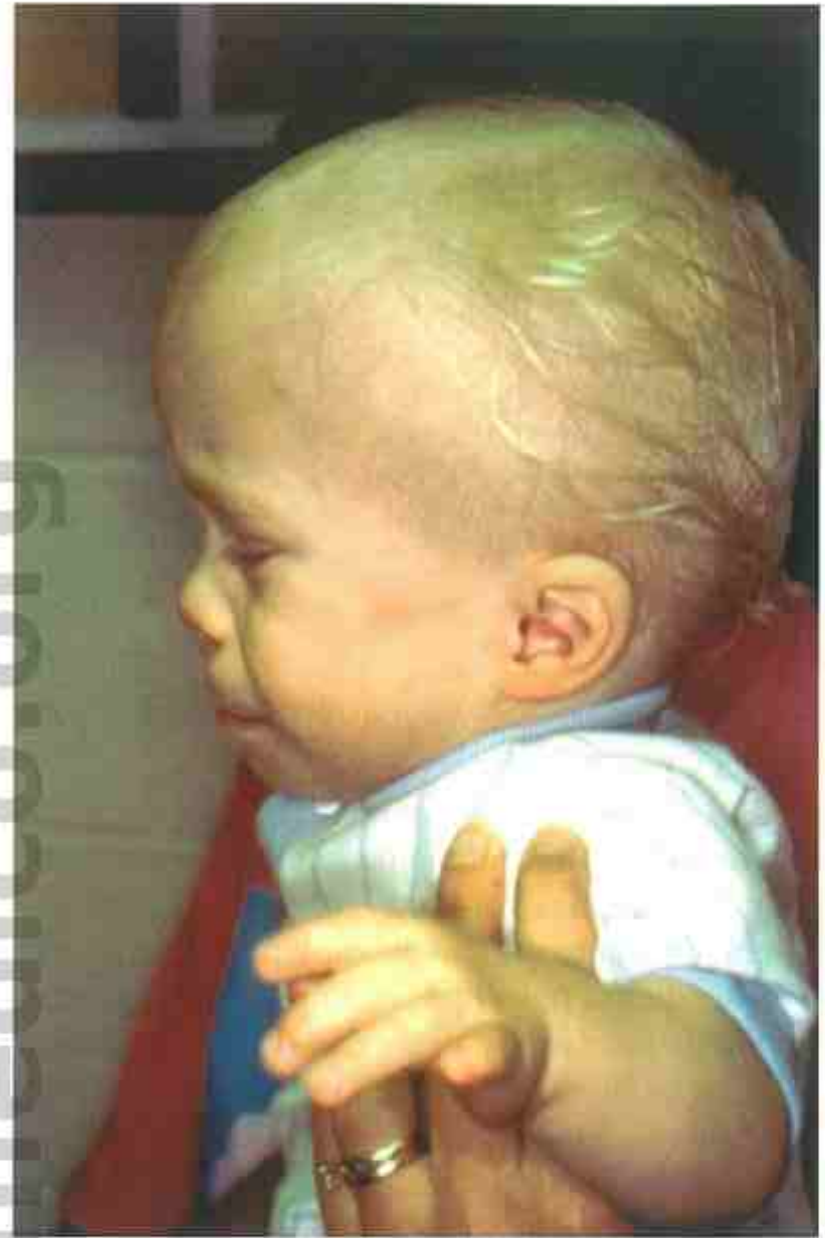
COMENTARIO. La alteración de Peters, un defecto de la cámara anterior, incluye una opacidad corneal central (leucoma), afinamiento de la cara posterior de la córnea y adherencias iridocorneales unidas a los bordes del leucoma. La alteración de Peters, generalmente, aparece como un defecto aislado en un sujeto normal, o como una característica de un síndrome de malformación múltiple, como el síndrome de Peters-plus.

Bibliografía

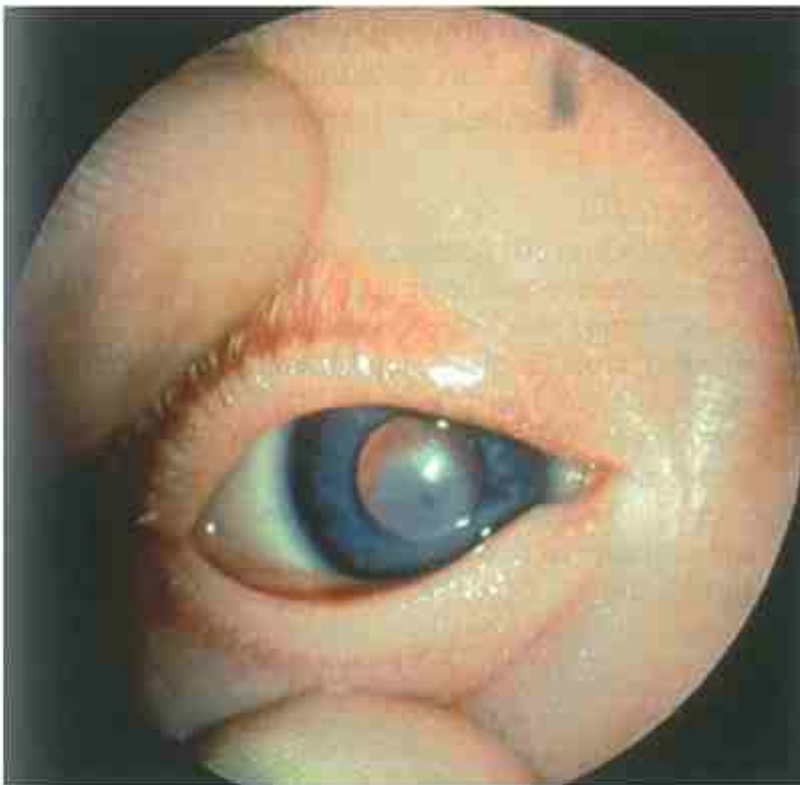
- Van Schooneveld MJ et al: Peters'-Plus: A new syndrome. *Ophthalmol Paediatr Genet* 4:141, 1984.
- Saal HM et al: Autosomal recessive Robinow-like syndrome with anterior chamber cleavage anomalies. *Am J Med Genet* 30:709, 1988.
- Hennekam RCM et al: The Peters'-Plus syndrome: Description of 16 patients and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2:283, 1993.
- Thompson EM et al: Kivlin syndrome and Peters'-Plus syndrome: Are they the same disorder? *Clin Dysmorphol* 2:301, 1993.
- Liesbeth JJM et al: The Peters' Plus syndrome: A review. *Annales de Génétique* 45:97, 2003.



A



B



C



D

FIGURA 1. Síndrome de Peters-plus. **A-D**, Niño de 15 meses de edad. Obsérvese la cara redonda, con una frente prominente, filtro largo, labio superior en arco de Cupido y bermellón con borde fino. La opacidad corneal que se observaba en el ojo derecho a los 4 meses (**C**) había disminuido bastante a los 15 meses. (De Hennekam RCM et al: Clin Dysmorphol 1993; 2: 283; con permiso.)

SÍNDROME DE TORIELLO-CAREY

Agenesia/hipoplasia del cuerpo calloso, secuencia de Robin, estrechamiento de la hendidura palpebral

Desde su descripción inicial por Toriello y Carey, en 1988, se han documentado, aproximadamente, 15 casos de este síndrome.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso posnatal del crecimiento en talla y peso.

Desarrollo. Hipotonía, retraso mental.

Craneofaciales. Microcefalia de inicio posnatal, fontanelas amplias, telecantos (desplazamiento lateral del canto interno del ojo), acortamiento de la hendidura palpebral, nariz pequeña, anteversión de las narinas, depresión del puente nasal, fisura palatina, fisura palatina submucosa, micrognatia, malformación de las orejas, exceso de piel en el pliegue nuchal.

Cardiovasculares. Aproximadamente, el 90% presenta alguna alteración, como defectos septales auriculares o ventriculares, ductus arterioso permeable, estenosis de la válvula pulmonar, hipoplasia del corazón izquierdo, atresia de la válvula mitral, corazón derecho con doble salida con interrupción del arco aórtico tipo B, cardiomiopatía, fibroelastosis endocárdica.

Otras. Agenesia/hipoplasia del cuerpo calloso, defectos laríngeos/hipolaríngeos, braquidactilia, criptorquidia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Dilatación ventricular, malformación de Dandy-Walker, hipoplasia cerebelosa, hidrocefalia, alteraciones electrocardiográficas, retraso del habla, sordera sensorial y

conductiva, pelo fino y escaso, hiperqueratosis del dorso de las manos, estrechamiento de la hendidura palpebral de inclinación ascendente, costillas supernumerarias (13 pares), defectos vertebrales y claviculares, uñas hipo y displásicas, pie varo, pie calcaneovalgo, aducción de metatarsos, hiperlaxitud articular, aumento de la distancia entre el primer y el segundo dedos, tórax estrecho, *pectus carinatum*, obstrucción de la unión ureteropélvica, onfalocelo, enfermedad de Hirschsprung, micropene, localización anterior del ano.

HISTORIA NATURAL. La presencia de apnea obstructiva asociada a la secuencia de Robin, junto con las alteraciones laríngeas e hipolaríngeas, conducen con frecuencia a una afectación grave de la vía aérea. El 60% de los casos muere antes de los 3 meses. Todos los niños que han sobrevivido (entre 2 meses y 6 años) presentaban retraso del desarrollo. Los tres niños que alcanzaron más de 3 años de edad presentaron cocientes de desarrollo de 43, 50 y 70, respectivamente.

ETIOLOGÍA. La causa más probable es una alteración genética heredada en forma autosómica recesiva.

Bibliografía

- Toriello HV, Carey JC: Corpus callosum agenesis, facial anomalies, Robin sequence, and other anomalies: A new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 31:17, 1988.
- Czarnecki P et al: Toriello-Carey syndrome: Evidence for X-linked inheritance. *Am J Med Genet* 65:291, 1996.
- Chinen Y et al: Two sisters with Toriello-Carey syndrome. *Am J Med Genet* 87:262, 1999.
- Wegner KJ, Hersh JA: Toriello-Carey syndrome: An additional case and summary of previously reported cases. *Clin Dysmorphol* 10:145, 2001.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Toriello-Carey. A y B, Niña de 3 años de edad. Obsérvese la barbilla pequeña, telecantos y engrosamiento del hélix auricular. (De Torriello HG, Carey JC: 1988; Am J Med Genet 31: 17; con permiso.)

www.rinconmedico.org

SÍNDROME DE MOWAT-WILSON

Microcefalia, facies característica, enfermedad de Hirschsprung

Esta alteración se describió, inicialmente, en seis pacientes que presentaban una facies característica, retraso mental y microcefalia; cinco de ellos presentaban, además, enfermedad de Hirschsprung. Hasta el momento, se han documentado 45 individuos afectados.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Baja estatura de inicio posnatal.

Desarrollo. Retraso mental de moderado a grave, retraso del habla desproporcionado con respecto a la capacidad de comprensión, actitud alegre, frecuentemente sonriente.

Neurológicas. Microcefalia, hipotonía, marcha con aumento de la base de sustentación, codos mantenidos en flexión con las manos hacia arriba, convulsiones con electroencefalograma normal, agenesia total o parcial del cuerpo calloso.

Faciales. Frente alta; cara cuadrada; escaso cabello; puente nasal bajo con punta de la nariz prominente; filtro nasolabial con el surco vertical prominente; labio inferior grueso o evertido; labio superior grueso en la parte central y fino a los lados; orejas rotadas posteriormente con el lóbulo hacia arriba. En los niños, la cara se alarga, aparece prognatismo y la columela se hace más prominente.

Cardíacas. Se encuentran defectos cardíacos en el 45% de los casos, como ductus arterioso permeable, defectos septales auriculares o ventriculares, tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, coartación de la aorta, válvula aorta bicúspide o estenótica.

Genitourinarias. Hipospadias; criptorquidia; pene arqueado; alteraciones renales en niños varones, como reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, riñón pélvico o duplicación renal.

Otras. Enfermedad de Hirschsprung (62%), acortamiento de los dedos de las manos y dedos largos de los pies, calcáneo valgo.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Nistagmo, estrabismo, ptosis, pigmentación en forma de man-

chas oscuras irregulares en el iris, úvula bífida, fisura del paladar submucoso, atrofia cerebral, distrofia del hipocampo, desarrollo de prominencias en las articulaciones interfalángicas durante la adolescencia, engrosamiento o duplicación del primer metatarsiano.

HISTORIA NATURAL. La marcha se inicia a la edad media de 4 años. Algunos no llegan a caminar y los que lo hacen presentan ataxia. La mayoría de los niños presentan dificultad para hablar, aunque algunos pueden comunicarse bien con lenguaje de signos. Las convulsiones comienzan en los primeros meses y duran hasta los 10 años; en algunos casos son muy difíciles de controlar.

ETIOLOGÍA. Todos los casos son esporádicos y resultan de la delección de novo o de la mutación heterocigota del gen ZFHX1B (SIP1), localizado en el cromosoma 2q22. La recurrencia entre hermanos, por tanto, es un fenómeno raro.

COMENTARIO. Este síndrome debe sospecharse en todos los pacientes en los que se sospecha síndrome de Angelman, cuyo diagnóstico no puede confirmarse debido al aumento de la base de sustentación, la postura típica, con los brazos flexionados a nivel del codo y con las manos hacia arriba, y facie sonriente con ausencia de habla.

Bibliografía

- Mowat DR et al: Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation and characteristic facial features: Delineation of a new syndrome and identification of a locus of chromosome 2q22-q23. *J Med Genet* 35:617-623, 1998.
- Wakamatsu N et al: Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet* 27:369-370, 2001.
- Zweier C et al: "Mowat-Wilson" syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet* 108:177-181, 2002.
- Mowat DR et al: Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet* 40:305-307, 2003.
- Wilson MJ et al: Further delineation of the phenotype associated with heterozygous mutations in ZFHX1B. *Am J Med Genet* 119:257, 2003.

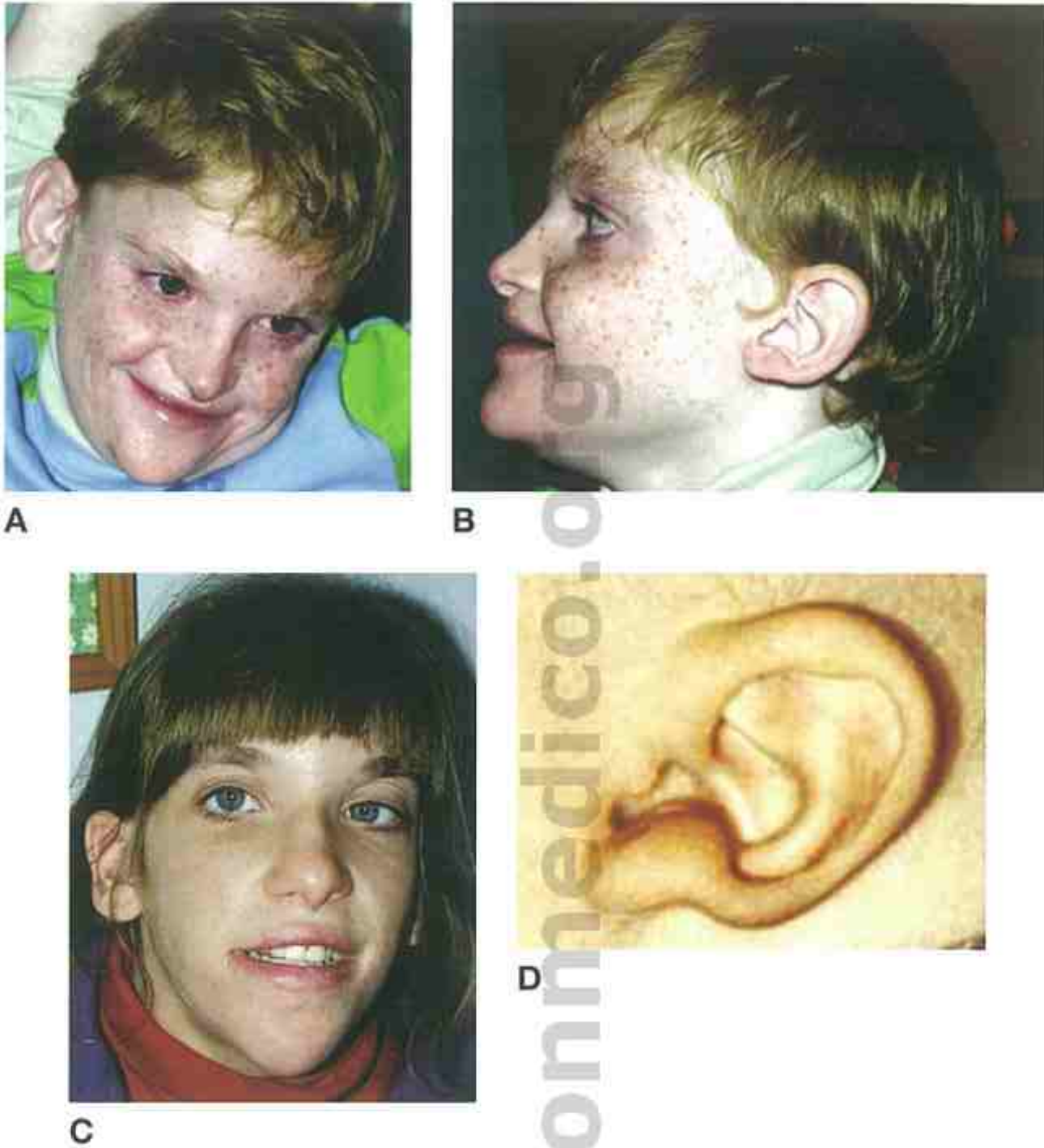


FIGURA 1. Síndrome de Mowat-Wilson. **A-D**, Obsérvese la punta prominente de la nariz, el labio superior engrosado en el centro, la rotación posterior de las orejas con el lóbulo grande y plegado hacia arriba, asociados a prognatismo de desarrollo en la adolescencia. (Cortesía del Dr. David Mowat, Sydney Children's Hospital, New South Wales, Australia.)



FIGURA 2. **A-C**, Tres fotografías del mismo individuo a los 3, 14 y 31 años de edad. Obsérvese la facies cuadrada, la punta de la nariz prominente y la presencia de prognatismo. (Cortesía del Dr. David Mowat, Sydney Children's Hospital, New South Wales, Australia.)

SÍNDROME CEREBRO-COSTOMANDIBULAR

Defectos costales con tórax pequeño y micrognatia importante

Esta alteración fue descrita, inicialmente, por Smith et al, en 1966, y desde entonces se han descrito, aproximadamente, 60 casos.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Entre los que sobreviven es frecuente la presencia de retraso mental y dificultad en el habla.

Crecimiento. Retraso posnatal del crecimiento.

Facies. Llamativa micrognatia con ptosis de la lengua (secuencia de Robin) y acortamiento o fisura del paladar blando.

Torácicas. Tórax pequeño en forma de campana, con separación en las costillas entre la parte posterior calcificada y la parte anterior cartilaginosa, especialmente a nivel de la cuarta a la décima costilla; costillas rudimentarias; anomalías de la inserción de la costilla a la vértebra; ausencia de la 12.^a costilla; alteraciones vertebrales.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Microcefalia; cuello corto; piel redundante que incluye pterigión cervical; atresia de coanas; alteraciones dentales (ausencia de gérmenes dentales); alteraciones del habla; sordera conductiva; ausencia de canal auditivo; clinodactilia del quinto dedo; malformación de los cartílagos traqueales; hipoplasia humeral y del codo; quistes renales o ectopía renal; pie zambo; escoliosis; luxación congénita de cadera; fusión del sacro; pelvis en petaca; hipoplasia del esternón, las clavículas y las ramas del pubis; punteado epifisiario del calcáneo; defectos septales ventriculares; porencefalia (quiste cerebral); agenesia del cuerpo calloso; dilatación de los ventrículos laterales; hidrocefalia; mielomeningocele; onfalocele.

HISTORIA NATURAL. Aproximadamente, el 32% de los afectados fallece durante el período neonatal, y el 56% antes del primer año de vida, la mayoría debido a insuficiencia respiratoria grave. Los que

sobreviven, con frecuencia, tienen dificultades para alimentarse y hablar. Entre un tercio y la mitad de los casos presentan retraso mental. La separación de las costillas evoluciona en el tiempo a pseudoartrosis.

ETIOLOGÍA. Este síndrome se produce por una alteración hereditaria con un patrón autosómico recesivo, lo que explica la baja frecuencia de casos entre hermanos o entre familiares con consanguinidad. Sin embargo, en algunos casos se ha documentado transmisión padre-hijos, que sugiere un patrón hereditario autosómico dominante.

COMENTARIO. Las manifestaciones clínicas de este síndrome en niños recién nacidos son extremadamente variables y pueden estar limitadas por la secuencia de Robin. Por lo tanto, se debe considerar el diagnóstico del síndrome cerebrocostomandibular en todos los niños recién nacidos que presenten secuencia de Robin y problemas respiratorios graves.

Bibliografía

- Smith DW, Theiler K, Schachenmann G: Rib-gap defect with micrognathia, malformed tracheal cartilages, and redundant skin: A new pattern of defective development. *J Pediatr* 69:799, 1966.
- Doyle JF: The skeletal defects of the cerebro-costo-mandibular syndrome. *Irish J Med Sci* (7th Ser) 2:595, 1969.
- McNicholl B et al: Cerebro-costo-mandibular syndrome: A new familial developmental disorder. *Arch Dis Child* 45:421, 1970.
- Silverman FN et al: Cerebro-costo-mandibular syndrome. *J Pediatr* 97:406, 1980.
- Tachibana K et al: Cerebro-costo-mandibular syndrome. *Hum Genet* 54:283, 1980.
- Leroy JG et al: Cerebro-costo-mandibular syndrome with autosomal dominant inheritance. *J Pediatr* 99:441, 1981.
- Hennekam RCM et al: The cerebro-costo-mandibular syndrome: Third report of familial occurrence. *Clin Genet* 28:118, 1985.
- Burton EM, Oestreich AE: Cerebro-costo-mandibular syndrome with stippled epiphysis and cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 18:365, 1988.
- Plötz FB et al: Cerebro-costo-mandibular syndrome. *Am J Med Genet* 62:286, 1996.
- Van den Ende JJ et al: The cerebro-costo-mandibular syndrome: Seven patients and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 7:87, 1998.



FIGURA 1. Síndrome cerebrocostomandibular. *Izquierda*, Recién nacido con micrognatia grave, costillas aberrantes con osificación incompleta. (De Smith DW et al: J Pediatr 1966; 69: 799, con permiso.) *Derecha*, Niño de 4 años de edad. (De McNicholl B et al: Arch Dis Child 1970; 45: 421; con permiso.)

SÍNDROME DE JARCHO-LEVIN

Jarcho y Levin describieron esta entidad en 1938. Actualmente, se considera que este síndrome representa por lo menos uno de cada tres trastornos caracterizados por múltiples defectos de segmentación vertebral. La mayoría de los casos de síndrome de Jarcho-Levin se han descrito en portorriqueños.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Enanismo, tronco corto de inicio prenatal.

Craneofaciales. Occipucio prominente; tendencia a presentar frente amplia; puente nasal ancho, anteversión de las narinas y dirección ascendente de las fisuras palpebrales.

Tórax y columna vertebral. Tórax corto con caja torácica con apariencia de «cangrejo», múltiples defectos de la segmentación vertebral y costillas en abanico; fusión posterior o ausencia de costillas; cuello corto y línea posterior de implantación del cabello baja; *pectus carinatum*; aumento del diámetro anteroposterior del tórax; lordosis; cifoescoliosis.

Extremidades. Normales, pero de apariencia largas.

Otras. Abdomen prominente.

HISTORIA NATURAL. La gran mayoría de los pacientes afectados mueren durante la infancia temprana, como consecuencia de infecciones pulmonares e insuficiencia respiratoria, secundarias a una caja torácica de escaso volumen.

ETIOLOGÍA. Patrón de herencia autosómica recesiva.

COMENTARIO. Mediante la evaluación clínica y radiológica de niños con defectos múltiples de segmentación vertebral se han identificado tres entidades diferentes: el síndrome de Jarcho-Levin se caracteriza por una caja torácica corta, simétrica, con forma de cangrejo, baja estatura, evidencia radiológica de varias hemivértebras y fusiones costales; presenta una mortalidad precoz en casi todos los casos. Otra alteración, la disostosis espondilotorácica, también tiene un patrón de transmisión autosómica recesiva y tiene una importante variabilidad clínica intrafamiliar. A pesar de los múltiples defectos de segmentación, la caja torácica no presenta el aspecto en cangrejo. La disostosis espondilocostal es una alteración autosómica dominante que se presenta desde la infancia con cifoescoliosis y dolor lumbar bajo o limitación de la movilidad de la columna vertebral. Los defectos de segmentación vertebral son menores, pero afectan a toda la columna. La esperanza de vida es normal.

Bibliografía

- Jarcho S, Levin PM: Hereditary malformations of the vertebral bodies. *Johns Hopkins Med J* 62:216, 1938.
- Pérez-Comas A, García-Castro JM: Occipitofacial-cervico-thoracic-abdomino-digital dysplasia: Jarcho-Levin syndrome of vertebral anomalies. *J Pediatr* 85:388, 1974.
- Poor MA et al: Nonskeletal malformations in one of three siblings with Jarcho-Levin syndrome of vertebral anomalies. *J Pediatr* 103:270, 1983.
- Karnes PS et al: Jarcho-Levin syndrome: Four new cases and classification of subtypes. *Am J Med Genet* 40:264, 1991.
- Mortier GR et al: Multiple vertebral segmentation defects: Analysis of 26 new patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 61:310, 1996.
- Bannykh S et al: Abberant Pax1 and Pax9 in Jarcho-Levin syndrome: Report of two Caucasian siblings and literature review. *Am J Med Genet* 120A:241, 2003.



A



B

FIGURA 1. Síndrome de Jarcho-Levin. A y B, Imagen y radiografía de un recién nacido afectado. (A, De Bannykh SI et al: Am J Med Genet 2003; 120: 241, con permiso; B, De Pérez-Comas A, García-Castro JM: J Pediatr 1974; 85: 388.)

DISPLASIA MANDIBULOACRA

Baja estatura, hipoplasia mandibular, osteólisis acra

Este síndrome fue descrito, inicialmente, por Cavallazzi et al como una forma atípica de disostosis cleidocraneal. Hasta la fecha, se han documentado más de 30 casos. Las características fenotípicas aparecen entre los 3 y los 14 años de edad.

ANOMALÍAS

Crecimiento. Retraso del crecimiento de inicio posnatal.

Craneofaciales. Venas del cuero cabelludo prominentes; nariz en pico de pájaro con hipoplasia alar; hipoplasia de los huesos de la cara; ojos prominentes; hipoplasia mandibular y dificultad para abrir la boca.

Extremidades. Dedos cortos, contracturados, con hipoplasia de las falanges distales y articulaciones interfalángicas prominentes; distrofia ungueal; limitación articular generalizada.

Piel, cabello y dientes. Piel fina, hiperpigmentada, con manchas. Pérdida de la grasa subcutánea de los miembros y acumulación en la cara y las regiones submaxilares y occipitales; caída prematura de los dientes y desorganización dental.

Esqueléticas. Huesos wormianos, suturas craneales amplias, hipoplasia de las clavículas, osteólisis acra, hipoplasia de las falanges distales, tórax en campana.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cataratas, calcificaciones de tejidos blandos, escoliosis, acantosis nigricans, hipospadias, retraso de la pubertad, hipogonadismo, lipodistrofia parcial, diabetes mellitus insulino-dependiente, hepatomegalia, insuficiencia renal por esclerosis focal.

HISTORIA NATURAL. Los individuos afectados tienen un aspecto normal al nacer, pero entre los 3 y los 14 años de edad comienzan a manifestar el síndrome, con retraso del crecimiento, envejecimiento prematuro y cambios esqueléticos progresivos que afectan al mentón, las clavículas y los dedos.

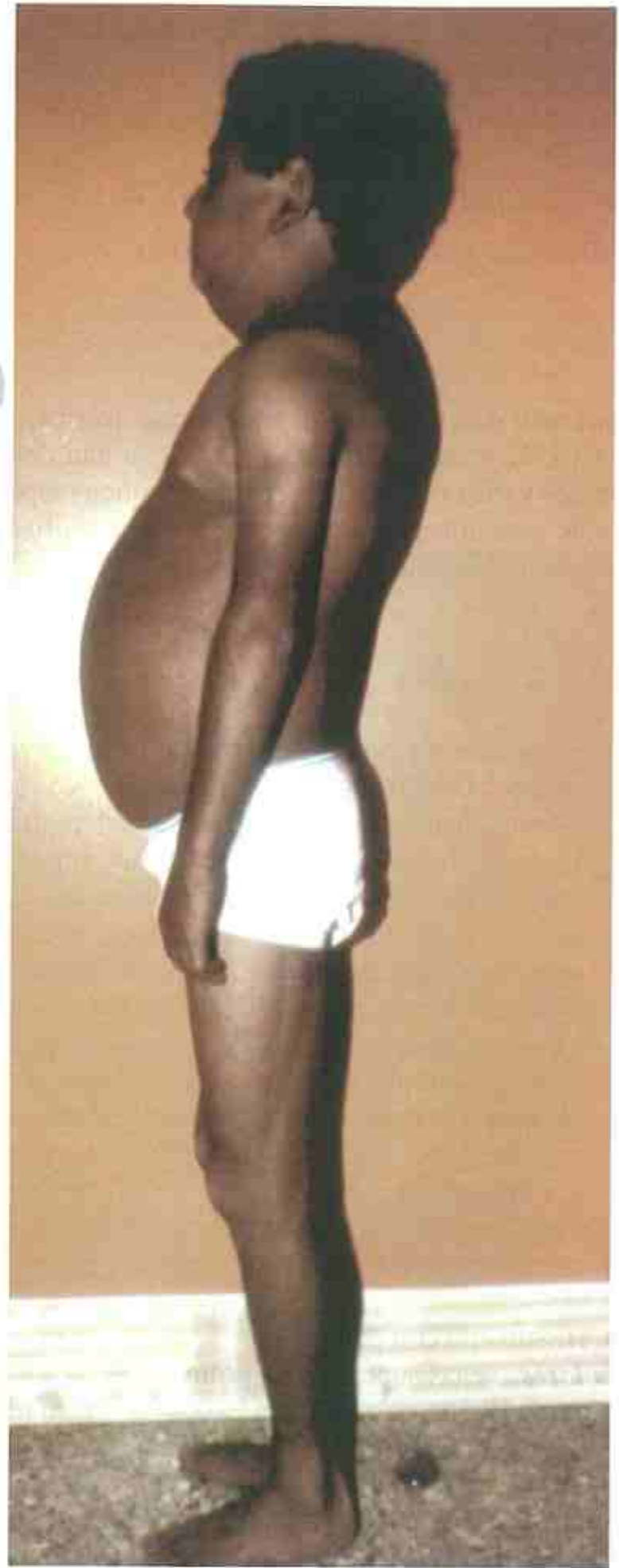
ETIOLOGÍA. Esta alteración se hereda con un patrón autosómico recesivo. En cinco mujeres consanguíneas italianas se identificó una mutación en el gen de la lamina A/C (LMNA), localizado en el cromosoma 1q21.

Bibliografía

- Cavallazzi C et al: Si du caso di disostosi cleido-cranica. *Rev Clin Pediatr* 65:313-326, 1960.
- Teuconi R et al: Another Italian family with mandibuloacral dysplasia: Why does it seem more frequent in Italy? *Am J Med Genet* 24:357-364, 1986.
- Toriello HV: Mandibulo-acral dysplasia: Heterogeneity versus variability. *Clin Dysmorphol* 4:12-24, 1995.
- Novelli G: Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-Encoding Lamin A/C. *Am J Hum Genet* 71:426-431, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Displasia mandibuloacra. A-D, Niño de 10 años de edad con una nariz fina en pico de pájaro, con hipoplasia alar, hiperpigmentación de la piel, pérdida del tejido graso subcutáneo en las extremidades, acumulación grasa en tronco, cara y submaxilar, tórax en campana y camptodactilia. (Cortesía de la Dra. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME LIPODISTRÓFICO DE BERARDINELLI

(LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÉNITA)

Lipoatrofia, hipertrofia fálica, hepatomegalia, hiperlipemia

Berardinelli describió este raro síndrome lipodistrófico en 1954, y, aunque desde entonces se han documentado varios casos, el defecto metabólico responsable de esta alteración congénita del metabolismo aún no se ha identificado.

ANOMALÍAS

Desarrollo. Retraso mental de grado variable.

Crecimiento. Desarrollo sexual prematuro y crecimiento acelerado durante la infancia temprana. La talla final es normal o ligeramente superior; también se observa un ligero aumento de tamaño de las manos y los pies, del pene y de los músculos, ausencia de tejido adiposo metabólicamente activo durante los primeros años de vida, con ausencia de tejido adiposo mecánico (p. ej., en órbitas, palmas y plantas, *crista galli*, región de la boca, lengua, cuero cabelludo, mamas, perineo, regiones periarticulares y áreas epidurales).

Cutáneas. Engrosamiento e hiperpigmentación, especialmente en las axilas; acantosis nigricans variable.

Pelo. Hirsutismo con pelo rizado.

Vasculares. Venas superficiales prominentes.

Hepáticas. Hepatomegalia, con exceso de grasa neutral y glicógeno; en algunos casos, aparece cirrosis.

Plasmáticas. Hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus insulino dependiente.

Otras. Hernia umbilical.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Cardiomiopatía hipertrófica, opacidad corneal, hiperproteïnemia, hiperinsulinemia, enfermedad ovárica poliquística, mixedema, hiperhidrosis, clitoromegalia, amenorrea, ovarios poliquísticos.

HISTORIA NATURAL. Durante los primeros años de vida son llamativos el crecimiento acelerado, el gran apetito y el aumento del metabolismo. También puede aparecer durante la infancia hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, que ocasiona aumento de

quilomicrones en sangre, xantomas eruptivos y pancreatitis aguda. Puede haber bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Durante la pubertad aparece tolerancia anormal a la glucosa y diabetes. La infiltración grasa del hígado puede producir cirrosis y complicaciones potencialmente mortales, como varices esofágicas. La diabetes mellitus de comienzo temprano y la dislipidemia pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis. También se puede observar nefropatía y retinopatía diabéticas.

ETIOLOGÍA. Este trastorno presenta un patrón autosómico recesivo. La causa se ha atribuido a mutaciones en el gen AGPAT2, que codifican para 1-acilglicerol-3-fosfato-0-aciltransferasa 2, localizado en el cromosoma 9q34 y en el gen BSCL2, que se localiza en el cromosoma 11q13. Aún falta definir si existen locus adicionales asociados a este síndrome. Los individuos con la mutación en BSCL2 presentan niveles inferiores de leptina, mayor prevalencia de retraso mental leve y un comienzo más temprano de la diabetes.

COMENTARIO. Aunque el crecimiento y la maduración acelerados, junto con la hipertrofia muscular y la hipertrofia del pene, sugieren un efecto androgénico, ni los andrógenos ni las gonadotrofinas están elevadas, y el hirsutismo no afecta a las axilas ni al pelo púbico. Oserd et al encontraron que los leucocitos mononucleares de pacientes afectados se unían peor a la insulina que las células de los controles, lo que sugiere que la causa de la insulinoresistencia y la disminución de la síntesis de triglicéridos se deben a una alteración de los receptores de insulina.

Bibliografía

- Berardinelli W: An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: Report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 14:193, 1954.
- Seip M, Trygstad O: Generalized lipodystrophy. *Arch Dis Child* 38:447, 1963.
- Senior B, Gellis SS: The syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy. *Pediatrics* 33:593, 1964.
- Oserd S et al: Decreased binding of insulin to its receptor in patients with congenital generalized lipodystrophy. *N Engl J Med* 296:245, 1977.
- Garg A et al: Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 75:358, 1991.

Klein S et al: Generalized lipodystrophy: In vivo evidence of hypermetabolism and insulin-resistant lipid, glucose and amino acid kinetic. *Metabolism* 41:893, 1992.

Garg A et al: Lipodystrophies. *Am J Med* 108:143, 2000.

Agarwal AA et al: Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4840, 2003.



A

B

FIGURA 1. Síndrome lipodistrófico de Berardinelli. A y B, Niño de 2 años de edad, que presenta hipertrofia muscular y ausencia relativa de grasa subcutánea. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.)

SÍNDROME DE DISTIQUIASIS-LINFEDEMA

Doble hilera de pestañas, linfedema

ANOMALÍAS

Ojos. Distiquiasis, una hilera extra de pestañas que reemplaza las glándulas de Meibomio (100%).

Extremidades. Linfedema importante de las rodillas hacia abajo (66%).

Otras. Alteraciones vertebrales (62%), quiste epidural (46%), defectos cardíacos (38%).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Baja estatura, ptosis, microftalmía, estrabismo, ectropión parcial del párpado inferior, pliegues epicánticos, pterigión cervical, quilotórax, fisura palatina, úvula bífida, micrognatia, escoliosis/cifosis, criptorquidia, duplicación uterina.

HISTORIA NATURAL. Las pestañas extras pueden causar problemas irritativos oculares y, en ocasiones, es necesario extirparlas quirúrgicamente. El linfedema se hace evidente entre los 5 y los 20 años de edad, y en particular en la adolescencia y en los primeros meses del embarazo. Siempre se debe considerar la posibilidad de la existencia de quistes epidurales y complicaciones neurológicas secundarias. Es difícil asegurar buenos resultados en las cirugías de remoción de pestañas y del linfedema, por lo que se demoran hasta que están indudablemente indicadas.

ETIOLOGÍA. Esta alteración se hereda de forma autosómica dominante, con una marcada variabilidad de expresión. Las mutaciones en la familia Forkhead del gen FOXC2, localizado en el gen 16q23, se han identificado en sujetos de varias familias. El diagnóstico de los casos esporádicos es difícil debido a que los individuos afectados pueden presentar sólo algunas de las características clínicas.

Bibliografía

- Falls HF, Kertesz ED: A new syndrome combining pterygium colli with developmental anomalies of the eyelids and lymphatics of the lower extremities. *Trans Am Ophthalmol Soc* 62:248, 1964.
- Robinow M, Johnson GF, Verhagen AD: Distichiasis-lymphedema: A hereditary syndrome of multiple congenital defects. *Am J Dis Child* 119:343, 1970.
- Hoover RE, Kelley JS: Distichiasis and lymphedema: A hereditary syndrome with possible multiple defects—a report of a family. *Trans Ophthalmol Soc* 69:293, 1971.
- Holmes LB, Fields JP, Zabriskie JB: Hereditary late onset lymphedema. *Pediatrics* 61:575, 1978.
- Schwartz JF, O'Brien MS, Hoffman JC: Hereditary spinal arachnoid cysts, distichiasis, and lymphedema. *Ann Neurol* 7:340, 1980.
- Temple IK, Collin JRO: Distichiasis-lymphoedema syndrome: A family report. *Clin Dysmorphol* 3:139, 1994.
- Fang J et al: Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet* 67:1382, 2000.



A



B

FIGURA 1. Síndrome distiquiasis-linfedema. Mujer adolescente que presenta distiquiasis ocular (A) y linfedema en miembros inferiores (B).

T Secuencias misceláneas

SECUENCIAS DE LATERALIDAD

Además de la inversión de los lados, con *situs inversus* parcial o completo, existen las alteraciones de bilateralidad derecha o izquierda. El principal defecto en ambos casos consiste en un fallo de la asimetría normal durante la morfogénesis. El defecto primario causal debería presentarse antes de los 30 días del desarrollo. Los esquemas acompañantes muestran las diferencias y las similitudes entre los patrones causados, predominantemente, por una bilateralidad del lado izquierdo o una bilateralidad del lado derecho. El bazo, además de otras alteraciones, refleja en ambos casos la variante de lateralidad. En la bilateralidad del lado izquierdo se observa poliesplenia (habitualmente, dos bazos bilaterales y tejido rudimentario extraesplénico), mientras que en la bilateralidad del lado derecho hay asplenia o hipoplasia de bazo. Los defectos de lateralización que afectan a la simetría normal de la morfogénesis tienen, probablemente, una etiología heterogénea. En general, se trata de trastornos normalmente de tipo esporádico, aunque se ha documentado transmisión por herencia de tipo autosómico dominante, autosómico recesivo y ligada al cromosoma X. Las secuencias de lateralidad se han mapeado en el gen Xq24-27.1. Las mutaciones en ZIC3, un factor ligado a X de transcripción de dedos de cinc, localizado en Xq26.2, son responsables de un pequeño número de casos. Además, en dos casos esporádicos se ha implicado a las mutaciones de LEFTY A, que se localizan en el cromosoma 1q42.

Las malformaciones del eje izquierda-derecha generalmente son aisladas, pero también pueden ocurrir en el contexto de un síndrome de malformaciones múltiples. Como resultado de los defectos en los cilios y los flagelos, con frecuencia, se observan infecciones respiratorias y esterilidad en los varones y, en forma variable, infecciones crónicas del oído y disminución o ausencia del sentido del olfato. Los cilios son funcionalmente anormales y en las imágenes de microscopía electrónica carecen de brazos de dineína, que conectan los nueve pares de microtúbulos. Un subgrupo del síndrome de cilios inmóviles es el síndrome de Kartagener, una alteración autosómica recesiva asociada a *situs inversus* parcial o completo, con defectos graves de los tabiques cardíacos en el 50% de los casos y que se acompaña de otras características del síndrome de cilios inmóviles.

SECUENCIA BILATERAL DEL LADO IZQUIERDO. La secuencia bilateral del lado izquierdo se conoce también como *síndrome de polies-*

plenia. La incidencia en ambos géneros es, aproximadamente, la misma. Las alteraciones cardíacas, generalmente, no son tan graves como las de la bilateralidad del lado derecho.

SECUENCIA BILATERAL DEL LADO DERECHO. La secuencia bilateral del lado derecho se conoce también como *síndrome de asplenia*, *síndrome de Ivemark*, *tríada de agenesia del bazo*, *defectos en el corazón y los vasos* y *situs inversus*. Esta secuencia es dos o tres veces más frecuente en varones que en mujeres. El complejo de alteraciones cardíacas, generalmente, da lugar a cianosis y fallo cardíaco temprano, y es la principal causa de muerte precoz. Debe considerarse la posibilidad de la aparición de problemas gastrointestinales, en especial, relacionados con uniones aberrantes del mesenterio. Las alteraciones renales también son frecuentes (25%). Los que sobreviven presentan un aumento de frecuencia de infecciones cutáneas, respiratorias y otras, probablemente relacionados con la asplenia. Entre las pruebas para detectarla se incluye la evaluación de los glóbulos rojos para detectar cuerpos de Howell-Jolly y de Heinz.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Malrotación intestinal, atresia biliar, vasos hepáticos y vasos portales anormales, obstrucción intestinal, mielomeningocele, hipoplasia cerebelosa, arrinencefalia.

COMENTARIO. Tanto la secuencia bilateral izquierda (poliesplenia) como la derecha (asplenia) se han documentado en diferentes miembros de la misma familia, lo que indica que las dos condiciones representan manifestaciones diferentes de un defecto primario en la lateralización, que produce un fallo de la asimetría corporal normal.

Los determinantes moleculares de este tipo de trastornos se están empezando a descubrir. En los ratones, los cilios móviles embrionarios generan un flujo direccional de líquido extraembrionario alrededor del nodo localizado en el extremo de la línea media primitiva embrionaria. Este flujo concentra determinantes del lado izquierdo-derecho a un lado del nodo, activando la expresión del gen de asimetría en el nodo o más allá. En el embrión, la activación en el lado derecho de la línea primitiva reprime la expresión del gen *Sonic hedgehog (Shh)*. La expresión remanente de *Shh* en el lado izquierdo induce el nodo en el lado iz-

quierdo, dando lugar a la curvatura normal del tubo cardíaco hacia la derecha.

Bibliografía

- Freedom RM: The asplenia syndrome. *J Pediatr* 81:1130, 1972.
- Van Mierop LHS, Gessner IH, Schiebler GL: Asplenia and polysplenia syndromes. *Birth Defects* 8:74, 1972.
- Afzelius AB: Kartagener's syndrome and abnormal cilia. *N Engl J Med* 297:1011, 1977.
- Arnold GL, Bixler D, Gerod D: Probable autosomal recessive inheritance of polysplenia, situs inversus and cardiac defects in an Amish family. *Am J Med Genet* 16:35, 1983.
- Mathias RS et al: X-linked laterality sequence: Situs inversus, complex cardiac defects, splenic defects. *Am J Med Genet* 28:111, 1987.
- Casey B et al: Mapping a gene for familial situs abnormalities to human chromosome Xq24-q27.1. *Nat Genet* 5:403, 1993.
- Mikkila SP et al: X-linked laterality sequence in a family with carrier manifestations. *Am J Med Genet* 49:435, 1994.
- Levin M et al: A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis. *Cell* 82:803, 1995.
- Casey B: Two rights make a wrong: human left-right malformations. *Hum Mol Genet* 7:1565, 1998.
- McGrath J, Brueckner M: Cilia are at the heart of vertebrate left-right asymmetry. *Curr Opin Genet Devel* 13:385, 2003.

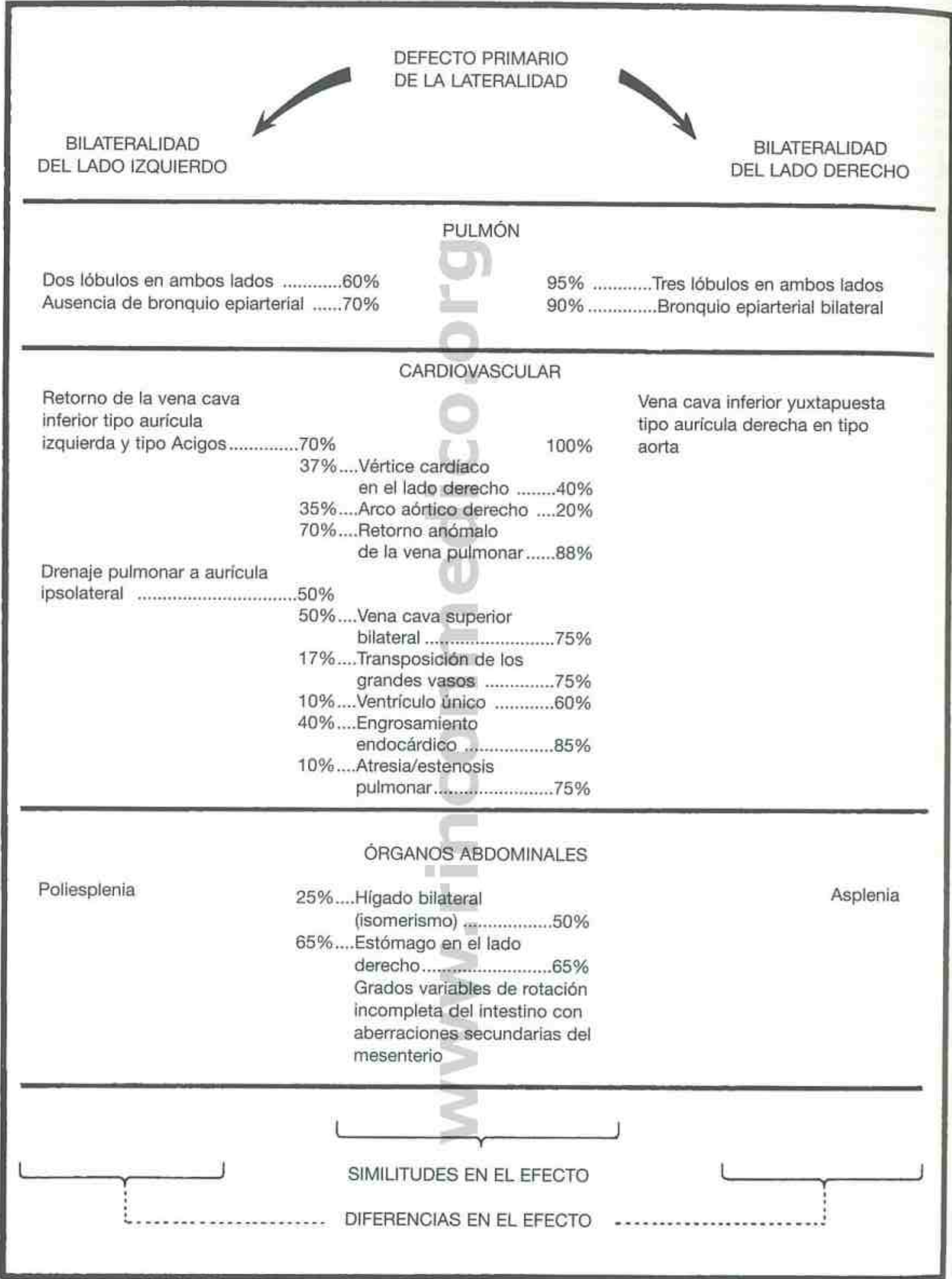


FIGURA 1. Lateralidad. Defectos primarios de bilateralidad del lado izquierdo y bilateralidad del lado derecho.

SECUENCIA DE HOLOPROSENCEFALIA

Arrinencefalia-cebocefalia-ciclopía: defecto primario en el mesodermo precordial

Durante la tercera semana de desarrollo fetal, el mesodermo precordial migra hacia la cara anterior de la notocorda, lo que es necesario tanto para el desarrollo de la parte media de la cara como para la morfogénesis del cerebro anterior. Las consecuencias de los defectos del mesodermo precordial incluyen varios grados de defectos del desarrollo de la parte media de la cara, especialmente en el proceso medionasal (premaxilar), y alteraciones de la morfogénesis del cerebro anterior. La ciclopía representa un defecto grave del desarrollo de la línea media facial en el que se produce una fusión de los ojos, las placas olfatorias se consolidan en un único probócido con forma de tubo por encima del ojo y el hueso etmoides y otros huesos de la línea media de la cara están ausentes. En la ciclopía hay un fallo de la segmentación del prosencéfalo, con una morfogénesis aberrante e incompleta del cerebro anterior. Son más comunes las alteraciones menos graves que dan lugar a hipotelorismo, lesiones variables en la parte media de la cara y desarrollo incompleto del cerebro anterior, y, con frecuencia, incluyen labio leporino y fisura palatina. Es importante considerar que, desde el punto de vista clínico, la presencia de desarrollo incompleto de la parte media de la cara, como hipertelorismo, ausencia de filtro o tabique nasal, un único diente incisivo central, estenosis congénita de la apertura piriforme nasal y ausencia de frenillo del labio superior, sugiere la posibilidad de una alteración del desarrollo y la función cerebral.

En la mayoría de los casos, la holoprosencefalia es de causa desconocida y se presenta como un defecto aislado. Su etiología es heterogénea y se han identificado causas genéticas y ambientales. Deberían considerarse los síndromes aneuploides como las trisomías de los cromosomas 13 y 18, y otras aberraciones genéticas, como del2p21, dup3pter, del7q36, del13q, del18p y del21q22.3. Además, se han identificado otras mutaciones, de las cuales la más frecuente es la mutación *Shh* en el gen 7q36, responsable de una

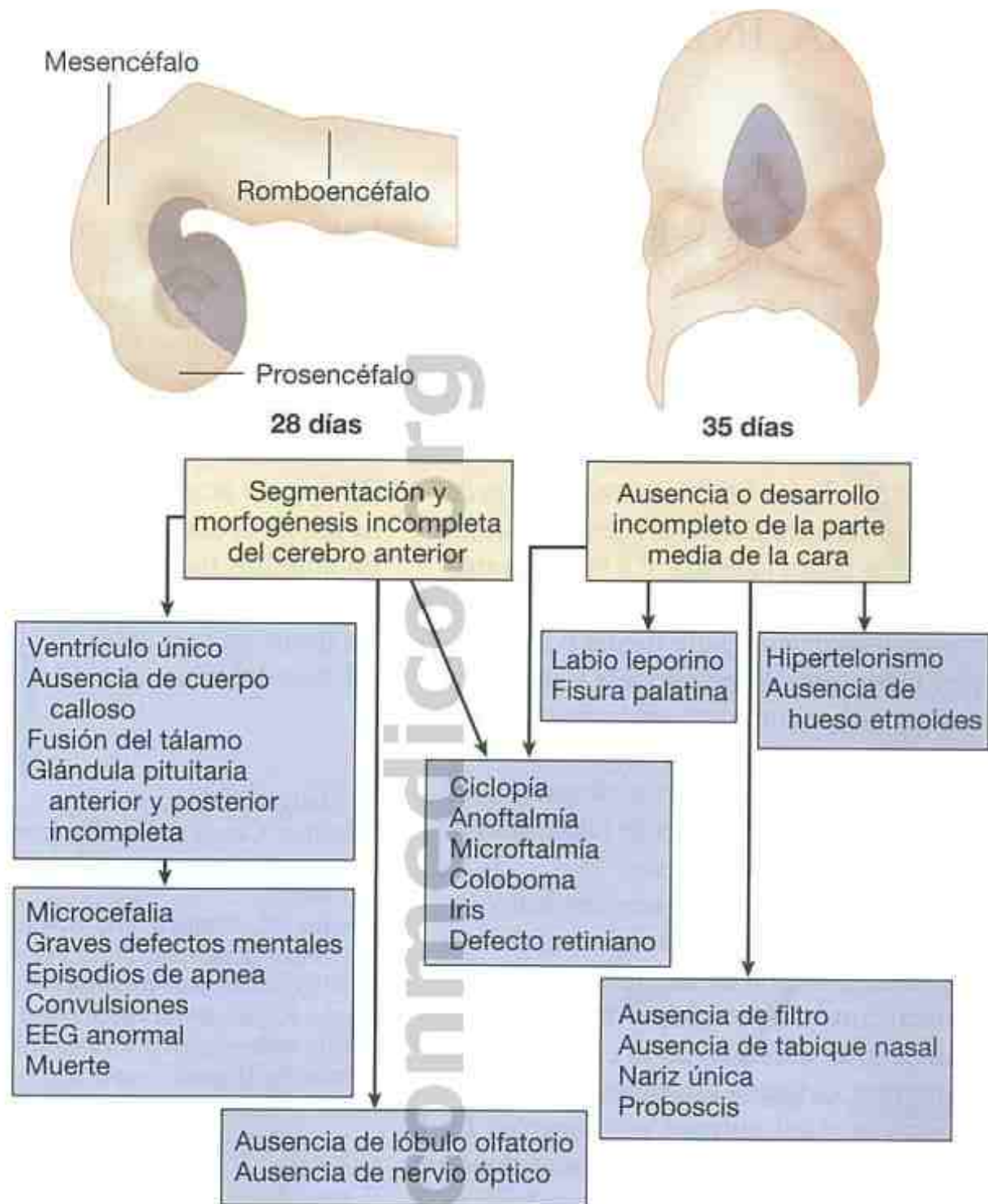
forma autosómica dominante de holoprosencefalia caracterizada por una gran variabilidad de expresión. Otras mutaciones genéticas identificadas en casos familiares y esporádicos incluyen *ZIC2* en 13q32, *SIX3* en 2p21, *tgif* en 18p11.3 y otros genes involucrados en vías de señalización importantes para el desarrollo neurológico como *PATCHED1* (*ptch*) y *GLI2*, que intervienen en la vía de señalización *Shh* y *TDGF1* y *FAST1*, que intervienen en la vía Nodal de transformación del factor de crecimiento β (TGF- β). En los padres de los niños afectados se debería investigar la presencia de manifestaciones leves, como un diente incisivo central, ausencia de frenillo del labio superior o ausencia de cartílago nasal. Finalmente, la holoprosencefalia se ha descrito en fetos muertos de madres diabéticas y en el síndrome de Meckel-Gruber. Los individuos con este tipo de defectos tienen un pronóstico de la funcionalidad del sistema nervioso central (SNC) muy malo y, por ello, el autor recomienda seriamente limitar las medidas extraordinarias para lograr la supervivencia en los pacientes que presentan un cerebro anterior gravemente afectado.

Bibliografía

- Adelmann HB: The problem of cyclopia. Part II. Q Rev Biol 11:284, 1936.
- DeMeyer W, Zeman W, Palmer CG: The face predicts the brain: Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arrhinencephaly). Pediatrics 34:256, 1964.
- Cohen MM: An update on the holoprosencephalic disorders. J Pediatr 101:865, 1982.
- Siebert JR, Cohen MM, Sulik KK, et al: Holoprosencephaly: An Overview and Atlas of Cases. New York: Wiley-Liss, 1990.
- Gurrieri F et al: Physical mapping of the holoprosencephaly critical region on chromosome 7q36. Nat Genet 3:247, 1993.
- Muenke M et al: Linkage of a human brain malformation, familial holoprosencephaly, to chromosome 7 and evidence for genetic heterogeneity. Proc Natl Acad Sci USA 91:8102, 1994.
- Ming JE, Muenke M: Multiple hits during early embryonic development: Digenic diseases and holoprosencephaly. Am J Hum Genet 71:1017, 2002.



FIGURA 1. Secuencia de holoprosencefalia. **A,** Corte longitudinal de un embrión de 21 días.
(Continúa)



B



C

FIGURA 1 (Cont.) B, Patogénesis del desarrollo de la secuencia. C, Niño afectado.

SECUENCIAS DE MIELOMENINGOCELE, ANENCEFALIA, INIENCEFALIA

Defecto primario del cierre del tubo neural

Este síndrome se produce por un defecto en el cierre del surco neural para formar un tubo neural intacto, lo que se produce completamente a los 28 días. Los defectos de la porción anterior del tubo neural dan lugar a anencefalia y a otras consecuencias secundarias: 1) el telencéfalo no fusionado se desarrolla parcialmente y tiene tendencia a degenerar; 2) la calota se desarrolla de forma incompleta, y 3) se observa una alteración de grado variable de las características faciales y del desarrollo auricular, como fisura palatina, y a menudo aparecen alteraciones de las vértebras cervicales.

Los defectos de cierre de la parte media o final del tubo neural dan lugar a mielomeningocele y otros defectos secundarios, que se muestran en la figura.

De capital importancia con respecto a la posibilidad de supervivencia y autonomía es el desarrollo de hidrocefalia y de otras malformaciones de tipo Chiari II, que se presentan en casi todos los casos.

Los defectos de cierre en las regiones cervical y torácica alta dan lugar a la secuencia de iniencefalia, en la que aparecen la retroflexión de la columna superior con cuello y tronco cortos, alteraciones de la columna cervical y torácica alta, defectos de la caja torácica, espina bífida anterior, defectos diafragmáticos con o sin hernia, e hipoplasia del pulmón y/o corazón. La evidencia reciente sugiere que las cuatro zonas donde se cierra el tubo neural por la parte anterior explican las variaciones que se observan en localización, etiología y riesgo de recurrencia. Generalmente, no se puede determinar la etiología, y en las familias que tienen un hijo afectado el riesgo de recurrencia es del

1,9%. La amniocentesis permite detectar los niveles elevados de alfa-fetoproteína liberada al líquido amniótico en los casos de anencefalia o mielomeningocele no cubiertos por piel, y mejora el rendimiento de la ecografía y la radiología.

El Servicio de Salud Pública de Estados Unidos recomienda que las mujeres en edad fértil consuman 0,4 mg de ácido fólico cada día a fin de reducir el riesgo de concebir niños con defectos del tubo neural. En aquellas mujeres que han tenido un hijo afectado se recomienda una ingesta de ácido fólico de 4 mg al día desde un mes antes de la concepción y hasta el tercer mes del embarazo.

Bibliografía

- Giroud A: Causes and morphogenesis of anencephaly. Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations, 1960, pp 199-218.
- Lemire RJ, Shepard TH, Alvord EC Jr: Caudal myeloschisis (lumbo-sacral spina bifida cystica) in a five millimeter (horizon XIV) human embryo. *Anat Rec* 152:9, 1965.
- Lemire RJ, Beckwith JB, Shepard TH: Iniencephaly and anencephaly with spinal retroflexion. *Teratology* 6:27, 1972.
- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *JAMA* 269:1233, 1993.
- Van Allen MI et al: Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 47:723, 1993.
- Golden JA, Chernoff GF: Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: Evidence from anterior neural tube defects (anencephaly). *Pediatrics* 95:506, 1995.
- McLone DG, Dias MS: The Chiari II malformation: Cause and impact. *Childs Nerv Syst* 19:540, 2003.

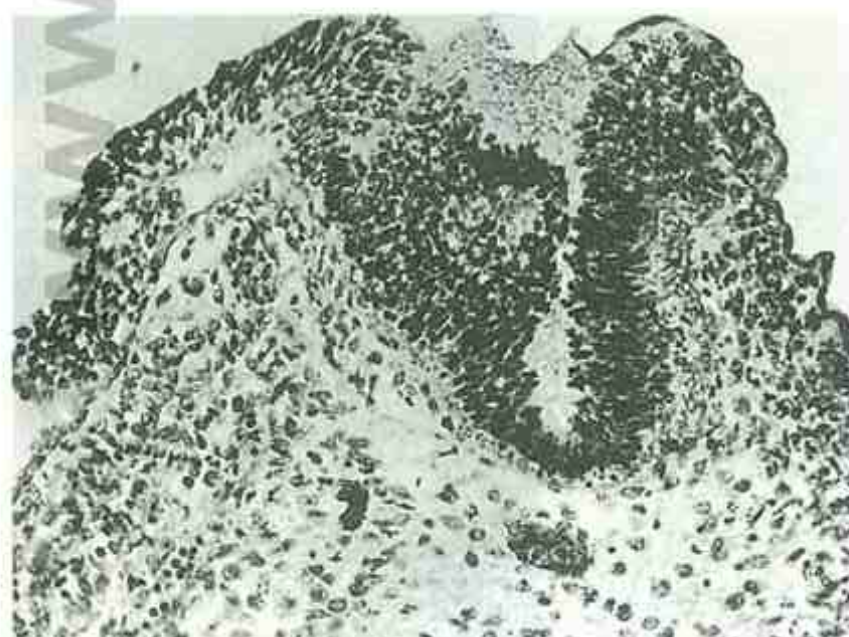
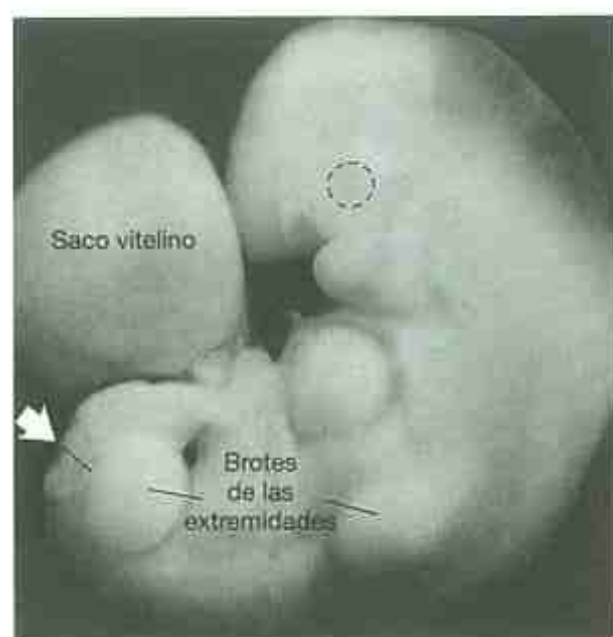
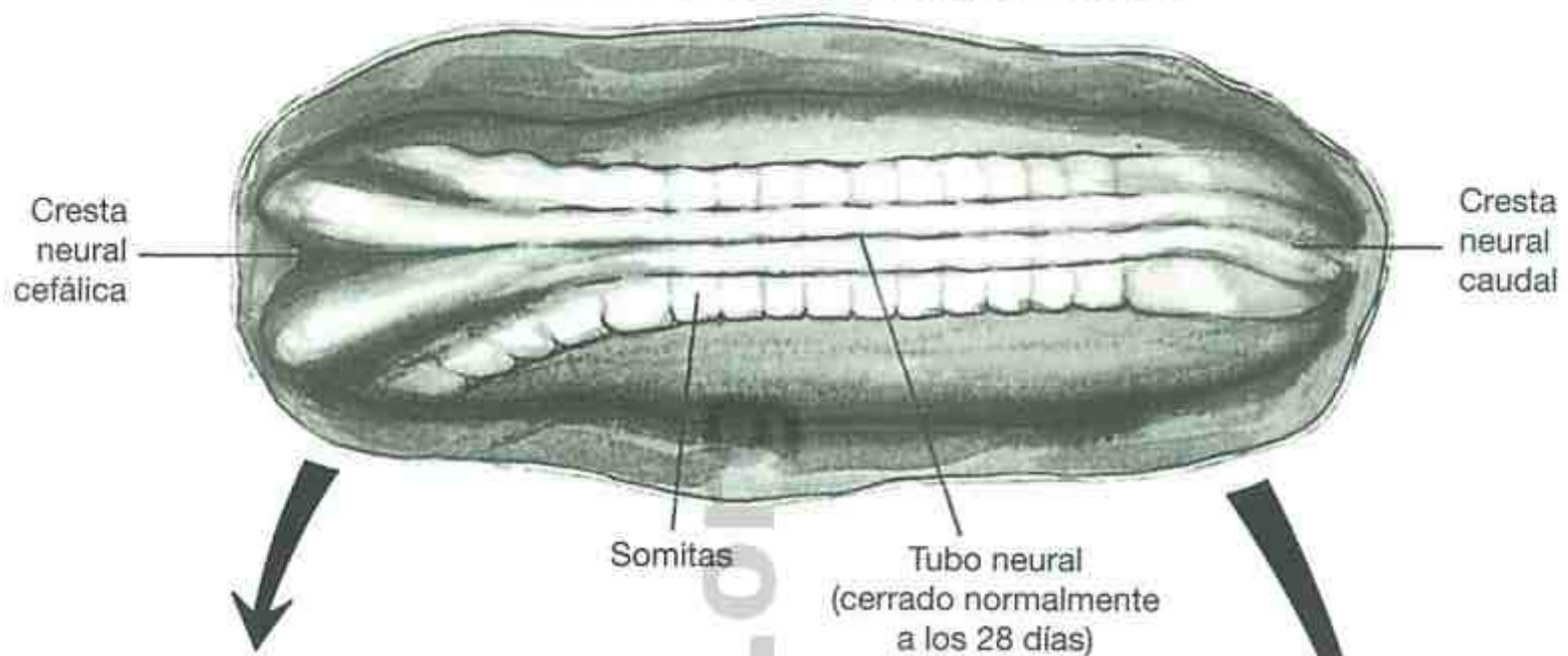


FIGURA 1. Secuencias de mielomeningocele, anencefalia e iniencefalia. Embrión de 28 días que presenta un cierre incompleto de la parte posterior de la cresta neural (flecha), y un crecimiento aberrante de las células circundantes en un corte transversal (derecha). Si este embrión hubiera sobrevivido probablemente habría desarrollado mielomeningocele. (De Lemire R: *Anat Rec* 1965; 152: 9, Copyright® 1965. Tomada con autorización de Wiley-Liss, Inc., subsidiario de John Wiley & Sons, Inc.)

DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL

Vista dorsal de un embrión normal a los 23 días



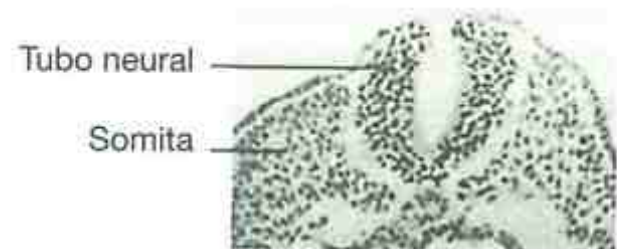
ALTERACIONES EN EL CIERRE DE LA PARTE ANTERIOR DEL TUBO

1. Desarrollo incompleto y degeneración del cerebro
2. Desarrollo incompleto de la calota
3. Alteraciones en la cara y/o orejas



Anencefalia

DEFECTO EN EL CIERRE



Lesión por déficit neurológico caudal

+/- Pie zambo

Mielomeningocele

+/- Hidrocefalia

Alteraciones de los procesos vertebrales

Espina bífida



Mielomeningocele con saco parcialmente epitelizado

FIGURA 2. Patogenia del desarrollo de la anencefalia y del mielomeningocele.

SECUENCIA DE DISRAFISMO DE LA COLUMNA DORSAL (SECUENCIA DE MALFORMACIÓN ESPINAL POR FIJACIÓN)

Después del cierre de la cresta neural a los 28 días, la masa celular caudal, localizada en la parte posterior del neuroporo, penetra hacia dentro y forma un canal que, posteriormente, dará lugar a la porción distal de la médula espinal, la porción caudal y el cono medular. La alteración de la morfogénesis normal de esta región origina varios defectos estructurales que causan síntomas ortopédicos y urológicos debidos a la fijación o compresión de las raíces nerviosas sacras, con limitación de la migración normal cefálica del cono medular. Estos defectos incluyen estructuras derivadas tanto de los tejidos mesodérmicos como ectodérmicos, como hamartomas mesodérmicos, alteraciones de las vértebras sacras, hiperplasia del *filum* terminal y otras alteraciones estructurales de la médula distal. En general, existe una marca cutánea (mechón de pelo, apéndice cutáneo, hoyuelo, lipomas o aplasia cutánea congénita) en el lugar de la unión entre la masa celular caudal y el neuroporo posterior en la región L2-L3. Las marcas cutáneas, como un hoyuelo en el extremo del coxis, son extremadamente frecuentes y, en general, no se asocian con malformaciones de la médula espinal por fijación.

El reconocimiento de las manifestaciones superficiales de esta malformación en el momento del nacimiento debería motivar su evaluación y tratamiento. Las imágenes radiológicas de la columna pueden mos-

trar la alteración o ser normales. La ecografía permite documentar el movimiento normal de la médula espinal durante la respiración y debe completarse, en los casos dudosos, con una resonancia magnética que permita documentar el defecto. El manejo temprano evitará los problemas neuromusculares de los miembros inferiores y los trastornos urológicos (retención, incontinencia o infecciones) secundarios a la tensión continua y la fijación de la médula espinal a las raíces nerviosas. Si el médico espera la aparición de los signos de estas complicaciones, el daño neurológico puede ser irreversible. En los familiares de primer grado de un caso índice se ha documentado una incidencia de defectos de cierre del tubo neural del 4%.

Bibliografía

- Anderson FM: Occult spinal dysraphism: Diagnosis and management. *J Pediatr* 73:163, 1968.
- Carter CO, Evans KA, Till K: Spinal dysraphism: Genetic relation to neural tube malformations. *J Med Genet* 13:343, 1976.
- Tavafoghi V et al: Cutaneous signs of spinal dysraphism. *Arch Dermatol* 114:573, 1978.
- Higginbottom MC et al: Aplasia cutis congenita: Cutaneous marker of occult spinal dysraphism. *J Pediatr* 96:687, 1980.
- Soonawala N et al: Early clinical signs and symptoms in occult spinal dysraphism: A retrospective case study of 47 patients. *Clin Neuro Neurosurg* 101:11, 1999.
- Hughes JA et al: Evaluation of spinal ultrasound in spinal dysraphism. *Clin Radiol* 58:227, 2003.



A



B

FIGURA 1. Secuencia de disrafismo espinal oculto. Obsérvese la localización de las lesiones, que fueron las claves para detectar y corregir quirúrgicamente la médula espinal anclada en los primeros años de vida. Además del hemangioma plano (A), la acumulación de tejido conjuntivo (B) y la ausencia localizada de piel (A y B), pueden encontrarse otras alteraciones, como lipomas, hoyuelos profundos, mechones de pelo y apéndices de piel. (De Higginbottom MC et al: J Pediatr 1980; 96: 687; con permiso.)

SECUENCIA DE DISPLASIA SEPTOÓPTICA

De Morsier reconoció y describió la asociación entre ausencia de septum pelúcido e hipoplasia del nervio óptico y la llamó displasia septoóptica. El espectro clínico de las alteraciones funcionales y del desarrollo asociadas a este defecto ha sido publicado por Hoyt et al para incluir al enanismo hipofisario. En la figura se presenta un esquema de la probable patogénesis del desarrollo.

ANOMALÍAS

Ojos. Hipoplasia del nervio óptico, quiasma e infundíbulo, con nistagmo pendular y pérdida de la agudeza visual, en ocasiones, acompañada de defectos en el campo visual.

Endocrinas. Bajos niveles de varias hormonas, como la hormona del crecimiento, la estimulante del tiroides, la luteinizante, la foliculoestimulante y la antidiurética; hipoglucemia.

Otras. En casi la mitad de los casos se observa agenesia del septum pelúcido, microcefalia, esquizencefalia.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Hipersecreción de hormonas tróficas, como hormona del crecimiento, corticotropina o prolactina; precocidad del desarrollo sexual; hemiplejía; espasticidad; atetosis; epilepsia; autismo; parálisis de pares craneales; retraso mental; dificultades en el aprendizaje; trastornos de déficit de atención; colestasis intrahepática neonatal.

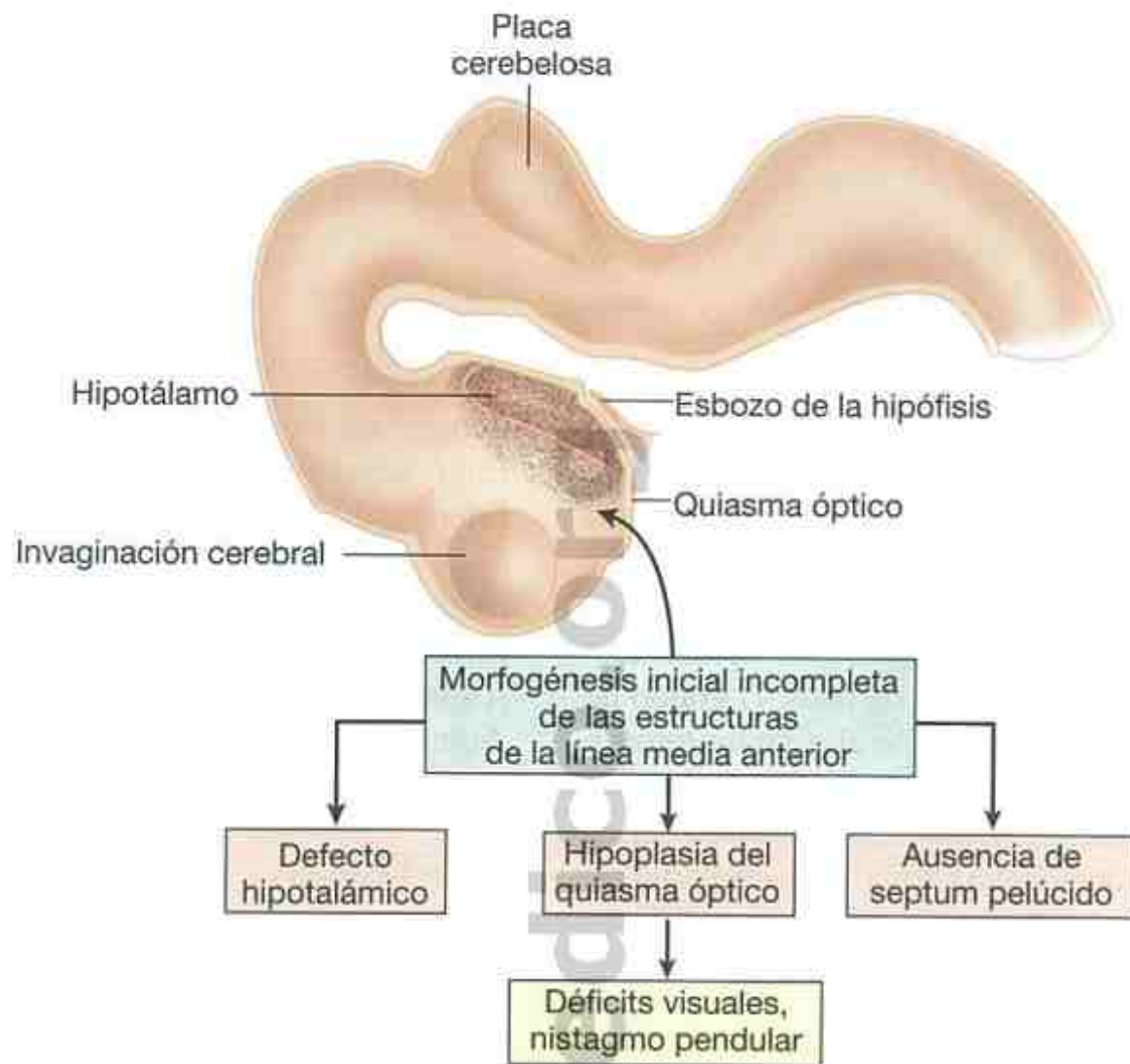
HISTORIA NATURAL. Son frecuentes las alteraciones visuales, como ambliopía parcial o completa. El examen del fondo de ojo muestra discos ópticos hipoplásicos. Una característica frecuente es la presencia de hipopituitarismo de causa hipotalámica que requiere reemplazo hormonal. Los niños afectados pueden presentar hipoglucemia, apnea, hipotonía o convulsiones. Un niño afectado que carezca de septum pelúcido y con hipoplasia de los nervios ópticos, pero sin otras alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central, tendrá un pronóstico de desarrollo intelectual relativamente bueno. Sin embargo, puede aparecer retraso mental, particularmente asociado a otros defectos del sistema nervioso central. El inicio de la pubertad es variable.

Los defectos de la secuencia de displasia septoóptica pueden aparecer formando parte de un grave patrón de defectos del desarrollo inicial del cerebro, como la holoprosencefalia, en el cual el pronóstico de desarrollo cerebral y supervivencia es malo.

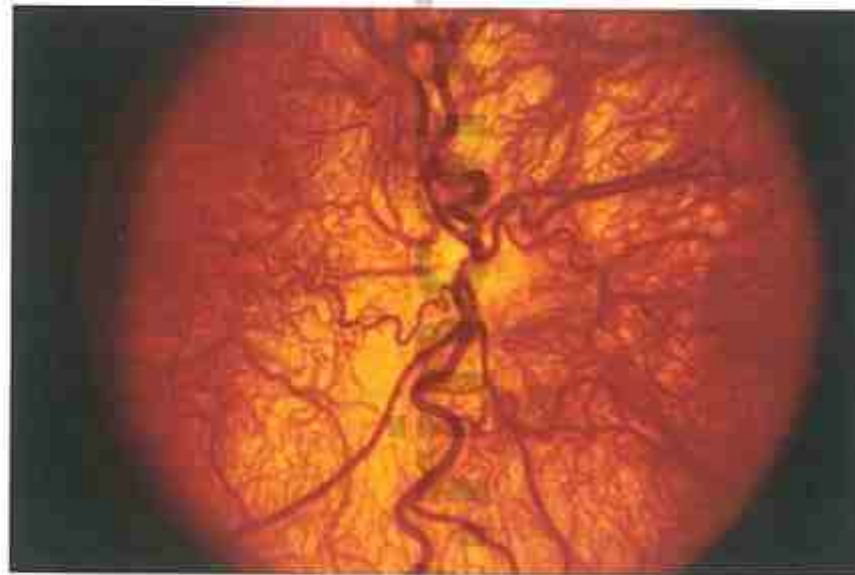
ETIOLOGÍA. Esta alteración es etiológicamente heterogénea. Aunque muchos casos son esporádicos y están probablemente relacionados con infección vírica intrauterina, teratógenos o alteraciones vasculares, algunos casos sugieren una transmisión hereditaria autosómica recesiva. Las mutaciones en HESX1, localizado en el cromosoma 3p21.1-21.2, son responsables de algunos de los casos esporádicos y familiares. HESX1 es un factor de transcripción con homeodominio con dominios de represión localizados en la región N terminal y homeodominio. La expresión de *Hesx1* en el desarrollo del ratón se produce durante la gástrula y, posteriormente, es limitada por la bolsa de Rathke, precursor de la glándula pituitaria. Aunque la función exacta de HESX1 es desconocida, la función represora parece ser crítica, al menos para el desarrollo hipofisario.

Bibliografía

- De Morsier G: Études sur les dysraphies crâniocéphaliques. III. Agénésie du septum lucidum avec malformation du tractus optique: La dysplasie septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatry* 77:267, 1956.
- Hoyt WF et al: Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1:893, 1970.
- Brook CGD et al: Septo-optic dysplasia. *BMJ* 3:811, 1972.
- Haseman CA et al: Sexual precocity in association with septo-optic dysplasia and hypothalamic hypopituitarism. *J Pediatr* 92:748, 1978.
- Blethen SL, Weldon VV: Hypopituitarism and septo-optic "dysplasia" in first cousins. *Am J Med Genet* 21:123, 1985.
- Margalith D, Tze WJ, Jan JE: Congenital optic nerve hypoplasia with hypothalamic-pituitary dysplasia. *Am J Dis Child* 139:361, 1985.
- Morgan SA et al: Absence of the septum pellucidum: Overlapping clinical syndromes. *Arch Neurol* 42:769, 1985.
- Hanna CE et al: Puberty in the syndrome of septo-optic dysplasia. *Am J Dis Child* 143:186, 1989.
- Dattani MT et al: Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 19:125, 1998.
- Dattani MT, Robinson IC: HESX1 and septo-optic dysplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 3:289, 2002.
- Cohen RN et al: Enhanced repression by HESX1 as a cause of hypopituitarism and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4832, 2003.



A



B

FIGURA 1. Displasia septoóptica. **A**, Probable localización de un defecto único temprano (*área punteada*), que muestra un corte sagital de un cerebro de 38 días de desarrollo. **B**, Fotografía de la retina de un niño de 4 años de edad con una secuencia de displasia septoóptica, que presenta una visión reducida, nistagmo pendular y retraso del crecimiento por déficit de hormona hipofisaria de crecimiento. Obsérvese la hipoplasia del disco del nervio óptico y la vasculatura aberrante.

SECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO ATIROIDEO (SECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO)

Defecto primario en el desarrollo de la glándula tiroides

El hipotiroidismo atiroideo se presenta como un hallazgo esporádico en un niño sin otras patologías. El hipotiroidismo grave no afecta al crecimiento hasta después del parto. Después del nacimiento, el desarrollo morfológico y las funciones se afectan gravemente debido a las consecuencias metabólicas de la ausencia de hormona tiroidea. El tratamiento de reemplazo adecuado con hormona tiroidea de al menos $\frac{3}{4}$ gramo de hormona desecada por día permite al niño un retorno completo a la normalidad física para la edad. Sin embargo, los efectos negativos del hipotiroidismo en la morfogénesis y la función del cerebro son irreparables. Por lo tanto, cuanto más temprano se realice el diagnóstico y se establezca la terapia de sustitución hormonal, el pronóstico de la función neurológica será mejor.

ANOMALÍAS. Los siguientes son algunos de los signos tempranos que pueden permitir detectar el hipotiroidismo en los niños:

General

Trastornos de la alimentación	39%
Disminución de la actividad	56%
Estreñimiento	11%
Ictericia neonatal	50%
Gestación prolongada	—

Cutaneovasculares

Piel fría	33%
Piel seca	45%
Piel moteada	17%

Mixedema

Lengua engrosada	17%
Engrosamiento facial	39%
Edema periorbitario	88%

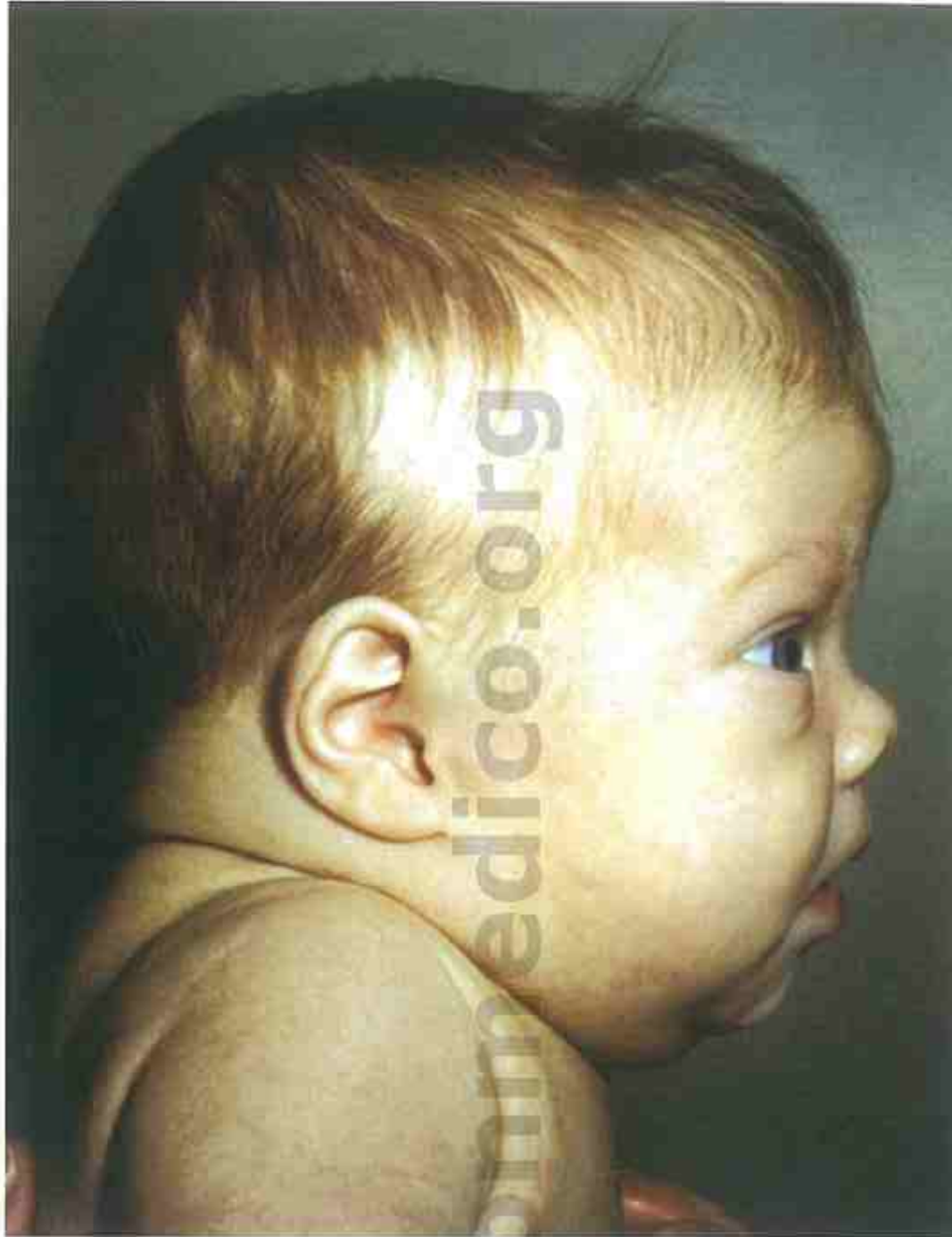
Otras

Hernia umbilical	58%
Aumento de la fontanela anterior	71%
Aumento de la fontanela posterior	65%
Defectos cardíacos	—

HISTORIA NATURAL. Cuando el tratamiento se retrasa más de 3 meses el pronóstico neurológico es malo. En los niños detectados en la evaluación neonatal inmediata y tratados apropiadamente el crecimiento y el desarrollo neurológico son normales.

Bibliografía

- Wilkins L: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1965.
- Klein AH et al: Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 81:912, 1972.
- Smith DW, Popich G: Large fontanelles in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 80:753, 1972.
- Virtanen M et al: Congenital hypothyroidism: Age at start of treatment versus outcome. *Acta Paediatr Scand* 72:197, 1983.
- New England Congenital Hypothyroidism Collaborative: Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 104:539, 1984.
- Thompson GN et al: Management and outcome of children with congenital hypothyroidism detected on neonatal screening in South Australia. *Med J Aust* 145:18, 1986.



A

(Continúa)

FIGURA 1. Hipotiroidismo atiroideo. A y B, Evidencia de inmadurez ósea en un niño de tres meses de edad con hipotiroidismo atiroideo. Obsérvese la facies inmadura, con un puente nasal bajo, y el aumento de tejido subcutáneo. (A, De Smith DW, Popich G: J Pediatr 1972; 80: 753; con permiso.)



B

FIGURA 1. (Cont.)

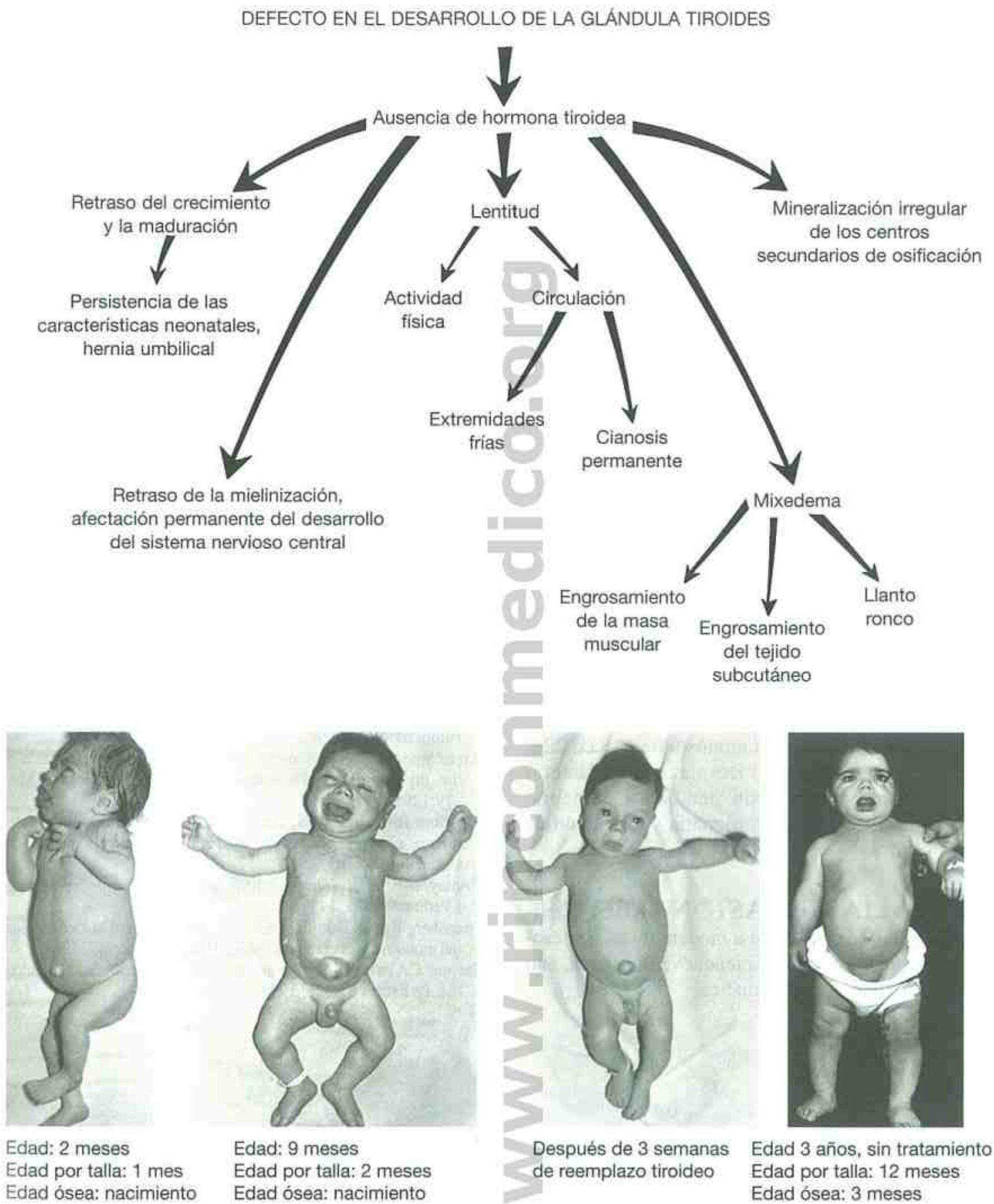


FIGURA 2. Diagrama que muestra la fisiopatología del desarrollo de hipotiroidismo atiroideo. Fotografías de pacientes.

SECUENCIA DE DIGEORGE

Defecto primario del cuarto arco braquial y de las derivaciones de la tercera y cuarta bolsas faríngeas

Este patrón de malformaciones fue presentado por DiGeorge e incluye, de forma variable, alteraciones en el desarrollo del timo, paratiroides y grandes vasos. Conley et al observaron 19 casos en autopsias. La figura muestra la probable patogénesis del desarrollo.

ANOMALÍAS. Variaciones de las siguientes características:

Tímicas. Hipoplasia o aplasia, con déficit de la inmunidad celular que predispone a padecer graves enfermedades infecciosas.

Paratiroides. Hipoplasia o ausencia de la glándula paratiroides, lo que produce hipocalcemia grave y convulsiones desde la infancia temprana.

Cardiovasculares. Alteraciones del arco aórtico, como arco aórtico derecho, interrupción de la aorta, anomalías conotruncales como tronco arterioso y defecto del tabique ventricular, ductus arterioso y tetralogía de Fallot.

Faciales. (Específicas de la monosomía parcial 22q; véase más adelante.) Desplazamiento lateral del canto interno con hendidura palpebral corta, filtro corto, micrognatia y alteración de los oídos.

ANOMALÍAS OCASIONALES. Deficiencia mental de grado leve a moderado, atresia esofágica, atresia coanal, insuficiencia velofaríngea, ano imperforado, hernia diafragmática.

HISTORIA NATURAL. Existen una morbilidad y una mortalidad neonatal significativa asociadas a defectos cardíacos, inmunodeficiencia y convulsiones secundarias a hipocalcemia. La historia natural depende de la etiología de la secuencia de DiGeorge. Los niños que presentan monosomía parcial del brazo largo del cromosoma 22, presentan la misma historia natural que la del síndrome de Shprintzen.

ETIOLOGÍA. Este patrón es etiológicamente heterogéneo. Se ha asociado con exposición prenatal a alcohol y Accutane® y a varias alteraciones cromosómicas. Sin embargo, la mayoría de los casos son el resultado de una monosomía parcial del brazo largo proximal del cromosoma 22, causada por una microdelección de 22q11.2 (ver síndrome de delección 22q11.2).

Bibliografía

- Lobdell DH: Congenital absence of the parathyroid glands. Arch Pathol 67:412, 1959.
- Kretschmer R, Say B, Brown D, Rosen FS: Congenital aplasia of the thymus gland (DiGeorge's syndrome). N Engl J Med 279:1295, 1968.
- Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS: Congenital cardiovascular disease and anomalies of the third and fourth pharyngeal pouch. Circulation 46:165, 1972.
- Conley ME et al: The spectrum of the DiGeorge syndrome. J Pediatr 94:883, 1979.
- Greenberg F et al: Familial DiGeorge syndrome and associated partial monosomy of chromosome 22. Hum Genet 65:317, 1984.
- Stevens CA et al: DiGeorge anomaly and velocardiofacial syndrome. Pediatrics 85:526, 1990.

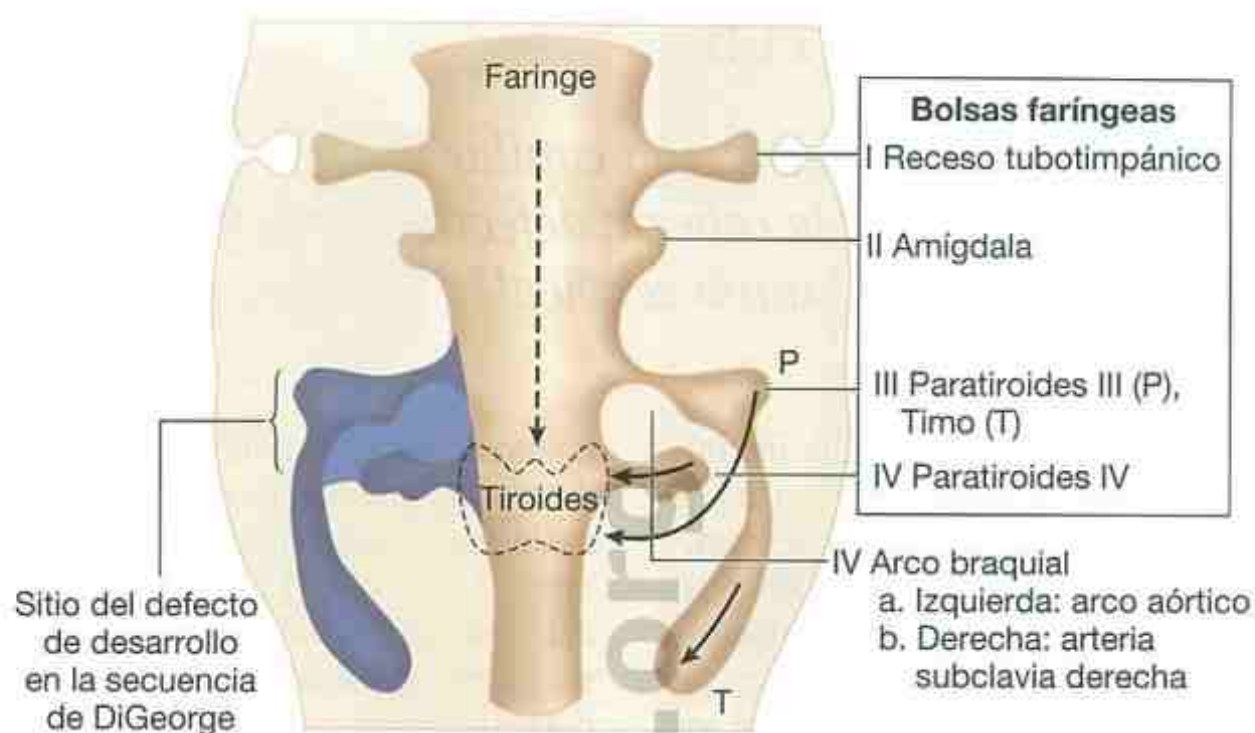


FIGURA 1. Secuencia de DiGeorge. Esquema de la cara anterior del intestino embrionario y los tejidos derivados alrededor de la quinta semana de desarrollo, que muestra el sitio probable del defecto.

SECUENCIA DE KLIPPEL-FEIL

Cuello corto con línea de implantación capilar baja, limitación del movimiento de la cabeza: defecto primario (desarrollo temprano de la columna cervical)

Esta secuencia de malformación fue descrita inicialmente por Klippel y Feil en 1912. Se caracteriza por fusión de las vértebras cervicales, presencia de hemivértebras y otros defectos. Los pacientes, además, pueden presentar cuello conectado alado, tortícolis y/o asimetría facial. La frecuencia aproximada es de 1 caso cada 42.000 recién nacidos y el 65% de los casos son mujeres. La secuencia parece formar parte de un grave problema en el desarrollo del tubo neural, ya que se puede encontrar en la iniencefalia, mielomeningocele cervical, siringomielia o siringobulbia. Puede haber déficits primarios o secundarios, como paraplejía, hemiplejía, parálisis de los pares craneales o nervios cervicales y sincinesia (movimientos en espejo). Existe una fuerte correlación entre movimientos en espejo y neurosis cervicomedular.

En forma aleatoria se han descrito los siguientes defectos en los pacientes con secuencia de Klippel-Feil: ceguera conductiva o neurológica hasta en el 30% de los casos; defectos cardíacos congénitos, siendo las alteraciones del tabique ventricular los más frecuentes; retraso mental; fisura palatina; defectos costales; alteración de Sprengel; quiste dermoide en la fosa posterior; escoliosis; alteraciones renales.

Se deben realizar en todos los pacientes radiografías laterales en flexión-extensión de la columna cervical para determinar el movimiento de cada espacio intervertebral abierto. Clínicamente, la flexión-extensión se mantiene incluso con un único interes espacio abierto funcionando. Los pacientes con hipermovilidad del seg-

mento cervical superior presentan un mayor riesgo de desarrollar problemas neurológicos; por tanto, deberían evaluarse anualmente y evitar la realización de movimientos violentos. Los individuos con hipermovilidad del segmento bajo de la columna cervical presentan un mayor riesgo de enfermedad degenerativa del disco y deberían tratarse sintomáticamente. En general, esta secuencia presenta una etiología desconocida de aparición esporádica, y se ha descrito en raras ocasiones entre hermanos. Dado que se han documentado casos con un patrón de herencia autosómico dominante con expresión variable, está indicado realizar la evaluación de todos los familiares directos para detectar este tipo de transmisión, aunque sea infrecuente.

Bibliografía

- Klippel M, Feil A: Un cas d'absence des vertèbres cervicales, avec cage thoracique remontant jusqu'à la base du crâne (cage thoracique cervicale). *Mouv Inconogr Salpêtr* 25:223, 1912.
- Morrison SG, Perry LW, Scott LP III: Congenital brevicollis (Klippel-Feil syndrome) and cardiovascular anomalies. *Am J Dis Child* 115:614, 1968.
- Palant DJ, Carter BL: Klippel-Feil syndrome and deafness. *Am J Dis Child* 123:218, 1972.
- Hensinger RW, Lang JE, MacEwen GD: Klippel-Feil syndrome. *J Bone Joint Surg* 56-A:1246, 1974.
- Dickey W et al: Posterior fossa dermoid cysts and the Klippel-Feil syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1016, 1991.
- Pizzutillo PD et al: Risk factors in Klippel-Feil syndrome. *Spine* 19:2110, 1994.
- Royal SA et al: Investigations into the association between cervicomedullary neuroschisis and mirror movements in patients with Klippel-Feil syndrome. *AJNR* 23:724, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. A-D, Dos niños que presentan secuencia de Klippel-Feil. Obsérvese la alteración de Sprengel en D.

SECUENCIA DE OBSTRUCCIÓN URETRAL TEMPRANA

La obstrucción uretral temprana se produce, generalmente, como consecuencia de la formación de una válvula uretral durante el desarrollo de la uretra prostática y, con menos frecuencia, es secundaria a atresia uretral, obstrucción vesical u obstrucción uretral distal. Debido a que el flujo urinario comienza durante la séptima u octava semanas de gestación, se produce una acumulación progresiva, que lleva a las consecuencias que se muestran en la figura 1. La proporción varón/mujer es de 20 a 1, debido a las malformaciones del desarrollo de la uretra prostática. La distensión de la vejiga impide el descenso normal de los testículos y es la causa de la criptorquidia. La presión hacia atrás suele limitar el desarrollo normal de la morfología renal y puede producir dilatación de los túbulos renales, que pueden mostrar cambios quísticos y displásicos. La hipoplasia de la próstata es una característica esencial de esta alteración y representa, probablemente, un episodio primario en la patogénesis de la obstrucción uretral. La compresión que produce la vejiga puede limitar la rotación completa del colon y obstruir los vasos ilíacos, hasta llegar a producir defectos parciales o disrupción vascular de los miembros. El oligohidramnios da lugar a todos los fenómenos secundarios de la secuencia de malformaciones por esta causa.

La obstrucción uretral grave produce, generalmente, la muerte a una edad intermedia o tardía del feto, a menos que la vejiga se rompa y de esta forma se descomprima. La ruptura vesical puede ocurrir a nivel de un uraco permeable, una válvula uretral obstructiva, o directamente en la pared de la vejiga o de un uréter. Después de la descompresión, el feto presentará un «vientre en ciruela pasa».

Desafortunadamente, la mayoría de los niños que nacen a término presentan lesiones renales graves y no sobreviven mucho tiempo después del nacimiento. Los que sobreviven necesitan frecuentes intervenciones urológicas para realizar el drenaje urinario y el control de las infecciones urinarias. La respiración y

los movimientos intestinales pueden facilitarse rodeando el abdomen con varios cinturones. Con los años, la musculatura abdominal hipoplásica mejora en volumen y fuerza, y este problema suele resolverse.

El riesgo de recurrencia de esta alteración depende de la causa específica de la obstrucción uretral, datos que aún no se han determinado. Esta alteración suele aparecer esporádicamente en un individuo normal, pero también puede formar parte de varios patrones de malformaciones, como la asociación de VATERR. El diagnóstico fetal puede realizarse mediante ecografía a partir de la décima semana de gestación que permite detectar la distensión vesical.

En algunos casos, esta secuencia puede ser consecuencia de un accidente vascular intrauterino. Esta afirmación se basa en la descripción de la afectación en sólo uno de dos gemelos monocigóticos; también se asocia con una arteria umbilical única, exposición prenatal a la cocaína y madres jóvenes.

Bibliografía

- Stumme EG: Ueber die symmetrischen kongenitalen Bauchmuskel defeckte und über die Kombination derselben mit anderen Bildunganomalien des Rumpfes. Mitt Grenzgebiete Med Chir 6:548, 1903.
- Silverman FN, Huang N: Congenital absence of the abdominal muscles. Am J Dis Child 80:91, 1950.
- Lattimer JK: Congenital deficiency of abdominal musculature and associated genitourinary anomalies. J Urol 79:343, 1958.
- Pagon RA, Smith DW, Shepard TH: Urethral obstruction malformation complex: A cause of abdominal muscle deficiency and the «prune belly.» J Pediatr 94:900, 1979.
- Popek EJ et al: Prostate development in prune belly syndrome (PBS) and posterior urethral valves (PUV): Etiology of PBS lower urinary tract obstruction or primary mesenchymal defect? Pediatr Pathol 11:1, 1991.
- Jones KL et al: Vascular steal associated with single umbilical artery: A mechanism responsible for the urethral obstruction malformation sequence. Proc Greenwood Genet Clinic 19:85, 2000.
- Poucell-Hatton S et al: Fetal obstructive uropathy: Patterns of renal pathology. Pediatr Devel Pathol 3:223, 2000.

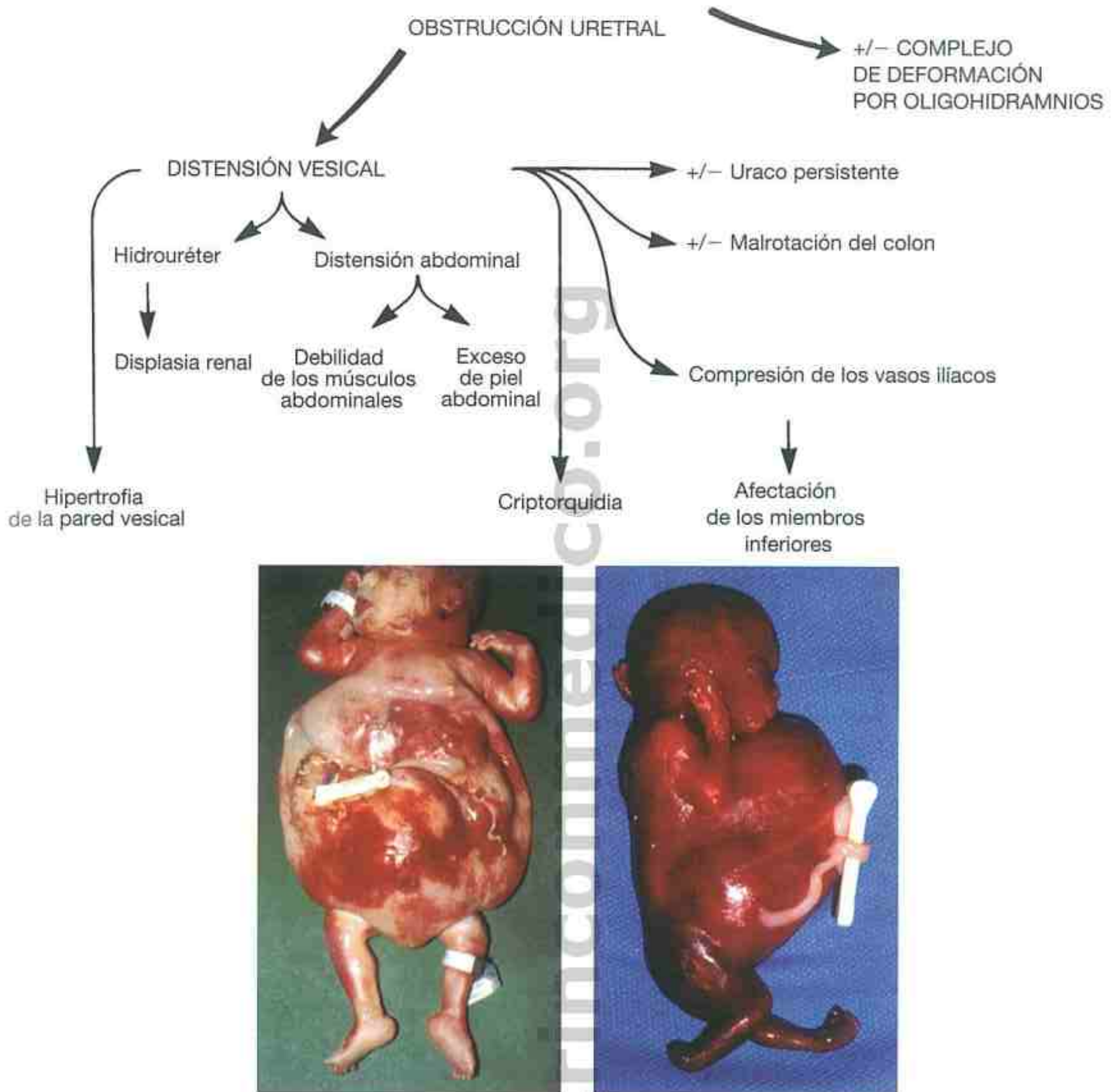


FIGURA 1. Fisiopatología del desarrollo de la secuencia de obstrucción uretral temprana.

SECUENCIA DE EXTROFIA VESICAL

Déficit primario en el mesodermo infraumbilical

Normalmente, la porción vesical de la cloaca y del ectodermo que la cubre se encuentran en contacto directo (la membrana cloacal) hasta que el mesénquima infraumbilical migra hacia esta área entre la sexta a la séptima semanas de desarrollo fetal, lo que normalmente origina la pared abdominal baja, los tubérculos genitales y las ramas del pubis. Si se produce un fallo en la invasión del área por el mesénquima infraumbilical, se produce una rotura en la membrana cloacal, de forma similar a la que ocurre en las áreas bucal, anal y urogenital, donde el mesodermo no se interpone entre el ectodermo y el endodermo. Por ello, la pared posterior de la vejiga queda expuesta, junto con los defectos en las estructuras derivadas del mesénquima infraumbilical.

Esta secuencia de malformaciones ocurre, aproximadamente, en uno de cada 30.000 nacimientos y es más frecuente en varones que en mujeres. En la mayoría de los casos, el defecto se puede cerrar algunos días después del nacimiento, la función genital suele ser normal y se logra el control urinario. De 13 individuos afectados, mayores de 17 años de edad, 12 refirieron tener actividades sexuales, 6 estaban casados, 13 eran estudiantes y 7 trabajaban. Todos se conside-

ran bien adaptados. Sin embargo, en los casos de niños afectados se recomienda un abordaje multidisciplinario tanto para los padres como para los pacientes en las diferentes etapas de la vida.

El riesgo de recurrencia cuando los padres no están afectados y han tenido un niño con extrofia de vejiga o epispadias es inferior al 1% (uno en 275). El riesgo para los hijos de un padre afectado es de uno en 70 hijos nacidos vivos.

Bibliografía

- Wyburn GM: The development of the infraumbilical portion of the abdominal wall, with remarks on the aetiology of ectopia vesicae. *J Anat* 71:201, 1937.
- Muecke EC: The role of the cloacal membrane in exstrophy: The first successful experimental study. *J Urol* 92:659, 1964.
- Shapiro E et al: The inheritance of the exstrophy-epispadias complex. *J Urol* 132:308, 1984.
- Jeffs RD: Exstrophy, epispadias, and cloacal and urogenital sinus abnormalities. *Pediatr Clin North Am* 34:1233, 1987.
- Stjernqvist K, Kockum CC: Bladder exstrophy: Psychological impact during childhood. *J Urol* 162:2125, 1999.
- Reutter H et al: Seven new cases of familial isolated bladder exstrophy and epispadias complex (BEEC) and review of the literature. *Am J Med Genet* 120A:215, 2003.

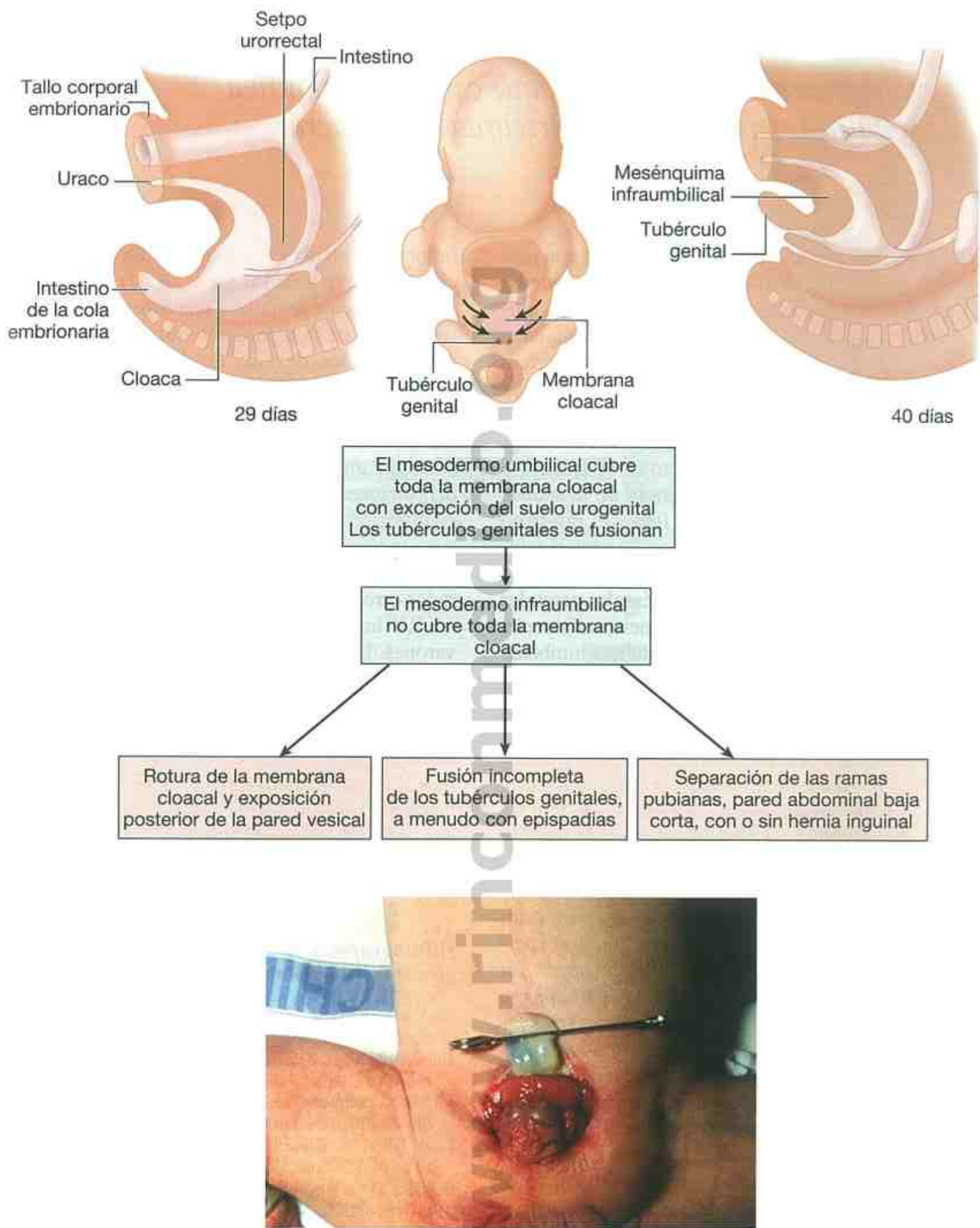


FIGURA 1. Fisiopatología del desarrollo de la secuencia de extrofia de vesícula.

SECUENCIA DE EXTROFIA DE LA CLOACA

Defecto primario del mesodermo, que causa mesénquima infraumbilical, septo cloacal y vértebras lumbosacras

La similitud remarcable entre los individuos con este tipo de defecto, que, aproximadamente ocurre en uno de cada 400.000 nacimientos, sugiere un modo similar de alteración del desarrollo que tiene su comienzo como un defecto único primario, localizado, teóricamente, en el desarrollo temprano del mesodermo, que interviene en la formación posterior del mesénquima infraumbilical, septo cloacal y vértebras caudales. En consecuencia, se produce: 1) defecto en el desarrollo del septo cloacal, con la persistencia de la cloaca común, junto con los uréteres, el íleo y el intestino embrionario posterior que permanece abierto; 2) rotura completa de la membrana cloacal con extrofia de la cloaca, defecto en la fusión de los tubérculos genitales y de las ramas pubianas y, con frecuencia, onfalocele, y 3) desarrollo incompleto de las vértebras lumbosacras con herniación de un canal grueso y dilatado de la médula espinal (hidromielia), que origina una masa quística, blanda y cubierta de piel, que se localiza en el área sacra, en ocasiones con una localización asimétrica. Con frecuencia, se observa fijación de la médula espinal y escoliosis. La función vesical, la capacidad de continencia del cuello vesical, la función de los miembros inferiores y la capacidad eréctil se relacionan, al menos parcialmente, con la función neurológica. El intestino embrionario posterior rudimentario puede contener dos apéndices y no hay apertura del canal anal. El intestino delgado puede ser relativamente corto. La criptorquidia es un hallazgo habitual en los varones. Las alteraciones más frecuentes del tracto urinario incluyen riñones pélvicos, agenesia renal, riñón multiquístico y duplicación ureteral. Las mujeres afectadas presentan elementos müllerianos sin fusionar con un útero completamente bicornue y una vagina corta, duplicada o atrésica. La mayoría de los pacientes presentan una arteria umbilical única y algunos presentan alteraciones de los miembros in-

feriores, como luxación congénita de cadera, deformación del pie (equinovaro) o agenesia de un miembro.

Actualmente se obtiene una supervivencia excelente después de la reparación quirúrgica. Durante los primeros años de vida el «síndrome del intestino corto» puede ser un problema importante, pero, posteriormente, el intestino se adapta y el estado nutricional se estabiliza. En la mayoría de los pacientes se consigue un manejo adecuado de la diuresis y de las deposiciones mediante cateterizaciones y enemas evacuantes, respectivamente. La asignación del sexo y sus aspectos psicológicos se ha convertido en un aspecto muy importante. Varios casos de niños considerados erróneamente como mujeres y con un cariotipo 46 XY han sido posteriormente reasignados como varones. La evidencia actual sugiere que este tipo de intervención quizá no sea el enfoque correcto, ya que aunque la calidad de vida entre los que se han considerado mujeres es similar, independientemente de si su cariotipo es XY o XX, los individuos con cromosomas XY considerados mujeres al nacer presentan puntuaciones más bajas de adaptación social y de relación con la familia y sus compañeros, y de satisfacción con su apariencia corporal.

Bibliografía

- Spencer R: Exstrophía splanchnica (exstrophy of the cloaca). *Surgery* 57:751, 1965.
- Beckwith JB: The congenitally malformed. VII. Exstrophy of the bladder and cloacal exstrophy. *Northwest Med* 65:407, 1966.
- Hurwitz RS et al: Cloacal exstrophy: A report of 34 cases. *J Urol* 138:1060, 1987.
- Jeffs RD: Exstrophy, epispadias and cloacal and urogenital sinus abnormalities. *Pediatr Clin North Am* 34:1233, 1987.
- Lund DP et al: Cloacal exstrophy: A 25-year experience with 50 cases. *J Pediatr* 36:68, 2001.
- Schober JM et al: The ultimate challenge of cloacal exstrophy. *J Urol* 167:300, 2002.

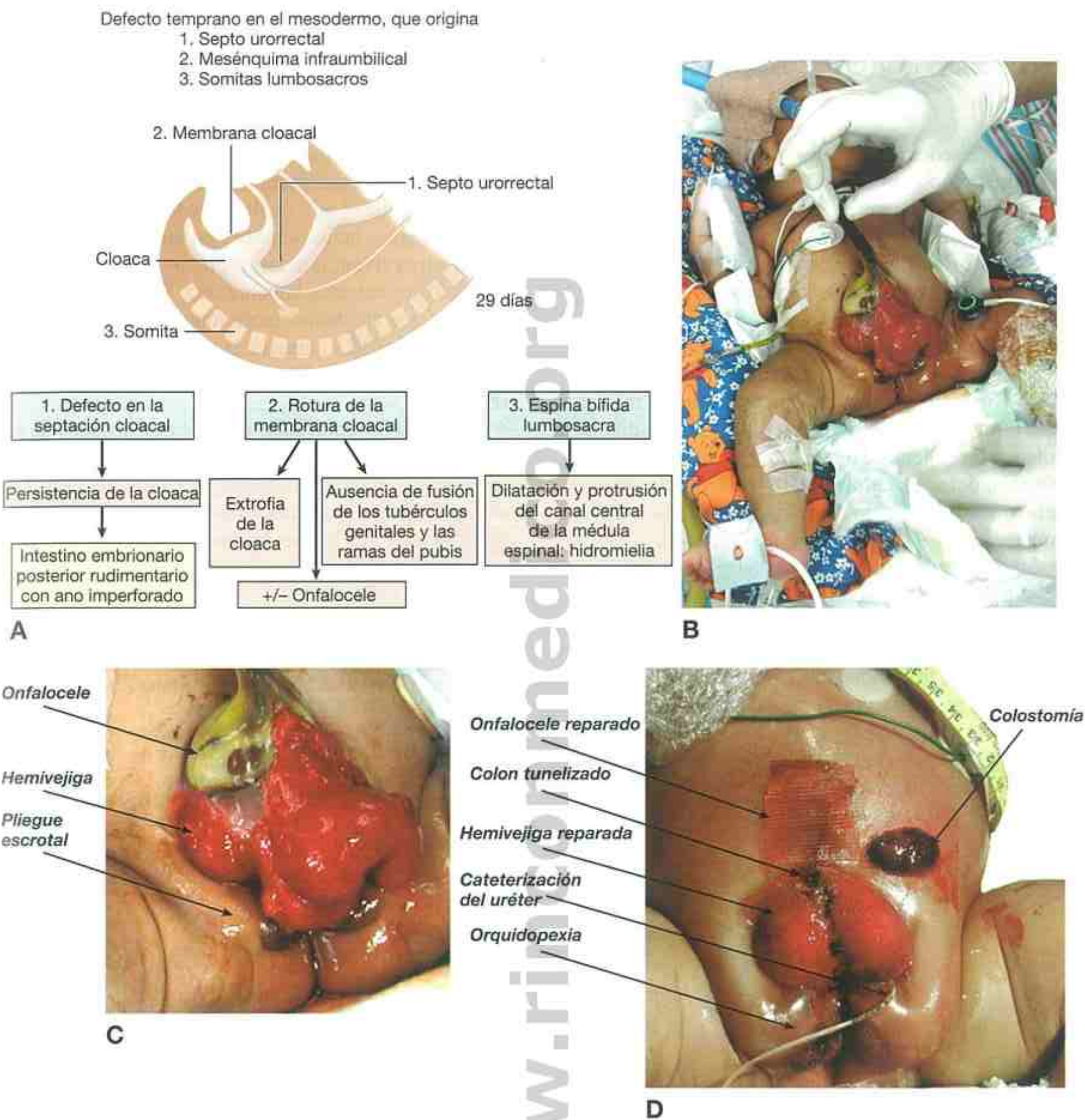


FIGURA 1. A, Patogénesis del desarrollo de la secuencia de extrofia de la cloaca. B y C, Antes de la cirugía. D, Después de la reparación quirúrgica. (B-D, Cortesía del Dr. Kurt Benirschke, Universidad de California, San Diego.)

SECUENCIA DE MALFORMACIÓN DEL SEPTO URRORRECTAL

En 1987, Escobar et al describieron seis pacientes con esta alteración y revisaron varios casos documentados previamente, muchos de los cuales habían sido diagnosticados de mujeres pseudohermafroditas. Las características principales incluyen la significativa ambigüedad de los genitales externos, con una estructura tubercular similar al pene, pero corta, que carece de cuerpos cavernosos, ausencia de abertura de la uretra y la vagina, ano imperforado, fístulas vesicales, vaginales y rectales y defectos de los conductos müllerianos. Otras características observadas son la displasia quística o la agenesia de los riñones, alteraciones vertebrales, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, deformidad del pie en equinovaro y arteria umbilical única.

Se ha sugerido que este patrón de malformación se debe a dos episodios relacionados con el desarrollo del septo urorrectal. En condiciones normales, en la sexta semana de desarrollo embrionario, el septo urorrectal divide la cavidad cloacal en un seno urogenital anterior y en el recto posterior, y se une a la membrana cloacal. Al unirse a la membrana cloacal, ésta se rompe y deja abierto el seno urogenital y el recto. El fallo del septo urorrectal para dividir la cloaca o para fusionarse con la membrana cloacal da lugar a varios episodios en cascada, que conducen al desarrollo de la

secuencia de malformaciones del septo urorrectal. Debido a que la membrana cloacal no puede romperse, no se forma el rafe medio, que representa la fusión de los pliegues labioescrotales en un feto XY.

La supervivencia a largo plazo de los individuos afectados es extremadamente rara. Prácticamente, todos los fetos afectados nacen muertos o fallecen en el período neonatal a causa de la aparición de complicaciones respiratorias, oligohidramnios o insuficiencia renal.

El riesgo de recurrencia de los casos aislados de secuencia de malformación del septo urorrectal prácticamente no existe. Sin embargo, cuando se presenta como una característica de un síndrome de múltiples malformaciones sí que existe riesgo de recurrencia para este trastorno.

Bibliografía

- Escobar LF et al: Urorectal septum malformation sequence: Report of six cases and embryological analysis. *Am J Dis Child* 141:1021, 1987.
- Wheeler PG et al: Urorectal septum malformation sequence: Report of thirteen additional cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 73:456, 1997.
- Qi BQ et al: Clarification of the process of separation of the cloaca into rectum and urogenital sinus in the rat embryo. *J Pediatr Surg* 35:1810, 2000.

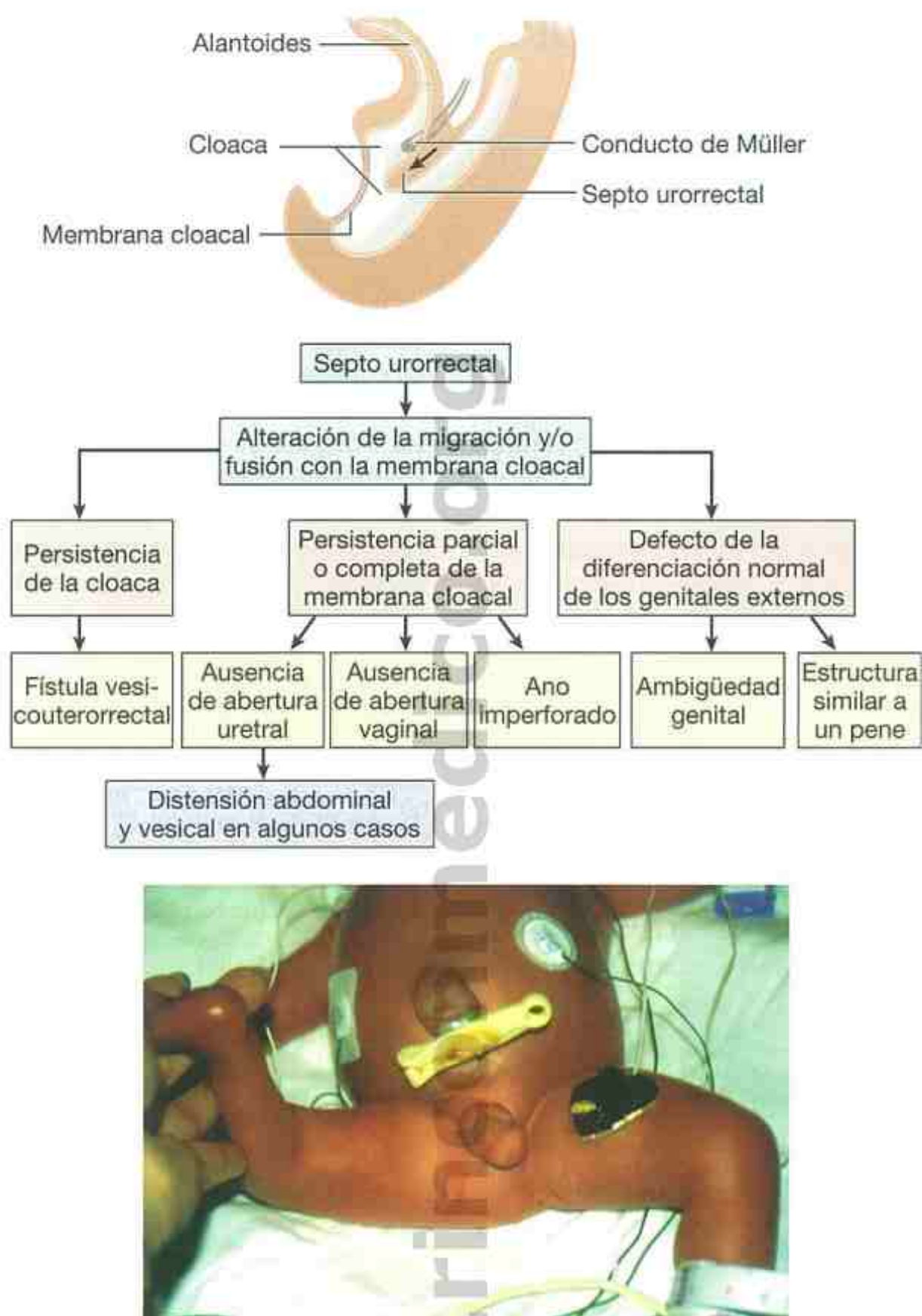


FIGURA 1. Arriba, Patogénesis del desarrollo de la secuencia de malformación del septo uorrectal. (De Escobar LF et al: Am J Dis Child 1987; 141: 1021, con permiso. Copyright 1987, American Medical Association.) Abajo, Individuo 46XX con secuencia de malformación del septo uorrectal. Obsérvese la estructura similar a un pene, con ausencia de abertura de la uretra y la vagina, y año imperforado.

SECUENCIA DE OLIGOHDDRAMNIOS

(SÍNDROME DE POTTER)

Defecto primario-desarrollo de oligohidramnios

La agenesia renal, que aparece antes de los 31 días de desarrollo fetal, afecta en forma secundaria a la formación del líquido amniótico, lo que se asocia a alteraciones en el desarrollo prenatal. La agenesia renal puede ser un único defecto primario, o puede formar parte de una alteración más importante del eje caudal. También pueden producir oligohidramnios otros tipos de defectos del tracto urinario, como riñones poliquísticos u obstrucción, y llevar a las mismas consecuencias. Otra causa de oligohidramnios es la pérdida crónica de líquido amniótico desde la mitad de la gestación. Independientemente de la causa, los efectos secundarios del oligohidramnios son los mismos y parecen estar producidos, como se muestra más adelante, por la compresión del feto. La causa de muerte es la insuficiencia respiratoria por la falta del desarrollo tardío de los sacos alveolares. Alteraciones similares del desarrollo tardío de los pulmones se observan en la hernia diafragmática y en la distrofia torácica asfixiante. En estas dos situaciones se produce una compresión externa del pulmón

en desarrollo, y, por eso, la compresión pulmonar se considera la causa más probable de oligohidramnios, tal como se muestra en la figura.

Cuando el oligohidramnios es secundario a agenesia o disgenesia de ambos riñones, o a agenesia de un riñón y disgenesia del otro, se debería realizar una ecografía renal a los padres y hermanos del sujeto afectado, ya que en un estudio realizado por Roodhooft et al, el 9% de los parientes de primer grado presentaba malformaciones renales asintomáticas.

Bibliografía

Potter EL: Bilateral renal agenesis. J Pediatr 29:68, 1946.
Bain AD, Scott JS: Renal agenesis and severe urinary tract dysplasia: A review of 50 cases with particular reference to the associated anomalies. BMJ 1:841, 1960.
Thomas IT, Smith DW: Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia. J Pediatr 84:811, 1974.
Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB: Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. N Engl J Med 310:1341, 1984.

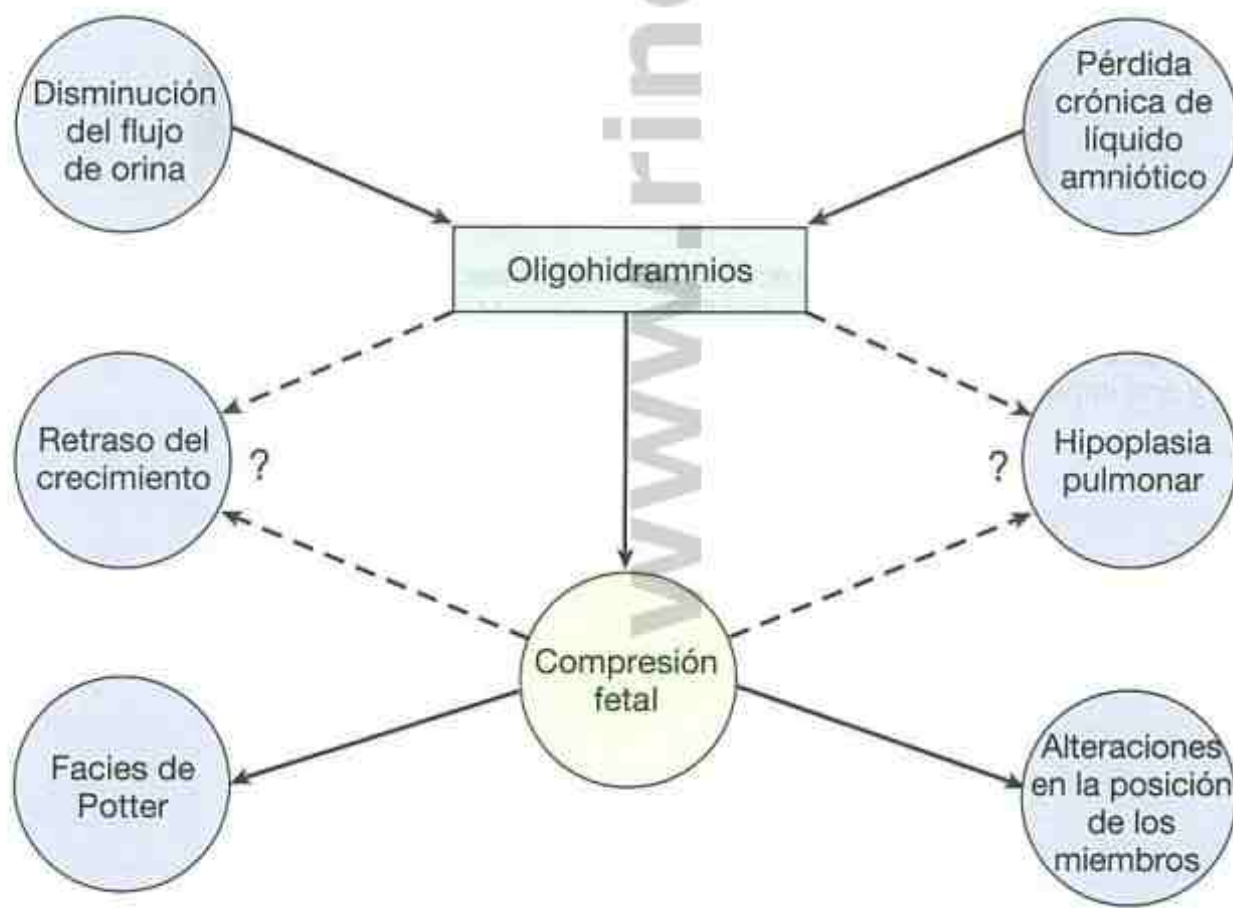


FIGURA 1. Origen y efectos del oligohidramnios. La secuencia de oligohidramnios se atribuye a una compresión fetal secundaria.

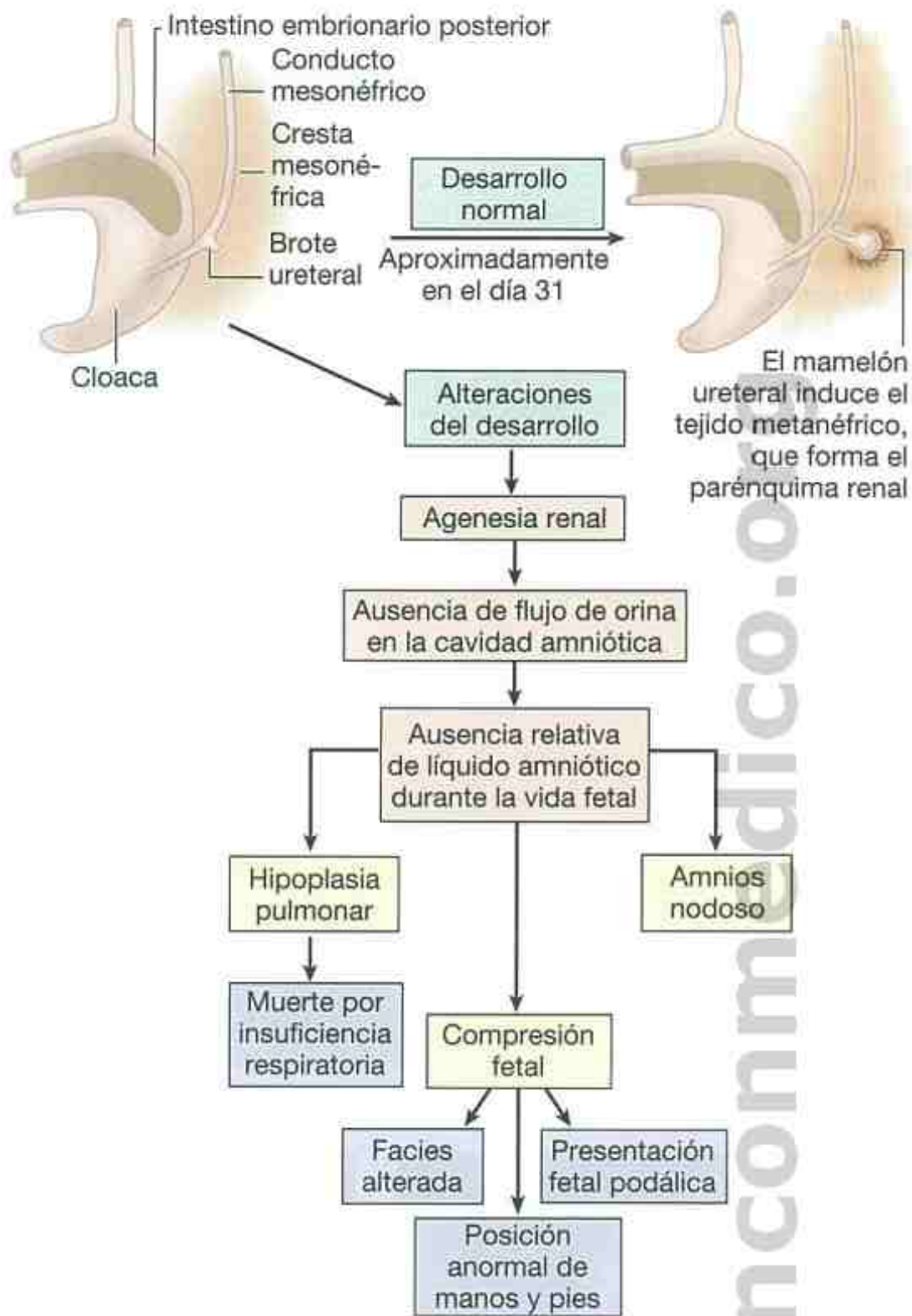


FIGURA 2. A-C, Consecuencias de la agenesia renal. Obsérvense los múltiples defectos en el desarrollo en **B** y la presencia de amnios nudoso (presencia de gránulos de vérnix, de color amarillo-marrón, en la superficie interna de las membranas amnióticas, expuestos al roce con los defectos del amnios) en **C**.

SECUENCIA DE SIRENOMELIA

Tradicionalmente, este defecto se ha atribuido a un déficit temprano del blastema del eje caudal posterior en forma de cuña, que origina la fusión temprana de los brotes de los miembros inferiores en los márgenes peroneos, con ausencia o desarrollo incompleto de las estructuras caudales. Sin embargo, Stevenson et al demostraron que la sirenomelia y sus defectos asociados se producen por una alteración en el desarrollo vascular primario. En estos casos, la sangre vuelve a la placenta a través de un gran vaso único, derivado del complejo arterial vitelino, que emerge de la aorta por debajo del diafragma, en vez de hacerlo por las arterias umbilicales emergentes de las arterias ilíacas. La arteria aorta umbilical distal al origen de este vaso es siempre subordinada y no suele dar ramas tributarias, como las arterias renales o mesentéricas inferiores, antes de su bifurcación en arterias ilíacas. Esta alteración vascular lleva al «robo de la arteria vitelina», en el cual el flujo sanguíneo y los nutrientes se desvían desde las estructuras caudales del embrión a la placenta. Los defectos resultantes incluyen una única

extremidad inferior, con alineación posterior de las rodillas y los pies, debida a la incapacidad del alantoides de interponerse y segmentar los brotes de los miembros inferiores en dos masas laterales, ausencia de sacro y otros defectos vertebrales, ano imperforado y ausencia de recto, ausencia de genitales internos y externos, agenesia renal y ausencia de vejiga. Debido a las diversas alteraciones que pueden existir en el flujo sanguíneo, se puede observar un espectro variable de alteraciones en las estructuras que dependen de la aorta distal para recibir nutrientes. Por tanto, al igual que ocurre en otros defectos de alteraciones vasculares disruptivas, dos casos de sirenomelia no son nunca iguales.

Bibliografía

- Wolff E: Les bases de la tératogénèse expérimentale des vertèbres amniotes, d'après les résultats de méthodes directes. Arch Anat Histol Embryol (Strasb) 22:1, 1936.
- Stevenson RE et al: Vascular steal: The pathogenic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. Pediatrics 78:451, 1986.



A



B



C

FIGURA 1. A, Feto muerto con sirenomelia. B y C, Los huesos de una sola extremidad inferior pueden variar de dos estructuras separadas a un solo fémur y una sola tibia anchos y con dos centros de osificación cada uno.

SECUENCIA DE DISPLASIA CAUDAL

(SÍNDROME DE REGRESIÓN CAUDAL)

Esta alteración se había clasificado, anteriormente, como la forma más grave de sirenomelia. Sin embargo, los datos actuales sugieren que ambas patologías no están relacionadas. Mientras que la sirenomelia y sus defectos asociados se producen por una alteración vascular temprana, que lleva a la formación de un «robo de la arteria vitelina», la secuencia de displasia caudal parece tener una etiología y una patogenia de desarrollo heterogéneas.

Los defectos estructurales de la región caudal que se observan en este patrón de malformación incluyen diferentes grados de desarrollo incompleto del sacro y, con menos frecuencia, de las vértebras lumbares, ausencia del cuerpo del sacro que produce achatación de las nalgas, acortamiento del pliegue interglúteo y hoyuelos en las nalgas, alteración de la médula espinal distal, que ocasiona déficits neurológicos secundarios que van desde la incontinencia de orina o materia fecal hasta una pérdida completa de la función neurológica, con ausencia de crecimiento en la región caudal secundaria a una disminución del movimiento de los miembros inferiores por los trastornos neurológicos. Los niños con afectación grave pueden presentar flexión y abducción de las caderas y membranas poplíteas secundarias a la ausencia de movimiento. Las deformidades del pie en equinovaro y calcaneoalga son frecuentes.

Las alteraciones ocasionales incluyen agenesia renal, ano imperforado, fisura palatina, labio leporino, microcefalia y mielomeningocele.

HISTORIA NATURAL. En los casos graves el pronóstico es malo. En la mayoría de los que sobreviven se requiere tratamiento ortopédico y urológico.

ETIOLOGÍA. La causa de esta alteración es desconocida. El 16% de los casos se ha documentado en fetos muertos de madres diabéticas. Aunque, generalmente, esporádicos, se han descrito algunos casos de afectación entre hermanos nacidos de padres sanos.

Bibliografía

- Rusnak SL, Driscoll SG: Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 35:989, 1965.
- Passarge E, Lenz W: Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers: Observations of further cases. *Pediatrics* 37:672, 1966.
- Gellis SS, Feingold M: Picture of the month: Caudal dysplasia syndrome. *Am J Dis Child* 116:407, 1968.
- Price DL, Dooling EC, Richardson EP: Caudal dysplasia (caudal regression syndrome). *Arch Neurol* 23:212, 1970.
- Finer NN, Bowen P, Dunbar LG: Caudal regression anomalad (sacral agenesis in siblings). *Clin Genet* 13:353, 1978.
- Stewart JM, Stoll S: Familial caudal regression anomalad and maternal diabetes. *J Med Genet* 16:17, 1979.



A



B

FIGURA 1. Secuencia de displasia caudal. **A**, Recién nacido varón con un hemicuerpo superior normal y un segmento inferior corto. **B**, Obsérvese el pterigión en la región poplíteo, secundario a la flexión de causa neurológica, y la contractura de las rodillas.

SECUENCIA DE ROTURA DEL AMNIOS

Los defectos estructurales secundarios a la rotura del amnios fueron publicados por primera vez en 1685 por Portal. Sin embargo, recientemente Torpin y otros autores describieron el espectro completo de las alteraciones que pueden ocurrir. Cuando el amnios se rompe, las hebras de la membrana pueden envolver las estructuras en desarrollo (generalmente, los miembros), lo que da lugar a constricciones anulares, pseudo-sindactilia, amputaciones intrauterinas y compresión del cordón umbilical. Además de este tipo de alteraciones disruptivas, se pueden observar defectos por disminución de los movimientos fetales, por la fijación de un miembro a una banda amniótica, o por la limitación de espacio que produce la disminución del líquido amniótico. La disminución de la movilidad fetal puede dar lugar a escoliosis o deformidades del pie. También se puede observar edema, hemorragia y necrosis con reabsorción. Al igual que ocurre en otros defectos disruptivos, hay algunas características que no se presentan siempre y tampoco dos fetos afectados presentan el mismo tipo de afectación. El diagnóstico se realiza examinando la placenta. Se pueden observar bandas o hebras aberrantes de amnios en la superficie o restos enrollados en la base placentaria del cordón umbilical.

Se han considerado incorrectamente como parte de la secuencia de rotura de amnios la toracosquisis y la abdominosquisis, la exencefalia, el encefalocele y las fisuras faciales asociadas a adherencias de amnios, que en ocasiones pueden complicarse con amputaciones cuando el amnios se rompe. Este patrón de alteraciones se denomina actualmente *complejo extremidades-pared corporal*, y tiene un mecanismo patogénico diferente.

HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO. La historia natural varía en función de la gravedad de las alteraciones. Con frecuencia, se observan bandas constrictivas de amnios o las amputaciones de miembros en niños sin otros defectos. En algunos casos está indicada la cirugía plástica, especialmente cuando existen grietas circunferenciales profundas alrededor de un miembro, por una constricción parcial, asociadas a limitación parcial del aporte vascular o del retorno linfático en la parte distal del miembro afectado. Una Z-plastia de la piel puede resolver la constric-

ción parcial. Si hubo una pérdida crónica del líquido amniótico, el neonato puede mostrar características de la secuencia de deformaciones por oligohidramnios, entre las que se incluye el desarrollo incompleto del pulmón con insuficiencia respiratoria. Deben realizarse todos los esfuerzos de mantenimiento y oxigenación, ya que con la continuación del proceso de morfogénesis el pronóstico es excelente. Debido a que la causa de la rotura amniótica es la compresión externa, o disrupción, no se observan alteraciones internas, y el examen físico suele ser suficiente para detectar todas las alteraciones.

ETIOLOGÍA. La etiología de este síndrome con raras excepciones es idiopática, siendo una de estas excepciones los traumatismos. Ejemplos de traumatismo incluyen dos casos publicados de intento fallido de interrupción del embarazo con una percha y el caso de una mujer que cayó de un caballo estando embarazada. En general, la aparición de un caso de este síndrome es un suceso esporádico en una familia sin antecedentes patológicos, y, por tanto, el riesgo de recurrencia es prácticamente nulo. Aunque los defectos por disrupción por bandas amnióticas pueden aparecer en cualquier momento de la gestación, la ruptura amniótica ocurre con mayor frecuencia en las primeras 12 semanas. Durante este tiempo, el amnios y el corion son dos membranas completamente separadas, lo que puede hacerlas más vulnerables a las roturas.

Bibliografía

- Portal P: La Pratique des Accouchements. Paris, 1685.
- Torpin R: Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands: Associated constricting fetal malformations of fetal death. Am J Obstet Gynecol 91:65, 1965.
- Torpin R: Fetal Malformations Caused by Amnion Rupture during Gestation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1968.
- Kalousek DK, Bamforth S: Amnion rupture sequence in previable fetuses. Am J Med Genet 31:63, 1988.
- Moerman P et al: Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex: Discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. Am J Med Genet 42:470, 1992.
- Martinez-Frias ML et al: Epidemiological characteristics of amniotic band sequence (ABS) and body wall complex (BWC): Are they different entities? Am J Med Genet 73:176, 1997.
- Werler MM et al: Epidemiologic analysis of maternal factors and amniotic band defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 67:68, 2003.



A



B

FIGURA 1. Secuencia de rotura de amnios. **A**, Amputación de los dedos de la mano por bandas fibrosas de amnios. **B**, Placenta del caso A. Obsérvese el amnios que se ha desprendido de la parte izquierda y que ha quedado enrollado en la base del cordón umbilical.



A



B



C



D

(Continúa)

FIGURA 2. Alteraciones variables de los miembros, secundarias a bandas aberrantes. **A-D**, Niños en los que la presencia de bandas en el tobillo produjo una deformación o amputación. (A-F, De Jones KL et al: J Pediatr 1974; 84: 90; con permiso.)

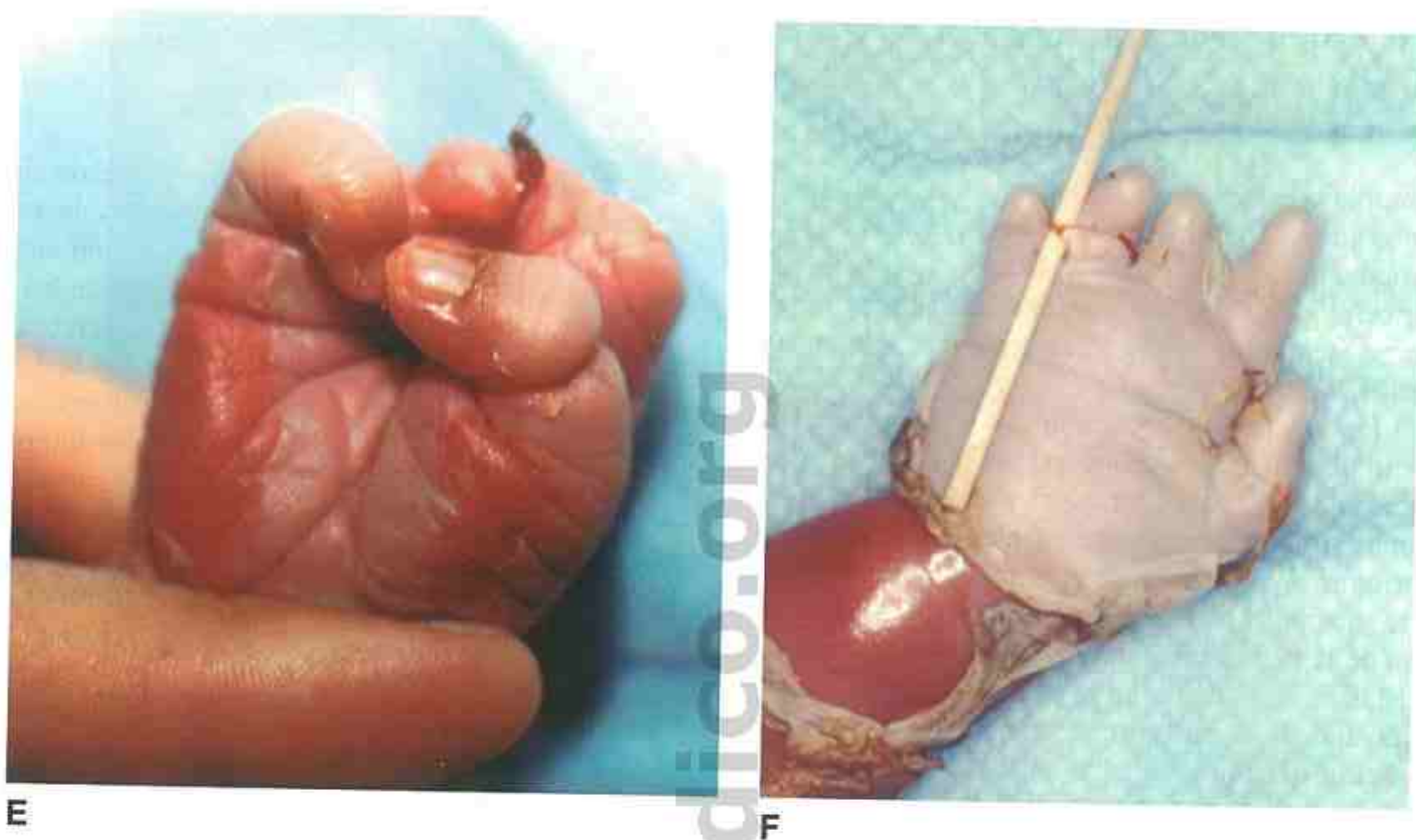


FIGURA 2. (Cont.) E y F, Seudosindactilia, amputación y alteración por compresión externa de la morfogénesis de los dedos de la mano.

COMPLEJO EXTREMIDADES-PARED CORPORAL

El complejo extremidades-pared corporal consiste en toracosquisis o abdominosquisis y alteraciones de los miembros que, con frecuencia, se asocian a exencefalia/encefalocele y fisuras faciales. La gran mayoría de los casos se abortan espontáneamente y el resto nacen muertos.

La toracosquisis o abdominosquisis representa un defecto de la pared anterolateral del cuerpo con evisceración de los órganos torácicos y abdominales en un celoma extraembrionario persistente. El celoma extraembrionario, espacio entre el amnios y el corion, se cierra, normalmente, a los 60 días de gestación. La causa de la persistencia del celoma extraembrionario es el fallo de la fusión de la pared corporal ventral, debido al daño de una parte de la pared corporal o a la alteración del plegamiento ventral normal del embrión. En la zona del defecto, el amnios se continúa con la piel, el cordón umbilical suele ser corto y parcialmente desprovisto de la cobertura normal de la membrana amniótica. Los defectos de los miembros son similares a los que se observan en la secuencia de rotura del amnios, como amputaciones secundarias a constricciones anulares y pseudosindactilia. Sin embargo, con frecuencia se observan otros defectos que no se pueden explicar a partir de la fijación o constricción con bandas amnióticas, como son la presencia de un solo antebrazo, acortamiento de los huesos de los miembros inferiores, ectrodactilia, sinostosis radiocubital o polidactilia. El encefalocele suele ser anterior, a menudo múltiple, y en ocasiones fijo al amnios. Las fisuras faciales no siguen las líneas habituales de cierre del macizo facial y, con frecuencia, se asocian con disrupción de los procesos frontonasales.

Además, los pacientes presentan una alta incidencia de alteraciones asociadas de los órganos internos, como corazón, pulmones (defectos de distribución lobar), diafragma (ausente), intestino (ausencia de rotación, acortamiento y atresia), vejiga, riñones (ausencia, displasia, hidronefrosis), tracto genitourinario (genitales externos anormales, ausencia de útero, gónadas, ovarios en cintilla, extrofia vesical).

La patogénesis del desarrollo, así como la etiología del complejo extremidades-pared corporal es controvertida. En el pasado, se había incluido como parte del espectro de la secuencia de rotura de amnios, concepto claramente rechazado por el hecho de que en algunos casos la membrana amniótica se encuentra algunas veces intacta.

Van Allen et al sugirieron que una alteración sistémica del flujo sanguíneo entre la cuarta y la sexta semanas de gestación produce una disrupción vascular en el embrión en desarrollo, responsable de los defectos faciales, las lesiones de la calvaria o cerebrales, que dan lugar a alteraciones similares a las lesiones del tubo neural, y de la mayoría de las lesiones de los miembros y las alteraciones de las vísceras internas. La adhesión del amnios a las áreas necróticas podría ocasionar adherencias amnióticas secundarias. La falta de cierre de la pared ventral del cuerpo por la afectación vascular podría llevar a la persistencia del celoma extraembrionario. Las características típicas de la secuencia de rotura de bandas amnióticas, como la constricción, son secundarias a la rotura del amnios, cuya estructura no es adecuada porque el celoma extraembrionario no lo ha obliterado.

Otros autores han sugerido que el complejo extremidades-pared corporal se debe a una compresión intrauterina temprana que produce un espectro de defectos entre los que se incluye la persistencia del celoma, secundario a una ausencia de plegamiento ventral de la pared corporal.

Lo más probable es que la etiología y la patogenia del desarrollo de este síndrome sean heterogéneas. Sin embargo, el reconocimiento de que la naturaleza primaria es disruptiva indica que el riesgo de recurrencia es prácticamente nulo.

Bibliografía

- Graham JM et al: Limb reduction anomalies and early in-utero limb compression. *J Pediatr* 96:1052, 1980.
- Miller ME et al: Compression-related defects from early amnion rupture: Evidence for mechanical teratogenesis. *J Pediatr* 98:292, 1981.
- Van Allen ME et al: Limb-body wall complex: I. Pathogenesis. *Am J Med Genet* 28:529, 1987.
- Van Allen ME et al: Limb-body wall complex II. Limb and spine defects. *Am J Med Genet* 28:549, 1987.
- Luebke HJ et al: Fetal disruptions: Assessment of frequency, heterogeneity, and embryologic mechanisms in a population referred to a community-based stillbirth assessment program. *Am J Med Genet* 36:56, 1990.
- Moerman P et al: Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex: Discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. *Am J Med Genet* 42:470, 1992.
- Russo R et al: Limb body wall complex: A critical review and a nosological proposal. *Am J Med Genet* 47:893, 1993.
- Martinez-Frias ML: Clinical and epidemiological characteristics of infants with body wall complex with and without limb deficiency. *Am J Med Genet* 73:170, 1997.



A



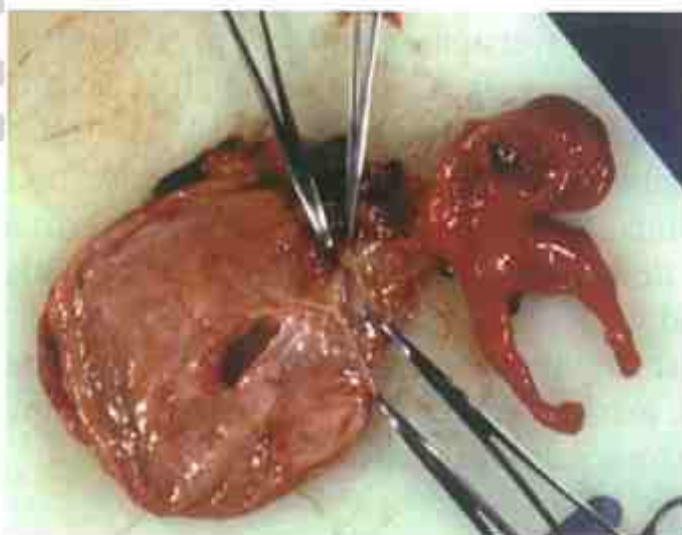
B



C



D



E

FIGURA 1. Complejo extremidades-pared corporal A-E, Fetos con afectación múltiple de extremidades, pared del tronco y región craneofacial.

U Espectro de defectos

ESPECTRO OCULO-AURICULO-VERTEBRAL

(SÍNDROME DEL PRIMER Y DEL SEGUNDO ARCOS BRANQUIALES, ESPECTRO FACIO-AURICULO-VERTEBRAL, MICRO-SOMÍA HEMIFACIAL, SÍNDROME DE GOLDENHAR)

Los defectos predominantes en este espectro representan problemas en la morfogénesis del primer y el segundo arcos branquiales, acompañados en ocasiones por defectos vertebrales, defectos renales o anomalías oculares. La aparición de un quiste dermoideo epibulbar con este patrón de alteración, especialmente cuando se acompaña de alteraciones vertebrales, se denominó síndrome de Goldenhar, y su predominio unilateral se denominó microsomía hemifacial. No obstante, la existencia de varias combinaciones y de varios grados de este patrón de anomalías, tanto unilateral como bilateral, con o sin quiste dermoideo epibulbar, o con o sin anomalías vertebrales, ha sugerido que la microsomía hemifacial y el síndrome de Goldenhar pueden simplemente representar manifestaciones variables de un error similar en la morfogénesis. La frecuencia de aparición se estima de 1:3.000 a 1:5.000, con un ligero predominio en los varones (3:2).

ANOMALÍAS. Existe una combinación variable de las siguientes anomalías, que tienden a ser asimétricas y unilaterales en un 70% de los casos.

Faciales. Hipoplasia de la región malar, maxilar o mandibular, especialmente de la rama y el cóndilo de la mandíbula y de la articulación temporomandibular; extensión lateral de la comisura de la boca (macrostomía) a modo de hendidura; hipoplasia de la musculatura facial, hipoplasia del depresor del ángulo de la boca.

Oído. microtia, apéndices u hoyuelos preauriculares accesorios frecuentemente en línea desde el trago a la comisura labial; anomalías del oído medio con sordera variable.

Orales. Disminución o ausencia de la secreción de la parótida, anomalías en la función o en la estructura de la lengua, función alterada del paladar blando.

Vertebrales. Hemivértebras o hipoplasia de las vértebras, más frecuentemente cervicales, pero también torácicas o lumbares.

ANOMALÍAS OCASIONALES

Ojos. Quiste dermoideo epibulbar, lipodermoideo, incisura en el párpado superior, estrabismo, microftalmía.

Oído. Defectos del oído interno con sordera.

Orales. Labio leporino, paladar hendido.

Cardíacas. Comunicación interventricular, conducto arterioso permeable, tetralogía de Fallot, coartación aórtica, en orden decreciente de frecuencia.

Genitourinarias. Riñones ectópicos o fusionados, agenesia renal, reflujo vesicoureteral, obstrucción de la unión ureteropélvica, duplicación ureteral, y riñón displásico multiquístico.

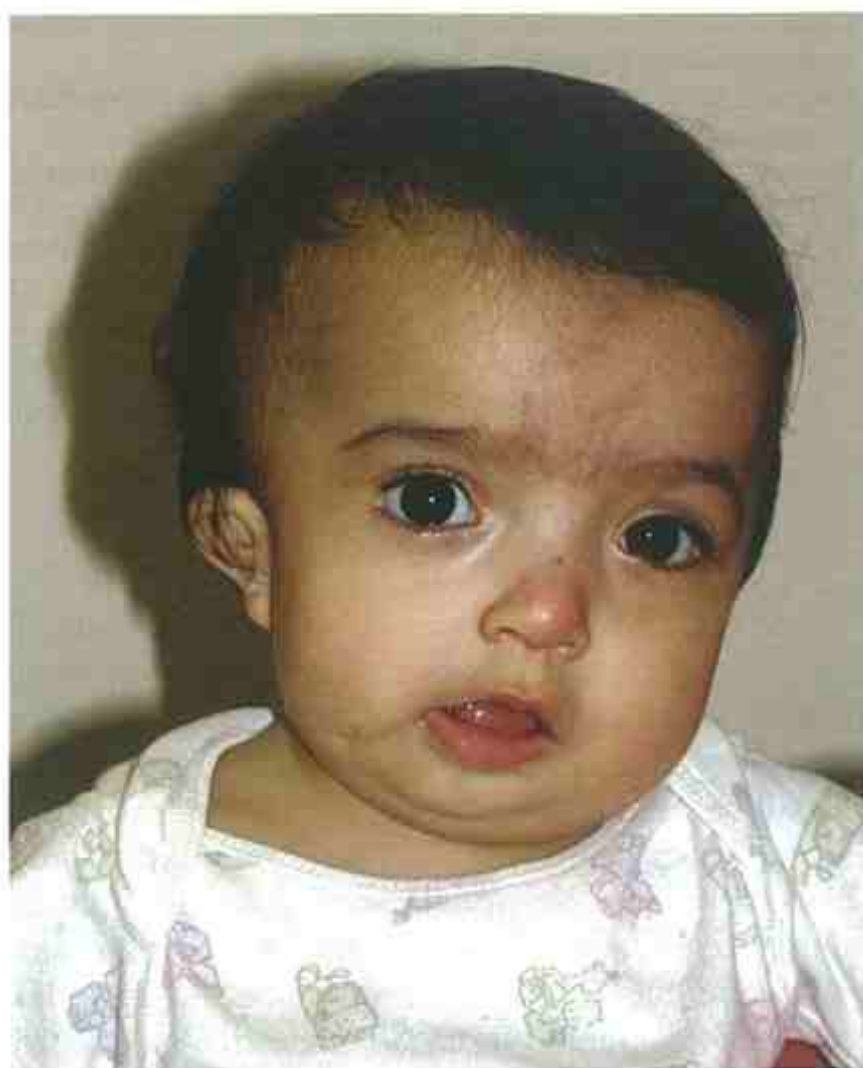
Otras. Retraso mental (CI inferior a 85 en el 14% de los casos), carúnculas, restos de las hendiduras branquiales en las partes anterior y lateral del cuello, anomalías laríngeas, hipoplasia o aplasia del pulmón, atresia esofágica, traqueomalacia producida por compresión vascular extrínseca, hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari, encefalocele occipital, agenesia del cuerpo calloso, calcificaciones del haz del cerebro, hipoplasia de la membrana pelúcida, quiste dermoideo intracraneal, lipoma del cuerpo calloso, anomalías en el radio o en las costillas, retraso del crecimiento intrauterino, línea baja de implantación del pelo.

HISTORIA NATURAL. La cirugía estética está claramente indicada. La mayor parte de estos pacientes tiene una inteligencia normal. El retraso mental es más frecuente asociado con microftalmía. Se debe valorar si existe sordera a una edad temprana.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno se desconoce; los casos suelen ser esporádicos. El porcentaje de recidiva en los familiares de primer grado es de alrededor del 2%, aunque se pueden ver alteraciones menores de este trastorno con frecuencia en los familiares. Cuando es unilateral, suele ser del lado derecho. La diabetes materna se ha asociado en algunos casos.

Bibliografía

- Goldenhar M: Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille. *J Genet Hum* 1:243, 1952.
- Summitt RL: Familial Goldenhar syndrome. *Birth Defects* 5:106, 1969.
- Pashayan H, Pinsky L, Fraser FD: Hemifacial microsomia-oculoauriculo-vertebral dysplasia: A patient with overlapping features. *J Med Genet* 7:185, 1970.
- Baum JL, Feingold M: Ocular aspects of Goldenhar's syndrome. *Am J Ophthalmol* 75:250, 1973.
- Rollnick BR et al: Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: Phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 26:631, 1987.
- Cohen MM Jr et al: Oculoauriculovertebral spectrum: An updated critique. *Cleft Palate J* 26:276, 1989.
- Kumar A et al: Pattern of cardiac malformation in oculoauriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet* 46:423, 1993.
- Ritchey ML et al: Urologic manifestations of Goldenhar syndrome. *Urology* 43:88, 1994.
- Nijhawan N et al: Caruncle abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum. *Am J Med Genet* 113:320, 2002.
- Wang R et al: Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *J Pediatr* 141:611, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Espectro oculoauriculovertebral.

A y B, Obsérvese la marcada asimetría facial y la oreja malformada. (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.) C, Obsérvese los lipodermoides epibulbares. D, Obsérvese la microtia y la micrognatia. (D, Cortesía del Dr. Michael Cohen, Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia.)



A



B



C



D



E

FIGURA 2. Obsérvense las distintas alteraciones, incluyendo la extensión con forma de hendidura de la boca (A), los apéndices preauriculares (B) y la microtia (C). (Cortesía de la Dra. Lynne M. Bird, Children's Hospital, San Diego.) D, encefalocele. (Cortesía del Dr. Michael Cohen, Universidad de Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia.) E, Anomalías vertebrales.

ESPECTRO OROMANDIBULAR-HIPOGÉNESIS DE EXTREMIDADES

(SÍNDROME DE HIPOGLOSIA-HIPODACTILIA, SÍNDROME DE AGLOSIA-ADACTILIA, SÍNDROME DE ANQUILOSIS GLOSOPALATINA, ESPECTRO DISRUPTIVO FACIAL-EXTREMIDAD)

Deficiencia de una extremidad, hipoglosia, micrognatia

En 1932, Rosenthal describió la aglosia asociada a malformaciones. Más recientemente, Kaplan et al han recalcado la existencia de una «comunidad» o espectro de trastornos y han sugerido algunos elementos comunes en los modos de la patología del desarrollo.

ANOMALÍAS. Varias combinaciones de las siguientes alteraciones.

Craniofaciales. Boca pequeña, micrognatia, hipoglosia, hendidura variable o unión aberrante de la lengua; hipodontia mandibular; paladar hendido; parálisis de pares craneales, como la secuencia de Moebius; nariz ancha; telecanto; defecto del párpado inferior; asimetría facial.

Extremidades. Hipoplasia en varios grados, hasta el punto de presentar adactilia; sindactilia.

Otras. Defectos cerebrales, especialmente de los núcleos de los pares craneales, que producen la secuencia de Moebius; fusión esplenogonadal.

HISTORIA NATURAL. Se pueden producir dificultades precoces en la alimentación y el habla. Puede estar indicada la cirugía ortopédica y/o plástica en los problemas de las extremidades. La inteligencia y la estatura son normales. Se pueden producir graves problemas con hipertermia en los niños con amputación de la cuatro extremidades.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno se desconoce; los casos suelen ser esporádicos. La hipótesis de que las anomalías son consecuencia de lesiones hemorrágicas se apoya en los estudios experimentales de Poswillo. Se cree que el problema vascular es más probable que se produzca en las regiones distales, como la parte distal de las extremidades, la lengua, y en ocasiones en partes del cerebro. Las muestras de las vellosidades coriónicas, especialmente cuando se toman entre los 56 y los 66 días de gestación, se han asociado con este trastorno, así como el uso de misoprostol como abortivo, lo que apoya aún más la hipótesis de la alteración vascular.

Bibliografía

- Rosenthal R: Aglossia congenital: A report of the condition combined with other congenital malformations. *Am J Dis Child* 44:383, 1932.
- Poswillo D: The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg* 35:302, 1973.
- Kaplan P, Cummings C, Fraser FC: A «community» of face-limb malformation syndromes. *J Pediatr* 89:241, 1976.
- Pauli RM, Greenlaw A: Limb deficiency and splenogonadal fusion. *Am J Med Genet* 13:81, 1982.
- Lipson AH, Webster WS: Transverse limb deficiency, oro-mandibular limb hypogenesis sequences, and chorionic villus biopsy: Human and animal experimental evidence for a uterine vascular pathogenesis. *Am J Med Genet* 47:1141, 1993.



A



B



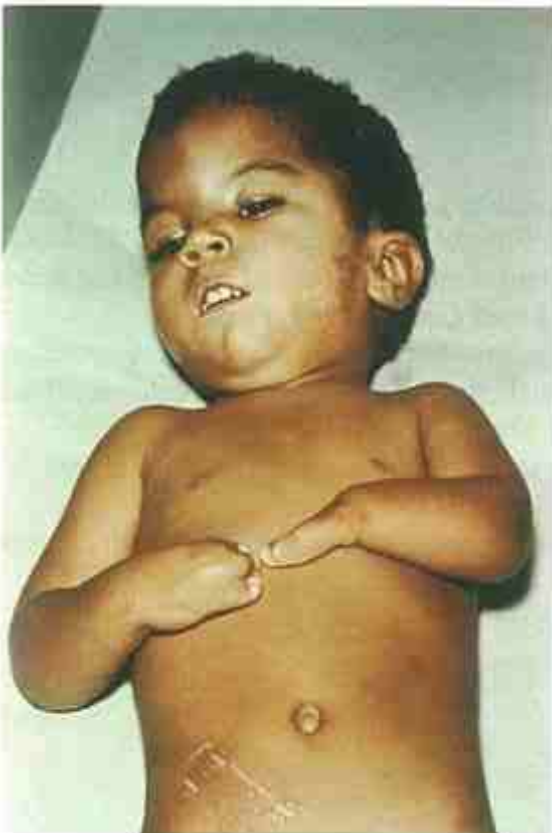
C



E



F



D



G

FIGURA 1. Espectro oromandibular-hipogénesis de extremidades. Ningún caso es igual al anterior. Hay varios grados de deficiencia en las extremidades, hipoglosia o micrognatia. A-C, Necropsia de un recién nacido. D, Obsérvese que el niño tiene la secuencia de Moebius como un rasgo asociado. E-G, Este niño tiene una fusión esplenogonadal como rasgo asociado.

COMPLEJO DE MICROGASTRIA CONGÉNITA-REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES

Microgastria, defectos de las extremidades, anomalías esplénicas

Robert describió el primer paciente con este trastorno en 1842. Posteriormente, se han descrito otros 16 casos.

ANOMALÍAS

Gastrointestinales. Microgastria, malrotación intestinal.

Extremidades. Grados variables de hipoplasia cubital y radial, bilateral en el 40% de los casos; ausencia aislada de los pulgares (20%); defectos terminales transversos del húmero (10%); focomelia (10%); oligodactilia.

Bazo. Anomalías en el 70% de los casos, entre ellas asplenia, hiposplenia o fusión esplenogonadal.

Otras. Anomalías renales en el 50% de los casos, incluyendo riñón pélvico en dos casos, y agenesia renal unilateral y displasia quística bilateral en un paciente cada una de ellas; defectos de lateralidad; defectos cardíacos en el 20% de los casos (defectos del *septum secundum* auricular, y tronco arterioso de tipo I); defectos del sistema nervioso central en el 20% de los casos (arriñencefalia, tálamo fusionado, polimicrogiria, agenesia del cuerpo calloso e hidrocefalia).

ANOMALÍAS OCASIONALES. Megacolon congénito, atresia esofágica, atresia anal, lobula-

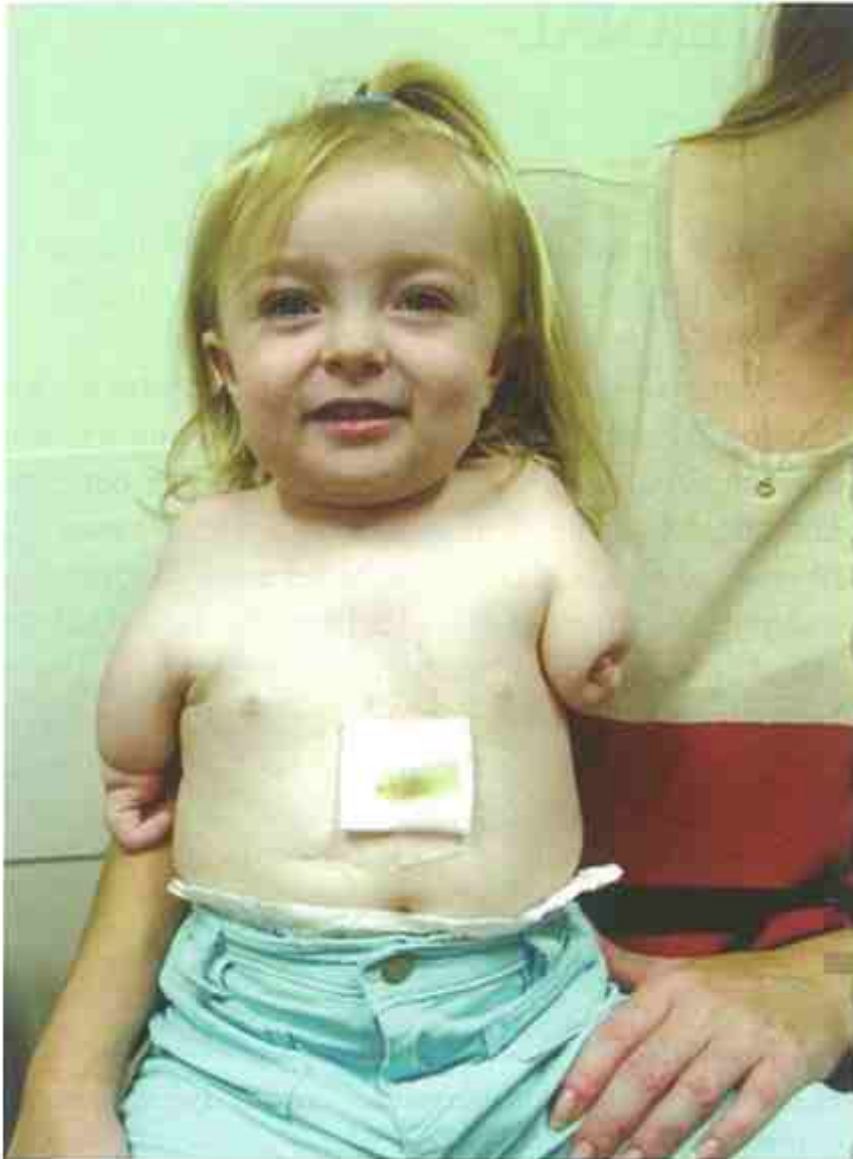
ción anormal del pulmón, anoftalmía y quiste porencefálico, Amelia, criptorquidia, útero bicorne, riñón en herradura y ausencia de vesícula biliar.

HISTORIA NATURAL. La microgastria se suele presentar con reflujo gastroesofágico e incapacidad para desarrollarse. La muerte se produce antes de los 6 meses en casi el 50% de los casos. La cirugía para crear un reservorio gástrico mejora la capacidad de los pacientes de tolerar volúmenes normales de alimento.

ETIOLOGÍA. La causa de este trastorno se desconoce. Todos los casos se han presentado de forma esporádica en familias por lo demás normales. Es importante destacar la aparición de tres casos en los que ha existido discordancia en gemelos.

Bibliografía

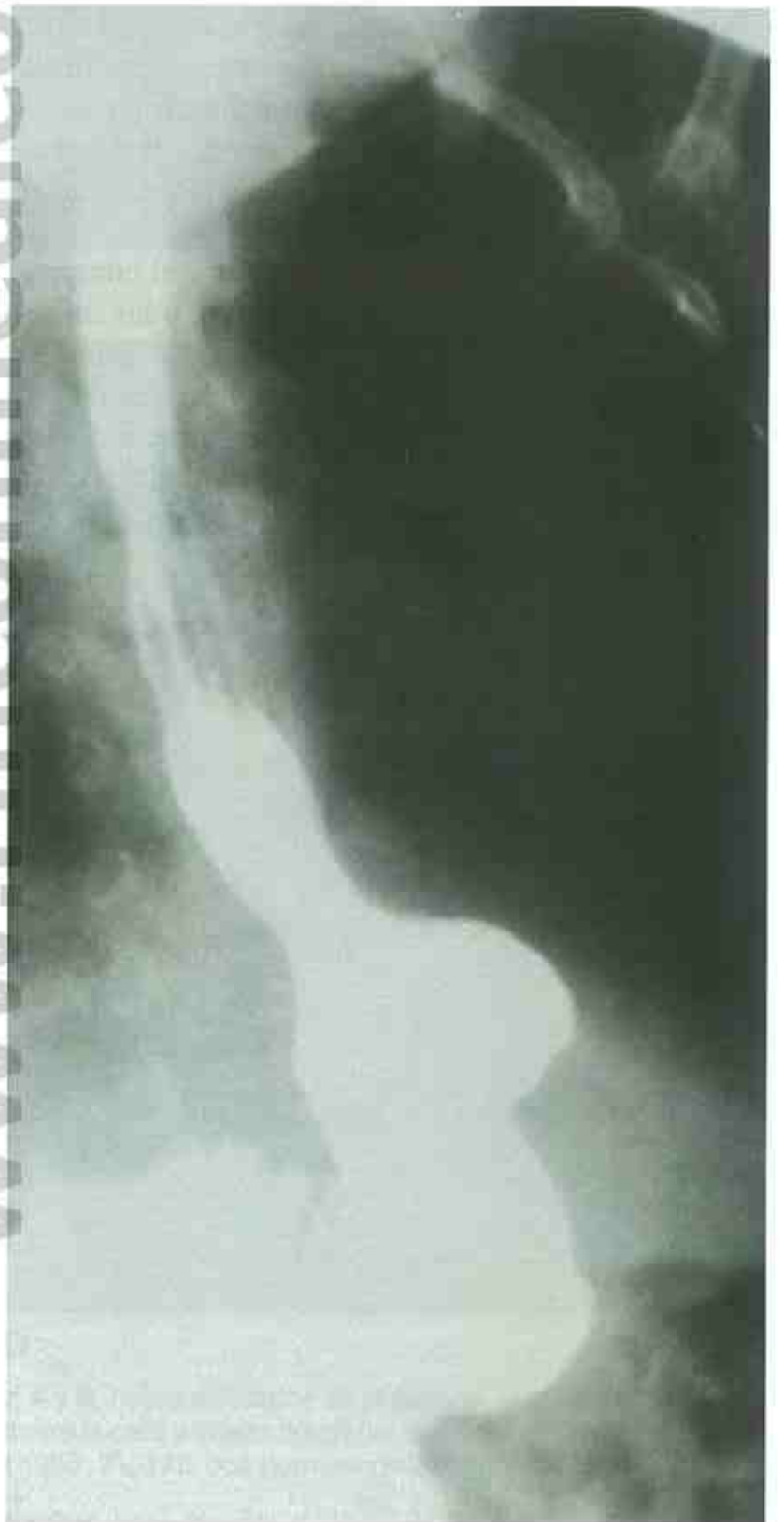
- Robert HLF: Hummungsbildung des magens, mangel der milz und des netzes. Arch Anat Physiol Wissenschaftliche Med 57, 1842.
- Lueder GT et al: Congenital microgastria and hypoplastic upper limb anomalies. Am J Med Genet 32:368, 1989.
- Meinecke P et al: Microgastria-hypoplastic upper limb association: A severe expression including microphthalmia, single nostril and arrhinencephaly. Clin Dysmorphol 1:43, 1992.
- Cunniff C et al: Congenital microgastria and limb reduction defects. Pediatrics 91:1192, 1993.
- Lurie IW et al: Microgastria-limb reduction complex with congenital heart disease and twinning. Clin Dysmorphol 4:150, 1995.



A



B



C

FIGURA 1. Complejo de microgastria congénita-reducción de extremidades. A-C, Obsérvense las anomalías de reducción de la extremidad y, en la radiografía con bario, la microgastria y la malrotación intestinal.

ESPECTRO DE MALFORMACIÓN ESTERNAL-DISPLASIA VASCULAR

En 1985, Hersh et al describieron dos pacientes con este trastorno y resumieron los hallazgos de 13 casos previamente descritos. Las principales características incluyen una hendidura del esternón cubierta por piel atrófica, un rafe abdominal medio que se extiende desde el defecto del esternón hasta el ombligo, y un hemangioma craniofacial cutáneo.

En 13 de los casos, el hemangioma se localizaba en estructuras cutáneas, mientras que en otro afectaba al tracto respiratorio superior, y en otro existían múltiples hematomas en la mucosa del intestino delgado, el mesenterio y el páncreas. El defecto esternal varía desde una hendidura completa hasta una hendidura parcial que afecta al tercio superior del esternón.

Otras alteraciones incluyen la ausencia de pericardio anterior, el labio leporino unilateral, la micrognatia y la glosopstosis.

Existe una importante morbilidad por el compromiso respiratorio, el sangrado digestivo, y las infecciones, conforme la rápida expansión de la lesión vascular lleva a una hipoxia tisular con necrosis.

Todos los casos descritos de este trastorno han sido esporádicos en familias por lo demás normales, con la

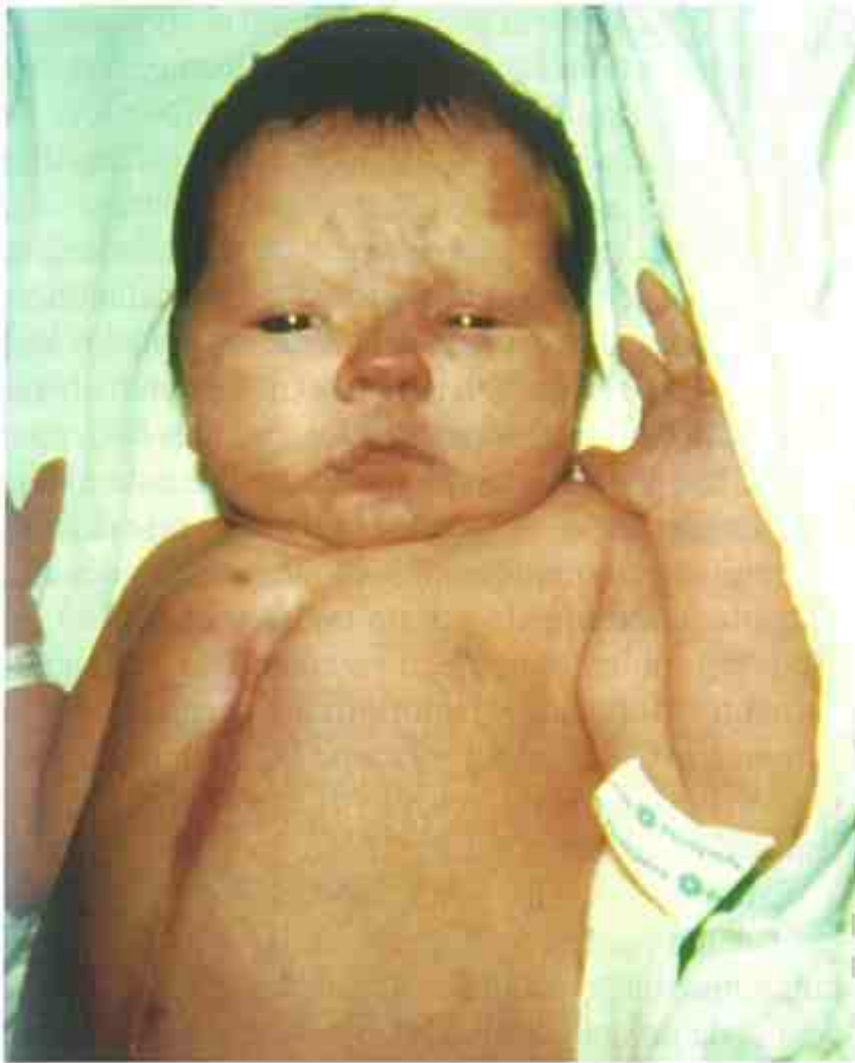
excepción de un varón con asternia y hemangioma facial que tenía una hermana con asternia aislada. La etiología es desconocida.

Existe un solapamiento entre este trastorno y el síndrome PHACE, un término que se aplica a la asociación de anomalías de la fosa posterior cerebral, hemangiomas, anomalías arteriales en los vasos craneales, coartación de la aorta/defectos cardíacos, y anomalías oculares (*eye*). La hendidura esternal y el rafe supraumbilical también pueden existir. Por lo tanto, todos los niños con el espectro malformación esternal-displasia vascular deben ser sometidos a una exploración neurológica completa, medición de la tensión arterial en las cuatro extremidades, ecocardiograma, resonancia magnética del cerebro y evaluación oftalmológica.

Bibliografía

Hersh JH et al: Sternal malformation-vascular dysplasia association. *Am J Med Genet* 21:177, 1985.

James PA, McGaughan J: Complete overlap of PHACE syndrome and sternal malformation-vascular dysplasia association. *Am J Med Genet* 110:78, 2002.



A



B



C



D

FIGURA 1. Espectro de malformación esternal-displasia vascular. **A y B**, Niños afectados en el período neonatal. **C**, Con 6 semanas. **D**, A los 4 meses. Obsérvese el hemangioma capilar sobre la cara y la hendidura del tercio superior del esternón, que está cubierto de piel atrófica. (De Hersh JH: Am J Med Genet 1985; 21; 177, con permiso de Wiley-Liss, una filial de John Wiley & Sons.)

GEMELOS MONOCIGOTOS Y DEFECTOS ESTRUCTURALES (GENERAL)

Los gemelos monocigotos (MC) se producen en uno de cada 200 nacimientos; representan la aberración más frecuente de la morfogénesis en humanos. La frecuencia de los gemelos MC en los fetos es probablemente mucho mayor de 1 cada 200. Livingston y Poland encontraron una frecuencia triple de gemelos MC entre los abortos espontáneos en comparación con los gemelos nacidos vivos, con una proporción de MC frente a dicigotos (DC) de 17:1 en abortos frente a 0,8:1 en los gemelos nacidos vivos. La mayor parte de los gemelos MC abortados tienen defectos estructurales y pueden representar el efecto letal precoz de los tipos de defectos estructurales que se ha visto que ocurren con una mayor frecuencia en los gemelos MC.

Los defectos estructurales ocurren con una frecuencia entre dos y tres veces mayor en los gemelos MC nacidos vivos que en los gemelos dicigotos o en los partos únicos. El origen y la naturaleza de estos defectos se resumen en la tabla 1.1, y las tres primeras categorías se describen de forma individual en las siguientes subsecciones. La cuarta categoría de deformación, producida por la falta de espacio en el útero, no es mayor en los gemelos MC que en los DC; esta categoría se describe en *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation* de John M, Graham JR (2.^a ed., Filadelfia, Saunders, 1988), y no se detallará aquí.

Los gemelos MC se pueden producir poco después de la concepción, y este tipo puede tener incluso placentas separadas con membranas dicoriónicasdiamnióticas. El desarrollo de dos centros embrionarios en el blastocisto entre los 4 y los 5 días de gestación da lugar a gemelos con membranas monocoriónicasdiamnióticas, el tipo más frecuente de gemelos MC. El último momento potencial para la inducción de gemelos MC es entre los 15 y los 16 días de desarrollo, con la formación de más de un nodo de Hensen y

de una banda primitiva en la placa embrionaria. Esto dará lugar a gemelos monocoriónicos-monoamnióticos, lo que representa alrededor del 4% de los gemelos MC.

Además de los problemas a los que ya se ha hecho referencia en lo que respecta a los gemelos MC, parece que hay un aumento de la probabilidad de muerte fetal en uno o más de los gemelos MC que se desarrollan en un saco monoamniótico; la muerte puede ser causada parcialmente por un nudo en el cordón que produce problemas de riego vascular. Hay también un aumento global de la mortalidad perinatal de los gemelos MC. La principal causa es la prematuridad, pero el exceso de defectos estructurales contribuye también a esta elevada mortalidad.

Está claro el valor y la importancia del examen de la placenta para ver el aspecto de las membranas, las interconexiones vasculares entre los gemelos, y la evidencia de un gemelo muerto.

Las etiologías de los gemelos MC son muy poco conocidas. Un único gen, de herencia dominante, se ha visto implicado en algunas familias. Los estudios experimentales han implicado factores ambientales, como la fertilización tardía del óvulo en el conejo y la administración de vincristina en la rata.

GEMELOS MONOCIGOTOS Y MALFORMACIONES PRECOCES

El exceso de tipos precoces de malformaciones entre los gemelos MC puede ser consecuencia de la misma etiología que produce la aberración de la morfogénesis que supone la gemelación MC. Por ejemplo, Storkard fue capaz de producir tanto gemelos MC con malformaciones precoces como la ciclopía mediante noxas ambientales precoces (alteraciones del nivel de

TABLA 1.1. ORIGEN Y TIPO DE DEFECTOS ESTRUCTURALES EN LOS GEMELOS MONOCIGOTOS

ORIGEN	TIPOS DE DEFECTOS
A. ¿El mismo factor causal que da lugar a los gemelos MC?	Malformaciones precoces o secuencias de malformación
B. Gemelos incompletos	Gemelos unidos
C. Consecuencia de derivaciones placentarias vasculares	
1. Arteria-arteria	Abortos, incluyendo gemelos sin corazón y gemelos amorfos
2. Arteria-vena	Transfusión gemelo-gemelo, lo que produce un tamaño desigual, hematocrito desigual u otros problemas
3. Muerte de un gemelo que da lugar a una disminución el flujo sanguíneo y a hipoxia	
D. Compresión en la vida fetal	Deformaciones por la opresión intraútero

oxígeno y de la temperatura) en el pececillo del Atlántico en desarrollo (*Fundulus*). Los hallazgos de Schinzel et al confirman esta hipótesis. Encontraron que las malformaciones en los gemelos MC eran predominantemente defectos precoces que se producían al mismo tiempo en que se formaban los gemelos. La incidencia de malformaciones precoces asociadas era mayor en los casos monocoriónicos-monoamnióticos, que se deberían haber inducido en el momento del desarrollo de la placa embrionaria y por ello teóricamente se asociarían con malformaciones tempranas. Los tipos precoces de defectos que se ha considerado que se producen con mayor frecuencia en los gemelos MC son los siguientes:

1. Teratoma sacrococcígeo.
2. Sirenomelia (ver subcapítulo 1T).
3. Asociación de VATERR (ver subcapítulo 1V).
4. Extrofia de la secuencia de malformación de la cloaca (ver subcapítulo 1T).
5. Secuencia de malformación de holoprosencefalia (ver subcapítulo 1T).
6. Anencefalia (ver subcapítulo 1T).

Alrededor de entre el 5 y el 20% de estos casos son concordantes; por lo tanto, la mayoría de los casos son discordantes. Cuando un gemelo tiene un grado más grave de una secuencia de malformación, el otro gemelo puede mostrar un grado menor del mismo tipo de defecto.

Estos defectos precoces se presentan individualmente en este texto. La mayor parte son letales precozmente y producen abortos espontáneos. Esto es probablemente una explicación parcial del exceso de gemelos MC entre los abortos espontáneos.

El asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia debería abordar el problema de forma global, es decir, la probabilidad de gemelos MC más la secuencia de malformaciones asociada. Con el conocimiento actual, este riesgo es bajo o despreciable, aunque no se conocen las etiologías específicas para este tipo de problema.

GEMELOS UNIDOS

Los gemelos unidos se pueden ver como ejemplos de una formación incompleta de gemelos y se producen en alrededor del 1% de los gemelos MC. Aunque es posible que dos centros embrionarios situados muy cerca en el blastocisto de 4 a 5 días puedan producir gemelos unidos, es más probable que se originen en la fase de cresta primitiva de la placa embrionaria (de 15 a 17 días). Las técnicas experimentales actuales en animales no han sido capaces de producir con éxito gemelos unidos.

El tipo más frecuente de gemelos unidos es el denominado *toracopagus*, en el que los dos gemelos

están unidos por el tórax. La unión por la cabeza, los glúteos y, con menor frecuencia, otras estructuras anatómicas también ocurre. La duplicación parcial o completa de sólo las partes superiores o inferiores del cuerpo también se puede producir.

Al igual que ocurre en los gemelos MC, hay una mayor incidencia de malformaciones precoces en los gemelos unidos. En lo que respecta a la incidencia de anomalías en los lugares de unión, existe una incidencia de entre el 10 y el 20% de aparición de defectos precoces mayores. Al igual que en los gemelos MC separados, las malformaciones en los gemelos unidos a menudo no son concordantes. La alta frecuencia de malformaciones asociadas en los gemelos unidos puede deberse al momento del defecto, que se cree que es en la fase de placa embrionaria-cresta primitiva.

La probabilidad de tipos particulares de malformación precoz que se producen en determinados tipos de gemelos unidos está aumentada de una forma que no parece que se deba al azar. Por ejemplo, los gemelos unidos dicefálicos a menudo tienen anencefalia, que con más frecuencia afecta sólo a una de las dos cabezas. Si esto se debe a las diferencias en el flujo precoz de sangre a las respectivas cabezas sigue sin saberse. Además, el gemelo del lado derecho de un par de gemelos unidos dicefálicos casi siempre presenta *situs inversus*. El riesgo de recurrencia para los gemelos unidos parece ser despreciable.

DERIVACIONES VASCULARES PLACENTARIAS EN LOS GEMELOS MONOCIGOTOS (GENERAL)

Benirschke ha descrito que la mayoría de los gemelos monocoriónicos (placenta única) tienen una placenta unida con interconexiones vasculares, que se desarrollan al azar, y suelen ser evidentes en la superficie fetal de la placenta donde los grandes vasos transcurren entre los fetos y los cotiledones mayores. La magnitud de las derivaciones vasculares entre los gemelos se puede juzgar por el calibre de los vasos de conexión, del que depende la cantidad de flujo que llevan. La mayor parte de la mortalidad precoz intraútero y el exceso de los defectos estructurales en los gemelos MC pueden ser secundarios a estas conexiones intervasculares entre los gemelos. Algunos de estos tipos de derivaciones y sus efectos adversos sobre uno o varios de los gemelos MC se desarrollan a continuación.

Secuencia disruptiva de conexión arteria-arteria en los gemelos

Benirschke recalcó las consecuencias que podrían aparecer como resultado de una derivación variable de una

arteria placentaria de un tamaño grande a otra, generalmente acompañada de una derivación de una vena a otra. La tendencia es que la presión arterial de un gemelo supere a la del otro, generalmente en las fases precoces de la morfogénesis. El receptor «vencido» tiene entonces un flujo inverso desde el otro gemelo. Éste manda sangre arterial «usada» desde el donante en los vasos ilíacos del receptor, perfundiendo la parte inferior del cuerpo más que la parte superior. El resultado es un conjunto de alteraciones, con el deterioro de los tejidos previamente existentes, así como una morfogénesis incompleta (malformación) de los tejidos que están en proceso de formación. Los tejidos que pueden faltar varían, incluyendo la cabeza, el corazón, las extremidades superiores, los pulmones, el páncreas y el intestino superior. Se pueden encontrar rudimentos de tejidos que sufren alteraciones precoces en los restos. La extensión de la anomalía puede ser incluso mayor, dejando como resto un gemelo «amorfo». Existen todos los grados, desde amorfia a acardia, a unos grados menos graves de anomalía, sin que un caso sea idéntico al otro. Ejemplos de algunos de estos grados de gravedad se muestran en la figura acompañante.

El gemelo donante puede tener una sobrecarga cardíaca excesiva, que le provoca cardiomegalia e incluso descompensación cardíaca, con disfunción hepática secundaria, hipoalbuminemia y edema. Algunas veces esto puede progresar a hídrops.

Secuencia de transfusión arteria-vena en los gemelos

La transfusión arteria-vena puede dar lugar a problemas como los que se resumen en la tabla 1.2. El volumen excesivo en el gemelo receptor no sólo tiende a producir un aumento del crecimiento y un corazón aumentado de tamaño, sino que también provoca un aumento del tamaño de los riñones y un exceso de diuresis, con polihidramnios resultante. El hematocrito elevado puede constituir un riesgo importante de problemas vasculares y necesita de un manejo posna-

tal precoz. El gemelo donante está hipovolémico, tiende a tener una disminución del flujo sanguíneo renal, riñones más pequeños y oligohidramnios (cuando los gemelos son diamnióticos).

Puede haber incluso evidencia de una insuficiencia renal transitoria en el gemelo más pequeño durante los primeros días tras el nacimiento, dado que los riñones han estado hipofuncionantes antes de nacer.

Tan et al han encontrado que el 18% de los gemelos MC son distintos en cuanto a tamaño y hematocrito en el momento del nacimiento; por lo tanto, no se trata de un hecho raro. El tratamiento se debe hacer nada más nacer para lograr que cada uno de los gemelos afectados tenga un hematocrito normal.

Complicaciones en un gemelo monocigoto por la muerte intraútero del otro gemelo

Benirschke fue el primero en implicar la muerte de uno de los gemelos MC (neonato muerto o *fetus papyraceus*) como una causa potencial de problemas en el gemelo superviviente. El descenso del flujo sanguíneo producido por los cambios hemodinámicos con la consiguiente hipoxia es el mecanismo más probable. Las zonas resultantes de isquemia y anomalía, con la consiguiente pérdida de tejido, producen defectos vasculares en el gemelo MC que queda vivo, entre los que se encuentran:

- 1. Coagulación intravascular diseminada.
- 2. Aplasia de la piel.
- 3. Quiste porencefálico a hidranencefalia.
- 4. Amputación del miembro.
- 5. Atresia intestinal.
- 6. Gastrosquisis.

■ Melnick ha concluido, a partir del Collaborative Perinatal Project (50.000 partos), que alrededor del 3% de los gemelos MC casi a término tiene un gemelo muerto, y que alrededor de un tercio de los supervivientes, o el 1% de los nacimientos de gemelos MC,

TABLA 1.2. PROBLEMAS SECUNDARIOS A LA TRANSFUSIÓN ARTERIOVENOSA DE GEMELO A GEMELO

CARACTERÍSTICA	GEMELO DONANTE	GEMELO RECEPTOR
Crecimiento	Tamaño menor	Tamaño mayor
Hematocrito	Bajo	Alto
Volumen sanguíneo	Hipovolemia	Hipervolemia
Flujo de sangre renal y tamaño renal	Disminuido	Aumentado
Líquido amniótico	Oligohidramnios	Polihidramnios
Tamaño cardíaco	Disminuido	Aumentado

muestra defectos cerebrales graves como consecuencia de los mecanismos ya explicados. Los recién nacidos supervivientes con quistes porencefálicos o hidranencefalia suelen tener un retraso mental grave con microcefalia, paraplejía espástica y convulsiones.

Bibliografía

General

Stockard CR: Developmental rate and structural expression: An experimental study of twins, «double monsters», and single deformities and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Am J Anat* 28:115, 1921.

Benirschke K: Twin placenta in perinatal mortality. *NY State J Med* 61:1499, 1961.

Benirschke K, Driscoll SG: The placenta in multiple pregnancy. *Handbuch Pathol Histol* 7:187, 1967.

Bomsl-Helmreich O: Delayed ovulation and monozygotic twinning in the rabbit. *Acta Genet Med Gemellol* 23:19, 1974.

Myrianthopoulos NC: Congenital malformations in twins. *Acta Genet Med Gemellol* 24:331, 1976.

Harvey MAS, Huntley RM, Smith DW: Familial monozygotic twinning. *J Pediatr* 90:246, 1977.

Kaufman MH, O'Shea KS: Induction of monozygotic twinning in the mouse. *Nature* 276:707, 1978.

Schinz AAGL, Smith DW, Miller JR: Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 95:921, 1979.

Livingston JE, Poland BJ: A study of spontaneously aborted twins. *Teratology* 21:139, 1980.

Malformaciones precoces en los gemelos monocigotos

Stockard CR: Developmental rate and structural expression: An experimental study of twins, «double monsters», and single deformities and the interaction among embryonic organs during their origin and development. *Am J Anat* 28:115, 1921.

Gross RE, Clatworthy HW, Mecker JA: Sacrococcygeal teratomas in infants and children. *Surg Gynecol Obstet* 92:341, 1951.

Mohr HP: Misbilundugen bei Zwillingen. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 33:1, 1972.

Davies J, Chazen E, Nance WE: Symmelia in one of monozygotic twins. *Teratology* 4:367, 1976.

Smith DW, Bartlett C, Harrah LM: Monozygotic twinning and the Duhamel anomalad (imperforate anus to sirenomelia): A nonran-

dom association between two aberrations in morphogenesis. *Birth Defects* 12:53, 1976.

Schinz AAGL, Smith DW, Miller JR: Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 95:921, 1979.

Livingston JE, Poland BJ: A study of spontaneously aborted twins. *Teratology* 21:139, 1980.

Gemelos unidos

Riccardi VM, Bergmann CA: Anencephaly with incomplete twinning (diprosopus). *Teratology* 16:137, 1977.

Schinz AAGL, Smith DW, Miller JR: Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 95:921, 1979.

Derivaciones vasculares entre gemelos monocigotos

Confalonieri C: Gravidanza gemellare monocoriale biamniotica con feto papyraceo ed atresia intestinale congenita nell'altro feto. *Riv Ost Ginec Prat* 33:199, 1951.

Naeye RL: Human intrauterine parabiocytic syndrome and its complications. *N Engl J Med* 268:804, 1963.

Hague IU, Glassauer FE: Hydranencephaly in twins. *NY State J Med* 69:1210, 1969.

Moore CM, McAdams AJ, Sutherland J: Intrauterine disseminated intravascular coagulation: A syndrome of multiple pregnancy with a dead twin fetus. *J Pediatr* 74:523, 1969.

Saier F, Burden L, Cavanagh D: Fetus papyraceus: An unusual case with congenital anomaly of the surviving fetus. *Obstet Gynecol* 45:271, 1975.

Balvour RP: Fetus papyraceus. *Obstet Gynecol* 47:507, 1976.

Weiss DB, Aboulafia Y, Isackson M: Gastroschisis and fetus papyraceus in double ovum twins. *Harefuah* 91:392, 1976.

Benirschke K, Harper V: The acardiac anomaly. *Teratology* 15:311, 1977.

Mannino FL, Jones KL, Benirschke K: Congenital skin defects and fetus papyraceus. *J Pediatr* 91:599, 1977.

Melnick M: Brain damage in survivor after death of monozygotic co-twin. *Lancet* 2:1287, 1977.

Schinz AAGL, Smith DW, Miller JR: Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 95:921, 1979.

Tan KL et al: The twin transfusion syndrome. *Clin Pediatr* 18:111, 1979.

Jones KL, Benirschke K: The developmental pathogenesis of structural defects: The contribution of monozygotic twins. *Semin Perinatol* 7:239, 1983.



FIGURA 1. Gemelos MC discordantes para el complejo extremidad-pared torácica. (Cortesía del Dr. Kurt Benirschke, Universidad de California, San Diego.)



A



B

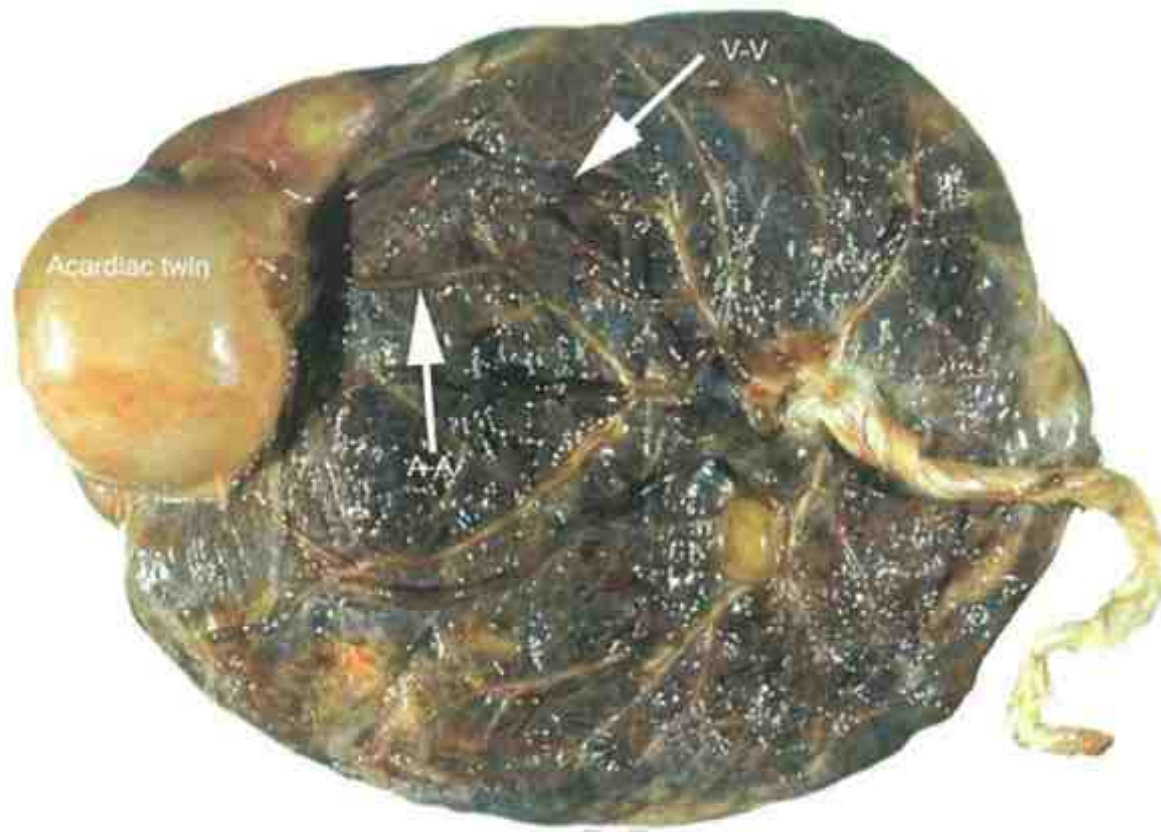


C

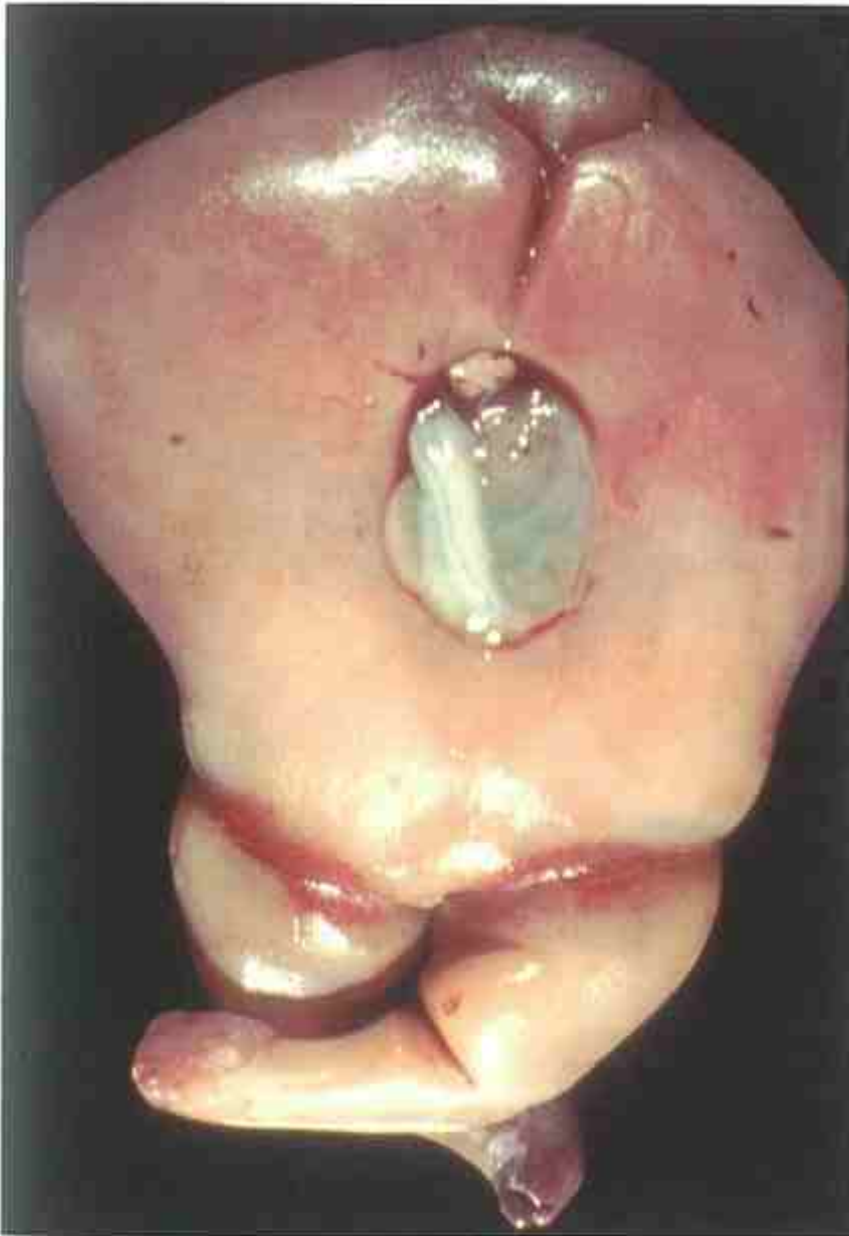


D

FIGURA 2. Varios grados de gemelos unidos. A, Unidos por el tórax (*thoracopagus*); es el tipo más frecuente. B, Dicéfalos (dos cabezas). C, *Cefalothoracopagus*. D, Unidos por los glúteos. (Cortesía del Dr. Kurt Benirschke, Universidad de California, San Diego.)



A



B



C

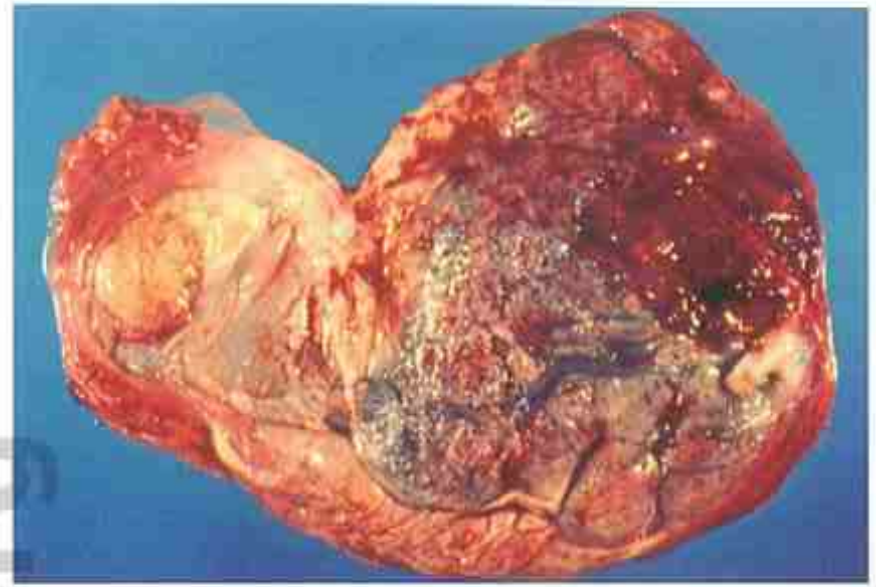
FIGURA 3. Secuencia de disrupción arteria-arteria en gemelos. **A**, Gemelo amorfo acardio parcialmente incluido en la placenta. Obsérvese la anastomosis vascular arteria-arteria (flecha izquierda) y la anastomosis vascular vena-vena (flecha derecha), que han llevado a un flujo sanguíneo inverso. **B** y **C**, Gemelo acardio con deficiencia de la extremidad superior, alteración marcada de la zona craneofacial y de la parte superior del cuerpo, y una relativa preservación de la parte inferior del cuerpo producida por la derivación arteria-arteria y la circulación inversa desde el otro gemelo. (Cortesía del Dr. Kurt Benirschke, Universidad de California, San Diego.)



FIGURA 4. Secuencia de transfusión arteria-vena en gemelos. **A** y **B**, Distinto tamaño de los gemelos MC como consecuencia de una derivación arteriovenosa (*flechas*) en la placenta monocoriónica-diamniótica. La dirección del flujo es desde el donante más pequeño, a la derecha, al receptor con exceso de crecimiento, en la izquierda. **C**, Obsérvese que el receptor pletórico, con exceso de crecimiento, presenta necrosis en la pierna izquierda probablemente como consecuencia de una disminución del flujo sanguíneo, secundaria a la policitemia. (Cortesía del Dr. Kurt Benirschke, Universidad de California, San Diego.)



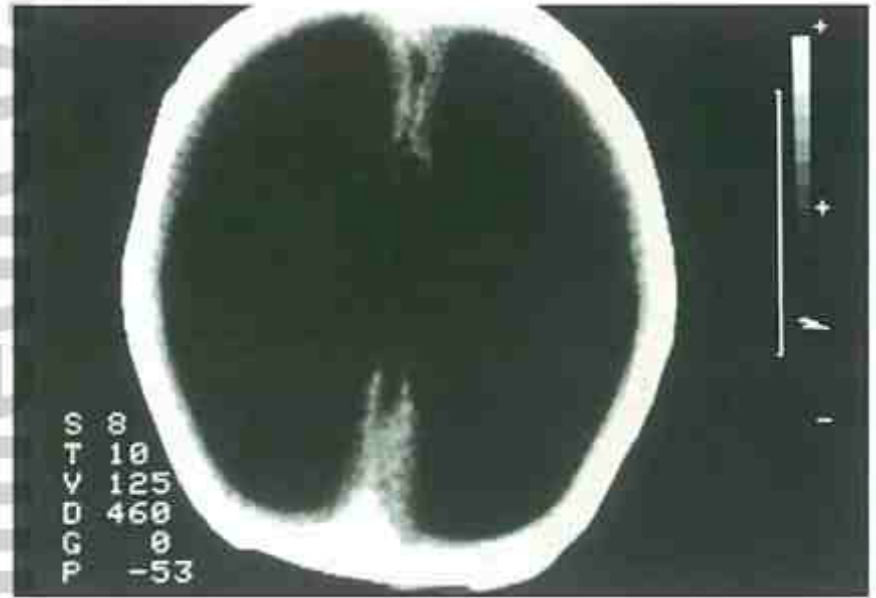
A



B



C



D

FIGURA 5. Impacto de la muerte de un gemelo MC en el gemelo superviviente. **A y B**, Recién nacido con aplasia congénita de la piel debida a la muerte intraútero de su gemelo MC, que se puede ver que estaba incluido en la parte izquierda de las membranas placentarias. **C y D**, Niño con paraplejía hipertónica, convulsiones y déficit de desarrollo, que tiene hidranencefalia. En el momento de nacer, había otro gemelo macerado de 30 cm del mismo sexo.

V Miscelánea de asociaciones

ASOCIACIÓN DE VATERR

Una asociación es un término que se emplea para denominar la tendencia no fortuita que algunas malformaciones tienen a producirse juntas con más frecuencia, lo que se esperaría por el azar, sin ser componentes de un síndrome. VATERR es un acrónimo que incluye defectos vertebrales, atresia anal, fístula T-E con atresia esofágica, y displasia renal y radial. Los defectos cardíacos y una única arteria umbilical, así como un déficit de crecimiento prenatal son también características no debidas al azar de este patrón de anomalías. El espectro general del patrón en 34 casos se presenta posteriormente, como resumieron Temtamy y Miller.

ANOMALÍAS. Treinta y cuatro casos con al menos tres de los defectos de la asociación de VATERR.

Anomalías vertebrales	70%
Defectos del tabique ventricular y otros defectos cardíacos	53%
Atresia anal con o sin fístula	80%
Fístula T-E con atresia esofágica	70%
Displasia radial, incluyendo hipoplasia del pulgar o radial, polidactilia preaxial, sindactilia	65%
Anomalías renales	53%
Arteria umbilical única	35%

OTROS DEFECTOS MENOS FRECUENTES. Retraso del crecimiento intrauterino, alteración del crecimiento posnatal, estenosis laríngea, anomalías del oído, fontanelas de gran tamaño, defecto de las extremidades inferiores (23%), anomalía de la costilla, defectos de los genitales externos, disrafia espinal con afectación medular.

HISTORIA NATURAL. Aunque muchos de estos pacientes pueden tener problemas para desarrollarse y tener un progreso lento del desarrollo en la infancia precoz a causa de sus defectos, la mayoría tiene una función cerebral normal y, por lo tanto, merece una rehabilitación intensiva, tratamiento quirúrgico u otros tratamientos.

ETIOLOGÍA. Este patrón de malformaciones ha tenido generalmente una incidencia esporádica en familias por lo demás normales. La etiología es desconocida. Se ha visto más frecuentemente en hijos de madres diabéticas.

COMENTARIO. Rasgos de esta asociación pueden producirse en niños por lo demás sanos o como parte de un patrón más amplio, como en los síndromes de la trisomía 18 o del(13q), en cuyo caso el pronóstico no es favorable. Es también importante reconocer que la asociación de VATERR no es por sí misma un diagnóstico, sino una asociación no fortuita de defectos. Como tal, cuando se identifica una de sus características, se deben buscar de forma cuidadosa los otros defectos del síndrome de VATERR. En los casos especiales en los que se ve una malformación que normalmente no se encuentra en los defectos asociados al VATERR, debe hacerse un análisis del cariotipo. Se ha descrito un trastorno distinto, genéticamente determinado, que se conoce como VATERR con hidrocefalia. Se ha documentado en este trastorno una herencia recesiva tanto autosómica como ligada a X. La hidrocefalia se debe a una estenosis del acueducto. Aunque el mal pronóstico es lo habitual, en algunos casos se ha dado una supervivencia con un pronóstico relativamente bueno.

Bibliografía

- Say B, Gerald PS: A new polydactyly, imperforate anus, vertebral anomalies syndrome. *Lancet* 2:688, 1968.
- Say D et al: A new syndrome of dysmorphogenesis-imperforate anus associated with poly-oligodactyly and skeletal (mainly vertebral) anomalies. *Acta Paediatr Scand* 60:197, 1971.
- Silver W et al: The Holt-Oram syndrome with previously undescribed associated anomalies. *Am J Dis Child* 124:911, 1972.
- Quan L, Smith DW: The VATER association, Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: A spectrum of associated defects. *J Pediatr* 82:104, 1973.
- Temtamy SA, Miller JD: Extending the scope of the VATER association: Definition of a VATER syndrome. *J Pediatr* 85:345, 1974.
- Evans JA et al: VACTERL with hydrocephalus: Further delineation of the syndrome(s). *Am J Med Genet* 34:177, 1989.
- Wang H et al: VACTERL with hydrocephalus: Spontaneous chromosome breakage and rearrangement in a family showing apparent sex-linked recessive inheritance. *Am J Med Genet* 47:114, 1993.

James HE et al: Distal spinal cord pathology in the VATER association. *J Pediatr Surg* 29:1501, 1994.

Botto L et al: The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: An international study. *Am J Med Genet* 71:8, 1997.

Källén K et al: VATER non-random association of congenital malformations: Study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet* 101:26, 2001.

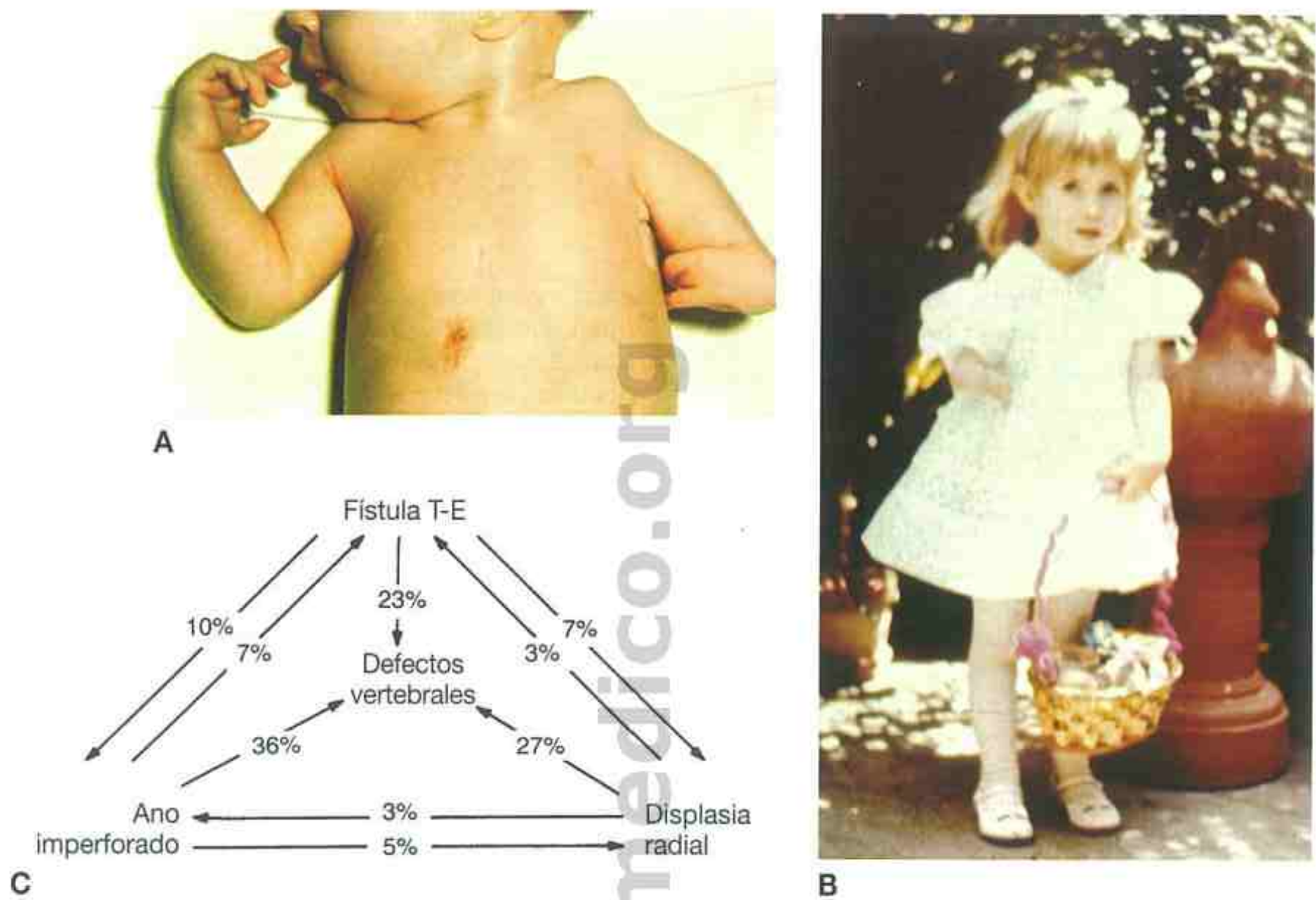


FIGURA 1. Asociación de VATERR. **A**, Lactante con anomalías vertebrales, atresia anal, atresia esofágica con fístula T-E, aplasia del radio en el lado izquierdo, e hipoplasia del pulgar en el lado derecho. **B**, La misma paciente con 2 años de edad, con una inteligencia normal. **C**, Las frecuencias relativas de algunos de los otros defectos de las asociaciones de VATERR, cuando el paciente se diagnostica por alguno de los defectos. (De Quan L, Smith DW: J Pediatr 1973; 82:104; con permiso.)

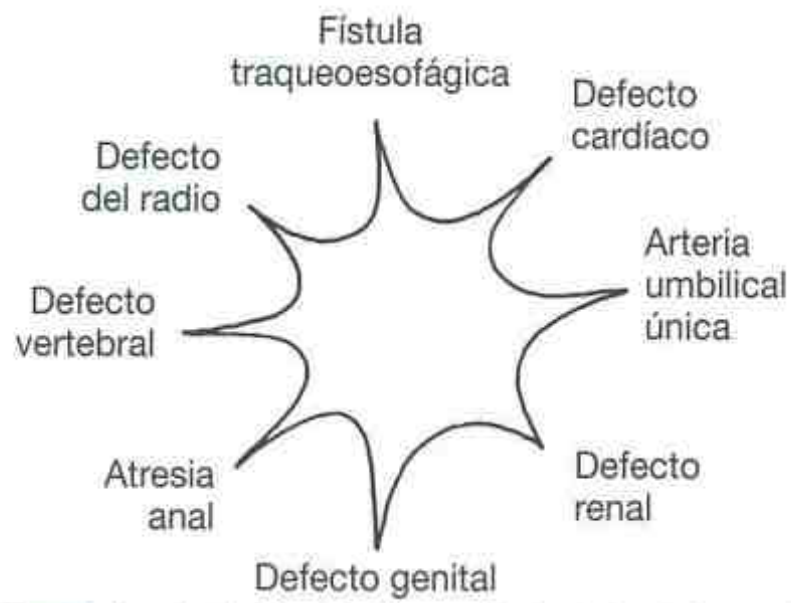


FIGURA 2. Izquierda, Asociación ampliada de los defectos de VATERR. Derecha, Obsérvese el defecto relativamente importante del pulgar (radial) de la mano derecha y el defecto mucho más sutil «radial» de la mano izquierda (flecha). La flecha señala una eminencia y un pliegue tenar hipoplásicos.

LISTADO ALFABÉTICO DE SÍNDROMES

Síndrome	N.º de página	Síndrome	N.º de página
3C, S. de	254	Atelosteogénesis, tipo II	374
3-M, S. de	96	Atelosteogénesis, tipo III	374
9p, monosomía	44	Atresia anal-coloboma de iris, S. de	64
9p, S.	44	Baller-Gerold, S. de	492
13q, S. de	56	Bannayan, S. de	610
18p, S. de	60	Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
18q, S. de	62	Bardet-Biedl, S. de	676
22q13, delección, S. de	218	Beals, S. de	552
45X, S. de	76	Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Aarskog, S. de	134	Berardinelli, lipodistrófico de, S.	694
Aase, S. de	366	Blefarofimosis familiar, S. de	260
Ácido retinoico, embriopatía por	660	Blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, S. de	260
Ácido valproico fetal, S. del	654	Bloch-Sulzberger, S. de	580
Acinesia/hipocinesia fetal, secuencia de	188	Bloom, S. de	102
Aclasia diafisaria	500	BOR, S.	272
Acondrogénesis de Langer-Saldino	370	Börjeson-Forssman-Lehmann S. de	668
Acondrogénesis, tipos IA y IB	368	Brachmann-De Lange, S. de	82
Acondrogénesis-hipocondrogénesis, tipo II	370	Branquiooculofacial, S.	274
Acondroplasia	390	Branquiotorrenal (BOR), S.	272
Acrocalloso, S.	252	Brazo largo del 18, delección del, S. de	62
Acrocefalosindactilia	474	β-glucuronidasa, deficiencia de	544
Acrodisostosis	514	Caffey pseudo-Hurler, S. de	518
Acromélica, disostosis frontonasal	268	Campomélica, displasia	388
Acromesomélica, displasia	404	Cara silbante, S. de	242
Acroosteólisis, S. de	444	Carcinoma basocelular nevoide, S. de	616
Adams-Oliver, S. de	356	Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
AEC, S. de	332	Cardiomiélico, S.	358
Aglosia-adactilia, S. de	742	Carpenter, S. de	484
Alagille, S. de	670	Cartilago-pelo, hipoplasia de, S. de	432
Albers-Schonberg, enfermedad de	453	Catel-Manzke, S. de	322
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516	Caudal, displasia, secuencia de	730
Alcoholismo fetal, S. de	646	Cefalopolisindactilia de Greig, S. de	486
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658	Cerebrocostomandibular, S.	688
Amioplastia congénita, secuencia disruptiva	180	Cerebrohepatorrenal, S.	238
Amnios, secuencia de rotura del	732	Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S.	190
Anencefalia, secuencia de	704	Cervicooculoacústico, S.	284
Angelman, S. de	220	CFC, S.	131
Aniridia-tumor de Wilms, asociación de	52	CHARGE, S.	276
Anquilobléfaron-displasia ectodérmica-fisuración, S. de (AEC)	332	Cheney, S. de	444
Anquilosis glosopalatina, S. de	742	CHILD, S.	348
Antley-Bixler, S. de	488	Cleidocraneal, disostosis	462
Apert, S. de	474	Clouston, S. de	636
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364	Cockayne, S. de	154
Aplasia tibial-ectrodactilia, S. de	354	Coffin-Lowry, S. de	312
Aracnodactilia contractural de Beals, S. de	552	Coffin-Siris, S. de	666
Arteriohepática, displasia	670	COFS, S.	190
Artrodentoosteodisplasia	444	Cohen, S. de	228
Artrogriposis distal, tipo I, S. de	184	Coloboma de iris-atresia anal, S. de	64
Artrooftalmopatía hereditaria	318	Columna dorsal, disrafismo	707
Ataxia-telangiectasia, S. de	213	Condrodisplasia de células gigantes	374
Atelosteogénesis, tipo I	374	Condrodisplasia espondilometafisaria de Kozlowski	414

Síndrome	N.º de página	Síndrome	N.º de página
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440	Disostosis acrofacial postaxial, S. de	286
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437	Disostosis cleidocraneal	462
Condrodisplasia punteada, tipo rizomiélico	440	Disostosis craneofacial	478
Condrodistrofia, miotonía	246	Disostosis frontonasal acromélica	268
Condroectodérmica, displasia	422	Disostosis metafisaria, tipo Jansen	434
Condromatosis externa, S. de	500	Displasia acromesomélica	404
Conradi-Hünemann, S. de	437	Displasia ectodérmica hipohidrótica	628
Corazón-mano, S. de	358	Displasia ectodérmica hipohidrótica, tipo autosómica dominante	628
Cornelia de Lange, S. de	82	Displasia epifisaria múltiple	428
Costello, S. de	128	Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan), S. de	378	Displasia espondiloepifisaria recesiva tardía, ligada al cromosoma X	426
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380	Displasia espondiloepifisaria pseudocondroplásica	400
Craneofacial, disostosis	478	Displasia espondilometafisaria, tipo Kozlowski	414
Craneofrontonasal, displasia	482	Displasia frontometafisaria	450
Craneometafisaria, displasia	448	Displasia gelcofísica	420
Craneosinostosis coronal asociada a FGFR3, S. de	480	Displasia mesomélica de Langer	512
Craneosinostosis-aplasia radial, S. de	492	Displasia metafisaria con insuficiencia pancreática y neutropenia	436
Criptoftalmía, S. de	270	Displasia metafisaria, tipo Jansen	434
Cromosoma 4, delección del brazo corto, S. del	36	Displasia metafisaria, tipo McKusick	432
Cromosoma X frágil, S. del	160	Displasia metafisaria, tipo Schmid	430
Crouzon, S. de	478	Displasia metatrópica	416
Cubital-mamario, S.	342	Displasia septoóptica, secuencia de	708
Cumarina fetal, S. de	656	Displasia tanatofórica	382
D ₁ , trisomía, S. de	18	Disrafismo espinal oculto, secuencia de	706
De Lange, S. de	82	Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Delección 3p, S. de	32	Distrofia miotónica	244
Delección 4p, S. de	36	Distrofia miotónica, tipo I	244
Delección 4p, S. de	36	Distrofia miotónica, S. de	244
Delección 4q, S. de	38	Distrofia torácica asfixiante	386
Delección 5p, S. de	40	Distrofia torácica juvenil	386
Delección 5p, S. de	40	Down, S. de	7
Delección 9p, S. de	44	Dubowitz, S. de	100
Delección 11q, S. de	54	Duplicación 3q, S. de	34
Delección 13q, S. de	56	Duplicación 9p, S. de	46
Delección 18p, S. de	60	Duplicación 10q, S. de	49
Delección 18q, S. de	62	Duplicación 15q, S. de	58
Delección 22q11.2, S. de	298	Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
Delección parcial del brazo corto del cromosoma 5, S. de	40	Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración (EEC), S. de	330
Dermopatía restrictiva	196	EEC, S.	330
DeSanctis-Cacchione, S. de	642	Ehlers-Danlos, S. de	558
Diafisaria, aclasia	500	Ellis-Van Creveld, S. de	422
Diastrófica, displasia	424	Embriopatía por ácido retinoico	660
Diastrófico, enanismo, S. de	424	Enanismo acromesomélico	404
DiGeorge, S. de	298	Enanismo metatrópico, S. de	416
DiGeorge, secuencia de	714	Enanismo mulibrey, S. de	98
Dilantina fetal, S. de	652	Esclerosis tuberosa, S. de	586
Discondrosteosis de Leri-Weill, S. de	512	Esclerosteosis	456
Disencefalia esplancnoquística	198	Escobar, S. de	346
		Exoftalmos-macroglosia-gigantismo, S. de	174
		Exostosis múltiple, S. de	500

Síndrome	N.º de página	Síndrome	N.º de página
Extremidades-pared corporal, complejo de	736	Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de	710
Extrofia de la cloaca, secuencia de	722	Hipotiroidismo, secuencia de	710
Extrofia vesical, secuencia de	720	Holoprosencefalia, secuencia de	701
Facial-extremidad, espectro disruptivo	742	Holt-Oram, S. de	358
Facies fetal, S. de	136	Hunter, S. de	532
Facioauriculovertebral, espectro	738	Hurler, S. de	524
Faciogenitopoplíteo, S.	344	Hurler-Scheie, S. de	530
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362	Hutchinson-Gilford, S. de	146
Femoral, hipoplasia-facies inusual, S. de	350	Incontinencia pigmentaria, S. de	580
FG, S.	316	Incontinencia pigmentaria acrómica	584
FGFR3-craneosinostosis coronal asociada, S. de	480	Inienciafalia, secuencia de	704
Fibrocondrogénesis	372	Jarcho-Levin, S. de	690
Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568	Johanson-Blizzard, S. de	106
Floating-Harbor, S. de	144	Kabuki, S. de	118
Fosillas labiales-labio leporino, S. de	266	Kartagener, S. de	698
Franceschetti-Klein, S. de	280	Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Fraser, S. de	270	Klinefelter, S. de	68
Freeman-Sheldon, S. de	242	Klippel-Feil, secuencia de	716
Frontometafisaria, displasia	450	Klippel-Trenaunay, S. de	598
Frontonasal acromélica, disostosis	268	Kniest, displasia de	410
Frontonasal, displasia, secuencia de	268	Kozlowski, condrodisplasia	
Fryns, S. de	236	espondilometafisaria de	414
Gangliosidosis generalizada, tipo 1, (tipo infantil grave), S. de	518	Labio leporino, secuencia de	264
GAPO, S.	638	Lacrimoauriculodentodigital (LADD, S.) S.	360
Geleofísica, displasia	420	LADD, S.	360
Gemelaridad monocigótica		Langer, displasia mesomélica de	512
y defectos estructurales (general)	748	Langer-Giedion, S. de	324
Gigantismo cerebral, S. de	163	Langer-Saldino, acondrogénesis de	370
Goldenhar, S. de	738	Larsen, S. de	498
Goltz, S. de	622	Lateralidad, secuencias de	698
Gorlin, S. de	616	Lentiginoso múltiple, S.	620
Grebe, S. de	338	Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Greig, cefalopolisindactilia de, S. de	486	Lenz-microftalmía, S. de	306
Hajdu-Cheney, S. de	444	LEOPARD, S. de	620
Hallermann-Streiff, S. de	110	Leri-Weill, discondrosteosis de	510
HARD ± E, S. de	206	Leri-Weill, discondrosteosis de, S. de	512
Hay-Wells, con displasia ectodérmica, S. de	332	Leroy I, célula de, S. de	520
Hecht, S. de	256	Levy-Hollister, S. de	360
Hendidura facial mediana, S. de	268	Lipidosis neurovisceral familiar	518
Hidantoína fetal, S. de	652	Lipodistrofia congénita generalizada	694
Hidroletal, S.	204	Lipodistrofia de Berardinelli, S. de	694
Hiperostosis de Lenz-Majewski, S. de	458	Lipomatosis encefalocraneocutánea	604
Hipertelorismo-hipospadias, S. de	140	Lisencefalia, S. de	208
Hipertermia, espectro de defectos inducidos	664	Lobstein, enfermedad de	562
Hipocondrogénesis	370	Louis-Bar, S. de	213
Hipocondroplasia	398	lp36.2, delección de, S. de	234
Hipofosfatasa	442	Maffucci, S. de	606
Hipofosfatasa letal perinatal	442	Malformación del septo uorrectal, secuencia de	724
Hipoglosia-hipodactilia, S. de	742	Malformación esternal-displasia vascular, espectro	746
Hipomelanosia de Ito	584	Mandibuloacra, displasia	692
Hipomelia-hipotricosis-hemangioma facial, S. de	334	Mandibulofacial, disostosis	280
Hipoplasia de pelo y cartilago	432	Marcador de X, S. de	160
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350	Marden-Walker, S. de	248
		Marfan, S. de	546

Síndrome	N.º de página	Síndrome	N.º de página
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de (tipos leve, moderado y grave), S. de	542	Nevus sebáceo lineal, secuencia de Noonan, S. de	576 124
Marshall, S. de	282	Obstrucción uretral temprana, secuencia de	718
Marshall-Smith, S. de	172	Oculoauriculovertebral, espectro	738
Martin-Bell, S. de	160	Oculodentodigital, S.	302
MASA, S.	202	Oculodentodigital, displasia	302
Maullido de gato, S. del	40	Oculomandibulodiscefalia con hipotricosis, S. de	110
McCune-Albright, S. de	594	OFD, S., tipo I	292
McKusick-Kaufman, S. de	678	OFD, S., tipo II	296
Meckel-Gruber, S. de	198	Ojo de gato, S. del	64
Meier-Gorlin, S. de	508	Oligohidramnios, secuencia de	726
Melanosis neurocutánea, secuencia de	574	Opitz G/BBB, S. de	140
Melnick-Fraser, S. de	272	Opitz oculogenitolaríngeo, S. de	140
Melnick-Needles, S. de	674	Opitz-Frias, S. de	140
Menkes, S. de	216	Orofaciodigital, S.	292
Menkes, pelo ensortijado de, S. de	216	Oromandibular, hipogénesis de extremidades, espectro	742
Microftalmía y defectos cutáneos lineales, S. de	626	Osler, telangiectasia hemorrágica de	612
Mielomeningocele, secuencia de	704	Osteodisgenesia multisinostósica,	488
Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744	Osteodistrofia hereditaria de Albright	516
Microsomía hemifacial	738	Osteogénesis imperfecta, autosómica dominante	562
MIDAS, S.	626	Osteogénesis imperfecta, congénita	565
Miller, S. de	286	Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Miller-Dieker, S. de	208	Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565
Miotonía condrodistrófica	246	Osteooncodisplasia hereditaria	504
Mixoploidía diploide/triploide, S. de	28	Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453
Moebius, secuencia de	258	Osteopetrosis grave	453
Mohr, S. de	296	Otopalatodigital, tipo I, S.	308
Morquio, S. de	538	Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Mowat-Wilson, S. de	686	Pallister, mosaico de, S. de	230
MPS I H	524	Pallister-Hall, S. de	200
MPS I H/S	530	Paquioniquia congénita, S. de	640
MPS I S	528	Pena-Shokeir, fenotipo	188
Mucopolipidosis II	520	Penta-X, S. de	74
Mucopolipidosis III	522	Perheentupa, S. de	98
Mucopolisacaridosis I H	524	Peters-plus, S. de	682
Mucopolisacaridosis I H/S	530	Peutz-Jeghers, S. de	608
Mucopolisacaridosis I S	528	Pfeiffer, S. de	472
Mucopolisacaridosis II	532	Pfeiffer, acrocefalosindactilia de tipo	472
Mucopolisacaridosis III, tipos A, B, C y D	536	Phelan-McDermid, S. de	218
Mucopolisacaridosis IV, tipos A y B	538	Picnodisostosis	460
Mucopolisacaridosis VI	542	Pierre Robin, S. de	262
Mucopolisacaridosis VII	544	Poiquiloderma congénita, S. de	157
Muenke, craneosinostosis de	480	Poland, secuencia de	340
Mulibrey, enanismo, S. de	98	Potter, S. de	726
Muñeca feliz, S. de	220	Prader-Willi, S. de	223
MURCS, asociación	760	Primer y segundo arco branquial, S. de	738
Nager, S. de	288	Progeria, S. de	146
Nager, disostosis acrofacial de, S. de	288	Proteus, S. de	600
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614	Pterigión letal múltiple, S. de	192
Neu-Laxova, S. de	194	Pterigión múltiple, S. de	346
Neurofibromatosis, S. de	590	Pterigión poplíteo, S. de	344
Neuromas múltiples, S. de	614	Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Nevus epidérmico, S. de	576	Regresión caudal, S. de	730
Nevus sebáceo de Jadassohn	576		

Síndrome	N.º de página	Síndrome	N.º de página
Rieger, S. de	680	Tricodentoóseo, S.	634
Riley-Smith, S. de	610	Tricorrinofalángico, tipo I (TRP I), S.	328
Ritscher-Schinzel, S. de	254	Tricorrinofalángico, tipo II (TRP II), S.	324
Roberts, S. de	334	Triploidía, S. de	28
Robin, secuencia de	262	Trismo-seudocamptodactilia, S. de	256
Robinow, S. de	136	Trisomía 8, S. de	22
Rokitansky, malformación de, secuencia de	760	Trisomía 8/normal, mosaicismo	22
Rothmund-Thomson, S. de	157	Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Rubinstein-Taybi, S. de	88	Trisomía 9p, S. de	46
Russell-Silver, S. de	92	Trisomía 13, S. de	18
Ruvalcaba-Myhre, S. de	610	Trisomía 18, S. de	13
Saethre-Chotzen, S. de	468	Trisomía 21, S. de	7
Sanfilippo, S. de	536	TRP I	328
Scheie, S. de	528	TRP II	324
Schinzel-Giedion, S. de	250	Turner, S. de	76
Schwartz-Jampel, S. de	246	Ungueorrotuliano, S. de	504
Seckel, S. de	108	Van Buchem, enfermedad de	456
Senter-KID, S. de	644	Van der Woude, S. de	266
Seudoacondroplasia	400	Varicela fetal, S. de	662
Seudohipoparatiroidismo	516	VATERR, asociación	756
Seudo-Hurler Caffey, S. de	518	Velocardiofacial, S.	298
Seudo-Hurler, polidistrofia, S. de	522	Vrolik, enfermedad de	565
Seudoseudohipoparatiroidismo	516	Waardenburg, tipos I y II, S. de	278
SHORT, S.	95	WAGR, S.	52
Shprintzen, S. de	298	Walker-Warburg, S. de	206
Shprintzen-Goldberg, S. de	554	Warburg, S. de	206
Shwachman-Diamond, S. de	436	Warfarina fetal, S. de	656
Silver, S. de	92	Warfarina, embriopatía por	656
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178	Weaver, S. de	168
Sinfalangismo, S. de	494	Werner, S. de	152
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496	Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150
Sinostosis múltiple, S. de	494	Wildervanck, S. de	284
Sirenomelia, secuencia de	728	Williams, S. de	120
Sly, S. de	544	X, α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma (ATR-X), S. de	314
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	X, condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma	437
Smith-Magenis, S. de	210	X, displasia tardía espondiloepifisaria recesiva, ligada al cromosoma	426
Smith-McCort, displasia de	412	X, hidrocefalia ligada al cromosoma, S. de	202
Sotos, S. de	163	X, hidrocefalia ligada al cromosoma, espectro de	202
Steinert, S. de	244	Xerodermia pigmentosa, S. de	642
Stickler, S. de	318	XO, S. de	76
Sturge-Weber, secuencia de	572	XXX, S. de	72
Talidomida, pseudo-S. de	334	XXXX, S. de	72
TAR, S.	364	XXXXX, S. de	74
Taybi, S. de	308	XXXXY, S. de	70
TDO, S.	634	XXXY, S. de	70
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	612	XXY, S. de	68
Tetrasomía 12p	230	XYY, S. de	66
Torácica asfixiante, distrofia	386	Yunis-Varon, S. de	466
Toriello-Carey, S. de	684	Zellweger, S. de	238
Townes-Brocks, S. de	290		
Trapezoidocefalia/sinostosis múltiple	488		
Treacher Collins, S. de	280		

2

Abordaje del paciente por grandes categorías de problemas

Déficit de crecimiento, retraso mental, artrogriposis, genitales externos ambiguos

Muchos pacientes con patrones específicos de malformación pueden ser evaluados inicialmente por el médico en relación con un problema como déficit de crecimiento o retraso mental. El médico debe llegar a realizar un diagnóstico global específico, con gran importancia para el tratamiento, el pronóstico y el asesoramiento de este paciente concreto y su familia. Este capítulo expone los abordajes para efectuar un diagnóstico específico en varias de las categorías de problemas más frecuentes o más difíciles de diagnosticar. Está estructurado para proporcionar un punto de vista diagnóstico global, y sitúan los patrones de malformación en una posición muy relevante para el abordaje de otros tipos de enfermedades en las que se pueden producir los mismos problemas.

Cada uno de los trastornos se valora desde el punto de vista de la morfogénesis normal, los mecanismos por los que puede ocurrir una morfogénesis anormal y la metodología clínica que hay que seguir para llegar a establecer un diagnóstico global y específico. Estos abordajes están diseñados para ajustarse a cada problema en particular y para adaptarse a cada paciente de manera específica.

ABORDAJE DEL DÉFICIT DE CRECIMIENTO

Crecimiento normal

Suponiendo que la organización y la osificación esqueléticas son las adecuadas, la talla adulta y la edad a la que se alcanza son las consecuencias respectivas de los siguientes fenómenos:

1. *Velocidad mitótica* o velocidad de aumento del número de células, especialmente en las epífisis.

2. *Velocidad de maduración* del sistema esquelético hasta la osificación epifisaria final, que se puede valorar como «edad ósea».

Ambos procesos están influidos por muchos genes (poligénicos). Algunos de ellos están localizados en los cromosomas sexuales. Por ejemplo, el varón XY tiende a ser más alto que la mujer XX, incluso en la infancia, y el individuo XYY suele ser más alto que el varón XY. La mujer XX madura más rápidamente y a una velocidad más estable que el varón XY y de esta forma consigue ventaja para llegar a la pubertad y alcanza la talla final a una edad cronológica más temprana que el varón. El potencial genéticamente determinado de la talla y el ritmo de maduración dependen del aporte adecuado de algunos nutrientes, vitaminas, hormonas y oxígeno a las células esqueléticas. La importante tendencia actual del aumento de la talla y del ritmo de maduración durante los últimos 100 años está relacionada, muy probablemente, con una mejor nutrición y con la existencia relativamente menor de enfermedades crónicas durante la infancia.

Causas de déficit de crecimiento

El déficit de crecimiento es un signo clínico valioso, pero también muy inespecífico. A continuación se presentan cinco categorías generales de déficit de crecimiento, cada una de ellas con características globales ligeramente diferentes en términos de patrón de crecimiento, forma de evaluación para llegar a un diagnóstico específico, pronóstico de talla final y tratamiento. Las dos primeras categorías son variantes del crecimiento normal y las otras tres corresponden a anomalías del proceso de crecimiento. Esta clasificación, con excepción del déficit de crecimiento prenatal, se resume en la tabla 2-1.

Variantes de la normalidad

Talla baja familiar

La talla baja familiar se refiere característicamente a un niño pequeño en talla que, por lo demás, es normal y que madura a un ritmo normal, como indica la «edad ósea», con una historia familiar de talla baja en familiares cercanos, que también son normales. Estos individuos suelen estar dentro de los límites normales de medidas al nacer, tienen un ritmo constantemente lento de crecimiento lineal durante la infancia, alcanzan la pubertad a una edad normal y tienen una talla final relativamente baja.

Retraso madurativo familiar

El retraso madurativo familiar es característico de un niño que madura lentamente y es bajito para su edad cronológica, pero no para su edad de maduración (edad ósea), con una historia familiar de maduración lenta. Esto último lo indica una aparición tardía de la pubertad y una consecución tardía de la talla final en uno o más familiares cercanos.

Estos individuos suelen estar dentro de los límites de talla normales al nacer, con unos ritmos de crecimiento y de maduración lentos que se hacen evidentes durante la parte final de la etapa de lactantes y al inicio de la infancia. Tienen un inicio tardío de una pubertad normal y suelen alcanzar una talla final dentro de unos márgenes normales, pero a una edad cronológica más tardía.

Crecimiento anormal

Dejando a un lado la situación, poco frecuente y bastante evidente, de una precocidad sexual que da lugar a un crecimiento rápido y una maduración acelerada, con una talla final alcanzada precozmente y relativamente baja, los otros trastornos del crecimiento se pueden agrupar en tres categorías generales, que se presentan a continuación.

Déficit de crecimiento esquelético primario

Esta categoría implica un problema intracelular primario que afecta al crecimiento del sistema esquelético. El déficit de crecimiento suele ser de ini-

TABLA 2-1 CLASIFICACIÓN DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

VARIANTES DE LA NORMALIDAD		
SIGNOS	TALLA BAJA FAMILIAR	RETRASO MADURATIVO FAMILIAR
Inicio del déficit de crecimiento	Posnatal	Posnatal (primera infancia)
Velocidad de maduración	Normal	Lento
Historia familiar	Talla baja	Maduración lenta
Talla final	Baja	Límites normales
Tratamiento para aumentar la talla potencial	Ninguno	Ninguno
ANORMALES*		
SIGNOS	DÉFICIT DE CRECIMIENTO ESQUELÉTICO PRIMARIO	DÉFICIT DE CRECIMIENTO SECUNDARIO
Inicio del déficit de crecimiento	Generalmente prenatal	Generalmente posnatal
Velocidad de maduración	Variable, generalmente normal	Generalmente retrasada
Anomalías asociadas	Frecuente	Inusual, excepto cuando la causa es una anomalía
Desproporción	Frecuente	Inusual, excepto en el raquitismo
Tipos etiológicos generales	Anomalías cromosómicas Síndromes con gen mutante, como las osteocondrodisplasias Síndromes de etiología desconocida	Ambiental Defecto de órganos no esqueléticos, incluyendo los endocrinos Enfermedades metabólicas Enfermedad infecciosa crónica
Tratamiento para aumentar la talla potencial	Generalmente ninguno***	El tratamiento específico puede dar lugar a la «recuperación» del crecimiento

*No están incluidas la enfermedad infecciosa prenatal, el síndrome de alcoholismo fetal, el síndrome de la trisomía 18 ni otras enfermedades que dan lugar a un retraso de crecimiento intrauterino precoz.
**La Federal and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ha aprobado el empleo de la hormona de crecimiento recombinante (HGH) para tratar a los niños con síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, talla baja idiopática y retraso de crecimiento intrauterino cuya talla no se ha normalizado a los 2 años de edad. La HGH también se ha empleado en el tratamiento de la acondroplasia y el síndrome de Noonan, entre otras enfermedades.
***En los individuos con acondroplasia se han utilizado procedimientos para el alargamiento de las piernas para aumentar la talla.

cio prenatal y suele acompañarse de desproporción o anomalías en el modelado esquelético. El mismo problema que afecta al crecimiento celular y a la morfogénesis en el esqueleto puede afectar también a otros tejidos. Por lo tanto, el paciente suele presentar un *patrón* de múltiples malformaciones, cuyo reconocimiento puede permitir efectuar un diagnóstico global preciso.

El crecimiento posnatal subsiguiente suele producirse a un ritmo lento. Aunque el desarrollo esquelético anómalo puede ocasionar dificultades en la interpretación de la «edad ósea», la maduración suele avanzar a un ritmo casi normal y se llega a la pubertad a una edad normal. Todavía no se conoce un tratamiento para mejorar la talla final de las personas con la mayoría de enfermedades incluidas en esta categoría. En Estados Unidos, la hormona de crecimiento humana recombinante ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* para tratar a los niños con síndrome de Turner y síndrome de Prader-Willi. La hormona de crecimiento humana se ha empleado también para incrementar la talla en la acondroplasia y el síndrome de Noonan entre otras enfermedades. Los procedimientos de alargamiento de las extremidades se han empleado para mejorar la talla en individuos con acondroplasia.

El pronóstico de talla se puede inferir mejor con el conocimiento de la talla final de otros pacientes con la misma enfermedad. Muchos de los problemas de malformaciones que se presentan en este texto inclu-

yen el déficit primario de crecimiento como uno de sus signos. Incluyen síndromes de anomalías cromosómicas, osteocondrodisplasias y muchos otros síndromes de causa monogénica, además de una serie de síndromes de etiología desconocida. Para algunos de ellos, como el síndrome de Hurler y la pseudoacondroplasia, el déficit de crecimiento no se manifiesta hasta meses o años después del nacimiento.

Déficit de crecimiento esquelético secundario

Esta categoría implica que las células esqueléticas son normales, y que el déficit de crecimiento es *secundario* a un trastorno exógeno del sistema esquelético, que limita su capacidad de crecimiento. Dicho trastorno puede afectar al aporte de nutrientes, hormonas u oxígeno a las células esqueléticas o al mantenimiento de la homeostasis extracelular. En la tabla 2-2 se citan algunos tipos específicos de enfermedades con déficit de crecimiento secundario. Es infrecuente que estos tipos de trastornos den lugar a déficit de crecimiento durante la vida fetal* y, por lo tanto, el inicio del déficit de crecimiento suele ser *posnatal*. Como se ilustra en la figura 2-1, los defectos en el desarrollo y la función del cerebro, hipófisis, tiroides, corazón, pulmones, hígado, intestinos o ri-

*Puede haber grados leves de déficit de crecimiento prenatal secundarios a toxemia materna, malnutrición o consumo importante de tabaco.

TABLA 2-2 DÉFICIT DE CRECIMIENTO SECUNDARIO

PROBLEMA	MOTIVO DE DÉFICIT DE CRECIMIENTO	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Nutricional a. Ingesta inadecuada b. Malformación GI c. Malabsorción	Deficiencia nutricional	Respuesta a una ingesta adecuada Estudios de imagen gastrointestinales Determinación de la absorción
Síndrome de privación	Negligencia, maltrato nutricional	Respuesta al cambio ambiental Estudio del hogar y la familia
Deficiencia mental, generalmente grave	Desconocido	Excluir otras causas de déficit de crecimiento
Defecto cardíaco	Aumento del requerimiento calórico ¿Hipoxia?	Evaluación cardíaca
Insuficiencia respiratoria	¿Hipoxia? Aumento del trabajo respiratorio	Evaluación pulmonar
Disfunción renal	Acidosis	Estudios de imagen renales Estudio de la función renal
Deficiencia de hormona de crecimiento hipofisaria	Raquitismo ¿Disminución de la lipólisis y del transporte de aminoácidos a la célula?	Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, radiografías Prueba de provocación
Hipotiroidismo	Déficit del metabolismo energético	Estudio de la función tiroidea, estudios de imagen tiroideos
Enfermedad infecciosa grave crónica (no de vías aéreas superiores)	Desconocido, posible aumento del requerimiento calórico	
Enfermedades metabólicas, como hipercalcemia, raquitismo hipofosfatémico, hipocaliemia, galactosemia, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal. Los estudios necesarios son específicos del problema inicial		

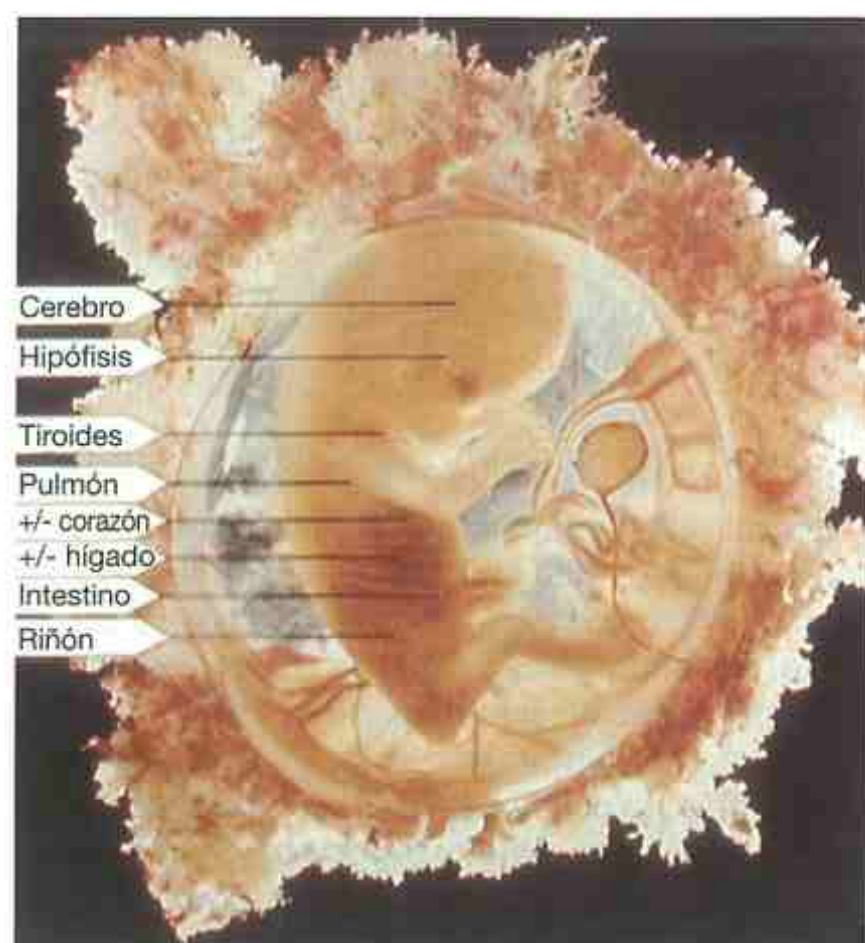


FIGURA 2-1. Los problemas graves en el desarrollo y la función de los tejidos citados no suelen tener un efecto adverso sobre el crecimiento prenatal. Sin embargo, cada problema puede ser causa de un déficit de crecimiento posnatal secundario grave.

ñones raramente tienen un efecto grave sobre el crecimiento prenatal, pero pueden causar un déficit de crecimiento posnatal. El problema de crecimiento es de inicio posnatal, por lo que no suelen existir malformaciones asociadas, excepto una anomalía, que es la responsable del déficit de crecimiento. Además, el sistema esquelético está proporcionado y modelado normalmente, excepto en el caso del raquitismo.

La maduración esquelética suele estar retrasada, aproximadamente, en igual medida que el crecimiento lineal, con la excepción del hipotiroidismo primario, en cuyo caso la maduración ósea suele estar relativamente más retrasada que el crecimiento lineal. El perímetro craneal suele ser normal.

Cuando la causa del déficit de crecimiento secundario es reconocida y corregida, se puede asistir al fenómeno extraordinario de la recuperación del crecimiento, la aceleración del crecimiento y la maduración hacia lo esperado según la edad cronológica. Este fenómeno destaca el hecho de que no existen problemas de crecimiento primario en el sistema esquelético. El grado de recuperación del crecimiento varía según la edad de inicio, la duración y la naturaleza del problema de crecimiento, así como de la adecuación del tratamiento.

Déficit de crecimiento prenatal

Algunas enfermedades que se tratan en este texto influyen de forma importante en el crecimiento

prenatal a través de diversos mecanismos que incluyen una proliferación celular disminuida, una disminución en el número absoluto de células y una interferencia con la función placentaria. Entre las enfermedades a tener en cuenta en un recién nacido con retraso prenatal del crecimiento hay que incluir las anomalías cromosómicas, la exposición a diversos teratógenos humanos como alcohol, rubéola y citomegalovirus y patrones de malformación reconocidos con un impacto importante sobre el crecimiento. Típicamente, estos recién nacidos tienen una limitación del crecimiento proporcionada (es decir, la talla, el peso y el perímetro craneal estarán afectados por igual) o muestran un impacto desproporcionado sobre el crecimiento cerebral. La mayoría de los niños con estas enfermedades siguen siendo de pequeño tamaño a pesar de una ingesta calórica adecuada, la resolución del cuadro médico asociado y la corrección quirúrgica de las malformaciones.

Abordaje clínico del déficit de crecimiento

Hay que destacar lo siguiente:

1. Historia familiar de talla y velocidad de maduración.
2. Historia de crecimiento del paciente registrada en gráficas normales. Es especialmente importante la *edad de inicio* del déficit de crecimiento y el *ritmo* de crecimiento. Si es posible, se deben comparar con los valores normales según la estatura media de los padres.
3. Una exploración física completa debe incluir talla, peso, perímetro craneal e inspección para buscar anomalías menores. Se debe buscar cuidadosamente la presencia de desproporciones, como la asimetría. Hay que medir la envergadura de los brazos (brazo) y la proporción de los segmentos superior/inferior cuando esté indicado.
4. De acuerdo con los hallazgos, la mayoría de los pacientes se pueden dividir en una de las tres siguientes categorías:
 - a. Normal para sus antecedentes genéticos. No están indicados otros estudios.
 - b. Inicio prenatal del déficit de crecimiento. Debe hacerse el esfuerzo de reconocer un síndrome global específico entre aquellos que presentan déficit de crecimiento.
 - c. Inicio posnatal del déficit de crecimiento. El crecimiento desproporcionado (alteración de la proporción entre los segmentos superior/inferior) normalmente es consecuencia de una osteocondrodisplasia o displasia ósea y debe filiarse mediante un estudio radiológico de dismorfología ósea. En los niños normalmente

proporcionados, hay que realizar una determinación de la edad ósea (edad ósea hemiesquelética antes de los 2 años; más adelante sólo mano y muñeca son suficientes. Algunos ejemplos con déficit de crecimiento secundario se exponen en la tabla 2-2.

ABORDAJE DEL RETRASO MENTAL

Se ha progresado mucho desde la década de 1960 respecto a las causas del retraso mental. La tabla 2-3 resume las causas de retraso mental por categorías determinadas a partir de diversas revisiones de la literatura. Los avances tecnológicos han mejorado de forma muy importante el rendimiento del estudio diagnóstico. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido establecer un protocolo de evaluación preestablecido que aumente la tasa de diagnóstico. La evaluación de un individuo con retraso mental sigue consistiendo en una historia clínica completa con una atención especial a los detalles del embarazo y de la progresión/regresión del desarrollo, un árbol familiar de tres generaciones, una exploración física minuciosa, en la que se observen con detalle las malformaciones menores y mayores, y un seguimiento longitudinal, ya que el fenotipo de

muchos cuadros evoluciona a lo largo del tiempo. La tasa diagnóstica mejora si la edad de presentación es más joven (en los adultos suele faltar la historia), con el acceso a los familiares para su estudio (ayuda a diferenciar las variantes familiares de la normalidad de los signos asociados con síndromes hereditarios) y con la presencia de anomalías estructurales. Es útil tener una comprensión básica del desarrollo del cerebro para efectuar el abordaje diagnóstico.

Crecimiento normal del sistema nervioso central

A los 18 días de desarrollo embrionario, la placa neural engrosada se convierte en un surco neural, cuyos bordes se unen para formar el tubo neural, que está completamente cerrado a los 28 días. Se produce un crecimiento rápido anterior, con la formación de las vesículas cerebrales primitivas: el prosencéfalo (cerebro anterior), el mesencéfalo (cerebro medio) y el rombencéfalo (cerebro posterior). Hacia los 23 días, se forman las evaginaciones ópticas a partir del prosencéfalo, y hacia los 33 días, sus procidencias laterales (es decir, los hemisferios cerebrales precoces) son evidentes. La morfogénesis del cerebro sigue durante varios meses; el cerebelo no inicia su período mayor de morfogénesis hasta los 4 o 5 meses de vida fetal. En los hemisferios cerebrales, la capa interna de células neuroepiteliales se diferencia para convertirse en neuroblastos, que migran al exterior en ondas sucesivas para formar la capa del manto cortical. Hacia las 10 semanas, la corteza cerebral es bastante delgada; sólo tiene una capa cortical externa en contraste con el tamaño relativamente grande de los ventrículos laterales, como se muestra en la figura 2-2. El número de células aumenta rápidamente, con una máxima adición de neuronas, aproximadamente, a los 4 o 5 meses de vida fetal. Se añaden nuevas células durante la vida fetal, como se indica en la figura 2-3. Aunque la mayoría de las neuronas existen al nacer, durante los 6 primeros meses de vida posnatal se produce una adición mayor de células gliales. La mayor parte del proceso de mielinización a cargo de las células gliales tiene lugar durante el primer año de vida posnatal. También se produce el «cableado» de las redes axonales, fundamental para el avance y la función integrada; sin embargo, se sabe menos acerca de los períodos críticos de estas interconexiones entre las neuronas. Las consecuencias funcionales de este crecimiento cerebral rápido y de la integración de las neuronas se reflejan en la progresión ordenada del avance del rendimiento psicomotor hacia los 2 años, cuando el órgano alcanza, aproximadamente, el 80% de su tamaño adulto.

TABLA 2-3 CAUSAS DE DEFICIENCIA MENTAL EN REVISIONES DE LA LITERATURA

CAUSA	PORCENTAJE
Anomalías cromosómicas	4-28
Patrones de malformación reconocibles	3-7
Enfermedades monogénicas con gen conocido	3-9
Anomalías cerebrales estructurales	7-17
Complicaciones de la prematuridad	2-10
Causas ambientales/teratogénicas	5-13
Retraso mental culturofamiliar*	3-12
Síndromes provisionalmente únicos	1-5
Enfermedades metabólicas/endocrinas	1-5
Desconocida	30-50

* Definido por una historia familiar de uno o más familiares con retraso mental, sin otra causa identificada y sin evidencia de una enfermedad de gen único. Típicamente, los problemas económicos complican el fenotipo.

Anderson G, Schroer RJ, Stevenson RE: Mental retardation in South Carolina II: Causation. *Proc Greenwood Genet Ctr* 15:32, 1996.

Modificado después por Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al, of the American College of Medical Genetics: Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 72:468, 1997.

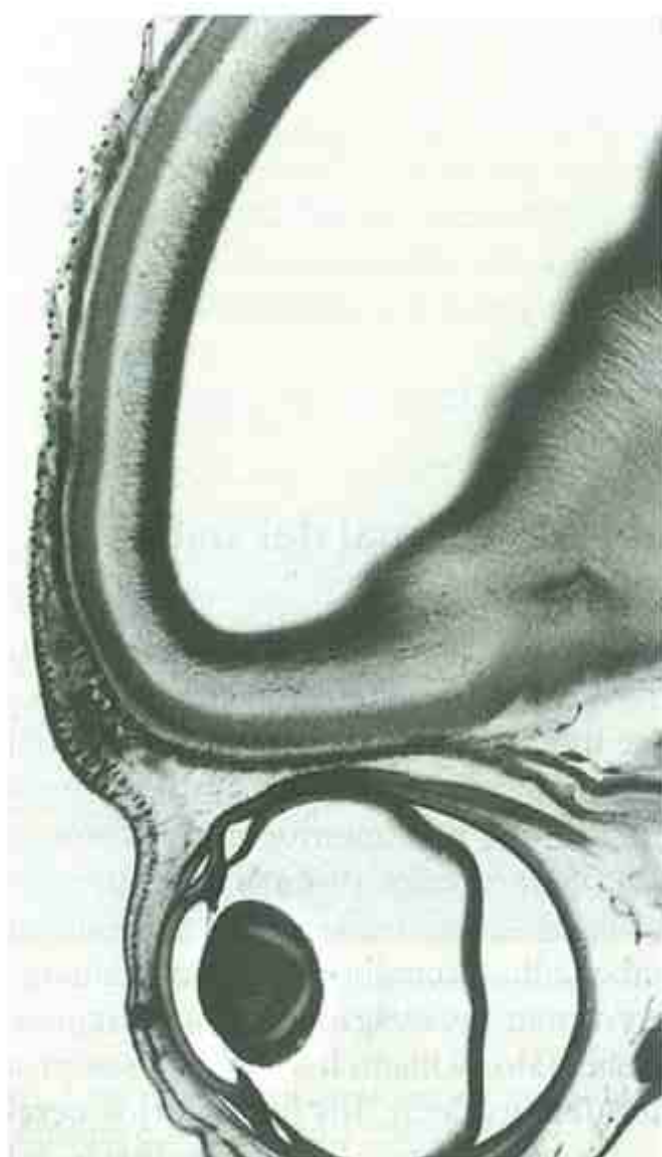


FIGURA 2-2. Sección sagital de un cerebro fetal a la altura del ojo a las 10 semanas de desarrollo. Se observa la zona cortical única de la corteza cerebral y el espacio ventricular relativamente grande. (De Smith DW, Gong BT: *Teratology* 9: 17, 1974. Copyright © 1974. Impreso con permiso de Wiley-Liss, Inc., una filial de John Wiley & Sons, Inc.)

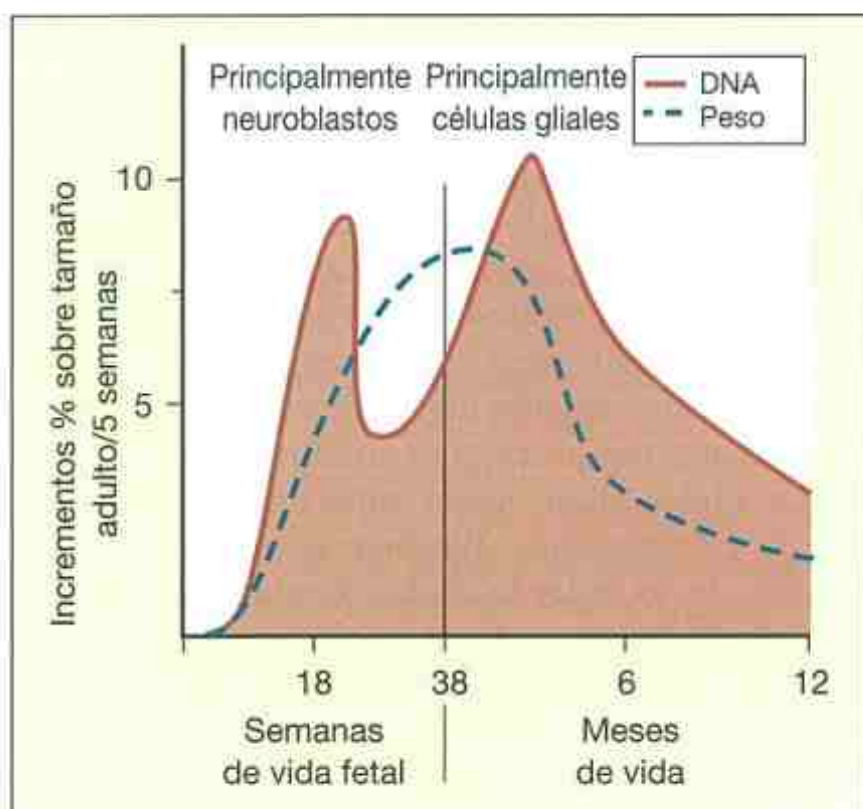


FIGURA 2-3. Velocidad de crecimiento cerebral en términos de células nuevas (DNA) y peso durante el período más crítico de morfogénesis del cerebro. (Adaptado de Dobbin J: *Am J Dis Child* 120: 411, 1970; con permiso.)

Abordaje de los trastornos en los que existe retraso mental

Uso de estudios diagnósticos para la evaluación clínica de la deficiencia mental

La mayor parte de los estudios poblacionales demuestran que la probabilidad de llegar a un diagnóstico es mayor en los individuos con un retraso más grave, aunque esta idea se ha cuestionado recientemente⁹. Muchos de los niños con grados más leves de deficiencia mental, con cocientes de inteligencia (CI) en el rango de 50 a 70, proceden de familias marcadas por la pobreza con retraso en algunos de sus miembros (retraso mental «culturofamiliar»). En este grupo, tanto los factores genéticos como los ambientales son significativos. El grupo con retraso mental leve puede incluir también a niños con XXY; ocasionalmente alguna niña XXX; niños con síndromes malformativos; niños con el síndrome X frágil o el síndrome alcohólico fetal; pacientes con errores innatos del metabolismo, y niños con defectos más leves del desarrollo del sistema nervioso central (SNC) o daños residuales del sistema nervioso central. Entre los pacientes con deficiencia mental más grave, con CI inferiores a 50, es posible llegar a un diagnóstico global preciso sólo en las dos terceras partes de los pacientes.

Estudios diagnósticos en pacientes con deficiencia mental, y su empleo racional

Estudios que pueden dar el diagnóstico

ESTUDIOS CROMOSÓMICOS

En las poblaciones de pacientes en los que la causa del retraso mental sigue siendo desconocida después de la historia y la exploración física, el estudio cromosómico aclara el diagnóstico en el 3 al 12% de los casos. La presencia de malformaciones menores aumenta el rendimiento de la prueba. La conferencia de consenso del American College of Medical Genetics de Estados Unidos recomienda una densidad mínima de 500 bandas en un cariotipo de bandas G. El estudio cromosómico está recomendado en la mayoría de guías de práctica clínica en los niños con retraso mental no explicado por otra causa.

ESTUDIOS DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

Se ha estimado que el síndrome X frágil es la causa hereditaria más frecuente de retraso mental. Se ha documentado una prevalencia de alrededor del 3% en poblaciones con retraso del desarrollo no diagnosticado. La presencia de rasgos autistas puede aumentar el rendimiento diagnóstico. En varones, la preselección con un cribado con siete parámetros, que incluye una historia familiar positiva

de retraso mental, facies característica, orejas grandes/protruyentes, articulaciones hiperextensibles, piel blanda/laxa en las manos, testículos aumentados de tamaño y cambios de personalidad característicos, dobla la tasa de detección¹¹. Hay que plantear siempre el estudio en ausencia de otra etiología evidente del retraso del desarrollo, debido a las implicaciones familiares de este cuadro.

ESTUDIOS DE HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLUORESCENCIA

El estudio de hibridación in situ con fluorescencia (FISH, del inglés *fluorescence in situ hybridization*) se emplea en dos ámbitos. El primero supone la utilización de sondas de FISH específicas para confirmar el diagnóstico de un patrón de malformación reconocido para el cual se dispone de una prueba de citogenética molecular. Es necesaria una sospecha clínica importante de la enfermedad para solicitar cuanto antes la prueba adecuada. Se dispone de sondas específicas para el síndrome velocardiocardiofacial/DiGeorge, el síndrome de Williams, el síndrome de delección de 4p y muchos otros. Recientemente, se dispone clínicamente del cribado molecular de reordenamientos subteloméricos con FISH. Esta prueba es cara y costosa en cuanto a trabajo, aunque los estudios han demostrado una tasa de detección de alrededor del 7% entre los individuos con retraso mental moderado o grave. Se ha sugerido una lista de cinco parámetros para aumen-

tar el rendimiento de la prueba¹². Incluye una historia familiar positiva de retraso mental, una deficiencia de crecimiento prenatal, una deficiencia de crecimiento o sobrecrecimiento posnatal, dos o más signos faciales dismórficos, y una o más anomalías no faciales menores o mayores.

HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARATIVA

La hibridación genómica comparativa (CGH, del inglés *comparative genomic hybridization*) es una técnica emergente que se aplica actualmente en el diagnóstico del cáncer y que se está desplazando rápidamente al terreno de las anomalías cromosómicas constitucionales. El ADN del individuo que se tiene que estudiar se marca con un fluorocromo a lo largo del genoma y se saturan de fluorescencia las áreas de posible interés clínico. Se marca con fluorescencia distinta el ADN control y ambos se hibridan sobre una preparación de cromosomas control normales. Cuando la hibridación se realiza sobre un conjunto de sondas de ADN impresas en una matriz sólida o Array, la técnica se denomina Array-CGH. La pérdida o la ganancia de información se detecta por el color predominante en la fluorescencia para cada región. La prueba está automatizada. Se pueden diseñar sondas para valorar cualquier área de posible interés. Actualmente, hay pruebas de Array-CGH disponibles que cubren todos los telómeros, todas las áreas de microdelección clínica conocidas (p. ej., 22q11.2) y bastantes segmentos de cada cromosoma para de-

TABLA 2-4 EJEMPLOS DE SIGNOS REAÑADIDOS A LA DEFICIENCIA MENTAL QUE SUELEN APARECER TRAS EL NACIMIENTO EN ALGUNOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

ENFERMEDAD	SIGNOS
Fenilcetonuria, clásica; autosómica recesiva	Pigmentación clara, eccema (33%); mala coordinación, convulsiones (25%), conducta autista
Síndrome de Sanfilippo (MPS III); autosómico recesivo	Retraso del desarrollo a partir del primer año de vida con deterioro que conduce a una conducta inquieta y torpeza hacia los 6-7 años de edad, presencia de cara y pelo toscos hacia los 2-3 años, hipertrofia gingival y limitación leve de la extensión de los dedos de la mano
Síndrome de Hurler (MPS I); autosómico recesivo	Retraso del desarrollo a partir de los 6-10 meses de vida, con deterioro y déficit de crecimiento, cara tosca, articulaciones rígidas, cifosis, hepatoesplenomegalia, córneas opacificadas, rinitis
Síndrome de Hunter (MPS II), tipo grave; recesivo ligado al cromosoma X	Retraso del desarrollo a partir de los 6-12 meses de edad, con déficit de crecimiento, cara tosca, articulaciones rígidas, hepatoesplenomegalia; sin cifosis ni opacificación corneal
Galactosemia, tipo grave; autosómica recesiva	Aparición en la primera infancia (al alimentarse con leche de vaca) de letargia, hipotonía, hepatomegalia, ictericia, hipoglucemia, cataratas, sin crecimiento
Síndrome de Lesch-Nyhan; recesivo ligado al cromosoma X	Aparición a partir de los 6-8 meses de vida de espasticidad, coreoatetosis, automutilación, conducta autista, déficit de crecimiento; tofos en la segunda infancia
Homocistinuria; autosómica recesiva	Aracnodactilia leve, pectus, genu valgo, pies cavos, limitación leve de la extensión de los dedos de la mano; luxación inferior del cristalino, generalmente hacia los 10 años de edad; poros faciales amplios, eritema malar; fenómenos trombóticos, que dan lugar a trastornos del SNC
Argininosuccinaciduria; autosómica recesiva	Se inicia con déficit de crecimiento en los primeros 1-2 años de vida, hepatomegalia leve, lesiones cutáneas, pelo seco y quebradizo con tricorrhexis nodosa, convulsiones

tecar monosomía y trisomía. Con esta metodología no se detectan los reordenamientos cromosómicos equilibrados. Aunque es improbable que la CGH sustituya completamente a la citogenética de rutina en todas sus aplicaciones, puede ofrecer una alternativa excelente a las pruebas basadas en la FISH.

ESTUDIO DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Los pacientes con deficiencia mental debida a un error innato de la función metabólica suelen tener uno o más hallazgos clínicos y no deficiencia mental aislada. Algunos de ellos se exponen en la tabla 2-4. La mayoría parecen normales al nacer y después aparecen signos de deficiencia del sistema nervioso central, generalmente difusos y no lateralizados o un deterioro de la función a una edad posnatal variable, no lateralizada y difusa. Lapsos intermitentes de consciencia, inanición, hipoglucemia no explicada o acidosis recurrentes son posibles datos sugerentes de un error innato del metabolismo. La mayoría de las revisiones han demostrado un rendimiento extremadamente bajo del cribado metabólico no dirigido en el estudio del retraso mental.

ESTUDIOS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PRENATALES

Los pacientes con deficiencia mental debida a rubéola congénita, enfermedad por inclusiones por citomegalovirus o toxoplasmosis suelen tener uno o más de los siguientes signos: microcefalia, coriorretinitis, déficit de crecimiento de inicio prenatal, hepatoesplenomegalia, petequias neonatales, ictericia o sordera. Los pacientes con rubéola congénita también pueden presentar cataratas, defecto cardíaco y otras anomalías. El diagnóstico de infección congénita se establece mejor en el período neonatal inmediato, mediante cultivos del microorganismo causal, titulación de anticuerpos y estudio placentario.

ESTUDIOS TIROIDEOS

El hipotiroidismo congénito puede suponer entre el 3 y el 4% del retraso mental en áreas sin programas de cribado neonatal completo. La mayoría de los pacientes afectados tienen síntomas evidentes. Los estudios tiroideos no están indicados en los pacientes con deficiencia mental y talla baja que no muestran ningún otro signo clínico de hipotiroidismo, especialmente si ya han sido estudiados en la etapa neonatal.

ESTUDIOS AUXILIARES QUE PUEDEN AYUDAR AL DIAGNÓSTICO

Los estudios de neuroimagen se han recomendado como parte de la evaluación diagnóstica del retraso mental¹⁶. La resonancia magnética cerebral suele ser

preferible a la tomografía computarizada. En varios estudios recientes, aproximadamente la mitad de los individuos afectados tenían anomalías demostradas con neuroimagen. El progreso en las técnicas de imagen aumentará probablemente esta cifra. En algunos casos, estas técnicas son útiles para llevar a cabo el diagnóstico etiológico. En otros, meramente documentan hallazgos físicos para el médico. La microcefalia, la macrocefalia, las anomalías del contorno craneal y los hallazgos neurológicos focales aumentan el rendimiento de esta modalidad de estudio.

Las *radiografías del esqueleto* pueden estar indicadas para hallazgos clínicos como una talla baja desproporcionada u otras malformaciones que sugieren anomalías esqueléticas. Los estudios óseos suelen ser diagnósticos en las displasias óseas. En otros casos, estas radiografías muestran signos óseos que ayudan a identificar el patrón de malformación y a establecer el tratamiento. Rara vez son diagnósticas.

Los *electroencefalogramas* pocas veces son útiles en diagnósticos específicos, pero sí lo son para establecer el tratamiento si se sospecha la existencia de una enfermedad convulsiva.

ABORDAJE DE LA ARTROGRIPOSIS (INICIO PRENATAL DE CONTRACTURAS ARTICULARES)

Desarrollo normal de las articulaciones

El desarrollo articular empieza de manera secundaria dentro de las condensaciones mesenquimales precoces del hueso cartilaginoso, aproximadamente, a las 5,5 semanas. Hacia las 7 semanas, pueden haber espacios articulares, y hacia las 8 semanas, existe movimiento de las extremidades. La figura 2-4 muestra el desarrollo precoz. El movimiento es esencial para el desarrollo normal de las articulaciones y sus estructuras contiguas.

Problemas que pueden causar contracturas articulares congénitas

Las contracturas articulares pueden ser secundarias a factores intrínsecos al feto en desarrollo, como el inicio precoz de problemas neurológicos, musculares y articulares, o a factores extrínsecos al feto en desarrollo, como la falta de espacio y la limitación de los movimientos fetales (fig. 2-5).

1. Las *anomalías neurológicas* han sido la causa más frecuente de artrogriposis según la experiencia del autor. Las enfermedades neurológicas que pueden ser responsables

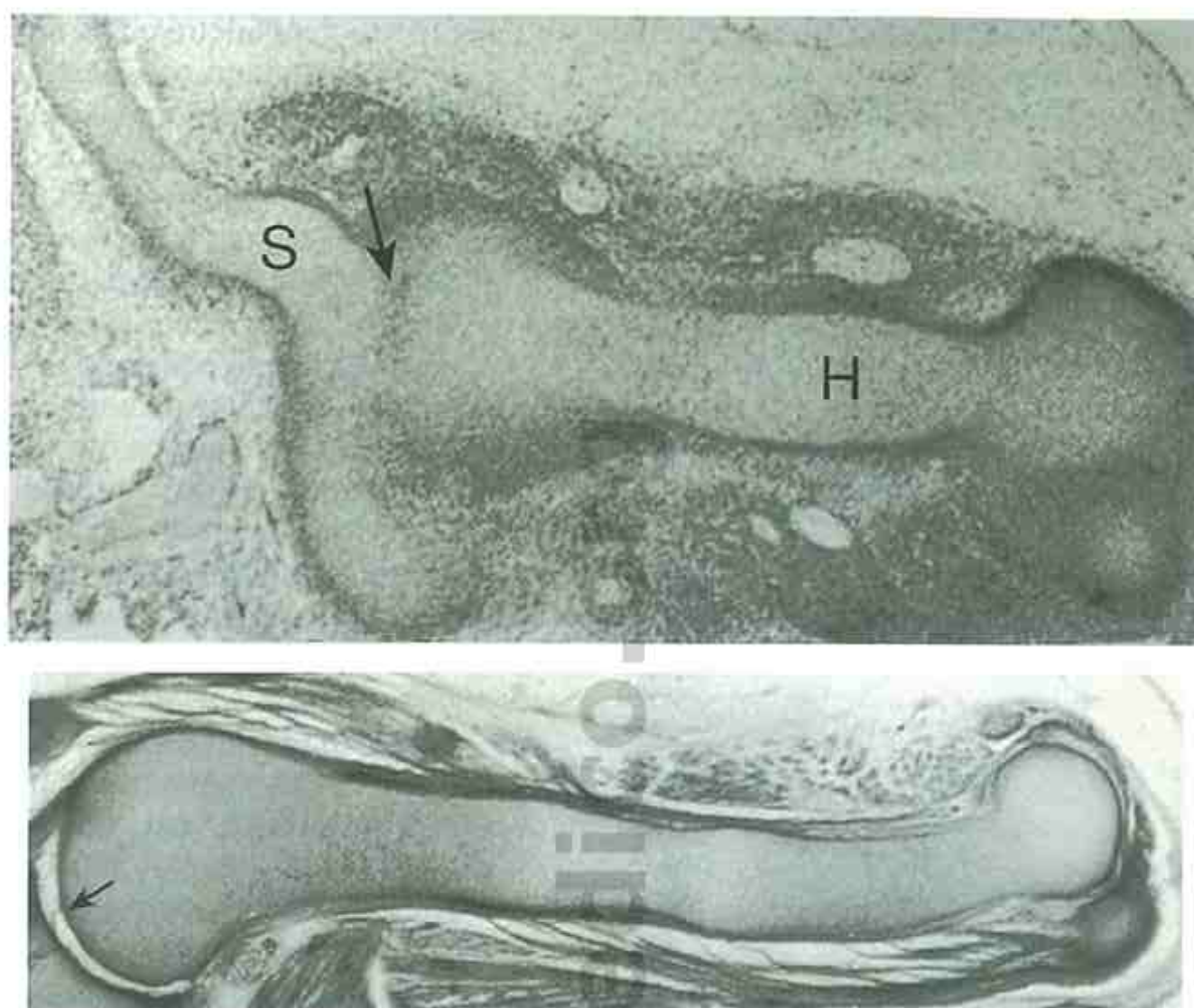


FIGURA 2-4. Desarrollo de la articulación escápulo (S)-humeral (H) del hombro (flecha) a los 38 días de desarrollo (arriba) y a los 47 días (abajo), aproximadamente. Se observa que la morfogénesis de la articulación se produce secundariamente. Cuando se forma la articulación, el músculo funcional se ha diferenciado.

de la artrogriposis secundaria son el mielomeningocele, la deficiencia de las células del asta anterior motora, la espasticidad prenatal, y algunos defectos cerebrales importantes, como la anencefalia, la hidranencefalia y la holoprosencefalia.

2. *Problemas musculares*, como agenesia muscular, miopatías fetales raras y, en ocasiones, distrofia miotónica.
3. *Problemas articulares y de los tejidos contiguos*, como la sinostosis, la falta de desarrollo articular, la fijación aberrante de las articulaciones como en la displasia diastrófica, la laxitud aberrante de las articulaciones con luxaciones como en el síndrome de Larsen, y las fijaciones aberrantes de las partes blandas como en el síndrome del pterigion poplíteo.
4. *Falta de espacio y limitación fetales*, como en el caso de embarazos múltiples o de oligohidramnios en enfermedades como la agenesia renal bilateral o la pérdida precoz y persistente de líquido amniótico.

intensidad de los movimientos fetales (a menudo disminuidos), el tipo de parto (a menudo de nalgas) y la cantidad de líquido amniótico (el oligohidramnios puede dar lugar a falta de espacio fetal mientras que el polihidramnios secundario a disminución de la deglución fetal se ve a veces en situaciones asociadas con anomalías neurológicas).

2. *Patrón global de anomalías*. Las anomalías no relacionadas con las articulaciones pueden indicar que la artrogriposis es parte de

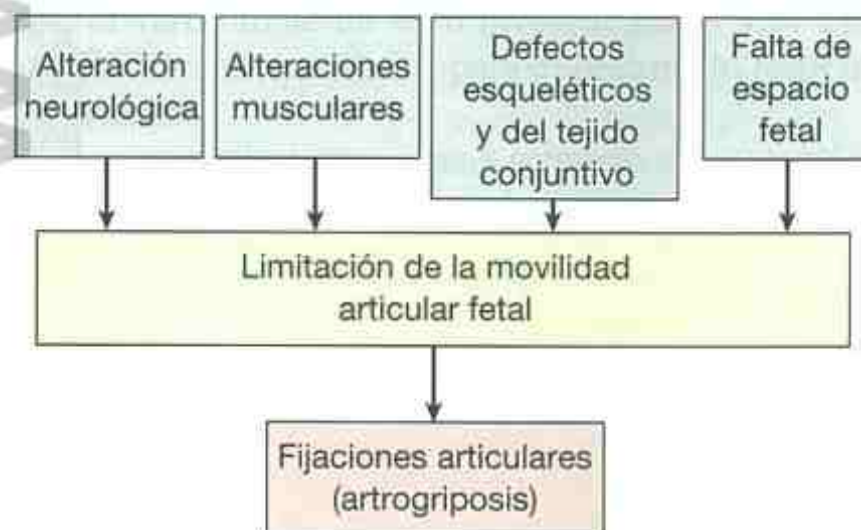


FIGURA 2-5. Tipos de problemas que pueden dar lugar a contracturas articulares prenatales.

Métodos de estudio

1. *Historia*. La historia relativa a la artrogriposis debe incluir información sobre el inicio y la

un síndrome de defectos múltiples como el síndrome de la trisomía 18.

3. *Evaluación articular y esquelética.* Está indicada la valoración física y radiológica de las articulaciones y el sistema esquelético. Hay que determinar si la fijación articular se debe a una anomalía anatómica, como la falta de desarrollo de la articulación o sinos-

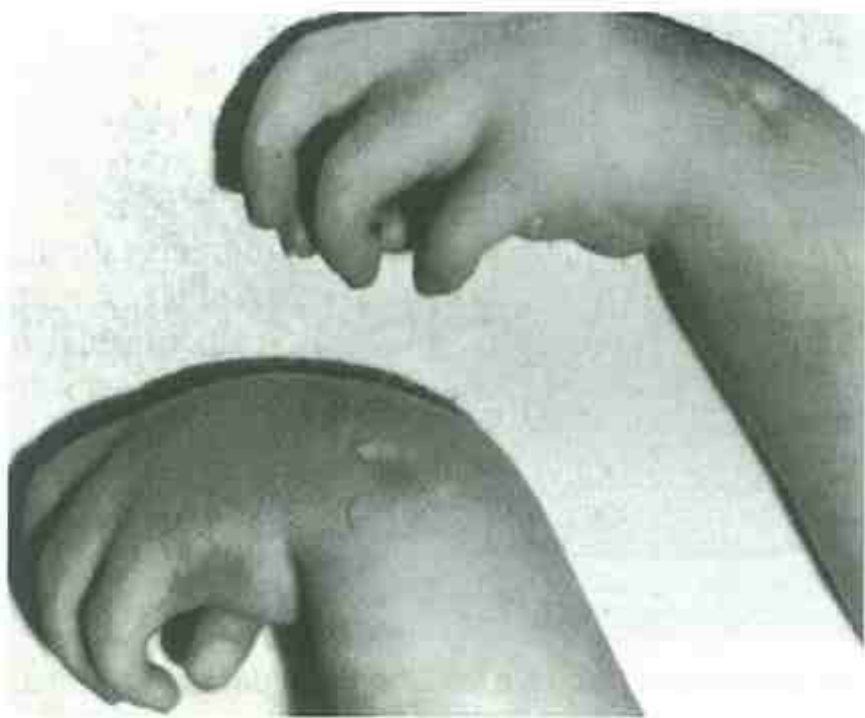


FIGURA 2-6. Hoyuelos en el dorso de las muñecas que indican que la posición aberrante de las manos ha existido desde la vida fetal temprana. Las contracturas articulares de este recién nacido se consideraron secundarias a una alteración neurológica. (Cortesía del Dr. Michael Cohen, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia.)

tosis, o a una deficiencia en el movimiento funcional sin una causa estructural primaria. Hay que buscar siempre la presencia de escoliosis o de luxación de cadera.

4. *Evaluación de los pliegues de la mano y del pie.* Los pliegues palmares y de los dedos de la mano y de la planta del pie representan los ejes de flexión temprana y son evidentes hacia las 11 o 12 semanas de vida fetal. Los pliegues ausentes o anormales son secundarios a una forma o una función aberrantes del desarrollo de la mano o del pie. También proporcionan un registro histórico de los planos de flexión funcional que han existido y, por lo tanto, facilitan las decisiones relativas a la rehabilitación de la función existente.
5. *Búsqueda de hoyuelos.* Cuando ha existido un contacto fetal estrecho entre el hueso y la piel que lo recubre, puede haber un fallo en el desarrollo de los tejidos subcutáneo y adiposo locales, lo que puede causar la aparición de una depresión. El hallazgo de hoyuelos aberrantes supone un inicio fetal precoz del problema, al producirse una aproximación cutánea-ósea anormal, como muestra la figura 2-6.
6. *Valoración cuidadosa neurológica y muscular.* Los intentos de determinar si hay un problema primario neurológico o muscular pueden ser sumamente difíciles, ya que la deficiencia de uno de ellos puede dar lugar a una función anormal del otro. Los estudios

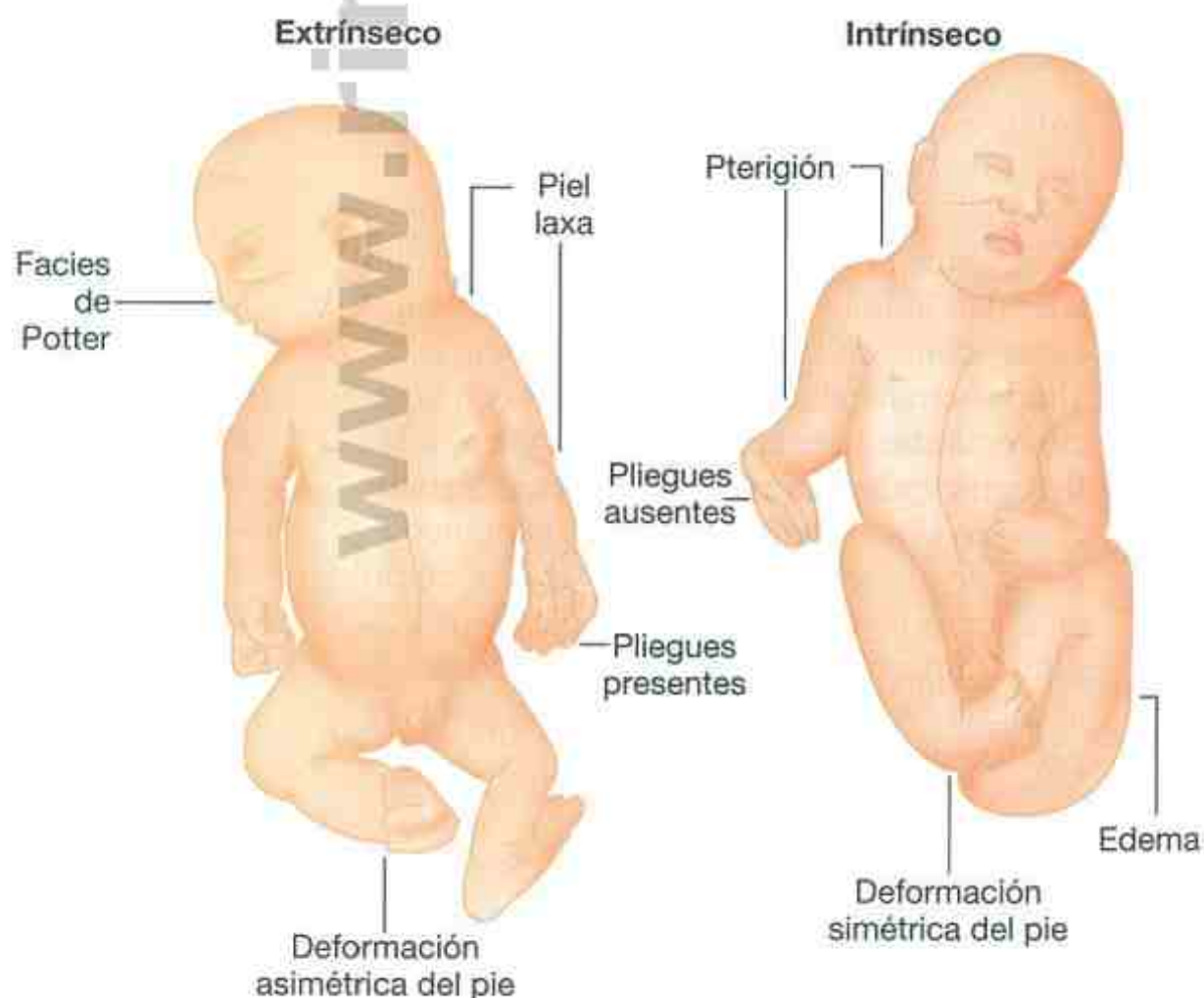


FIGURA 2-7. Diferenciación entre defectos por deformación de origen extrínseco o intrínseco.

electromiográficos pueden ser útiles a veces. En la gran mayoría de los pacientes con artrogriposis que presentan resultados anormales en los estudios, la evidencia apunta a una neuropatía y raramente a una miopatía. La biopsia muscular sólo a veces puede ser útil, porque es difícil determinar si la hipoplasia muscular, la fibrosis o ambas son fenómenos primarios o secundarios.

7. *Diferenciación entre las contracturas articulares causadas por un problema intrínseco al feto y las debidas a una limitación intrauterina* (fig. 2-7). Las contracturas derivadas intrínsecamente son simétricas y suele existir polihidramnios. La piel está tirante y hay *pterygium* en las articulaciones. Faltan los pliegues de flexión. Por el contrario, el recién nacido con contracturas derivadas extrínsecamente tiene anomalías posicionales de las extremidades, orejas grandes y piel laxa. Los pliegues de flexión son normales o a menudo exagerados. La distinción entre estas dos categorías es importante para la familia, porque los niños con artrogriposis relacionada con limitaciones extrínsecas tienen un pronóstico excelente y una tasa de recurrencia baja, mientras que el riesgo de recurrencia y el pronóstico dependen de la etiología de las contracturas articulares cuando son derivadas de una anomalía intrínseca.

Comentario y tratamiento

Cuando se puede establecer un diagnóstico concreto, el tratamiento debe ser específico para esa enfermedad. Ahora bien, sigue habiendo una serie de pacientes con contracturas articulares congénitas múltiples en los que actualmente no se puede hacer un diagnóstico específico. A partir de un estudio de más de 350 pacientes con contracturas articulares congénitas, Judith Hall, de la Universidad de British Columbia, en Vancouver, ha hecho la contribución más importante a nuestra comprensión de este problema y a un abordaje de su etiología^{21, 22}.

ABORDAJE DE LOS GENITALES EXTERNOS AMBIGUOS (PARCIALMENTE MASCULINIZADOS)

Desarrollo normal

Durante los últimos años, se ha aprendido mucho acerca de los genes que controlan la diferenciación

sexual masculina y femenina. Esta información se ha obtenido a través del estudio de modelos de ratón, además de la evaluación detallada de los fenotipos humanos. Las células germinales primordiales son activadas en el epiblasto por la proteína ósea morfogénica 4 (BMP4) secretada por el ectodermo extraembrionario. Las células germinales migran a lo largo del intestino posterior hasta la cresta urogenital, a partir de donde se forma eventualmente la gónada. El desarrollo de la cresta urogenital a partir del mesodermo intermedio está influido por diversos genes entre los que se incluyen *Emx2*, *GATA-4*, *Lim 1* y *Lhx9*, cuyas mutaciones dan lugar a gónadas anormales en el ratón. Todavía no se han identificado homólogos humanos. También son críticos para el desarrollo de la cresta los genes *WT1* (gen supresor del tumor de Wilms), *Sf-1* (factor esteroidogénico 1) y *DAX 1* (duplicado en la hipoplasia suprarrenal congénita). *WT1* es fundamental para el desarrollo gonadal y renal. Las mutaciones específicas de *WT1* se asocian con el síndrome de Fraser, una enfermedad con síndrome nefrótico y disgenesia gonadal. Los individuos XY tienen un sexo inverso debido a que la falta de *WT1* afecta a las dianas anterógradas para el desarrollo testicular. Otras mutaciones de *WT1* producen el síndrome de Denys-Drash, con esclerosis glomerular y mesangial y genitales ambiguos en el individuo XY con diferenciación y función testicular incompletas. Los ratones *knockout* *Sf-1* mueren al nacer sin glándulas suprarrenales y sin gónadas. *DAX 1* es un gen ligado al cromosoma X que inhibe la diferenciación testicular. Se ha establecido la hipótesis de que desempeña algún papel en la disgenesia gonadal mixta. El gen *SRY* del brazo corto distal del cromosoma Y es el principal determinante de la diferenciación testicular. *SRY* interactúa con *SOX9* (*SRY* homeosecuencia 9), activando la transcripción del factor inhibidor de los conductos de Müller en el varón. Las mutaciones de *SOX9* son responsables de la displasia campomiélica, un cuadro de enanismo con extremidades cortas en la que el varón tiene un sexo inverso. Tanto *SRY* como *SOX9* son necesarios para el desarrollo testicular normal.

Aproximadamente, a las 8 semanas de gestación, los testículos empiezan a producir testosterona, causando una masculinización activa de los genitales externos, con fusión de los pliegues labioescrotales para formar el escroto, el aumento de tamaño del falo y consecuente fusión de los pliegues labioescrotales para formar la uretra peneana, como se muestra en la figura 2-8. Los testículos descienden al escroto hacia los 7 u 8 meses de vida fetal.

Precozmente en el desarrollo, tanto los varones como las mujeres tienen conductos mesonéfricos

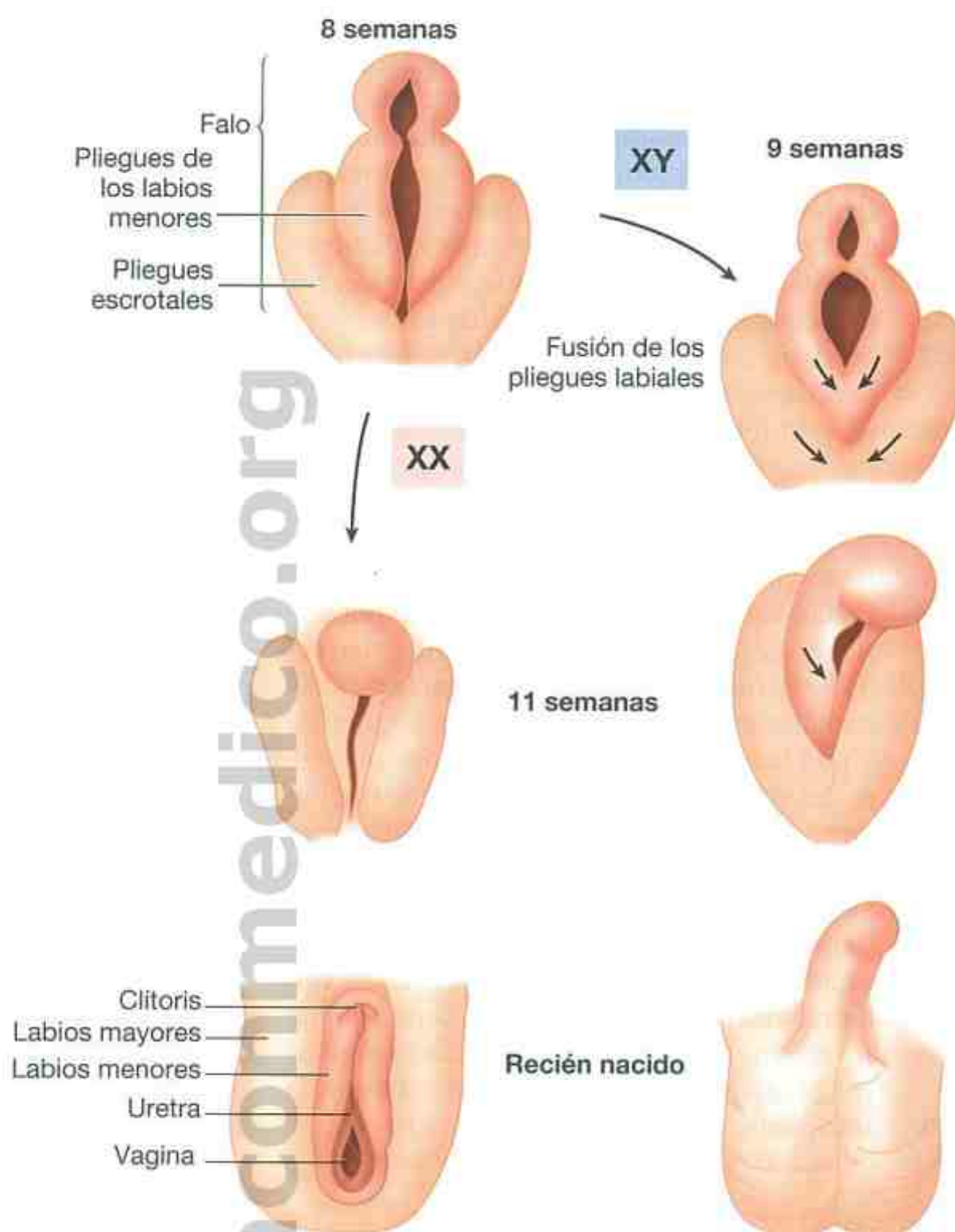


FIGURA 2-8. Morfogénesis normal de los genitales externos. El desarrollo normal del varón está inducido por la testosterona derivada del testículo fetal. (Ilustraciones adaptadas de fotografías suministradas por el Dr. Jan Jirásek, Praga, República Checa.)

(de Wolff), que forman el conducto deferente, las vesículas seminales, el epidídimo y los conductos paramesonéfricos (de Müller), que dan lugar al útero, las trompas de Falopio y el tercio superior de la vagina. Hay una serie de genes responsables del desarrollo y del mantenimiento de estas estructuras, como PAX2, Wnt-4 y los factores de transcripción de homeosecuencia 9, 10, 11 y 13. Las mutaciones en varios de estos genes han producido fenotipos humanos, cuya mayor parte no se asocia con genitales ambiguos. El testículo que funciona normalmente produce dos hormonas que influyen en el sistema de conductos. La testosterona hace que se desarrollen los conductos de Wolff mientras que el factor inhibidor de los conductos de Müller induce la involución de estas estructuras. En ausencia de estas señales, el desarrollo de los conductos se invierte. La presencia en un individuo XY de mutaciones en el gen que codifica el factor inhibidor de los conductos de Müller o su receptor da lugar a varones con persistencia de las estructuras de

los conductos de Müller, testículos no descendidos y ectopia testicular cruzada.

La dihidrotestosterona es el andrógeno más potente activo localmente. Una serie de errores en la vía de síntesis del colesterol pueden reducir la cantidad de dihidrotestosterona, dando lugar a una masculinización incompleta de un individuo XY. Por el contrario, los errores innatos del metabolismo de la biosíntesis esteroidea que dan lugar a una reducción de la producción de cortisol y aldosterona inducen la sobreproducción de andrógenos, virilizando a un individuo XX.

Métodos de estudio

En el estudio del niño con genitales ambiguos hay que centrarse en establecer un diagnóstico etiológico lo más rápidamente posible para poder asignar un sexo al paciente con confianza y tratar lo antes posible las complicaciones metabólicas de algunos diagnósticos.

Con respecto a la asignación de sexo, la inmensa mayoría de los niños afectados se pueden criar de acuerdo con su sexo genético. Una excepción pueden ser los individuos XY que presentan una masculinización inadecuada debido a insensibilidad a los andrógenos. Migeon et al introdujeron el concepto de que los genitales externos son una prueba biológica de la acción de los andrógenos, sugiriendo que el grado de infravirilización es proporcional al grado de deficiencia androgénica, independientemente de la causa (infraproducción o fallo en la respuesta)²⁷. Estos autores sugirieron que los más infravirilizados se criarían mejor como mujeres, mientras que los más virilizados se criarían de forma óptima como

varones. Sin embargo, reconocieron la importancia de un diagnóstico etiológico en la asignación del género. En el pasado, a los recién nacidos XY con malformaciones perineales graves que tenían un tejido insuficiente para permitir la reconstrucción de un falo (p. ej., extrofía de la cloaca) se les asignaba el sexo femenino. Estos individuos producen cantidades normales de testosterona a la que el cerebro está expuesto prenatalmente. El seguimiento a largo plazo de los individuos tratados de esta forma sugiere que muchos pueden reconocerse a sí mismos como varones. Poner en la balanza lo que es posible corregir quirúrgicamente y la impronta androgénica en el cerebro supone claramente una ardua tarea.

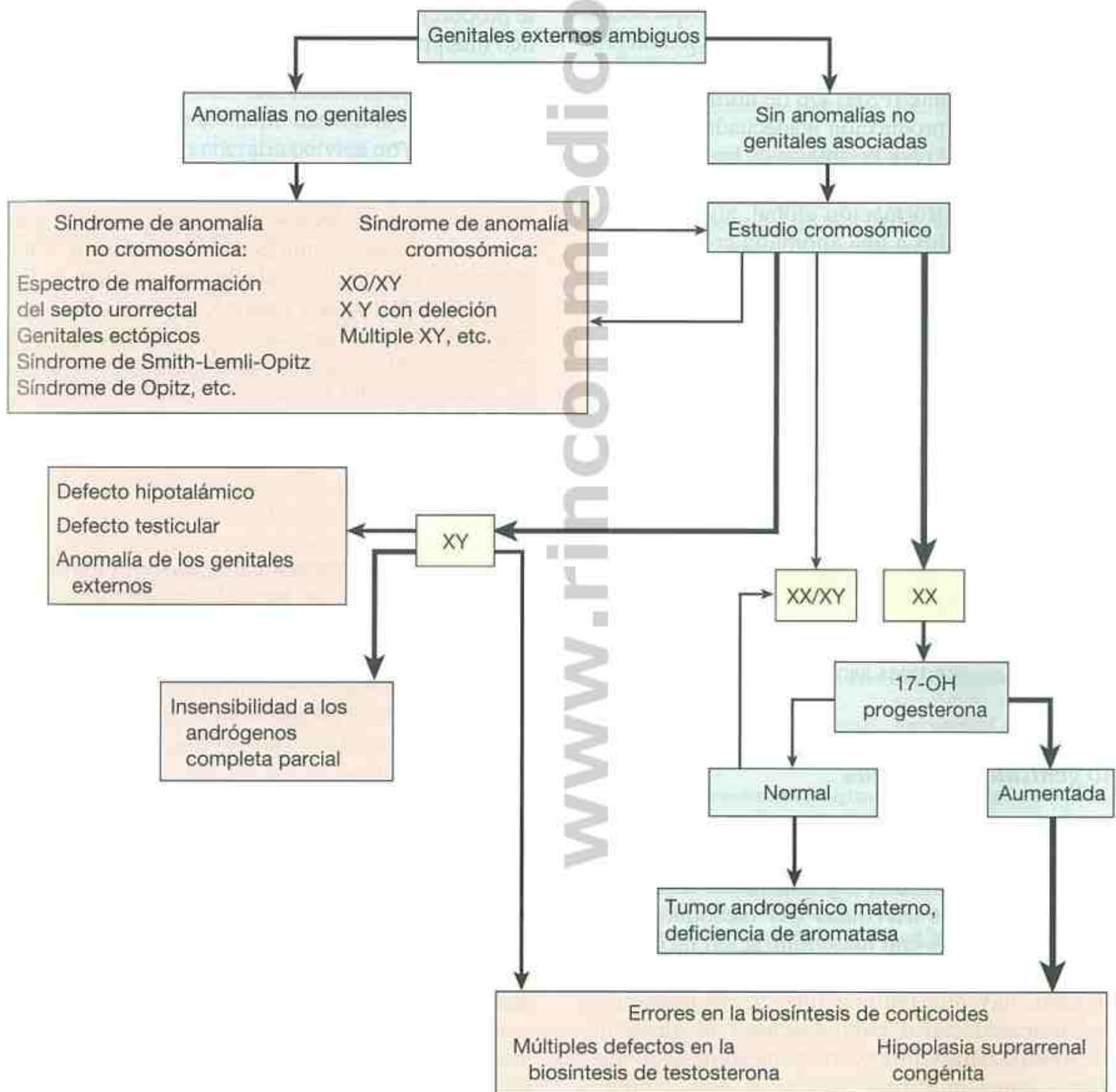


FIGURA 2-9. Abordaje para llegar a un diagnóstico global específico en el paciente que presenta genitales externos ambiguos.

El abordaje expuesto en la figura 2-9 pretende determinar si el recién nacido es un individuo XY que está masculinizado de forma incompleta o un individuo XX que está virilizado. El punto central del diagnóstico es la determinación del sexo genético generalmente a partir de los cromosomas en sangre periférica. El análisis molecular por PCR o con FISH para detectar SRY puede ser una ayuda útil para el diagnóstico, pero no suele formar parte del estudio inicial excepto si el tiempo de espera para el estudio citogenético es excesivamente largo.

Es extremadamente útil realizar una exploración física completa para determinar el sexo genético. La presencia de anomalías no genitales asociadas descarta los diversos tipos de hiperplasia suprarrenal congénita y suele indicar que el niño afectado tiene un defecto en el primordio mesodérmico que forma los genitales externos o una masculinización incompleta por una producción inadecuada de hormona folículo-estimulante (FSH) y/o de hormona luteinizante (LH), una producción inadecuada del precursor del colesterol para la síntesis de hormonas esteroideas o una malformación genital como parte de un patrón de malformación global, algunos de los cuales son debidos a una anomalía cromosómica. La mayoría de los recién nacidos con malformaciones múltiples con genitales ambiguos son XY. El único patrón de malformación que probablemente puede dar lugar a confusión de género en un recién nacido XX es una secuencia de malformación del tabique uorrectal (véase capítulo 1). Estos recién nacidos se identifican fácilmente por la falta de estructuras definidas en el periné (p. ej., ano imperforado, falta de pliegues labioescrotales, un falo mal definido o sin una abertura perineal única).

El algoritmo de la figura 2-9 destaca el abordaje del niño con genitales externos ambiguos que presenta anomalías no genitales asociadas frente al niño con genitales externos ambiguos que no tiene anomalías no genitales asociadas.

Genitales externos ambiguos con anomalías no genitales asociadas

En los recién nacidos con la secuencia de malformación del tabique uorrectal o con partes genitales situadas ectópicamente, hay que buscar defectos en otras estructuras derivadas del mesodermo. En los recién nacidos con masculinización incompleta manifestada por hipospadias perineal y/o escroto en chal, hay que realizar una determinación de 7-dehidrocolesterol para descartar el síndrome de Smith-Lemli-Opitz y otros síndromes con malformaciones múltiples asociados con genitales externos ambiguos. En los recién nacidos con ambigüedad que se presenta con micropene y crip-

torquidia, es necesario estudiar el eje hipotalámico y el cerebro. Sin embargo, es importante reconocer que la mayoría de los pacientes que presentan un micropene por lo demás normalmente formado, criptorquidia o ambos trastornos no tienen anomalías no genitales asociadas. Aunque el falo sea pequeño, una posición normal de la uretra masculina indica que la secreción de testosterona precozmente en el desarrollo fue normal, un factor importante para determinar la asignación de género.

Genitales externos ambiguos sin anomalías no genitales asociadas

En este grupo de recién nacidos, la determinación de los siguientes signos de la anatomía genital suele proporcionar una buena evidencia del sexo genético mientras están pendientes los resultados del estudio de los cromosomas.

Gónadas

Si no se encuentran gónadas en la zona escrotal, hay que poner un dedo sobre el canal inguinal para evitar el ascenso de una gónada y palpar las zonas inguinales con cuidado, idealmente con tres dedos. Si se encuentra una o más gónadas, es altamente improbable que el paciente sea una mujer parcialmente masculinizada, porque las gónadas inguinales o más caudales suelen ser testículos. Sólo en el caso de una hernia inguinal se puede encontrar un ovario en la zona inguinal.

Falo

Si es un falo relativamente delgado, es improbable que sea una mujer con hiperplasia suprarrenal congénita, porque debería estar bajo una estimulación androgénica «activa» con mayor calibre del falo. Si existe una única abertura en la base del falo y también una pequeña «depresión» en el glande, la primera representa la abertura uretral y la última carece de significado.

Seno urogenital o uretra; vagina

Cuando sólo existe una abertura en la base del falo, hay que insertar en ella un catéter relativamente rígido o una sonda estéril. La punta del catéter se dirige hacia abajo en la dirección de la abertura anal. Si va en esta dirección fácilmente y se puede palpar por debajo de la piel del periné, probablemente existe un seno urogenital con los orificios de la uretra y la vagina, como en la mujer con hiperplasia suprarrenal congénita. Si es una uretra «peenana», el catéter habitualmente se dirige hacia

arriba y no se puede palpar fácilmente en la zona del periné. Se inyecta material radioopaco en la abertura única y se realiza una radiografía lateral para demostrar si existe un saco vaginal. Si la abertura vaginal es evidente, hay que insertar un catéter en ella y determinar su profundidad.

Útero

Hay que realizar un examen rectal cuidadoso con el dedo meñique para intentar detectar el cuerpo uterino. Cuando se retira el dedo en el recién nacido, se presiona sobre la pared anterior del recto hacia fuera. Si existe una vagina, esta maniobra suele producir la salida de moco de dicha vagina a través de la abertura urogenital única. La mayoría de los diagnósticos que determinan virilización inadecuada de los genitales externos en un individuo XY no interfieren con la producción de factor inhibidor de los conductos de Müller. Por lo tanto, en el examen rectal, no se palpa el cuello uterino ni el cuerpo del útero. Además, la ecografía pélvica no demuestra la existencia de derivados de los conductos de Müller.

Individuos XX masculinizados

Estos niños recién nacidos han sido expuestos a andrógenos exógenos o tienen defectos en la biosíntesis suprarrenal de esteroides que hacen que produzcan andrógenos endógenos en exceso. Lo primero se puede identificar al preguntar a la madre sobre la medicación que ha tomado y estudiarla para detectar la presencia de virilización en ella (como se vería en los tumores secretores de andrógenos y la deficiencia de aromatasa placentaria). Si los recién nacidos presentan defectos en la biosíntesis suprarrenal de esteroides, el estudio más útil es una determinación del nivel de 17-OH progesterona, porque estará elevado en el error innato del metabolismo más frecuente (deficiencia de 21-hidroxilasa). Para detectar la deficiencia de 3 β -OH esteroide deshidrogenasa puede ser necesario solicitar un estudio más amplio que incluya 17-OH pregnenolona y DHEA.

Individuos XY masculinizados inadecuadamente

Estos recién nacidos se incluyen en una de estas tres categorías: 1) los que tienen una producción inadecuada global de andrógenos de causa central (hipotalámica) o periférica (testículos); 2) los que presentan errores innatos de la biosíntesis de testosterona, o 3) los que muestran resistencia a los andrógenos. Las cifras de testosterona en el primer mes de vida en los individuos XY suele estar cerca de las cifras de los adultos, por lo que la determina-

ción de FSH, LH testosterona y sus precursores puede separar a los recién nacidos en tres categorías: categoría 1 (cifras de testosterona y precursores bajas); categoría 2 (testosterona baja y precursores elevados), y categoría 3 (testosterona normal o elevada). Definir la etiología de la producción inadecuada de andrógenos suele suponer estudiar la propia gónada. La separación de los pacientes en las categorías 2 y 3 puede requerir una prueba más específica de los fibroblastos cutáneos genitales, aunque los pacientes de la categoría 3 pueden tener una historia de infertilidad en parientes femeninos por línea materna. Con esta pauta, suele ser posible llegar a un diagnóstico con un mínimo de pruebas de laboratorio y un alto grado de certeza diagnóstica.

Referencias

Déficit de crecimiento

1. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, et al: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 6:1, 2002.
2. Faulkner F (ed): *Human Development*. Philadelphia: WB Saunders, 1966.
3. Gardner LI (ed): *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.
4. Garn SM, Rohmann CG: Interaction of nutrition and genetics in the timing of growth and development. *Pediatr Clin North Am* 13:353, 1966.
5. Smith DW: *Growth and Its Disorders: Basics and Standards, Approach and Classifications, Growth Deficiency Disorders, Growth Excess Disorders, Obesity*. Philadelphia: WB Saunders, 1977.
6. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH: Standards for children's height at ages two to nine years allowing for height of parents. *Arch Dis Child* 45:755, 1970.
7. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee: Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 143:415, 2003.

Retraso mental

8. Anderson G, Schroer RJ, Stevenson RE: Mental retardation in South Carolina II: Causation. *Proc Greenwood Genet Ctr* 15:32, 1996.
9. Battaglia A, Carey JC: Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. *Am J Med Genet* 117C:3, 2003.
10. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al, of the American College of Medical Genetics: Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 72:468, 1997.
11. de Vries BBA, Mohkarsing S, van den Ouweland AMW, et al: Screening for the Fragile X syndrome among the mentally retarded: A clinical study. *J Med Genet* 36: 467-470, 1999.
12. de Vries BBA, White SM, Knight SJL, et al: Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: A checklist. *J Med Genet* 38:145, 2001.
13. Hunter AGW: Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet* 90:60, 2000.
14. O'Rahilly R, Gardner E: The timing and sequence of events in the development of human nervous system during the embryonic period proper. *Z Anat Entwicklungsgesch* 34:1, 1971.

15. Park V et al: Policy Statement: American College of Medical Genetics. Fragile X syndrome: Diagnostic and carrier testing. *Am J Med Genet* 53:380, 1994.
16. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al: Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 60:367, 2003.
17. Smith DW, Bostian KD: Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. *J Pediatr* 65:189, 1964.
18. Smith DW, Simons FER: Rational diagnostic evaluation of the child with mental deficiency. *Am J Dis Child* 129:1285, 1975.
19. Stevenson RE: Mental retardation: Overview and historical perspective. *Proc Greenwood Genet Ctr* 15:19, 1996.

Artrogriposis

20. Fisher RL et al: Arthrogryposis multiplex congenita: A clinical investigation. *J Pediatr* 76:255, 1970.
21. Hall JG, Reed SD, Driscoll EP: Part I. Amyoplasia: A common sporadic condition with congenital contractures. *Am J Med Genet* 15:571, 1983.
22. Hall JG, Reed SD, Greene D: The distal arthrogryposes: Delineation of new entities—review and nosologic discussion. *Am J Med Genet* 11:185, 1982.
23. Jones MC: Intrinsic versus extrinsically derived deformational defects: A clinical approach. *Semin Perinatol* 7:237, 1983.

Genitales externos ambiguos

24. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics, Section on Endocrinology, Section on Urology: Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 106:138, 2000.
25. Guthrie RD, Smith DW, Graham CB: Testosterone treatment for the micropenis during early childhood. *J Pediatr* 83:247, 1973.
26. MacLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 350:367, 2004.
27. Migeon CJ, Wisniewski AB, Brown TR, et al: 46,XY Intersex individuals: Phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood. *Pediatrics* 110(3): 2002. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/3/e32>.
28. Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, et al: Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: Long-term medical, surgical, and psychosocial outcome. *Pediatrics* 110(3): 2002. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/3/e31>.
29. Rangescroft, L, on behalf of the British Association of Paediatric Surgeons Working Party on the Surgical Management of Children Born with Ambiguous Genitalia: Surgical management of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 88:799, 2003.
30. Sultan C, Paris F, Jeandel C, et al: Ambiguous genitalia in the newborn. *Semin Reprod Med* 20:181, 2002.

3

Morfogénesis y dismorfogénesis

El conocimiento de la morfogénesis normal puede ayudar a interpretar mejor los defectos estructurales, y el estudio de los defectos estructurales puede ayudar a entender la morfogénesis normal. Cada anomalía tiene una forma lógica de desarrollo y una causa. Cuando el médico interpreta un defecto estructural, normalmente dirige su mirada hacia un estadio precoz del desarrollo del que a menudo hay poco conocimiento. Este capítulo expone algunos de los fenómenos de la morfogénesis y los estadios normales del desarrollo humano precoz, seguidos de los tipos de morfogénesis anormal y el calendario relativo de determinadas malformaciones.

MORFOGÉNESIS NORMAL

Fenómenos de la morfogénesis

La información genética que dirige la morfogénesis y la función de un individuo está completamente contenida en el cigoto. Después de las primeras divisiones celulares, empieza a producirse la diferenciación, presumiblemente por la activación o la inactivación de determinados genes, lo que permite que las células asuman funciones distintas. Todo el proceso se produce de una forma ordenada y secuencial, con poco margen de error, especialmente en la morfogénesis precoz.

Aunque se conoce poco acerca de los procesos fundamentales que controlan la morfogénesis, vale la pena mencionar algunos de los fenómenos normales que suceden y dar ejemplos de cada uno de ellos.

Migración celular

La migración adecuada de las células hacia una localización predestinada es crítica en el desarrollo de muchas estructuras. Por ejemplo, las células germinales se desplazan desde el endodermo del saco vitelino hasta la cresta urogenital, donde pueden interactuar con otras células para formar la gónada.

Control de la velocidad de la mitosis

El tamaño de determinadas estructuras, al igual que su forma, es consecuencia en gran parte del control sobre la velocidad de división celular.

Interacción entre tejidos adyacentes

La cavidad óptica induce la morfogénesis del cristalino a partir del ectodermo suprayacente, el botón ureteral da lugar al desarrollo del riñón a partir del tejido metanéfrico adyacente, la notocorda es esencial para la morfogénesis normal del tejido neural que la recubre, y el mesodermo precordial es importante para la morfogénesis normal del cerebro anterior situado sobre él. Éstos son sólo algunos ejemplos de las múltiples interacciones esenciales en la morfogénesis.

Asociación adhesiva de células similares

En el desarrollo de una estructura como un hueso largo, las primeras células tienden a agregarse estrechamente en condensaciones, una membrana las rodea, y sólo más tarde se parecen a células cartilaginosas. La asociación de células similares se demuestra de forma espectacular al mezclar células con tripsina del riñón y del hígado in vitro y observando cómo se reagrupan con las de su propia clase.

Muerte celular controlada

La muerte celular controlada desempeña una función en la morfogénesis normal. Algunos ejemplos son la muerte del tejido entre los dedos, lo que da lugar a su separación, y la recanalización del duodeno. Los restos de la muerte celular son fagocitados por macrófagos grandes, que eliminan cualquier traza de tejido.

Influencia hormonal sobre la morfogénesis

El efecto de los andrógenos es un ejemplo de la influencia hormonal sobre la morfogénesis, en este caso sobre los genitales externos. Normalmente, el individuo con un cromosoma Y tiene testosterona del testículo fetal que induce un aumento de tamaño del falo, el cierre de los pliegues de los labios mayores para formar la uretra peneana y la fusión de los pliegues labioescrotales para formar el escroto. Antes de las 8 semanas de gestación, los genitales parecen de tipo femenino y seguirán así a menos que esté presente la hormona androgénica.

Fuerzas mecánicas

Las fuerzas mecánicas desempeñan un papel principal en la morfogénesis. El tamaño, el crecimiento y la forma del cerebro y sus primeros derivados, por ejemplo, tienen una función importante en la formación del cráneo y la parte superior de la cara. La alineación de las fibrillas de colágeno y las trabéculas óseas se relaciona de forma directa con la dirección de las fuerzas ejercidas sobre estos tejidos. El papel de los factores mecánicos en el desarrollo se trata en el texto *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*.

Estadios normales de la morfogénesis

Las etapas generales de la morfogénesis normal como se muestran aquí se ilustran en las figuras 3-1 a 3-16. La primera semana es un período de división celular sin un gran aumento de tamaño; el producto de la concepción se vuelve independiente del citoplasma del huevo para la mayor parte de sus necesidades metabólicas. Hacia el día 7 u 8, aparece la zona pelúcida y las células del trofoblasto exterior invaden el endometrio y forman la primera placenta que debe funcionar tanto para alimentar al embrión parasitario como para mantener el embarazo a través de su función endocrina. Durante este tiempo, una masa relativamente pequeña de células internas se ha convertido en un disco bilaminar de

ectodermo y endodermo, cada una con su propia cavidad llena de líquido, el saco amniótico y el saco vitelino, respectivamente. Hacia el final de la segunda semana, se ha formado un pequeño agrupamiento, un nodo primitivo, en el ectodermo, y por detrás se ha formado una banda primitiva. Ahora el embrión tiene un eje al que se puede referir la morfogénesis posterior. Las células migran hacia delante desde el nodo entre el ectodermo y el endodermo, para formar una cuerda elástica, la notocorda, que temporalmente ofrece soporte axial al embrión y también influye en la morfogénesis adyacente. Las células ectodérmicas migran a través del nodo y la banda primitiva hasta áreas específicas entre el ectodermo y el endodermo, convirtiéndose en el mesodermo. Uno de los primeros derivados del mesodermo es el sistema circulatorio; durante la tercera semana, se empieza a desarrollar el corazón, se forman los canales vasculares in situ y se producen las células sanguíneas en el saco vitelino. Hacia el final de la tercera semana, el corazón bombea, se ha formado un surco neural por delante del nodo, el mesodermo paraaxial ha empezado a segmentarse en somitas, las regiones anterior y posterior del embrión han empezado a curvarse hacia dentro y las bolsas del intestino anterior y posterior ha empezado a diferenciarse. Ahora se establece el período de organogénesis principal, que analizaremos mejor en referencia a estructuras individuales.

(El texto continúa en la página 793)

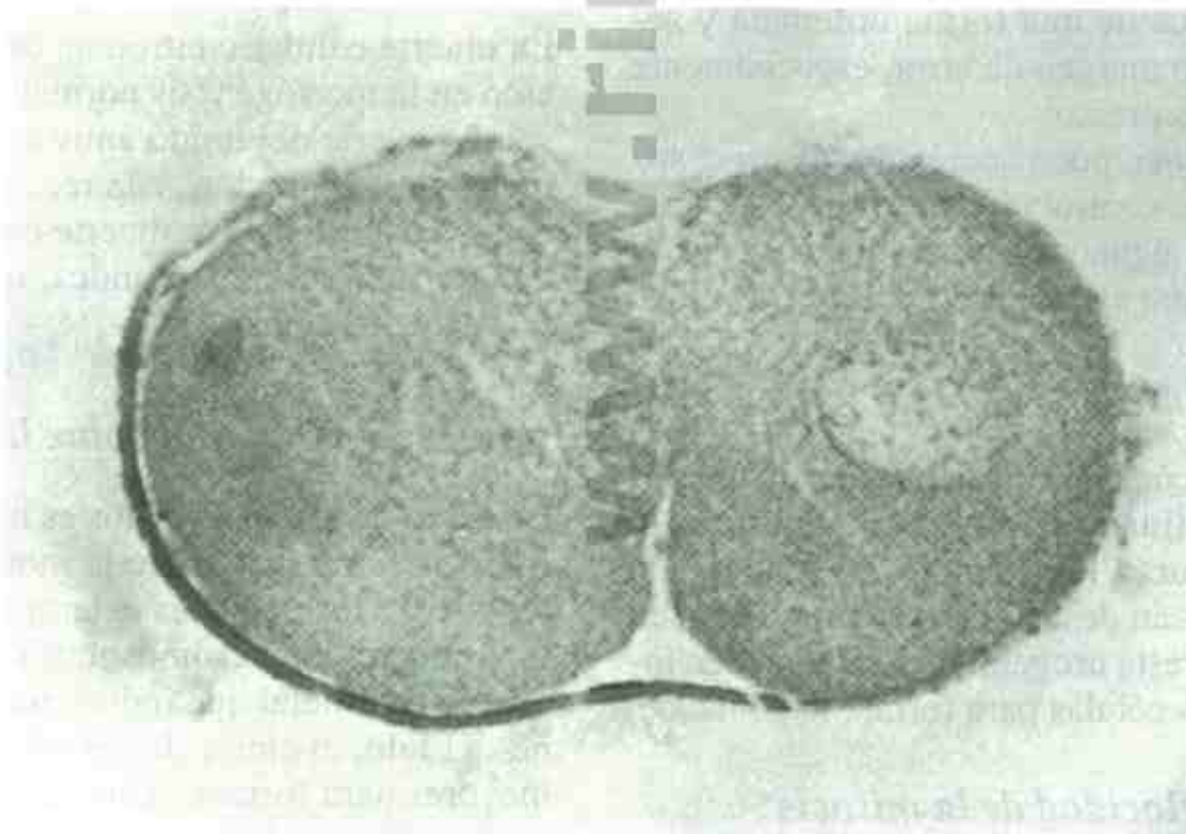


FIGURA 3-1. Especimen de dos células dentro de la zona pelúcida. (Del Department of Embryology, Carnegie Institution of Washington, DC, Baltimore.)

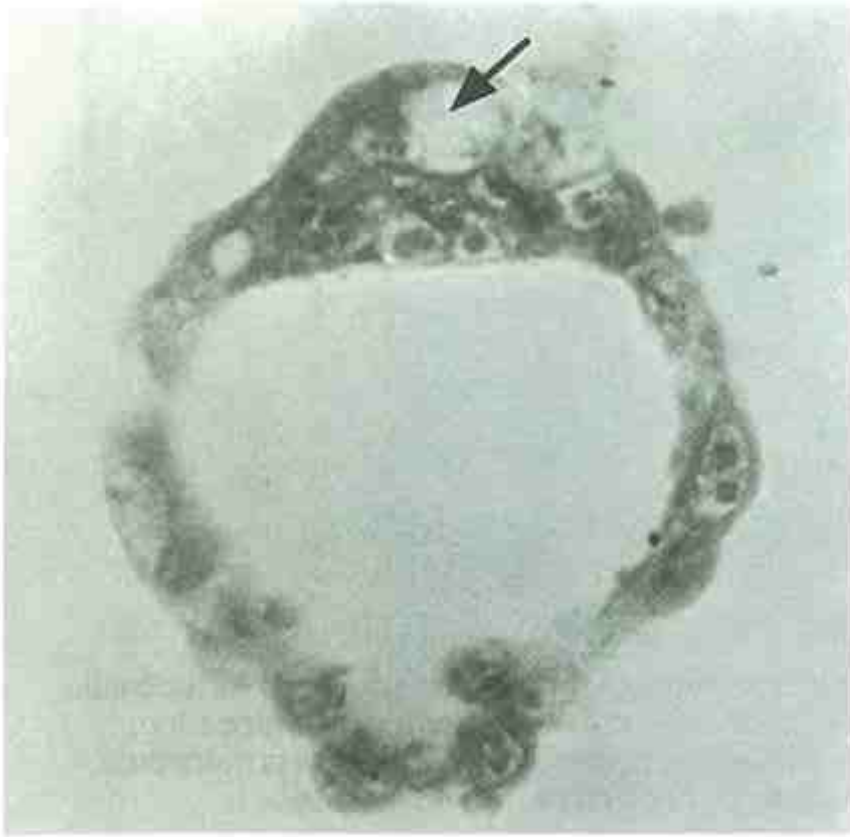


FIGURA 3-2. Blastocisto de 4 a 5 días de vida. La *flecha* indica la masa celular embrionaria. (Del Department of Embryology, Carnegie Institution of Washington, DC, Baltimore.)

FIGURA 3-3. Siete días. La mayor parte del producto de la concepción, el citotrofoblasto, ha invadido el endometrio, y el embrión (*flecha*) se diferencia en dos capas celulares distintas, el ectodermo y el endodermo. Empieza a formarse la cavidad amniótica. (Del Department of Embryology, Carnegie Institution of Washington, DC, Baltimore.)

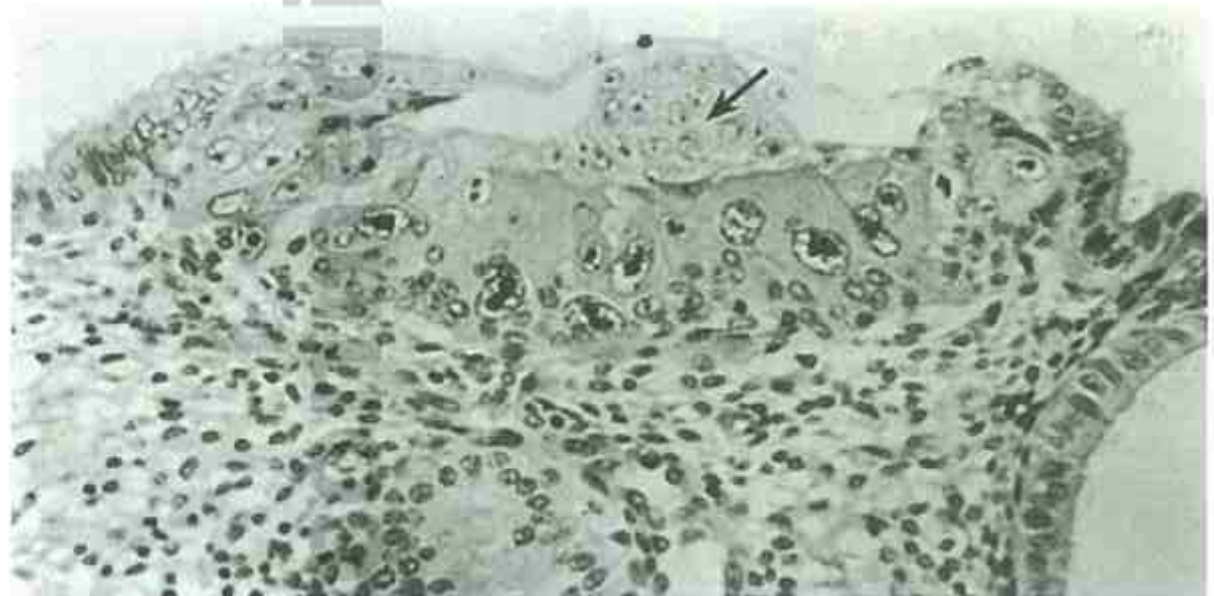


FIGURA 3-4. De 14 a 16 días. El ectodermo más grueso (*flecha*) tiene su saco amniótico contiguo, mientras que el endodermo subyacente tiene su saco vitelino. A partir de ahora empiezan a producirse cambios importantes.

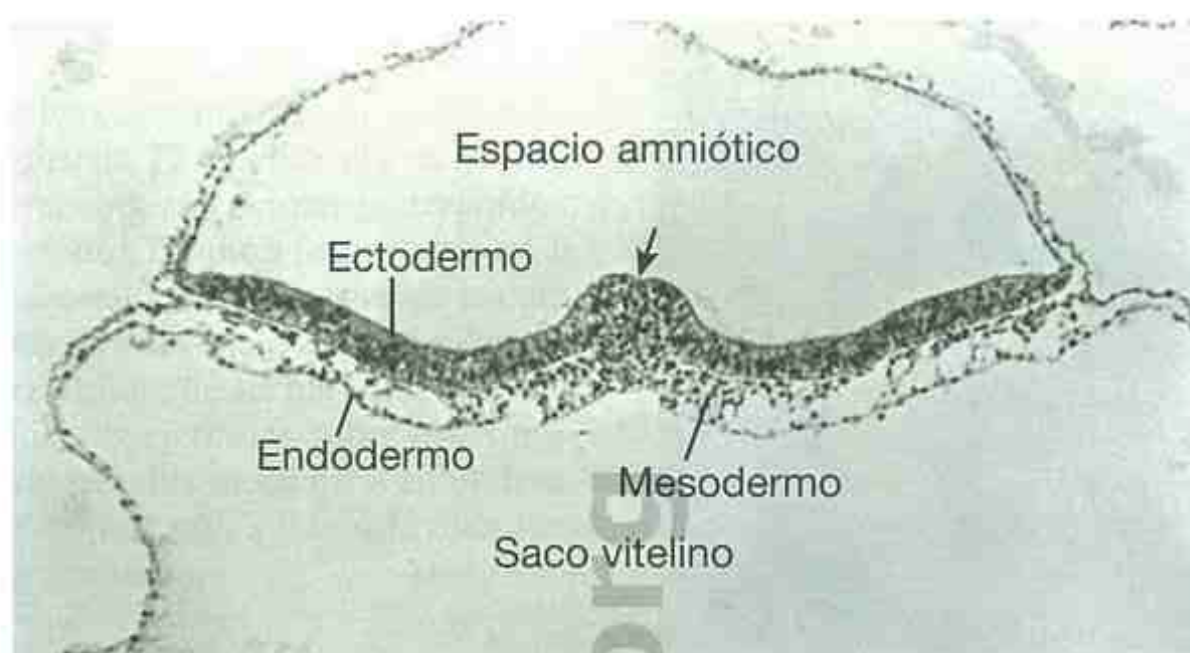


FIGURA 3-5. De 17 a 18 días. Las células del mesoblasto migran desde el ectodermo, a través del nodo (el tubérculo marcado con la *flecha*) y la banda primitiva, hacia localizaciones específicas entre el *ectodermo* y el *endodermo*, constituyendo el enormemente versátil *mesodermo*. Por delante del nodo se desarrolla el proceso de la notocorda, que ofrece apoyo axial e influye en el desarrollo posterior, por ejemplo, de la placa neural subyacente.

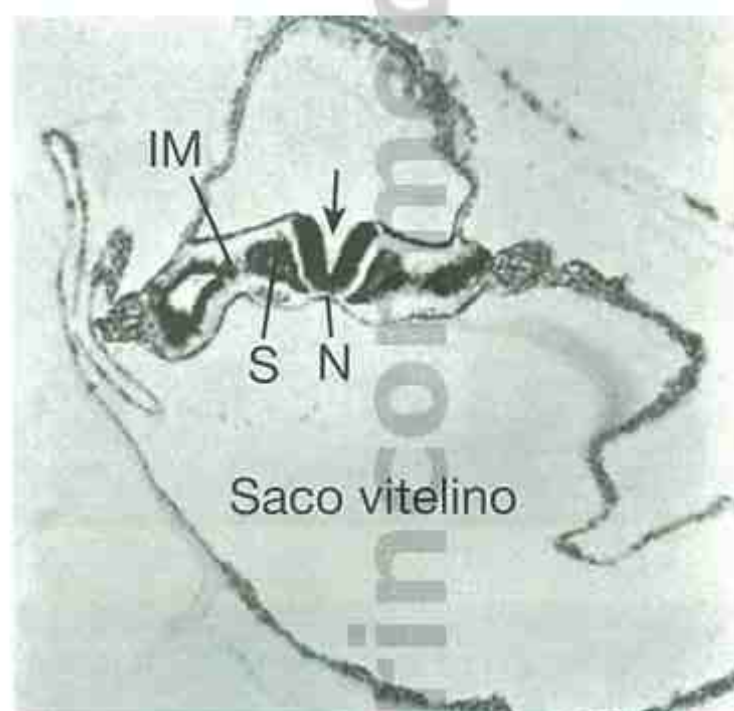


FIGURA 3-6. De 21 a 23 días. El ectodermo medio axial se ha engrosado y ha formado el surco neural (*flecha*), influido en parte por la placa de la notocorda subyacente (*N*). Lateralmente, el mesoblasto se ha segmentado en somitas (*S*), mesodermo intermedio (*IM*) y somatopleura y esplacnopleura como etapas intermedias hacia la diferenciación posterior. Los canales vasculares se desarrollan in situ a partir del mesodermo, las células sanguíneas se producen en la pared del saco vitelino y el corazón primario empieza a latir. Por lo tanto, el desarrollo es extremadamente rápido, con cambios importantes cada día.

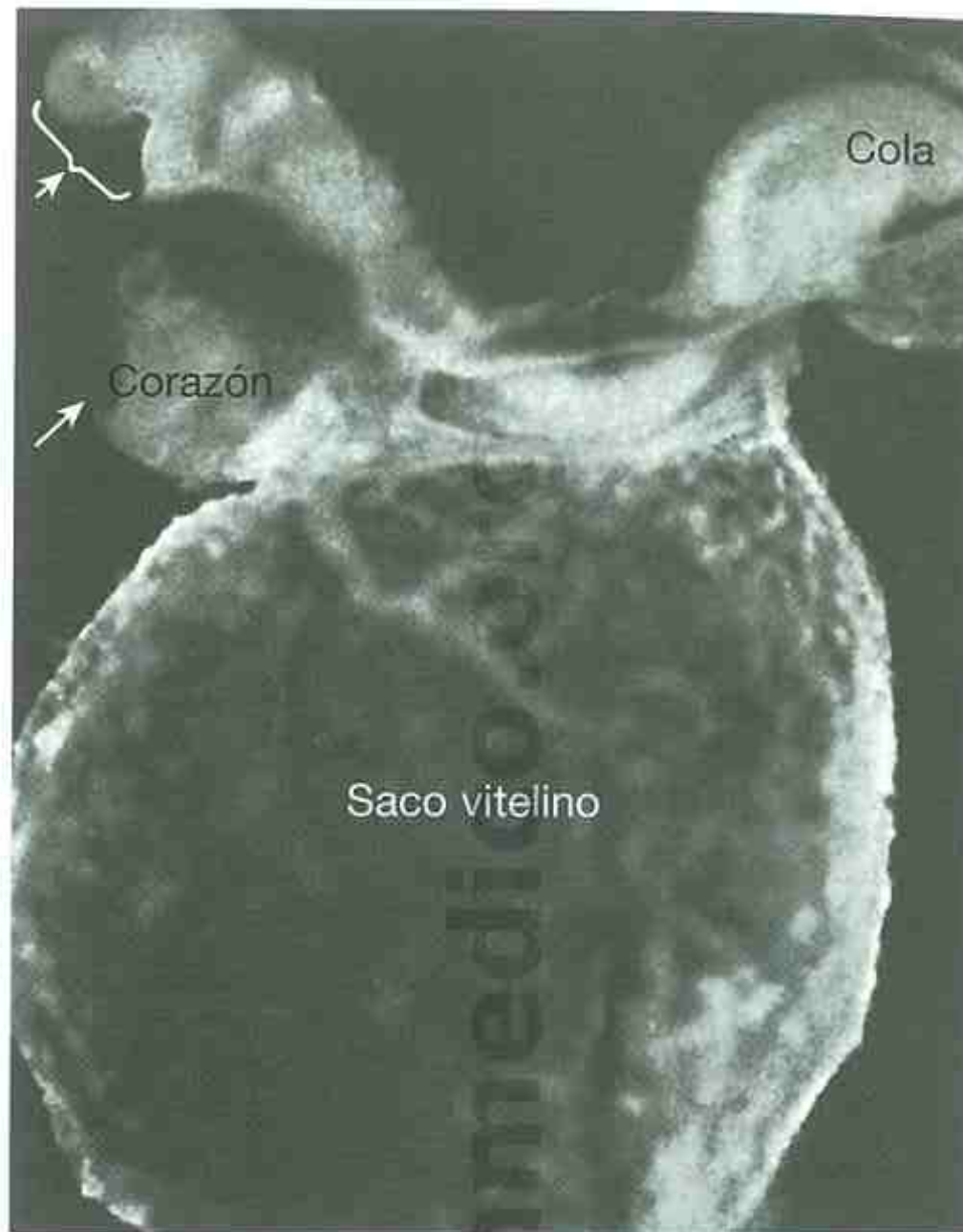


FIGURA 3-7. Veinticuatro días. La parte anterior del embrión está creciendo rápidamente, especialmente la placa neural anterior. El tubo cardíaco (*flecha larga*), por debajo de la cara en desarrollo (*flecha corta*), es funcional. (Del Department of Embryology, Carnegie Institution of Washington, DC, Baltimore.)

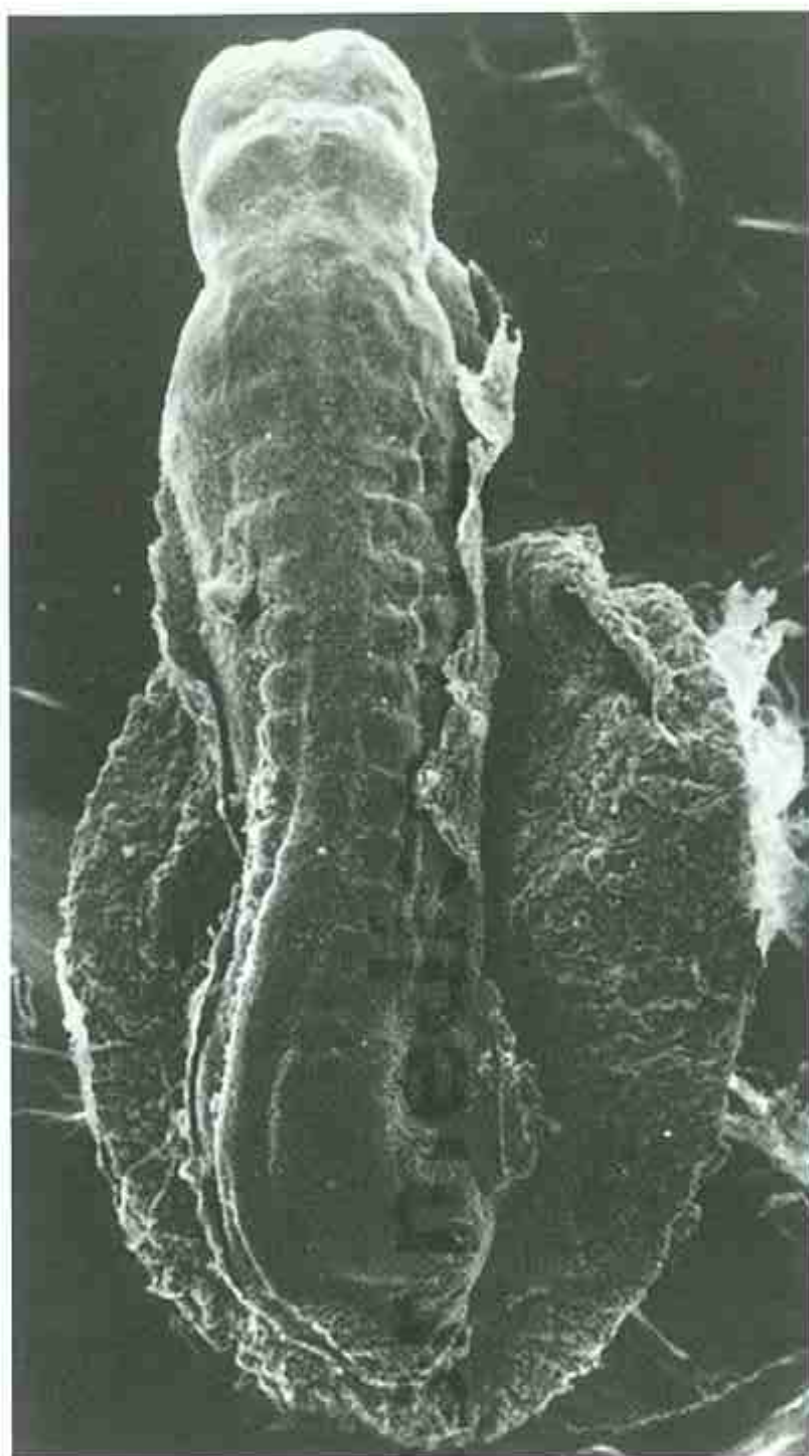


FIGURA 3-8. Fotografía de microscopía electrónica de barrido de un embrión humano de, aproximadamente, 23 a 25 días de gestación, con el amnios separado. Esta vista dorsal muestra el cerebro en desarrollo (anterior) y la médula espinal inmediatamente después de la formación del tubo neural y la segmentación posterior bilateral de los somitas. (Cortesía del Dr. Jan E. Jirásek, Praga, República Checa.)



FIGURA 3-9. Fotografía de microscopía electrónica de barrido de un embrión humano de 28 a 30 días de gestación, con el amnios retirado, que muestra los siguientes hallazgos: 1) evaginación de la vesícula óptica precoz; 2) abultamiento maxilar; 3) abultamiento mandibular; 4) abombamiento hioideo; 5) corazón; 6) somitas, con la médula espinal adyacente; 7) rudimentos precoces del botón de la extremidad superior, y 8) cola. (Cortesía del Dr. Jan E. Jirásek, Praga, República Checa.)

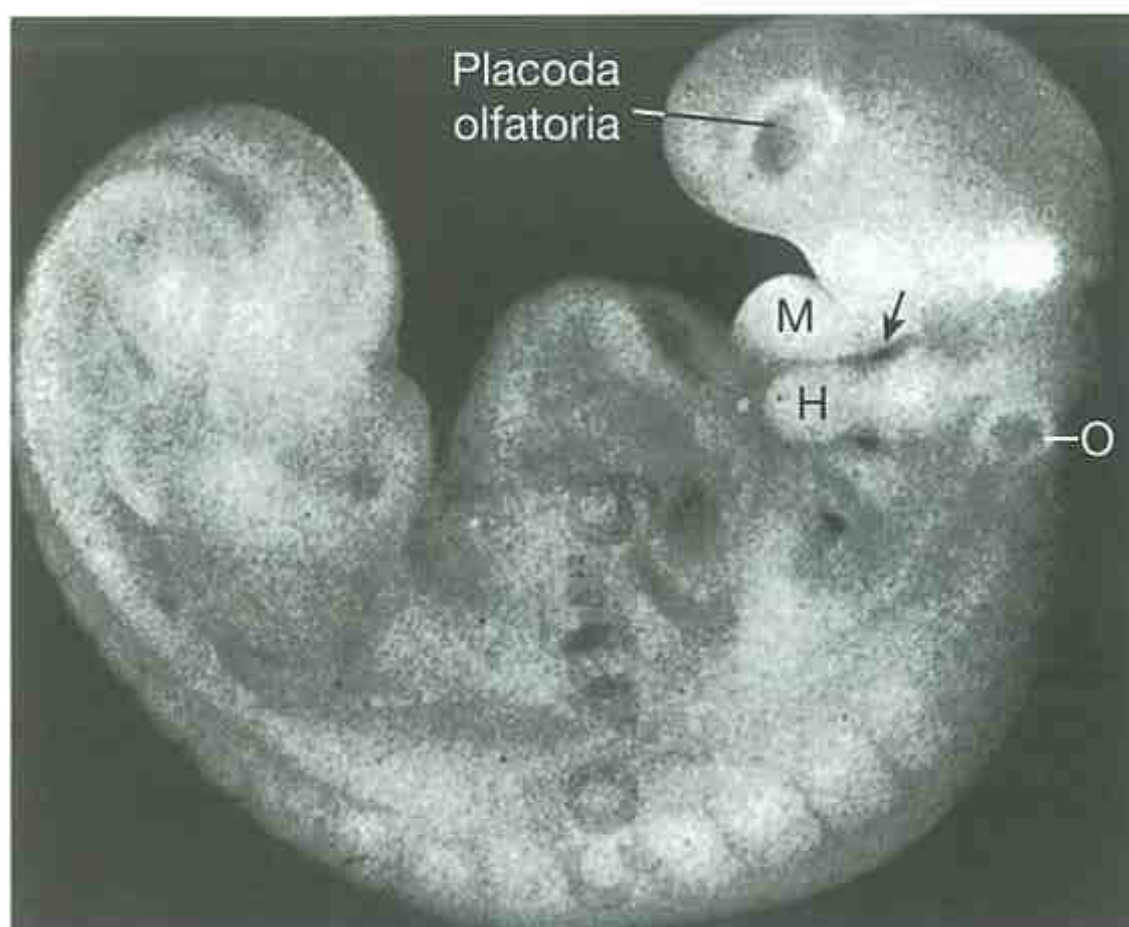
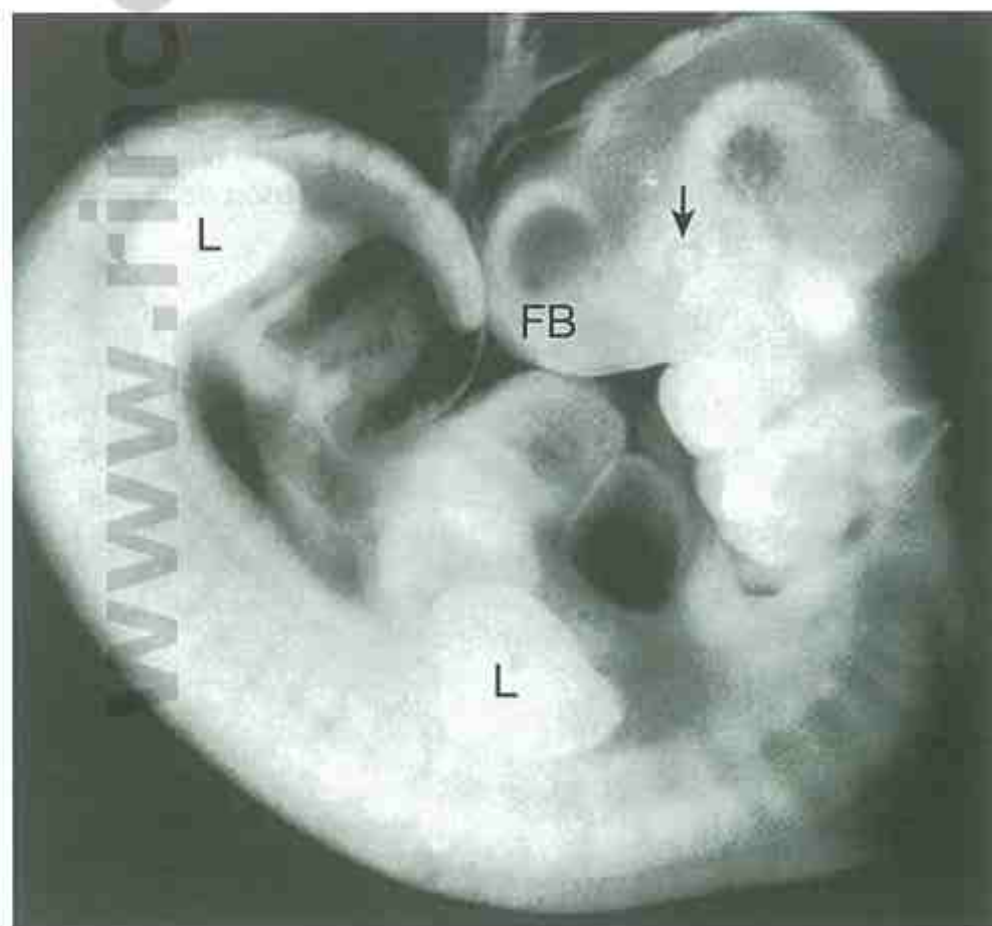


FIGURA 3-10. De 28 a 30 días. La fosa óptica ha empezado a invaginarse. Entre ella y el proceso mandibular se encuentra el área de la futura boca, donde se ha abierto la membrana bucofaringea, sin intervención del mesoderma. Dentro del receso de los procesos mandibular (*M*) e hioideo (*H*), se desarrollará el futuro meato auditivo externo (*flecha*), y dorsalmente a él, la vesícula ótica (*O*) formará el oído interno. El relativamente enorme corazón debe bombear sangre al saco vitelino y a la placenta en formación, además de al propio embrión. Las bolsas y evaginaciones del intestino primario empezarán a formar diversas glándulas y los primordios del pulmón y el hígado. El intestino primario y el intestino posterior se delimitan ahora claramente del saco vitelino. Los somitas, que se diferenciarán en miotomas (musculatura), dermatomas (tejido subcutáneo) y esclerotomas (vértebras), son evidentes dentro del botón de la cola.

FIGURA 3-11. Aproximadamente, de 30 a 31 días. El cerebro está creciendo rápidamente y su precoz división en los futuros hemisferios cerebrales bilaterales es evidente en el abombamiento telencefálico del cerebro primario (*FB*, *forebrain*). A su derecha se encuentra el ojo en desarrollo con la fosa óptica (*flecha*) y la invaginación precoz del futuro cristalino a partir de la superficie del ectoderma. Los abultamientos de las extremidades (*L*, *limbs*) se han producido a partir de la somatopleura. El mesénquima suelto del botón de la extremidad interactúa con las células ectodérmicas engrosadas en su punta, y tiene todo el potencial para el desarrollo completo de la extremidad. El hígado es funcional ahora y será fuente de células sanguíneas. Los conductos mesonéfricos, formados en las crestas mesonéfricas, comunican con la cloaca, que está empezando a tabicarse, y el saco vitelino regresa.



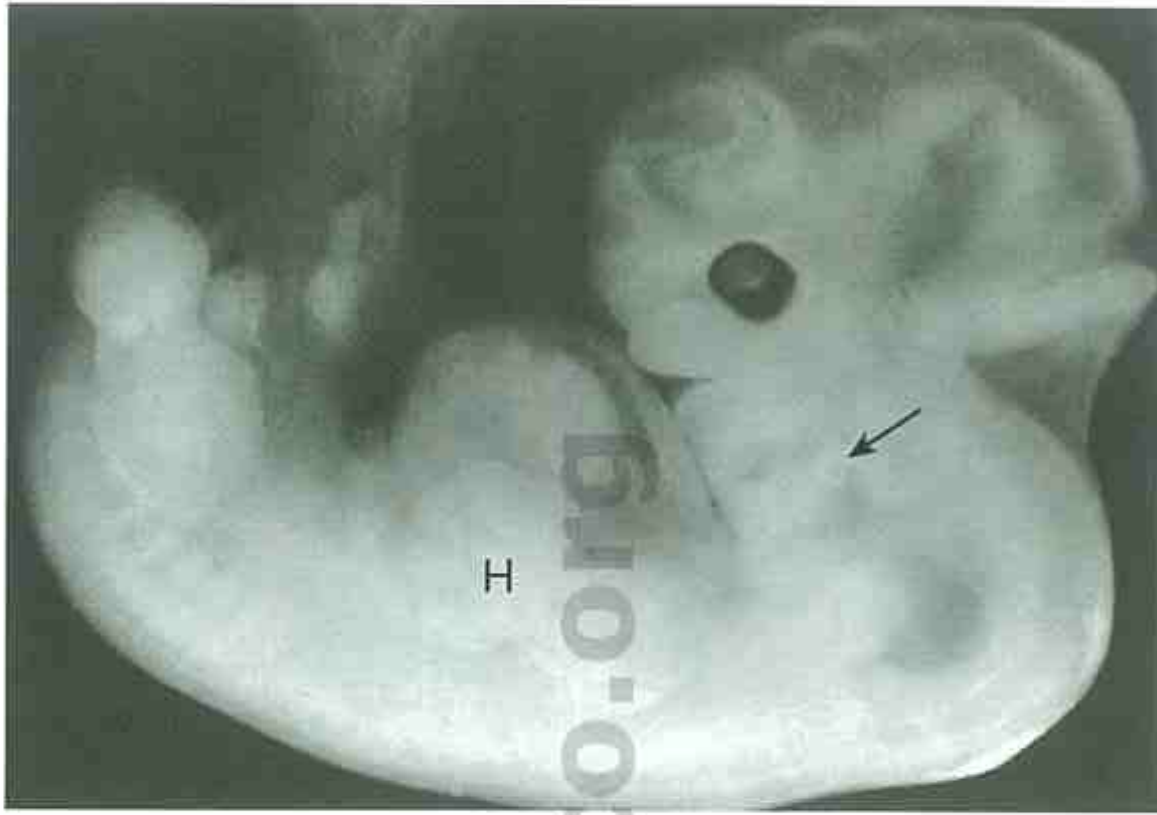


FIGURA 3-12. Treinta y seis días. La retina ahora está pigmentada y todavía está cerrada de forma incompleta en su borde inferomedial. El cierre de la fisura retiniana es casi completo. Los tubérculos auriculares forman el pabellón primario (*flecha*) a partir de los bordes adyacentes de los abultamientos mandibular e hioides. Se ha formado la placa de la mano (*H, hand*) con la condensación del mesénquima en los cinco rayos de los dedos. La extremidad inferior permanece detrás de la extremidad superior durante su desarrollo. El tabique ventricular divide el corazón. El botón ureteral del conducto mesonéfrico ha inducido un riñón a partir de la cresta mesonéfrica, que también forma las gónadas y las glándulas suprarrenales. La tabicación de la cloaca es casi completa; el mesénquima infraumbilical ha rellenado toda la membrana cloacal excepto el área urogenital; los tubérculos genitales se han fusionado, mientras que los abultamientos labioescrotales no están fusionados. El intestino se alarga y se puede ver una de sus asas proyectándose dentro del saco vitelino.

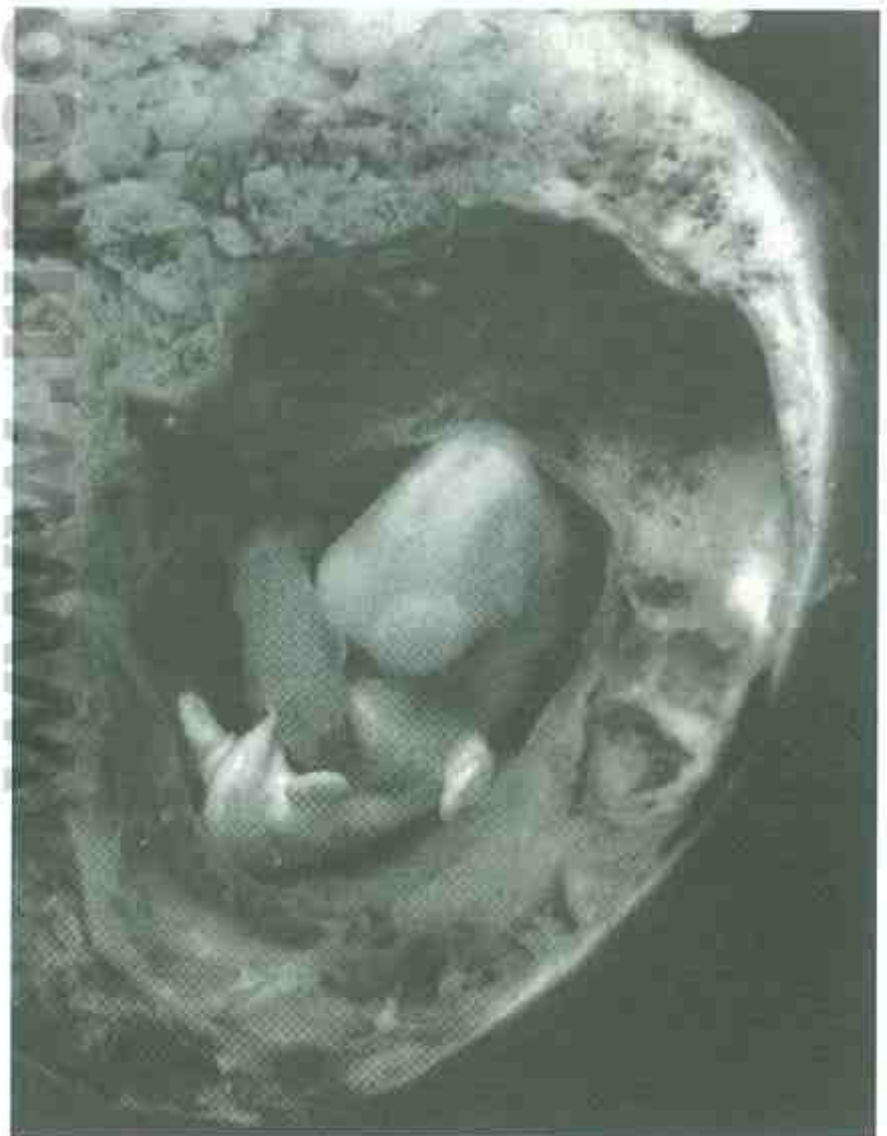


FIGURA 3-13. Cuarenta y dos días. Embrión in situ (*izquierda*) con el amnios retirado (*derecha*) para mostrar el fenómeno del desarrollo precoz del cerebro con la formación de los hemisferios cerebrales, el corazón grande, las extremidades todavía «como paletas» y la cola en regresión. (Cortesía del Dr. Jan E. Jirásek, Praga, República Checa.)

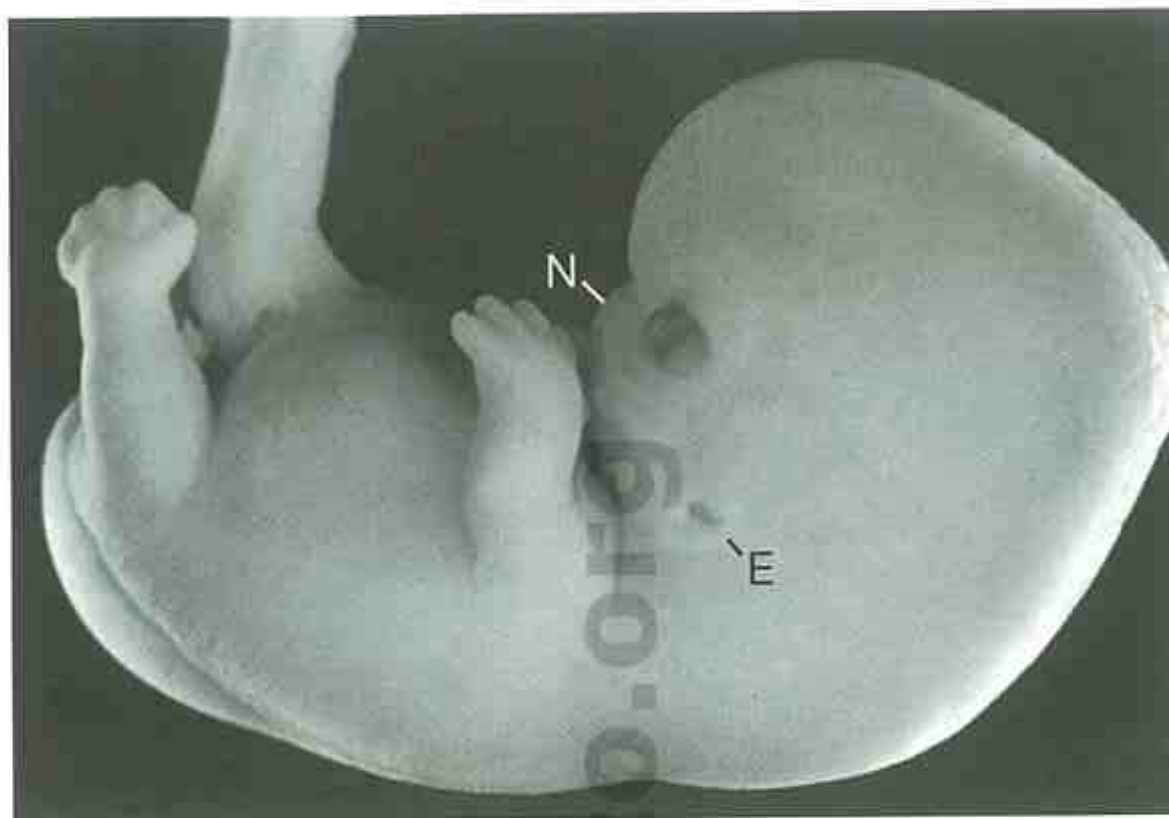


FIGURA 3-14. Cuarenta y cinco días. La nariz (N) es relativamente plana y el oído externo (E) va cambiando su posición relativa y sigue creciendo y desarrollándose. Ahora es evidente el área del cuello, se ha formado la pared anterior del cuerpo, y el tórax y el abdomen están separados por el *septum transversum* (diafragma). Los dedos están separados parcialmente y el codo es evidente. El principal período de morfogénesis y tabicación del corazón se ha completado. La membrana urogenital se ha abierto por abajo, dejando una abertura uretral. A esta edad, el falo y los pliegues labioescrotales son iguales en ambos sexos.



FIGURA 3-15. Niño de 10 semanas de vida. Los párpados se han desarrollado y se han fusionado, y no se volverán a abrir hasta los 4 o 5 meses. Los músculos se están desarrollando y son funcionales, la morfogénesis normal de las articulaciones depende del movimiento, y se produce la osificación primaria en los centros de los huesos en desarrollo. En el varón, el testículo ha producido andrógenos y ha masculinizado los genitales externos, con agrandamiento del tubérculo genital, fusión de los pliegues labioescrotales en un escroto, y cierre de los pliegues de los labios menores para formar la uretra peneana, mientras que estas estructuras permanecen sin cambios en la mujer. El testículo no desciende al escroto hasta los 8 o 9 meses.

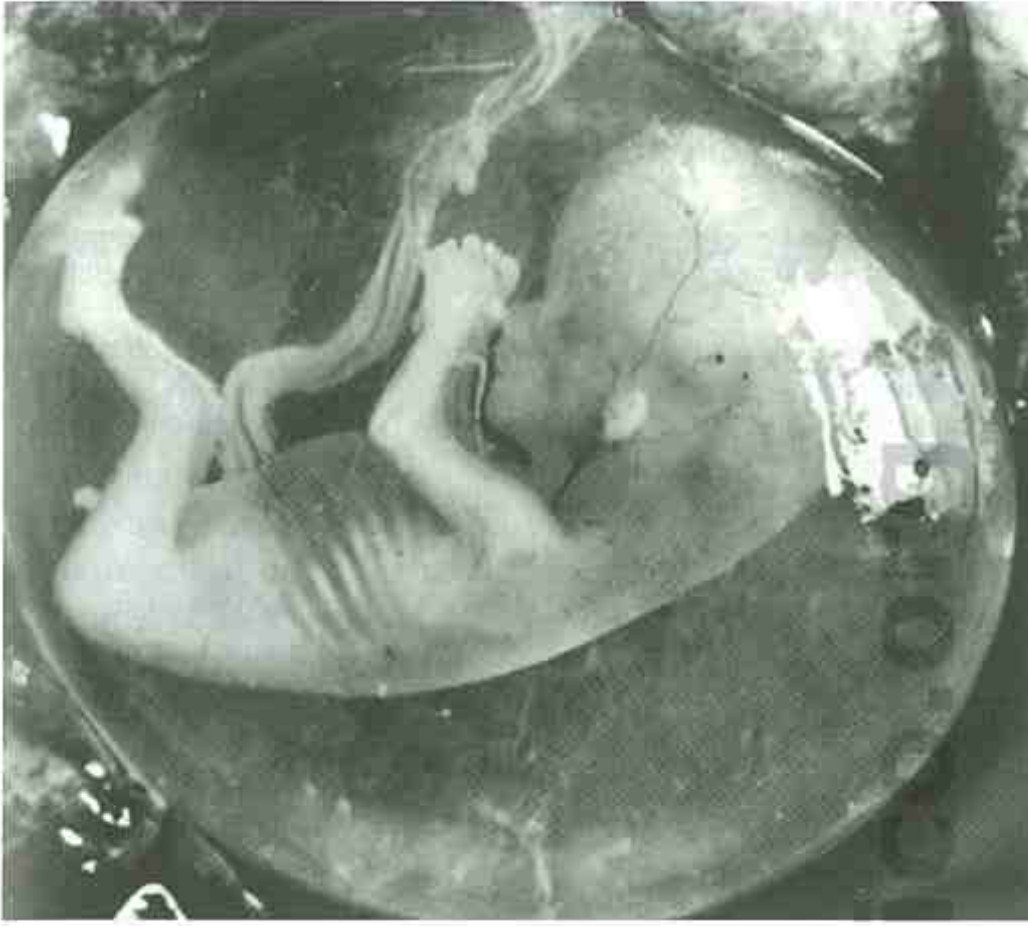


FIGURA 3-16. Feto varón de 3 meses y medio de edad. El feto se coloca hacia abajo durante las últimas dos terceras partes de la vida prenatal. La morfogénesis del pulmón, principalmente sólido en este momento del desarrollo, no progresará hasta tener capacidad para el intercambio aeróbico hasta que no hayan transcurrido 3 o 4 meses. Aumenta el grosor de la piel y sus estructuras accesorias se diferencian. La forma de las superficies palmar de la mano y plantar del pie, especialmente la de la almohadilla apical y otras, influirá en el patrón de las crestas dérmicas paralelas que se forman transversalmente a las líneas relativas de mayor crecimiento en las palmas y las plantas entre las 16 y las 19 semanas. El tejido subcutáneo es delgado y el tejido adiposo no se desarrolla hasta los 7 u 8 meses.

La morfogénesis se muestra en las figuras que acompañan al texto. Como se observa en las ilustraciones, cada etapa del desarrollo representa un conjunto sincrónico de características.

MORFOGÉNESIS ANORMAL

Como se ha mencionado en la introducción, existen cuatro tipos generales de patología del desarrollo que dan lugar a defectos estructurales. El primer tipo es la malformación, que es una formación deficiente del tejido. El segundo es la deformación, causada por la acción de fuerzas mecánicas alteradas sobre un tejido normal. La deformación puede ser secundaria a fuerzas extrínsecas, como la limitación del útero sobre un feto normal, o intrínsecas, relacionadas con una malformación más primaria. El tercer tipo de patología es la disrupción, que es el resultado de la destrucción de un tejido previamente normal. Un ejemplo de ella es el quiste por-encefálico de causa vascular. El cuarto mecanismo de morfogénesis anormal es la displasia, en la que existe una falta de organización normal de las células dentro del tejido. Los hamartomas son ejemplos de este mecanismo. Estas anomalías representan un defecto de organización que da lugar a una mezcla anormal de tejidos, a menudo con un exceso de uno o más tejidos como ocurre en los tumores. Algunos tienen potencial maligno. Son ejemplos de hamartomas los hemangiomas, los melanomas, los fibromas, los lipomas, los adenomas y algunas combinaciones extrañas que se alejan de la clasificación tradicional.

La deformación extrínseca se expone en otro texto, *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*. En este libro se tratan algunos patrones de disrupción, además de algunas displasias; se pone énfasis en los patrones de malformación, y se incluyen las secuencias de malformación. Sin embargo, es muy importante para el lector observar que muchas de las anomalías de una secuencia de malformación determinada o de un síndrome son realmente malformaciones producidas por fuerzas mecánicas alteradas como consecuencia de la malformación más primaria. Por ejemplo, la mayoría de las anomalías menores corresponden a deformaciones, a menudo secundarias a una malformación.

Las malformaciones pueden dividirse en una serie de subcategorías según la naturaleza de la formación deficiente.

Tipos de malformación

Morfogénesis incompleta

Hay anomalías que corresponden a estadios incompletos en el desarrollo de una estructura; incluyen las siguientes subcategorías, que mostramos con un ejemplo de cada una de ellas:

- Falta de desarrollo: agenesia renal secundaria a fallo en la formación del uréter.
- Hipoplasia: micrognatia.
- Separación incompleta: sindactilia (cutánea).
- Cierre incompleto: fisura palatina.
- Tabicación incompleta: defecto del tabique inter-ventricular.

TABLA 3-1 CALENDARIO RELATIVO Y PATOLOGÍA DEL DESARROLLO DE DETERMINADAS MALFORMACIONES

TEJIDOS	MALFORMACIÓN	DEFECTO EN	CAUSA ANTES DE	COMENTARIO
Sistema nervioso central	Anencefalia	Cierre del canal neural anterior	26 días	Degeneración del cerebro anterior
	Mielomeningocele	Cierre de una parte del canal neural posterior	28 días	80% en zona lumbosacra
Cara	Labio leporino	Cierre del labio	36 días	42% asociado con fisura palatina
	Fisura palatina maxilar	Fusión de las hojas palatinas maxilares	10 semanas	
	Seno o quiste branquial	Resolución de la hendidura branquial	8 semanas	Preauricular y a lo largo de la línea anterior al esternocleidomastoideo
Intestino	Atresia esofágica con fístula traqueoesofágica	Tabicamiento lateral del intestino primario en la tráquea e intestino primario	30 días	
	Atresia rectal con fístula	Tabicamiento lateral de la cloaca en el recto y seno urogenital	6 semanas	
	Atresia duodenal	Recanalización del duodeno	7-8 semanas	Asociada con adherencias mesentéricas aberrantes
	Malrotación intestinal	Rotación del asa intestinal de forma que el ciego queda a la derecha	10 semanas	
	Onfalocele	Regreso del intestino medio del saco vitelino al abdomen	10 semanas	
	Divertículo de Meckel	Obliteración del conducto vitelino	10 semanas	Puede contener tejido gástrico o pancreático
	Hernia diafragmática	Cierre del canal pleuroperitoneal	6 semanas	
Sistema genitourinario	Extrofia vesical	Migración de mesénquima infraumbilical	30 días	Asociada con defectos de los conductos de Wolff
	Útero bicornue	Fusión de la porción inferior de los conductos de Müller	10 semanas	
	Hipospadias	Fusión de los pliegues uretrales (labios menores)	12 semanas	
	Criptorquidia	Descenso del testículo al escroto	7-9 meses	
Corazón	Transposición de grandes vasos	Desarrollo direccional del septo del <i>bulbus cordis</i>	34 días	
	Defecto del tabique ventricular	Cierre del tabique ventricular	6 semanas	
	Conducto arterioso persistente	Cierre del conducto arterioso	9-10 meses	
Extremidades	Aplasia de radio	Génesis del hueso radio	38 días	A menudo se acompaña de otros defectos del lado radial de la extremidad distal
	Sindactilia, grave	Separación de los ejes de los dedos	6 semanas	
Complejo	Ciclopia, holoprosencefalia	Desarrollo del mesodermo precordial	23 días	Defectos secundarios de la parte central de la cara y del cerebro anterior

- Migración incompleta del mesodermo: extrofia de vejiga.
- Rotación incompleta: malrotación intestinal.
- Resolución incompleta de una estructura precoz: divertículo de Meckel.
- Persistencia de una localización precoz: criptorquidia.

Forma aberrante

Ocasionalmente, una anomalía puede interpretarse como una forma aberrante que nunca existió en ningún estadio de la morfogénesis normal. Un ejemplo es la espoleta pélvica en el síndrome de uñas-rótula. Esta anomalía puede ser más específica de un síndrome clínico determinado que las anomalías de una morfogénesis incompleta.

Tejido accesorio

Se puede suponer que el tejido accesorio como la polidactilia, los apéndices cutáneos preauriculares y el bazo accesorio se han iniciado, aproximadamente, al mismo tiempo que el tejido normal, formándose los ejes digitales, los tubérculos de His y el bazo, respectivamente.

Defectos funcionales

La función es una característica necesaria del desarrollo articular; por lo tanto, las contracturas articulares, como en el pie zambo, pueden estar causadas por una deficiencia funcional en el empleo de la extremidad inferior, que deriva de una malformación más primaria.

CALENDARIO RELATIVO DE LAS MALFORMACIONES

Las malformaciones derivadas de una morfogénesis incompleta suelen tener su origen *antes* del mo-

mento en que habría tenido lugar el desarrollo normal de cualquier estructura (tabla 3-1). Este tipo de datación del desarrollo no debería considerarse como indicativo de que algo ocurrió en un momento concreto; todo lo que se puede decir es que existía un problema *antes* de un momento concreto. Los errores graves en la morfogénesis precoz raramente permiten la supervivencia; por lo tanto, sólo se ven algunos tipos de malformaciones que se puede considerar que han ocurrido antes de los 23 días. El tipo de defecto con ciclopia-cebocefalia parece ser la consecuencia de un defecto en el mesodermo precordial y presumiblemente se produce antes de los 23 días. Aparte de este ejemplo, la inmensa mayoría de las malformaciones graves corresponde a errores que suceden después de las 3 semanas del desarrollo.

La tabla 3-1 expone el calendario relativo, además del presunto error del desarrollo, de algunas de las malformaciones que parecen corresponder a estadios incompletos de la morfogénesis.

Bibliografía

- Ebert JD, Sussex I: *Interacting Systems in Development*. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1970.
- Gilbert SF: *Developmental Biology*, 7th ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, 2003.
- Graham JM: *Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW: *Human Embryology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1962.
- Millen JW: Timing of human congenital malformations. *Dev Med Child Neurol* 5:343, 1963.
- Moore KL, Persaud TVN: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.
- Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color Atlas of Human Embryology*. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
- Nilsson L, Ingelman-Sundberg A, Wirsén C: *A Child Is Born*. New York: Dell Books, 1986.
- O'Rahilly R, Muller F: *Human Embryology and Teratology*. New York: Wiley-Liss, 1992.
- Sadler TW: *Langman's Medical Embryology*, 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2004.
- Streeter GL: *Developmental Horizons in Human Embryo: Age Groups XI to XXIII*. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1951.
- Willis RA: *The Borderland of Embryology and Pathology*. Washington, DC: Butterworth, 1962.

4

Genética, asesoramiento genético y prevención

El proceso básico de la morfogénesis está genéticamente controlado. No obstante, la capacidad de una persona para lograr todo su potencial genético en lo que respecta a estructura, crecimiento y desarrollo cognitivo está influida por factores ambientales tanto prenatales como posnatales. La revisión de las causas de las anomalías estructurales y los síndromes de los que se conoce la etiología muestra que la mayoría de las malformaciones y de los síndromes parecen estar genéticamente determinados. El objetivo de este capítulo es dar una idea general de los mecanismos más prevalentes mediante los cuales las alteraciones genéticas influyen en la morfogénesis, para sugerir estrategias de asesoramiento genético para cada una de ellas y discutir los abordajes de prevención.

La estructura y la función del ser humano están determinadas por alrededor de 30.000 genes dispuestos en parejas. La gran mayoría de dichos genes se distribuyen en los 46 cromosomas que se encuentran en el núcleo de la célula. Unos pocos genes residen en el citoplasma dentro de la mitocondria, el aparato productor de energía de la célula. Las alteraciones genéticas se pueden dividir groseramente en las que afectan al número de genes (alteraciones cromosómicas), las que implican cambios en los propios genes reales (trastornos de un único gen), y las que crean susceptibilidad para desarrollar errores que luego son modificados por factores ambientales (herencia multifactorial). La frecuencia con la que cada uno de estos mecanismos genéticos contribuye a las malformaciones y a las enfermedades depende del momento del desarrollo en el que se produce la lesión. Por ejemplo, alrededor de la mitad de los abortos del primer trimestre son consecuencia de alteraciones cromosómicas, mientras que sólo 6 de cada 1.000 niños nacidos vivos tienen una alteración cromosómica. La figura 4-1 proporciona una perspectiva de la frecuencia con la que cada mecanismo contribuye a los defectos congénitos o a las enfermedades humanas a lo largo de la vida de una población. Cada uno de estos problemas se considera por separado según el tipo específico de malformación, especialmente los síndromes con anomalías múltiples. El asesoramiento genético recomendado se presenta al final de cada una de las secciones.

DESEQUILIBRIO GENÉTICO CAUSADO POR ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS VISIBLES

Los 46 cromosomas normales consisten en 22 pares de cromosomas homólogos más un par de cromosomas sexuales, XX en las mujeres, y XY en los varones. El desarrollo normal depende no sólo del contenido genético de estos cromosomas, sino también del equilibrio génico. Un número alterado de cromosomas se produce con más frecuencia por un defecto en la distribución de los cromosomas en la división celular. Durante la división reduccional meiótica gamética (figura 4-2), uno de los miembros de cada par de autosomas y uno de los miembros de cada par de cromosomas sexuales se distribuyen al azar en cada célula hija; durante la mitosis (figura 4-3), cada cromosoma replicado se separa longitudinalmente en el centrómero, de forma que cada célula hija recibe un complemento idéntico del material genético.

La figura 4-4 muestra el aspecto natural de los cromosomas teñidos en las fases inicial, media y final de la mitosis. Obviamente, sería difícil contar estos cromosomas o distinguir su estructura individual en estas preparaciones. Para obtener unas preparaciones adecuadas para el estudio del número de cromosomas y su morfología, las células en cultivo se tratan con un agente que bloquea la formación del huso y, por tanto, lleva a la acumulación de células en la metafase de la mitosis. Estas células se exponen después a una solución que extiende los cromosomas liberados, lo que permite tener preparaciones como las que se muestran en la figura 4-5. Varias técnicas, como el tratamiento con tripsina y la tinción con Giemsa, se pueden usar para permitir la identificación de los cromosomas individuales. El desarrollo de técnicas de cultivo sincronizadas que permitan la valoración de los cromosomas en la profase y en la prometafase ha mejorado mucho la capacidad de detectar anomalías sutiles y ha incrementado nuestro conocimiento sobre el impacto del reordenamiento cromosómico en la morfogénesis. Un análisis cromosómico que use esta técnica es un análisis de alta resolución (figura 4-6).



FIGURA 4-1. La escala en la base representa el porcentaje de personas nacidas que tienen o tendrán un problema en su vida, secundario a una alteración genética. Las tres categorías de aberración genética se describen a la izquierda. Los puntos dentro de los cromosomas representan los genes «normales», la barra representa un gen mutante dominante, la barra truncada representa un gen mutante recesivo, y los triángulos muestran los genes mayores y menores que confieren una mayor susceptibilidad para un determinado proceso.



FIGURA 4-2. División reduccional meiótica en el desarrollo de los gametos (células sexuales). Un par de cromosomas se sigue a través del ciclo.

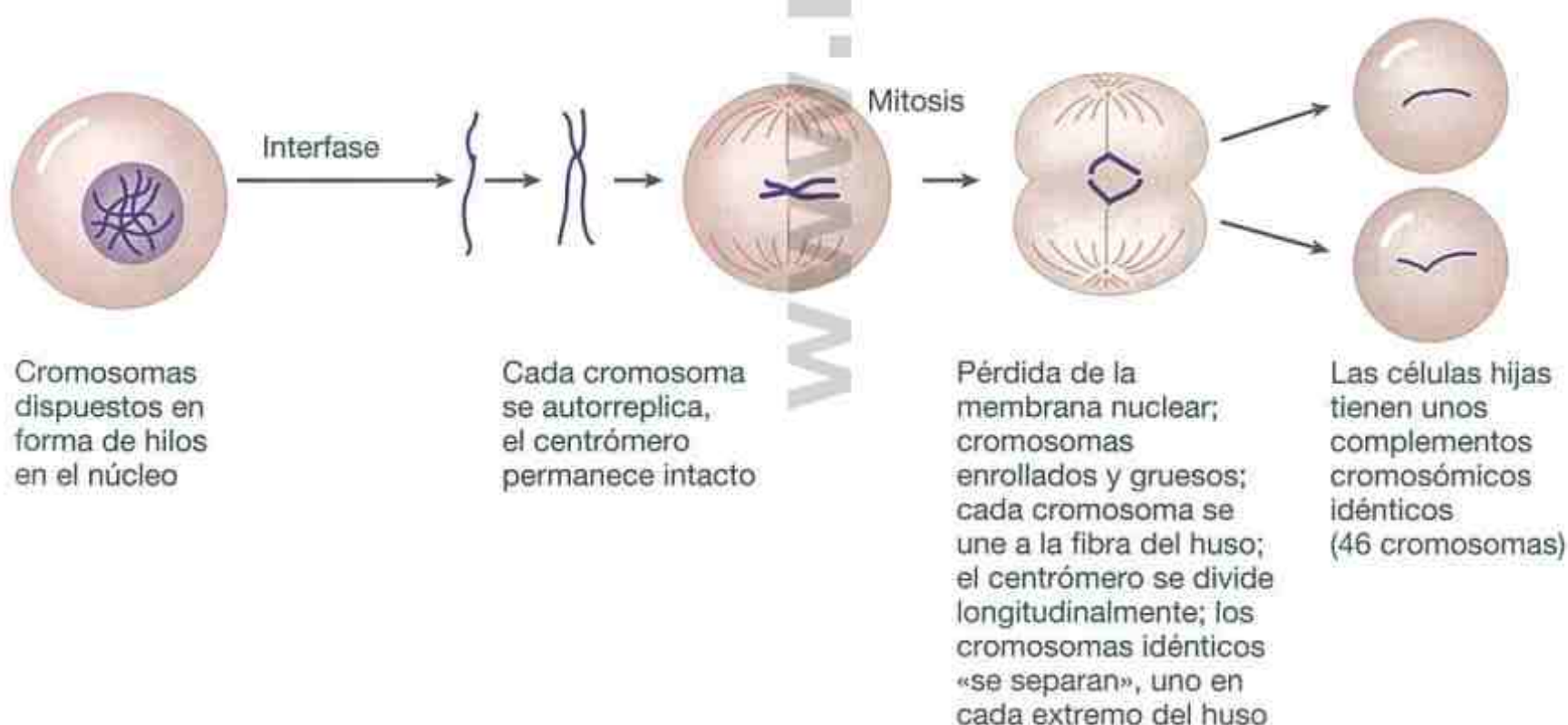


FIGURA 4-3. División celular mitótica normal. Uno de los cromosomas se sigue a lo largo del ciclo.

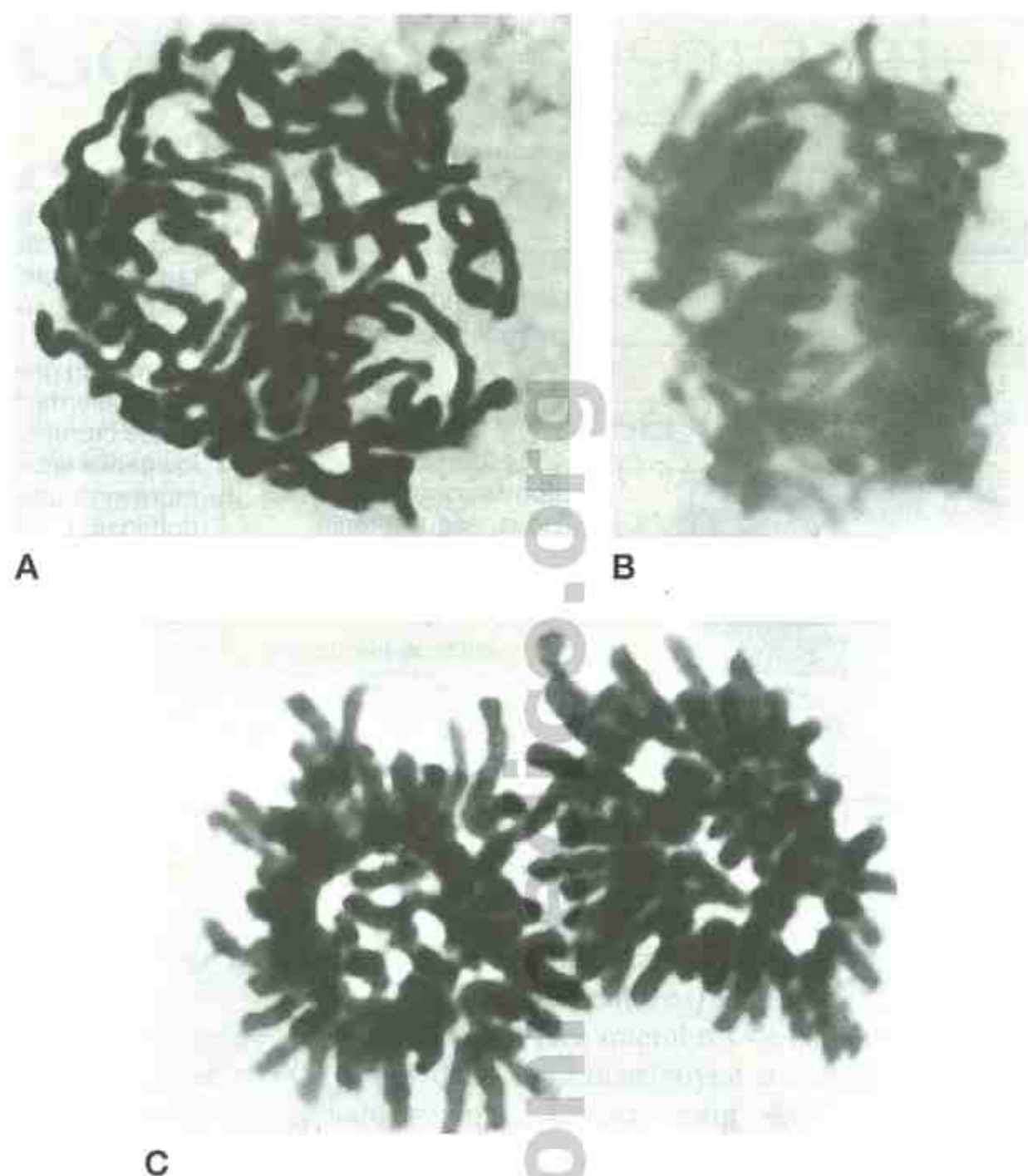


FIGURA 4-4. Cromosomas de células mitóticas no tratadas. **A**, célula en profase. **B**, célula en metafase con los cromosomas unidos a las fibras del huso y comenzando a separarse. **C**, célula en anafase con complementos cromosómicos idénticos que «se han separado» hacia el desarrollo de dos células hijas.

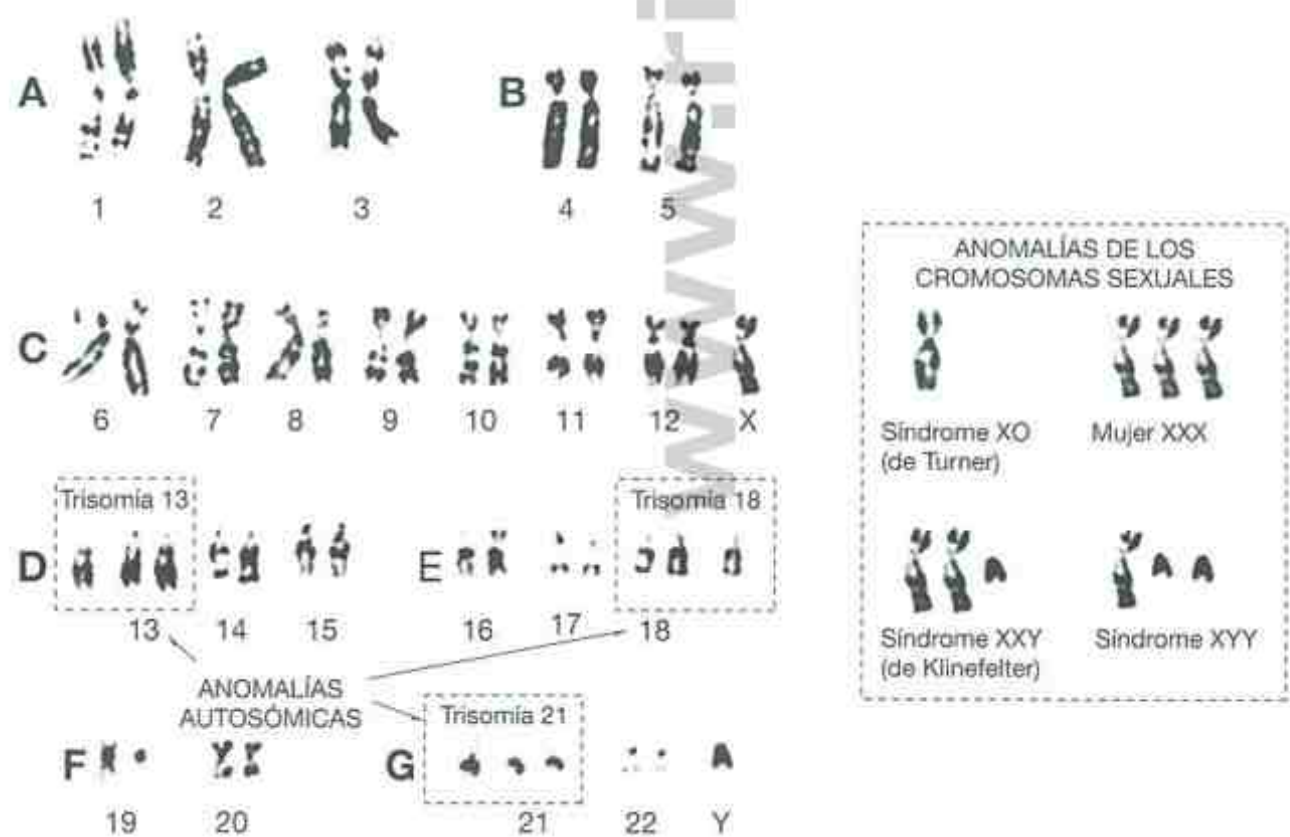


FIGURA 4-5. Cromosomas teñidos con Giemsa, que se disponen formando un cariotipo agrupado por letras y designado por números, según la longitud del cromosoma, la posición del centrómero y los patrones de bandas. Los tipos más frecuentes de aneuploidía se muestran en los recuadros.

Las dos tecnologías más nuevas que permiten la detección de cambios más sutiles en el número de copias en el genoma humano son la hibridación in situ con fluorescencia (FISH, del inglés *fluorescence in situ hybridization*) y la hibridación genómica comparativa (CGH, del inglés *comparative genomic hybridization*). En la FISH, las sondas marcadas con fluorescencia de una secuencia conocida de ADN se hibridan con los cromosomas que están fijados en el porta y desnaturalizados in situ, lo que permite que la sonda se una a su secuencia complementaria. Cuando se mira con una longitud de onda de luz que excita el colorante fluorescente, se genera una señal de color, lo que permite la localización de la sonda. Las sondas de la FISH pueden consistir en secuencias genómicas contiguas, partes de cromosomas, o todo el cromosoma. Las sondas del cromosoma completo se conocen como sondas de pintado (*painting*). Dependiendo de la sonda y de la pregunta clínica, la FISH se puede llevar a cabo en interfase en lugar de en las células en metafase, lo que ofrece ventajas en determinadas situaciones clínicas, como el diagnóstico prenatal. La hibridación genómica comparativa se basa en la tecnología FISH. El ADN de una muestra para estudiar se marca con un colorante fluorescente rojo y el ADN control normal se marca en verde. Las dos muestras se mezclan en cantidades iguales y se usan como una sonda de pintado cromosómica sobre los cromosomas humanos normales. La proporción de fluorescencia roja frente a verde se mide a lo largo de cada cromosoma. Las desviaciones de la proporción 1:1 esperada se detectarán como un cambio en la

señal de color en la región en la que se compruebe una ganancia o una pérdida del número de copias. La CGH se realiza con frecuencia en cromosomas humanos completos; no obstante, una modificación de esta técnica (la impresión de secuencias conocidas de ADN en lugar de cromosomas completos) ha desarrollado la tecnología de matrices o arrays en chips genéticos, la CGH-array. Aunque la CGH se aplica en la actualidad, fundamentalmente, en el diagnóstico del cáncer, los chips para anomalías congénitas están disponibles desde hace poco tiempo^{45, 56}.

La figura 4-7 ilustra algunos de los mecanismos que pueden llevar a un desequilibrio genético (demasiadas o demasiado pocas copias de genes normales) como consecuencia del reordenamiento y la mala distribución cromosómica. Estas anomalías se producen en al menos el 4% de los embarazos reconocidos. La mayor parte de estos desequilibrios tienen tales efectos adversos sobre la morfogénesis que el feto no sobrevive. La figura 4-8 resume la frecuencia y los tipos de anomalías cromosómicas que se ven en los recién nacidos y en los abortos espontáneos. Alrededor del 50% de ellos presenta una anomalía cromosómica en comparación con el 0,5% de los niños nacidos vivos. La naturaleza de las alteraciones detectadas en los niños nacidos vivos es diferente de la que se ve en los abortos: las aneuploidías de los cromosomas sexuales y la trisomía 21 (síndrome de Down) constituyen la mayor parte de las anomalías observadas en los nacidos vivos porque es menos probable que tengan un efecto letal precoz. Se ha estimado que sólo alrededor de 1 de cada 500 fetos 45,X sobrevive en comparación con el 4% de las trisomías 18 y 13, y el 20% de los fetos con trisomía 21. Estos datos sugieren que la supervivencia se ve influida por la presencia de una línea celular normal, además de una línea celular aneuploide (mosaicismo). El proyecto del Genoma Humano ha identificado que el genoma está formado por grupos con algunos cromosomas (como el 19 con 1.621 genes conocidos) muy ricos en genes, y otros (como el Y con 251 genes), pobres en genes. Es interesante destacar que los autosomas 21, 18 y 13 son relativamente pobres en genes, lo que quizá contribuye a su supervivencia intraútero²².

Aunque se está empezando a saber mucho sobre la etiología de la distribución o la disyunción cromosómica anormal, uno de los factores que claramente se reconocen es la edad materna avanzada²⁵. Esto es aplicable especialmente a los síndromes con trisomía autosómica y a la aneuploidía de los cromosomas sexuales, XXX y XXY. La figura 4-9 muestra el aumento progresivo de la frecuencia de nacidos vivos con síndrome de Down durante el último período de la vida fértil de una mujer. La frecuencia de aneuploidía detectada por amniocentesis

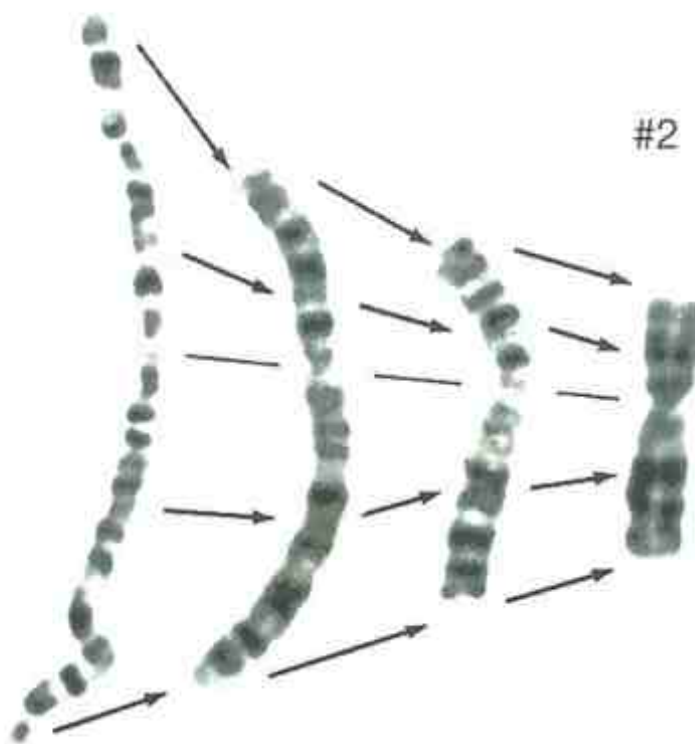


FIGURA 4-6. Cromosoma número 2 teñido con Giemsa, recogido en los diferentes puntos del ciclo celular. El aspecto en prometafase se aprecia a la izquierda, mientras que en metafase se aprecia a la derecha. Nótese el marcado aumento en el detalle visible en el cromosoma en prometafase. (Cortesía del Dr. James T. Mascarello, Children's Hospital, San Diego.)

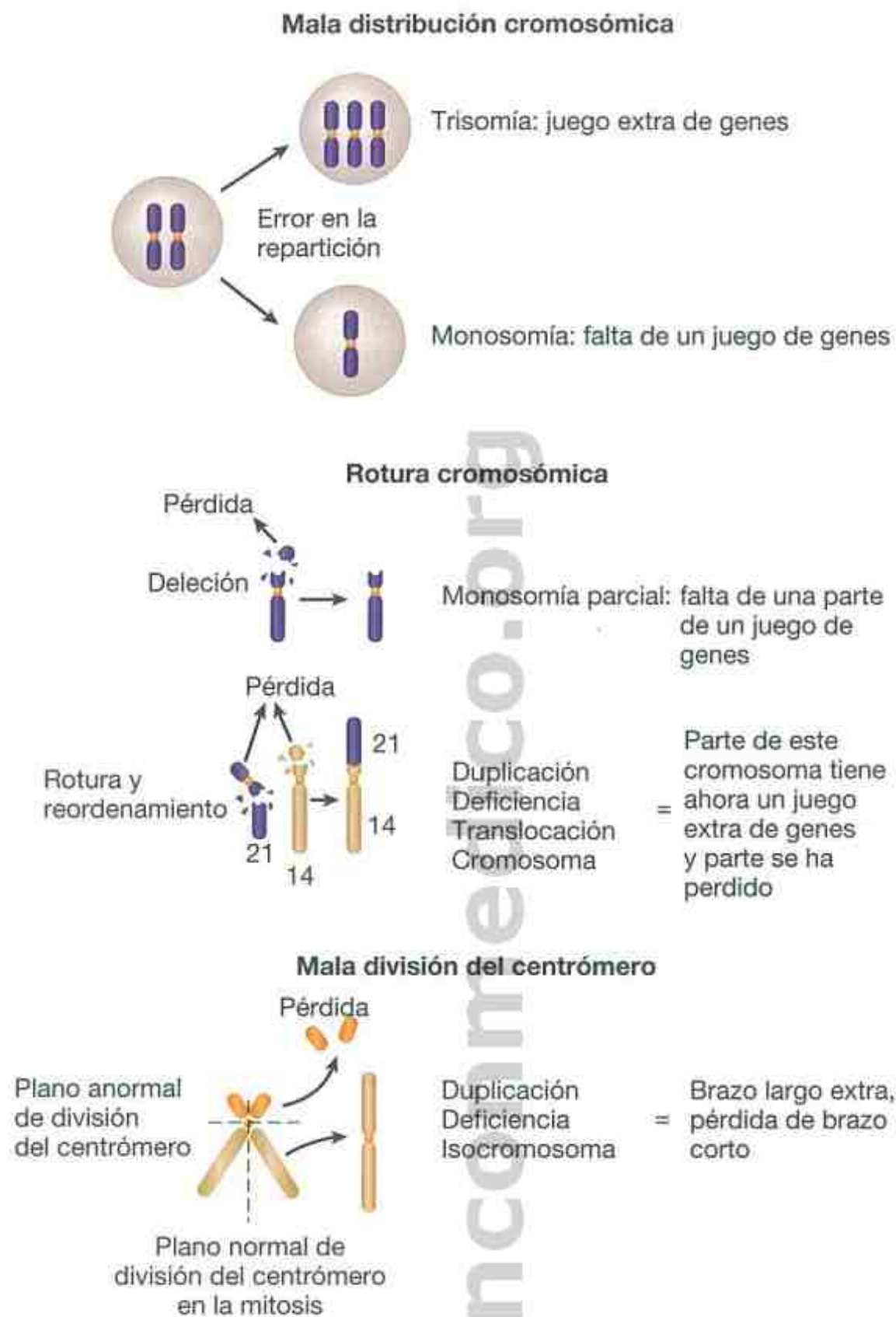


FIGURA 4-7. Tipos de anomalías cromosómicas que producen un desequilibrio génico.

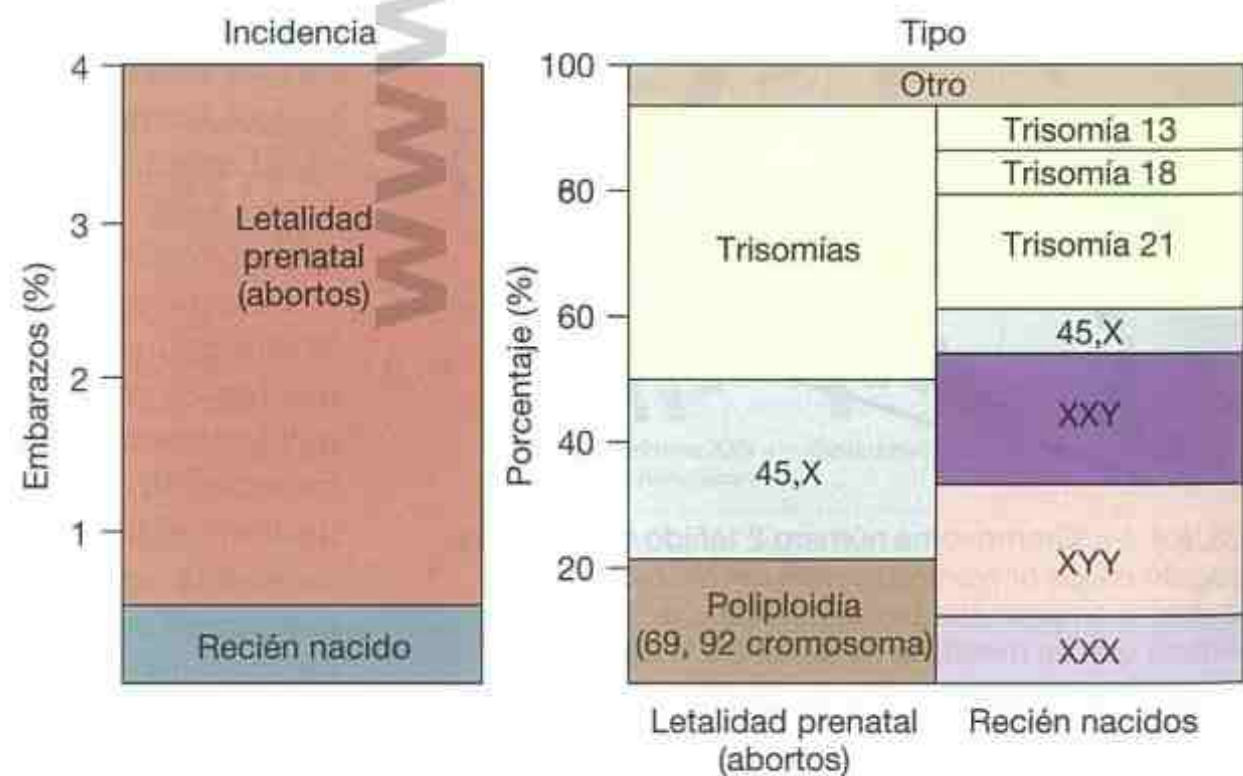


FIGURA 4-8. Incidencia y tipos de anomalías cromosómicas.

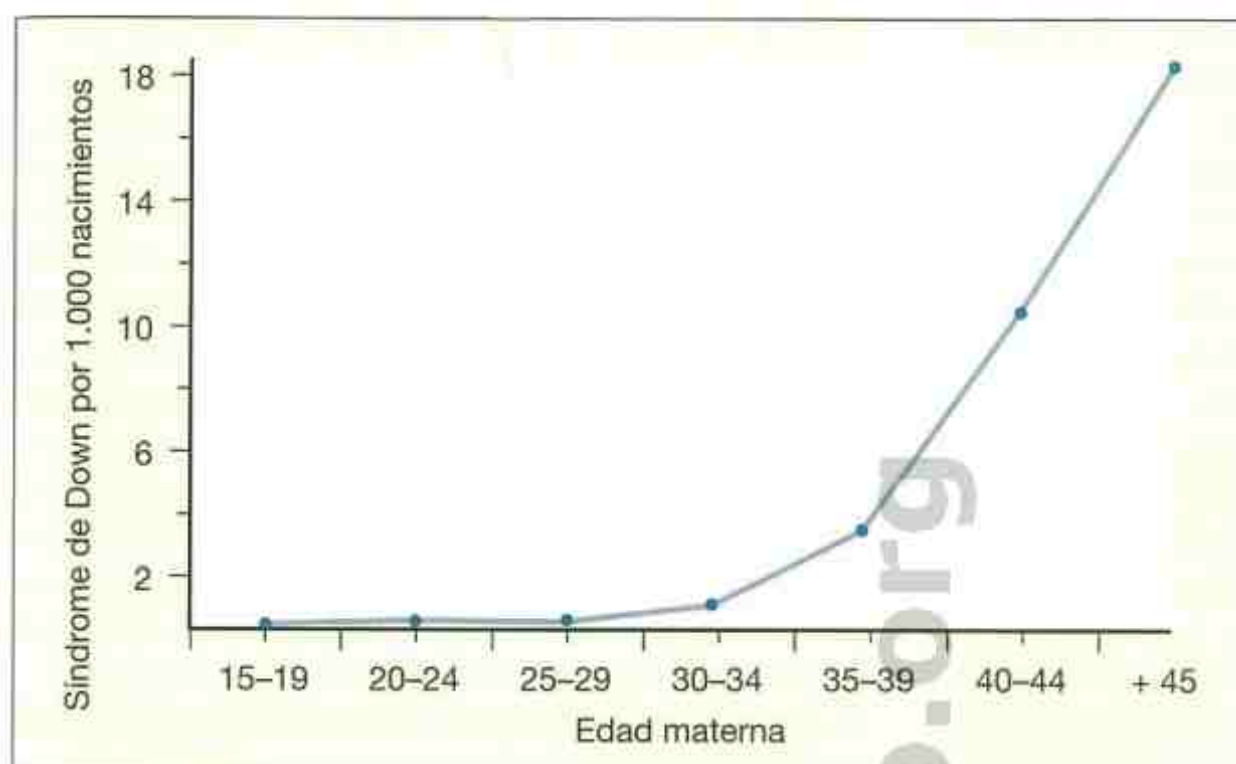


FIGURA 4-9. Aumento de la incidencia de síndrome de Down durante la última parte de la vida fértil de una mujer. (De Smith DW: Am J Obstet Gynecol 90; 1055, 1964; con autorización.)

entre las 14 y las 16 semanas de gestación es mucho más elevada porque algunos de los fetos aneuploides detectados en esta fase precoz de la gestación sufrirían normalmente un aborto espontáneo o morirían intraútero en fases más avanzadas de la gestación.

El momento del error en la distribución cromosómica rara vez se puede establecer con seguridad con un cariotipo de rutina, aunque técnicas moleculares, como las que se exponen más adelante, han permitido una detallada investigación de este tema en varios estados de aneuploidía. Los errores numéricos pueden resultar de una separación anormal de los cromosomas bien en las células que darán lugar a las células germinales (mosaicismo gonadal o germinal), bien en la primera o segunda división meiótica, produciendo un número anormal de cromosomas en el óvulo o el espermatozoide (sin disyunción), o durante las primeras divisiones del cigoto recién formado. Los errores en la dotación de cromosomas se pueden producir también en fases más tardías de la embriogénesis, produciendo individuos mosaicos somáticos que tienen dos poblaciones de células desde el punto de vista del número de cromosomas. El mosaicismo también se desarrolla cuando el feto trisómico «se autocorriga» y pierde una copia del cromosoma trisómico en una división celular precoz, estableciendo así una línea celular normal junto con la línea celular aneuploide. Este proceso se ha denominado rescate trisómico. Las personas que son mosaicos para una anomalía cromosómica tienen distintos grados de afectación fenotípica del fenotipo asociado con esta anomalía cromosómica, desde un patrón que no se distingue de la aneuploidía completa hasta un aspecto y una función casi normales. En general, el grado de mosaicismo presente en sangre periférica no sirve para predecir el pronóstico. La detección del mosaicismo puede requerir tomar muestras de más de un tejido, como la valora-

ción de los fibroblastos cultivados de una biopsia de piel o de células de la mucosa bucal.

Las nuevas técnicas moleculares que permiten la identificación de los progenitores de origen de cromosomas individuales han arrojado algo de luz en el origen de los cromosomas extras o delecionados y sobre la fase de la división celular durante la que se produce el accidente que lleva a la aneuploidía. En los fetos y en los nacidos vivos con 45,X, el cromosoma que está delecionado suele ser de origen paterno²⁶. Esto es compatible con la observación de que la edad materna no está relacionada con el cariotipo 45,X del feto. Por el contrario, el cromosoma extra en la trisomía 21 es de origen materno en el 95% de los casos¹. La mayor parte de los errores maternos implican la falta de disyunción en la meiosis I. De los cromosomas derivados del padre, la mayoría representan errores en la meiosis II. De forma similar, el cromosoma X extra en las mujeres 47,XXX suele ser de origen materno. En 47,XXY la procedencia del cromosoma extra parece estar equitativamente dividida³⁶. En 47,XXY y XXX el cromosoma extra es también de origen materno. El aumento de la edad de la madre se correlaciona con errores en la primera división celular meiótica, pero no con errores en la meiosis II ni con sucesos poscigóticos. La etiología precisa de la falta de disyunción no se conoce; no obstante, las evidencias que se acumulan indican que las trisomías de los mamíferos pueden ser consecuencia de una cantidad anormal o de un posicionamiento anormal de los entrecruzamientos meióticos (puntos de recombinación)²⁸. Entre el 1 y el 5% de los espermatozoides de hombres cromosómicamente normales son aneuploides. Estimaciones indirectas de abortos espontáneos y de estudios de embriones de clínicas de fertilización in vitro han sugerido una tasa de aneuploidía cercana al 25% en los oocitos²⁵.

Además de los errores en el número de cromosomas, el desequilibrio genético puede ser consecuencia de un desequilibrio por un reordenamiento cromosómico (ver figura 4-7). Una rotura en uno de los cromosomas puede resultar en una pérdida o en una ganancia de información (deleción o duplicación). Si se rompe más de un cromosoma, se puede producir un reordenamiento de las piezas resultantes, creando una translocación. Una persona puede tener una translocación entre cromosomas sin mostrar ningún problema mientras tenga unos juegos equilibrados de genes. Sin embargo, como ilustra la figura 4-10, un portador equilibrado de una translocación tiene un riesgo significativo de producir unas células germinales desequilibradas durante la división reduccional meiótica, la meiosis I. Si una célula germinal recibe el cromosoma con la translocación, así como el cromosoma 21 normal de mismo padre, el cigoto resultante será trisómico para la mayor parte del cromosoma 21. Estos individuos suelen tener síndrome de Down. Alrededor del 4% de los pacientes con síndrome de Down tiene 46 cromosomas, con el juego extra unido a otro cromosoma. De forma similar, una pequeña proporción de pacientes con los síndromes de la trisomía

18 o la trisomía 13 tendrá el juego extra de genes unidos a una parte de un cromosoma translocado. Con menos frecuencia, una patrón de malformación será consecuencia de una deleción (o duplicación) del material cromosómico en el que la pieza que falta (o que sobra) es tan pequeña que el análisis cromosómico de rutina no puede detectar la alteración. Estos síndromes de anomalías múltiples se suelen conocer como síndromes de microdeleción (microduplicación) para enfatizar el hecho de que el fenotipo es consecuencia de un desequilibrio en la dosis de varios genes que están cerca los unos de los otros a lo largo del cromosoma. Las técnicas de FISH y de CGH-array son las que se emplean para identificar estos reordenamientos. La principal razón para llevar a cabo estudios cromosómicos en las personas con síndromes por trisomías autosómicas, además de la confirmación del diagnóstico clínico, es determinar si el paciente tiene una translocación desequilibrada en lugar de la más habitual trisomía completa. Si se identifica la translocación, se deben estudiar a los dos padres para determinar si uno de ellos es el portador de la translocación equilibrada con el consiguiente riesgo aumentado de tener descendencia afectada. Por fortuna, muchas

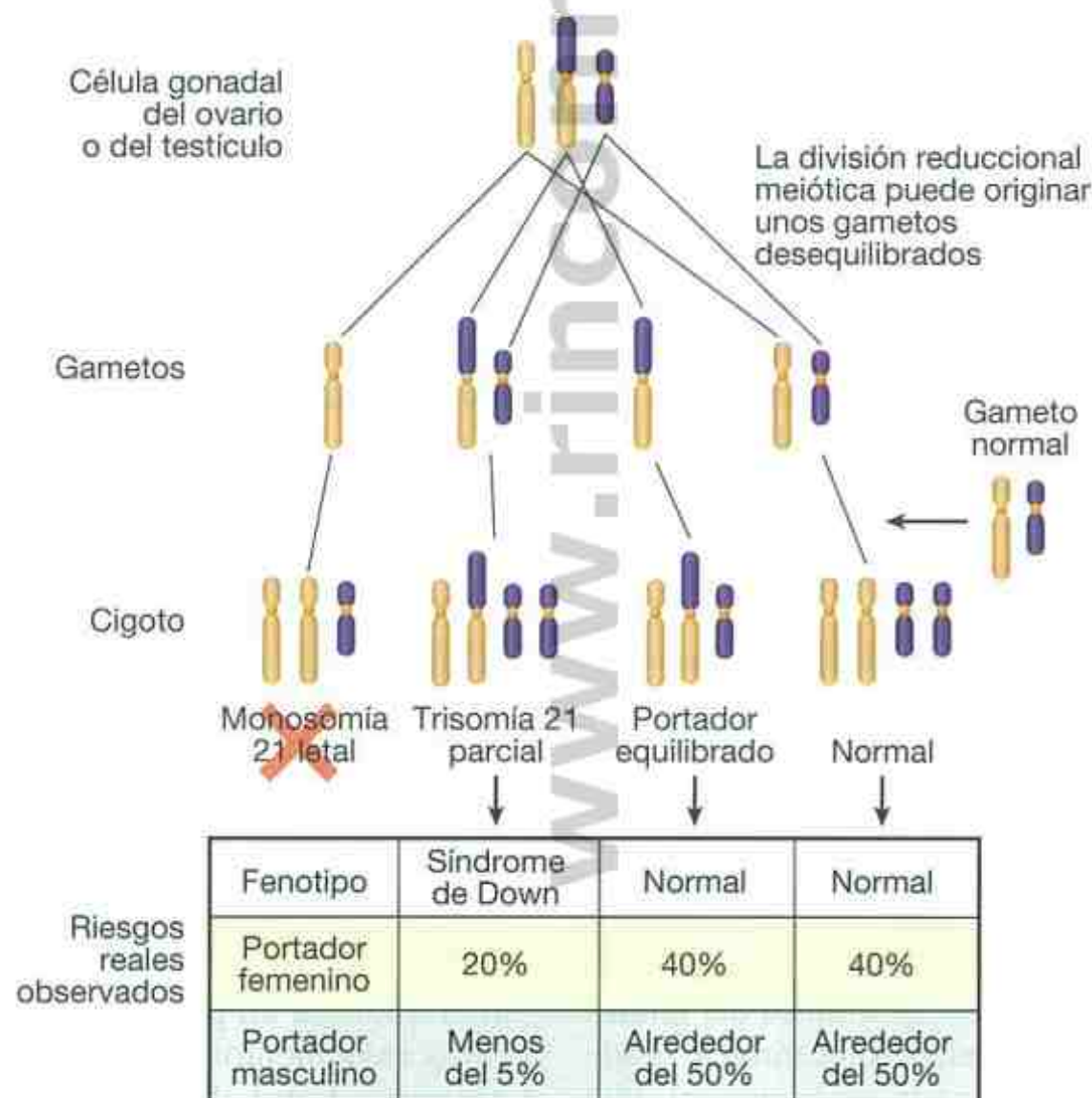


FIGURA 4-10. Herencia potencial de un portador de una translocación equilibrada usando una translocación 21/14 como ejemplo. Sólo los cromosomas 21 y 14 están representados. La translocación puede ser congénita (en todas las células del cuerpo) o un hecho nuevo en la célula gonadal (mosaicismo gonadal). La ilustración muestra el riesgo teórico de una progenie equilibrada y desequilibrada. La tabla de la parte inferior recoge los riesgos reales observados según el sexo del padre portador. Para muchas translocaciones raras, este tipo de información empírica no está disponible. El ejemplo muestra la dificultad para predecir el pronóstico de los descendientes de los portadores de translocaciones.

de las translocaciones equilibradas representan sucesos de novo con un bajo riesgo de recurrencia.

Los estudios para conocer la prevalencia de anomalías cromosómicas en los recién nacidos han identificado que alrededor de una de cada 520 personas normales tiene un reordenamiento cromosómico estructural equilibrado, mientras que uno de cada 1.700 recién nacidos tiene un reordenamiento desequilibrado. Los estudios sistemáticos de niños no diagnosticados con retraso mental y múltiples anomalías estructurales han documentado una incidencia del 8% de anomalías cromosómicas⁵⁰. En un estudio de personas con retraso mental efectuado en Carolina del Sur, se han visto alteraciones cromosómicas, como síndrome de Down, en el 12% de la población⁴⁴. Con el uso del análisis cromosómico de alta resolución, es posible identificar anomalías sutiles que se habrían pasado por alto en el estudio de rutina en un 1,1% más de pacientes evaluados por unas indicaciones similares³⁸. Varios estudios demuestran un aumento de la frecuencia de detección para reordenamientos cromosómicos microscópicos entre pacientes con retraso mental de etiología desconocida usando sondas FISH que reconozcan las secuencias teloméricas únicas de cada cromosoma (FISH telomérica o subtelomérica) y, más recientemente, la CGH-array; no obstante, la mayor parte de la población de los estudios realizados se caracteriza por tener una historia familiar sugestiva o un patrón complejo de malformaciones^{18,34}. La utilidad de esta tecnología como una prueba de «primera línea» todavía está por determinar; sin embargo, con la detección sistemática adecuada, se han sugerido unas tasas de detección de hasta el 20%^{11,55}.

En las situaciones clínicas en las que se sabe que un trastorno específico se asocia con una alteración citogenética característica, pero sutil (síndrome de microdeleción), se recomienda realizar un análisis cromosómico dirigido para aclarar las dudas. Los métodos de estudio cromosómico de alta resolución son imprescindibles para este tipo de valoración. Estos análisis, de cada vez mayor resolución, están siendo sustituidos por las pruebas basadas en la FISH, clínicamente disponibles para todos los trastornos por microdeleción que se discuten en el capítulo 1, como el síndrome 22q11.2, el síndrome de Prader-Willi, y el síndrome de Williams, entre otros (figura 4-11). La FISH de sonda única es más útil cuando hay un alto índice de sospecha clínica. Las CGH-array, basadas en chips, pronto podrán ofrecer un grupo de sondas de microdeleción, así como de subtelómeros, en el mismo análisis.

Otro tipo de anomalías cromosómicas que puede producir un desequilibrio genético es la mala división o la rotura del centrómero durante la mitosis, lo que produce la formación de un isocromosoma (ver figura 4-7). La célula que recibe al isocromo-

soma tiene, por ejemplo, una dosis extra de brazo largo del cromosoma parental y le falta el juego de genes en el brazo corto. En ocasiones, los síndromes de trisomías autosómicas pueden tener un isocromosoma del brazo largo (21, 13 o 18) responsable del desequilibrio. Además, el isocromosoma X es el responsable de alrededor del 10% de los casos de síndrome de Turner en las niñas nacidas vivas.

ASESORAMIENTO GENÉTICO PARA LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Síndromes de trisomía autosómica

Los estudios cromosómicos están indicados en todas las personas con sospecha de tener un síndrome por trisomía autosómica para determinar si está implicada una trisomía completa (47 cromosomas) o si se trata de una translocación desequilibrada. Si se identifica una trisomía completa, el riesgo de recidiva es de alrededor del 1%. En las mujeres a partir de los 35 años de edad, el riesgo se basa en la edad materna en el momento del parto en los embarazos posteriores. Para la trisomía 21, se recomienda la realización de cariotipos en los padres *sólo* si un segundo hijo tiene una trisomía idéntica. En esta situación rara, se puede detectar mosaicismo en uno de los padres hasta en un 35% de las familias si se hace una búsqueda exhaustiva. La presencia de un familiar de segundo o de tercer grado con una trisomía parecida puede deberse sólo a la casualidad y no parece aumentar el riesgo de recurrencia⁴³.

Una vez que se identifica una translocación no equilibrada, se deben estudiar a ambos padres para determinar si uno de los dos es un portador de una translocación equilibrada, un hallazgo que se produce en alrededor de un tercio de los casos. El riesgo de recidiva en los padres con cromosomas normales es muy pequeño (probablemente, de menos del 1%) y refleja la improbable posibilidad de que un mosaicismo gonadal no pueda identificarse en el cariotipo de sangre periférica. El riesgo de recurrencia con un padre portador es obviamente mayor, pero a menudo es menor de lo que indican las posibilidades teóricas (ver figura 4-10).

El hecho de informar a los padres de que su hijo tiene una trisomía autosómica se debe hacer de una forma directa a la vez que con el mayor tacto posible. El conocimiento de la historia natural de una trisomía específica debería ser la base para establecer recomendaciones en una guía anticipatoria; sin embargo, es mejor abordar al niño como una persona individual en lo que respecta a temas como la supervivencia (en las trisomías 18 y 13) y el potencial intelectual (en la trisomía 21). El cariotipo no



FIGURA 4-11. Análisis por FISH del locus de la elastina en un paciente con síndrome de Williams. Se usan dos sondas fluorescentes. Una híbrida con el telómero del cromosoma 7, lo que permite la identificación fácil de ambos cromosomas. La segunda sonda identifica el locus de la elastina. En este paciente sólo es visible una señal, consistente con la delección submicroscópica en el otro cromosoma. (Cortesía del Dr. James T. Mascarello, Children's Hospital, San Diego.)

predice ninguno de estos temas con una precisión completa. No hay sustitutos para la correlación clínica ni el seguimiento a lo largo del tiempo.

Otros trastornos cromosómicos

Síndrome 45X

La sospecha de síndrome de Turner debe llevar a la realización de un estudio cromosómico. Aunque se sabe que una gran variedad de reordenamientos cromosómicos produce el fenotipo (incluyendo el mosaicismo X/XX y X/XY, X/iso Xq, o X/delección de X), el riesgo de recidiva de estos ordenamientos es bajo o despreciable.

Cualquier caso con una delección, una duplicación o una translocación no equilibrada

En esta situación, los estudios cromosómicos se deberían hacer en ambos padres para descartar un re-

ordenamiento, como una inversión pericéntrica o una translocación equilibrada que pueden predisponer a una recidiva de la alteración. Si los cariotipos de los padres son normales, como ocurre en la mayoría de las familias, el riesgo de recurrencia es bajo. Si se identifica un reordenamiento en uno de los padres, teóricamente aumenta el riesgo de recidiva. Para algunos de los reordenamientos más frecuentes, existen cifras en la literatura de los riesgos empíricos. Los riesgos reales a menudo no coinciden con los teóricos, como ya se ha comentado previamente (ver fig. 4-10).

Síndromes de microdelección

Aunque los síndromes de microdelección son alteraciones cromosómicas porque el problema que produce el fenotipo es un desequilibrio genético en lugar de una mutación genética y porque la anomalía se identifica usando una metodología citogenética, desde el punto de vista del asesoramiento, estas patologías se comportan como trastornos mendelianos con heren-

cia autosómica dominante. La mayoría de los casos representan patologías de novo que tienen un riesgo despreciable de recidiva en padres no afectados y un riesgo del 50% en la descendencia de un padre afectado. Se recomienda la valoración de los padres usando un análisis de la FISH o citogenética de alta resolución, dado que se ha descrito una transmisión vertical de los síndromes de microdelección. No obstante, la gran mayoría de los padres en los que se han identificado deleciones también expresan algún grado de fenotipo. El riesgo de recidiva en estos pacientes es del 50% para cada uno de los embarazos posteriores.

DESEQUILIBRIO GENÉTICO PRODUCIDO POR TRASTORNOS DE UN ÚNICO GEN

Los genes localizados en el cromosoma X se conocen como genes ligados a X, y los que están en los

autosomas, como genes autosómicos. El hombre es un organismo diploide con dos juegos de cromosomas; cada juego procede de un progenitor. Cada par de cromosomas tiene unos determinantes genéticos comparables, localizados en la misma posición en cada uno. Los genes que forman un par se denominan *alelos*, o compañeros, porque normalmente trabajan juntos. Por lo tanto, con la excepción de los genes de los cromosomas X e Y en los varones, cada determinante genético está presente en dos dosis, una procedente de cada uno de los progenitores. Un gen mutante indica un gen cambiado. Un gen mutante se define, por tanto, como un determinante genético que ha cambiado de forma, lo cual puede dar lugar a una característica anormal. Si un gen mutante en una única dosis produce una característica anormal a pesar de la presencia de un alelo normal (pareja), se denomina dominante, dado que produce una anomalía incluso con el contrapeso de una pareja de gen normal. Un gen mutante que produce una característica

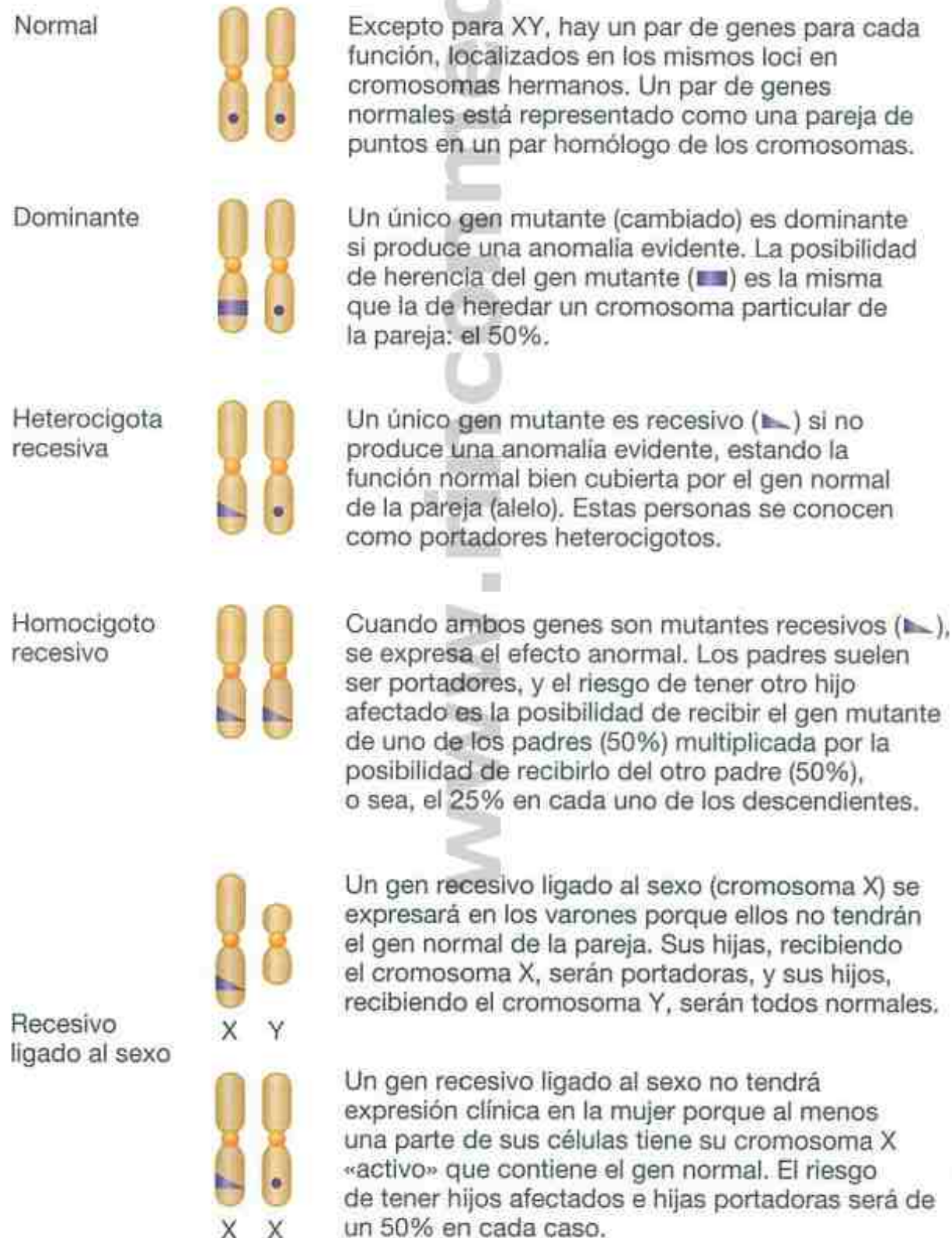


FIGURA 4-12. Herencia de los genes normales y de los principales genes mutantes (herencia mendeliana).

anormal cuando está presente en una dosis doble (o una dosis simple sin una pareja normal, como es el caso del gen mutante ligado a X en el varón), se conoce como recesivo. Estos principios, recogidos de forma esquemática en la figura 4-12, reflejan las leyes mendelianas de la herencia, que hacen corresponder un gen o un par de genes alterados con un fenotipo o rasgo. A medida que se conoce más la biología molecular de los genes mutantes, la distinción entre los genes dominantes y los recesivos se va haciendo más imprecisa. En general, no obstante, las mutaciones en los genes que codifican proteínas estructurales, en los que se forma un producto anormal, suelen funcionar de una forma dominante, dado que el producto anormal tiene a menudo la capacidad de interferir con la función del producto de la pareja normal del gen. Las varias formas de osteogénesis imperfecta son buenos ejemplos de mutaciones dominantes. Debido a que el colágeno es una triple molécula helicoidal, las mutaciones que dan lugar a una molécula de procolágeno anormal tienen repercusión en el proceso de ensamblaje final. Las mutaciones recesivas sirven a menudo para reducir la cantidad del producto por la mitad; no obstante, muchos sistemas biológicos no acusan el descenso cuantitativo en la función enzimática, de ahí el silencio de las mutaciones recesivas cuando están presentes en una única copia. El síndrome de Hurler es un ejemplo de ello. La mitad de la cantidad normal de actividad de la alfa-iduronidasa no tiene efecto en las personas con el gen alterado; sin embargo, la deficiencia enzimática que aparece como consecuencia de una dosis doble del gen alterado da lugar a un fenotipo grave.

La expresión es un término que indica en qué grado se expresa una anomalía producida por una aberración genética. La expresión se puede considerar como grave, habitual, leve o ausencia de expresión, siendo esta última sinónimo de falta de penetrancia en un individuo que tiene una aberración genética. Personas con la misma alteración genética muestran con frecuencia una expresión variable, especialmente en lo que respecta a defectos estructurales.

Tradicionalmente, los trastornos de los genes mutantes se han clasificado en los producidos por genes localizados en los autosomas (autosómico dominante y autosómico recesivo) y los producidos por los genes del cromosoma X (dominante ligado al sexo y recesivo ligado al sexo).

Trastornos autosómicos dominantes

Los trastornos autosómicos dominantes muestran una gran variación en la expresión entre las personas afectadas tanto entre distintas familias como entre las personas afectadas de una misma familia, probablemente debido a las diferencias en el alelo normal (pareja) del gen mutante o a otras diferencias en la carga genética y ambiental de la persona afectada. La figura 4-13 demuestra la variación en la expresión de un trastorno autosómico dominante, la ectrodactilia. El riesgo de que el gen mutante de la pareja de cromosomas se transmita a los hijos es del 50%, pero el riesgo de un defecto grave en el desarrollo de la mano es menor del 50% por la variación en la expresión. Para usar el ejemplo del síndrome de Waardenburg, el riesgo de herencia del

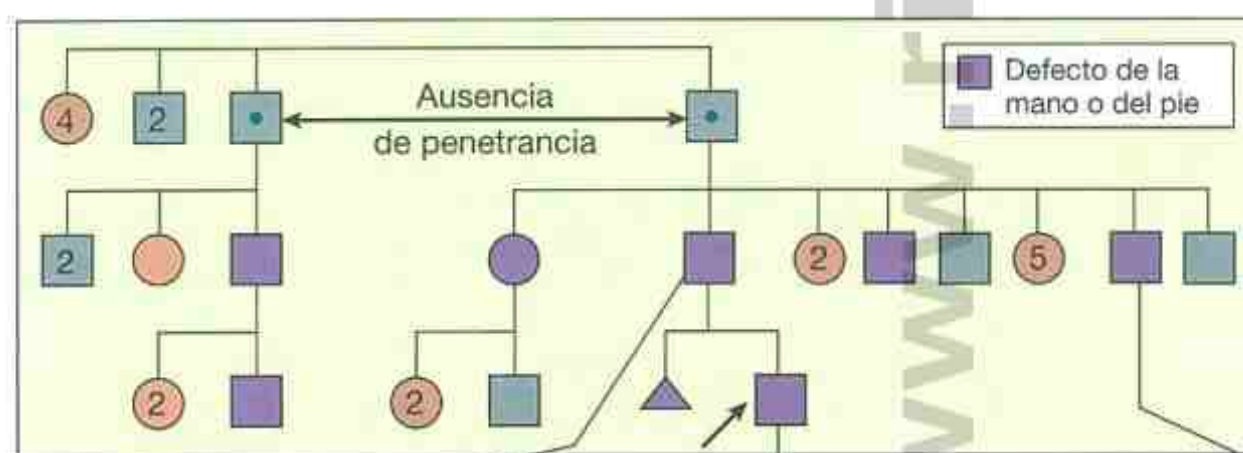


FIGURA 4-13. Variación en la expresión de una ectrodactilia autosómica dominante entre varios familiares. Nótese la asimetría *intraindividual* en la expresión del caso propuesto (flecha).

gen mutante de un individuo afectado es del 50%, si bien sólo alrededor del 20% de las personas afectadas tienen sordera, la expresión más grave del gen mutante. De ahí que el riesgo de sordera en los hijos de un progenitor con síndrome de Waardenburg es el riesgo de recibir el gen mutante (50%) por la probabilidad de la expresión de sordera en este trastorno (20%), es decir, un 10%.

La dicotomía entre el riesgo de recibir el gen y el riesgo de una expresión particular del trastorno se debe advertir en el asesoramiento genético, especialmente en las patologías autosómicas dominantes. Una proporción significativa de patrones autosómicos dominantes de malformación parecen representar mutaciones genéticas nuevas en personas que expresan la condición. En el asesoramiento genético de las familias, es importante intentar distinguir entre la falta de expresión en el progenitor, producida por la variabilidad del cuadro, y la presencia de una mutación de novo en el niño. El conocimiento tanto de la historia natural como de la variabilidad clínica del trastorno es muy útil en estas determinaciones. Las mutaciones genéticas nuevas son más frecuentes con el aumento de la edad paterna, como se ha observado en al menos 12 síndromes de malformaciones múltiples autosómicas dominantes³⁰. De ahí que la edad paterna siempre debería tenerse en cuenta en la valoración de los trastornos que pueden ser la consecuencia de un único gen mutante.

Trastornos autosómicos recesivos

Los trastornos autosómicos recesivos suelen tener menos variación en la expresión entre los miembros de una misma familia que los síndromes dominantes. La herencia proviene de padres clínicamente normales, ambos portadores del mismo gen recesivo mutante en heterocigosis, es decir, un alelo mutante en una única dosis. La probabilidad de que esto ocurra es mayor si los padres están emparentados. De ahí, que se debería siempre evaluar la posibilidad de consanguinidad en los trastornos que se sabe que pueden ser autosómicos recesivos, así como cuando se valoran los patrones de malformación de causa desconocida.

Trastornos ligados al sexo

Las mutaciones del cromosoma X pueden tener una naturaleza dominante o recesiva. Las mutaciones dominantes producen unos efectos clínicos obvios en las mujeres XX y son muy graves o letales en los varones XY que no tienen un gen normal para disminuir el impacto de la mutación. Por el contrario, las mutaciones recesivas ligadas a X suelen tener un impacto mínimo o no tenerlo en la mujer XX (portadora), mientras que los varones XY muestran el fenotipo.

Efectos del progenitor de origen

Aunque se ha asumido que los genes heredados de la madre y del padre tienen el mismo peso en términos de expresión y de efecto, las observaciones efectuadas en distintos contextos clínicos han llevado a la apreciación de que esto no siempre ocurre así. Los fetos triploides, que tienen un complemento extra de genes, proporcionan una ilustración gráfica de este punto³⁹. Cuando se produce una triploidia con un juego de cromosomas materno y dos paternos, el embarazo consiste en una gran placenta hidatidiforme con un feto pequeño malformado, pero proporcionado. Si los responsables son dos juegos de cromosomas maternos y uno paterno, el feto tiene un retraso de crecimiento desproporcionado, y la placenta es muy pequeña, lo que confirma las observaciones efectuadas en embriones de ratón en los que se realiza trasplante pronuclear en el sentido de que los genes paternos contribuyen al desarrollo placentario, mientras que los genes maternos tienden a definir al embrión.

El *imprinting*, o impronta genómica, es un fenómeno que se describió inicialmente en ratones donde determinados genes están marcados de forma diferente durante la formación de los gametos masculinos y femeninos, de manera que genes aparentemente idénticos poseen una función distinta dependiendo de si proceden de la madre o del padre. La impronta sirve con frecuencia para «apagar» un gen o para reducir su expresión. Se ha visto que la impronta desempeña un papel en varios síndromes humanos, entre los que se incluyen el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Angelman, y el síndrome de Beckwith. Por ejemplo, el síndrome de Prader-Willi se produce si la copia paterna de genes de la región q11 del cromosoma 15 se pierde mediante delección de dicha región o por una disomía materna, como se expone más adelante. Lo que se infiere de esta observación es que los genes de herencia materna en este locus están normalmente señalados o apagados. La ausencia por cualquier motivo de las copias derivadas del padre produce el fenotipo. El conocimiento actual sugiere que la impronta implica una modificación epigenética específica del alelo a través de distintos mecanismos entre los que se encuentran la metilación de las citosinas y la acetilación de las histonas. Estas modificaciones se borran en las células germinales y se restablecen al inicio de la embriogénesis⁵⁴. Se ha visto recientemente que una serie de cinco elementos redundantes, actuando en *cis* (a lo largo del mismo cromosoma), controla la impronta en el locus del síndrome de Prader-Willi-Angelman en ratones, que muestran un alto grado de homología con los humanos en ese locus³³.

La *disomía* uniparental es un término que indica que ambos miembros de una pareja de cromosomas

o ambos alelos de una pareja de genes provienen del mismo progenitor. Esta situación se suele producir cuando un embrión, inicialmente trisómico para un determinado cromosoma, «se autocorriga» eliminando uno de los cromosomas extra. En un tercio de dichos casos, los dos cromosomas restantes tendrán el mismo progenitor de origen, lo que dará lugar a una disomía uniparental para los genes en el mismo cromosoma. El impacto de la disomía uniparental en la morfogénesis se está empezando a comprender. La disomía uniparental para el cromosoma 16 se ha visto en varios fetos con retraso del crecimiento, en los que la trisomía 16 estaba confinada a la placenta³². Además, la disomía uniparental puede ser responsable de algunos efectos fenotípicos observados en personas con translocaciones robertsonianas, aparentemente equilibradas, que afectan al cromosoma 14¹³. La implicación es que determinados cromosomas contienen genes que tienen una huella o bien materna o bien paterna. Dos copias de un progenitor alteran el equilibrio génico necesario para un desarrollo normal. La disomía uniparental materna, que aparece como consecuencia de la corrección de un feto trisómico, es un mecanismo que se sabe que produce el síndrome de Prader-Willi.

Mutaciones inestables del ADN

A lo largo del genoma humano hay distintos sitios en los que ocurren, normalmente, secuencias cortas repetidas de nucleótidos en tripletes. Aunque no siempre se conoce el propósito de estos tripletes repetidos, el número de repeticiones en un determinado lugar se suele transmitir de una forma estable de una generación a la siguiente. Una mutación inestable del ADN se produce cuando el número de copias de una secuencia repetida se ve aumentada. La expansión del número de las repeticiones en un locus puede producir la enfermedad directamente o puede crear lo que se denomina premutación. Esto último indica que la secuencia expandida no tiene efectos clínicos en la persona; no obstante, la secuencia es probable que sea inestable durante la siguiente meiosis (formación de la célula germinal), lo que hace que la descendencia tenga anomalías clínicas. Aunque las mutaciones del ADN inestables suelen expandirse durante la meiosis, está documentada la contracción de las secuencias inestables. Las mutaciones del ADN inestable son las responsables de algunas de las observaciones que parecen desafiar las leyes de la herencia monogénica, como la anticipación (observación de que una enfermedad empeora en las sucesivas generaciones) o como la presencia de varones transmisores no afectados en algunos trastornos recesivos ligados al sexo⁹. Los efectos del progenitor de origen son frecuentes en las mutaciones inestables, ya que algunas se expanden sólo cuando se transmiten a tra-

vés de la madre y otras muestran este efecto en el alelo de origen paterno. Se han reconocido varias clases de trastornos por repetición de nucleótidos¹⁰. El síndrome de X frágil es el prototipo de estas alteraciones causadas por una expansión de repeticiones de trinucleótidos en la región no codificadora del gen responsable *FMRI*. Estas expansiones típicamente producen una pérdida de función del gen afectado. La distrofia miotónica tiene una patogénesis similar. Un segundo tipo de patologías, típicamente con neurodegeneración de inicio en la edad media de la vida, se debe a expansiones mucho más pequeñas de tractos de poliglutamina (CAG)_n dentro del exón de un gen. La proteína alterada resultante de estas mutaciones altera el recambio de proteínas dentro de la célula, un efecto que empeora a lo largo del tiempo. Se cree que el deslizamiento, o *slippage*, de la polimerasa en la cadena durante la replicación del ADN es el mecanismo más probable de la formación de estas clases de repeticiones⁴⁶. Más recientemente, se ha visto que la expansión dentro de un tracto de polialanina es responsable de distintos trastornos incluyendo la sinpolidactilia tipo II, la displasia cleidocraneal (una familia) y la holoprosencefalia 5⁵. Estas expansiones se producen típicamente en los genes que codifican los factores de transcripción. Las mutaciones producen defectos al alterar la transcripción de los genes diana posteriores.

Mutaciones mitocondriales

El ADN de las mitocondrias normales es una molécula circular que contiene 37 genes que codifican 22 tipos de ARN de transferencia, dos tipos de ARN ribosómico y 13 proteínas estructurales, que son todas subunidades de los complejos de la cadena respiratoria implicadas en la fosforilación oxidativa. Cualquier célula puede contener desde cientos hasta varios miles de mitocondrias. Debido a que las mitocondrias son los aparatos productores de energía de la célula, la mayor parte de los trastornos mitocondriales descritos se presentan posnatalmente con pérdida de visión, miopatía progresiva, convulsiones, encefalopatía o diabetes, presumiblemente como consecuencia de una producción insuficiente de energía en el tejido crítico. Los efectos de la mutación mitocondrial parecen empeorar a lo largo del tiempo⁵³. El impacto de estas anomalías sobre la morfogénesis es desconocido.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LOS TRASTORNOS MONOGENÉTICOS

En el caso de los trastornos producidos por un único gen, es una buena regla general consultar la literatu-

ra justo antes de asesorar a las familias o a las personas afectadas en lo que respecta a la disponibilidad de pruebas para la detección de un portador, el diagnóstico presintomático y el diagnóstico prenatal, porque el asesoramiento cambia drásticamente conforme se hace más concreto el conocimiento de la anomalía genética. Cada vez está disponible el diagnóstico molecular para un número mayor de trastornos producidos por un único gen. La página web de GeneTests (<http://www.genetest.org>) es una fuente excelente de información en lo que respecta a laboratorios que realizan pruebas tanto con un base asistencial como de investigación.

Trastornos autosómicos dominantes

Los padres y los hermanos de una persona afectada deberían ser examinados para determinar si cualquiera de ellos muestra rasgos del trastorno en cuestión. La naturaleza del «examen» para excluir los efectos de un gen alterado varía con el trastorno desde una simple valoración de la estatura paterna en la acondroplasia hasta una exploración cutánea más la valoración ocular y las imágenes craneal y renal en la esclerosis tuberosa. Si ninguno de los padres muestra rasgos de la patología, es apropiado decir a la familia que esta patología del niño probablemente representa una mutación génica nueva o de novo (un cambio de un gen en una de las células germinales que llevó a la formación del bebé), por lo que el riesgo de recurrencia es despreciable. Los familiares más lejanos no deben preocuparse por tener un niño afectado. A medida que las pruebas moleculares están disponibles con mayor facilidad y son cada vez menos costosas, las pruebas directas del ADN para detectar una mutación patógena en los trastornos producidos por un único gen se pueden llevar a cabo en familiares y confirmar así el estado de portador.

El riesgo de una persona *afectada* de tener un hijo afectado es del 50% en cada uno de los hijos. Este número representa el riesgo de transmisión vertical del gen alterado; sin embargo, no predice la gravedad del efecto en el hijo que hereda la mutación. El conocimiento de la frecuencia de varios rasgos en los individuos afectados es de utilidad para informar no sólo del riesgo de transmisión, sino también la probabilidad de complicaciones específicas.

En la circunstancia infrecuente en la que la condición dominante sea el resultado de una mutación inestable en el ADN, la probabilidad de anticipación (aumento de gravedad en las generaciones posteriores) se debería valorar si el progenitor afectado es del sexo en el que se sabe que se produce la expansión de la secuencia inestable. Por ejemplo, la expansión de la mutación hasta producir la distrofia miotónica congénita se produce sólo cuando el gen alterado se transmite a través de la madre.

La explicación de cómo el fenotipo tiene que ver con los efectos del único gen alterado es a menudo útil para ayudar a entender la historia natural de la patología y la necesidad de seguimiento de determinados problemas específicos.

Trastornos autosómicos recesivos

La herencia es de padres clínicamente normales que tienen ambos el mismo gen mutante recesivo, el alelo recesivo en una única dosis. El riesgo es obviamente mayor si ambos padres están emparentados. La posibilidad de consanguinidad se debería valorar siempre en los trastornos que se sabe que son autosómicos recesivos y cuando se valoran patrones de malformación de causa desconocida. Los trastornos autosómicos recesivos tienen, generalmente, una menor variación de expresión entre los miembros de la misma familia que los trastornos autosómicos dominantes.

El riesgo de recurrencia de los mismos padres es del 25% en cada embarazo posterior. El riesgo de que otro familiar tenga un niño afectado se debe calcular multiplicando el riesgo de ser heterocigoto (portador) por el riesgo de juntarse con un heterocigoto (la frecuencia de portador en la población general) por 1/4 (la probabilidad de que dos heterocigotos tengan un hijo afectado).

En el asesoramiento a los padres de pacientes con trastornos recesivos, es útil hacer hincapié en que la mayor parte de los individuos tienen varios genes recesivos mutados que no producen problemas en la descendencia porque cada uno de ellos está equilibrado por su pareja normal no portadora. Los progenitores de un niño afectado por un trastorno autosómico recesivo coinciden con un gen alterado en común. Los niños normales de los padres portadores tienen una probabilidad de 2/3 de ser también portadores. Sin embargo, su riesgo de juntarse al azar con otro portador es bajo y, por lo tanto, también lo es el riesgo de tener hijos afectados.

Trastornos recesivos ligados al sexo

Los genes ligados al sexo en el varón XY están presentes en una única dosis sin un gen pareja, puesto que el hombre es hemicigota para la mayoría de los genes del X. De ahí que una única copia del gen mutante del cromosoma X exprese un trastorno recesivo completo. La probabilidad de que una mujer XX tenga un par de estos genes recesivos ligados al sexo (ligados a X) y de expresar el mismo trastorno que el varón XY es muy pequeña. Las siguientes generalizaciones son aplicables a este patrón de herencia: con raras excepciones, sólo los varones están afectados; la transmisión se produce a través de mujeres no afectadas o mínimamente afectadas (portadoras); no se produce la transmisión de un varón a otro varón.

Los trastornos ligados al sexo en el varón representan con frecuencia nuevas mutaciones. Es un problema la determinación de la generación en la que se produjo el gen mutante, dado que puede haber sido sólo en el paciente o en la madre o incluso más atrás en la familia, habiendo pasado de una forma silenciosa a través de las mujeres portadoras. En algunos trastornos ligados al sexo, como la displasia ectodérmica hipohidrótica, este dilema se puede resolver demostrando la presencia o la ausencia de una expresión leve en la mujeres portadoras en cuestión. La edad paterna avanzada es un factor en las mutaciones nuevas ligadas a X; no obstante, el efecto de edad avanzada se ve en el padre de la madre (abuela materna) del primer varón XY afectado y no en el padre del niño del que él no recibe su cromosoma X²⁷.

En las mutaciones inestables ligadas a X, como las que son responsables del síndrome de X frágil, el asesoramiento genético necesita incorporar el conocimiento de los efectos del progenitor de origen. Las mutaciones inestables ligadas a X tienden a expandirse cuando pasan a través de la madre, lo que da lugar a un fenotipo más grave en los hijos de madres portadoras que heredan el gen alterado.

Si la madre no es portadora, el riesgo de recidiva es bajo. Si la madre es portadora, tiene el 50% de riesgo de que en el futuro un hijo varón esté afectado. Los varones normales no pueden transmitir el trastorno pues obviamente no portan la mutación. Todos los hijos de varones afectados son normales. Todas las hijas de varones afectados suelen ser portadoras clínicamente normales.

En general, todas las hijas de madres portadoras serán clínicamente normales, aunque el 50% portará el gen alterado y tendrán ellas mismas riesgo de transmisión vertical. La principal excepción es el caso de la mutación del ADN inestable, en la que las hijas de las madres portadoras que heredan la mutación expandida a menudo muestran afectación clínica.

Herencia dominante ligada al sexo

Los trastornos dominantes ligados al sexo tienen expresión en la mujer XX, generalmente con una expresión más grave, a veces letal, en el varón XY. Este tipo de herencia se confunde con frecuencia con la herencia autosómica dominante de la que se debe distinguir de la siguiente forma: los varones tienen una afectación más grave que las mujeres, aunque los varones afectados están infrarrepresentados en las grandes familias, lo que refleja la letalidad de los trastornos dominantes ligados al sexo; la transmisión de un varón a otro no se ve; en lugar de ello, los varones afectados tienen hijos normales y todas sus hijas están afectadas.

Las mujeres afectadas tienen un riesgo del 50% de tener hijas afectadas. Aunque el riesgo de que un

feto XY herede el gen también es de un 50%, la probabilidad de que un varón nazca vivo suele ser significativamente menor por la presión de la selección contra los fetos XY afectados. Los varones nacidos de mujeres afectadas suelen ser normales. Los varones afectados suelen ser abortos precoces.

Las madres de hijas con patologías dominantes ligadas a X se deberían estudiar exhaustivamente para ver si tienen afectación clínica. Si la madre es normal, es probable que sea una mutación génica nueva en la descendencia y, por lo tanto, el riesgo de recurrencia para esta madre es despreciable. Si no, el asesoramiento es el mismo que en el caso de las mujeres afectadas mencionadas anteriormente.

Herencia mitocondrial

Debido a que las mitocondrias son exclusivamente de herencia materna, los varones con trastornos producidos por mutaciones mitocondriales no tienen riesgo de tener descendientes afectados. Las mujeres, por el contrario, tienen un riesgo del 100%, porque el óvulo humano es el origen de todas las mitocondrias de la descendencia. La mayor parte de las mujeres afectadas tienen mitocondrias normales y anormales; por lo tanto, un determinado óvulo tendrá ambos tipos en proporciones variables. La distribución al azar de mitocondrias en las células en división en el embrión inicial crea proporciones diferentes de mitocondrias anormales y normales en los distintos tejidos. Un fenotipo clínico se produce sólo cuando se excede un umbral de mitocondrias anormales frente a las normales en un tejido u órgano crítico. Por lo tanto, se puede asumir que todos los descendientes de mujeres afectadas han heredado algunas mitocondrias anormales; no obstante, no todos presentarán una enfermedad clínica. Las hijas clínicamente afectadas de las mujeres afectadas presentan también riesgo de transmisión vertical, porque la falta de enfermedad clínica no elimina la posibilidad de que alguna de las mitocondrias de las hijas pueda portar la mutación.

HERENCIA MULTIFACTORIAL

A mediados de la década de 1960, se propuso un modelo para explicar los hallazgos emergentes de una variedad de estudios epidemiológicos que sugerían que un gran número de malformaciones aisladas frecuentes, entre las que se incluían el labio leporino y el paladar hendido, el paladar hendido aislado, los defectos del tubo neural, el pie zambo, y la estenosis de píloro, entre otras, tendían a agruparse en familias, aunque el patrón de herencia no se ajustara a las leyes de la transmisión génica establecidas por Mendel⁷. Este modelo implicaba el concepto de riesgo

TABLA 4-1 RIESGOS DE RECURRENCIA DE VARIOS DEFECTOS^{30, 31}

DEFECTO	RIESGO DE RECURRENCIA PARA		
	PADRES NORMALES DE UN HIJO AFECTADO	FUTUROS VARONES	FUTURAS MUJERES
Labio leporino con o sin paladar hendido	4-5%*		
Paladar hendido sólo	2-6%		
Defecto cardíaco (tipo común)	3-4%		
Estenosis pilórica	3%	4%	2,4%
Anomalia de Hirschsprung	3-5%		
Pie zambo	2-8%		
Luxación de cadera	3-4%	0,5%	6,3%
Defectos del tubo neural: anencefalia, mielomeningocele	3-5%		
Escoliosis	10-15%		

*Rango de riesgos de recurrencia observados.

genético, o susceptibilidad genética, para una determinada característica, gobernada por muchos genes distintos, y un umbral determinado tanto por factores genéticos como ambientales. Los pacientes que sobrepasan el umbral muestran el fenotipo, mientras que los que no lo sobrepasan son fenotípicamente normales. El modelo convertía la distribución normal de un proceso morfogénico dentro de una población en una expresión de «todo o nada» de un defecto estructural. Como se propuso inicialmente, a los muchos genes que contribuyen a la susceptibilidad se les atribuyó un peso equivalente. El modelo multifactorial/umbral hace varias predicciones que en gran medida están de acuerdo con las observaciones clínicas y epidemiológicas en lo que respecta a determinadas malformaciones:

1. *Se observa agrupación familiar.* Como se señaló anteriormente, la agrupación familiar se observa para muchas malformaciones aisladas. Además, muchas malformaciones comunes tienen distinta frecuencia al nacer, en distintas poblaciones. Dado que se cree que numerosas diferencias genéticas sutiles son responsables de algunas de las variaciones normales obser-

vadas entre los distintos grupos étnicos, se ha elaborado la hipótesis de que algunas de estas diferencias pueden conferir susceptibilidad para algunos problemas de desarrollo. Por lo tanto, el modelo predeciría la variación en la prevalencia de determinadas malformaciones por grupos étnicos, un hallazgo que está bien documentado en los estudios poblacionales.

2. *El riesgo para los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) se aproxima a la raíz cuadrada del riesgo de la población.* La tabla 4-1 recoge la frecuencia de recidiva del mismo defecto en los descendientes de unos padres normales que tienen un hijo afectado. Para la mayoría de los defectos, el riesgo es del 2 al 5%, que es de 20 a 40 veces la frecuencia del problema en la población general. Las cifras de la tabla 4-1 se derivan de observaciones directas de poblaciones clínicas y se correlacionan bien con las cifras predichas por el modelo.
3. *Los familiares de segundo grado (tíos, tías, primos hermanos) tienen un riesgo mucho menor que los familiares de primer grado.* Esta característica distingue la herencia multifactorial de la herencia autosómica dominante, en



FIGURA 4-14. Incidencia relativa por sexos de malformaciones únicas frecuentes.

la que el riesgo disminuye sólo la mitad para cada grado de distancia de parentesco a partir de la persona afectada, y de la herencia autosómica recesiva, en la que el mayor riesgo es para los hermanos del padre y de la madre.

4. *Cuanto mayor es el número de miembros de la familia afectados, mayor es el riesgo de recidiva.* Este patrón de recurrencia de rasgos multifactoriales contrasta con la herencia tanto dominante como recesiva en la que el riesgo de futuros hijos afectados no cambia a pesar del número de recurrencias.
5. *La consanguinidad aumenta el riesgo.* Este concepto tiene que ver con el hecho de que la endogamia aumenta el número de «genes de susceptibilidad», haciendo así el problema de desarrollo más probable.
6. *Cuanto más grave es la malformación, mayor es el riesgo de recidiva.* Esto supone que la gravedad de la malformación refleja una mayor influencia genética adversa, de ahí el aumento del riesgo de los mismos padres. En lo que respecta al labio leporino y el paladar hendido, hay datos que apoyan esta hipótesis, porque el riesgo de recidiva en los hijos posteriores cuando uno de los hijos tiene un labio leporino grave bilateral y un paladar hendido es del 5,7% en contraposición con un 2,5% de riesgo de recidiva cuando el niño tiene un grado menos grave de afectación^{4, 8, 47}.
7. *El riesgo de recidiva estará aumentado en los familiares del sexo menos frecuentemente afectado por la anomalía, si es que existen diferencias entre sexos.* La diferencia de sexo entre la información genética XX y XY tiene un efecto apreciable sobre la aparición de algunas malformaciones (fig. 4-14). Algunas de las diferencias de sexo en la aparición de la malformación se pueden explicar como los efectos directos de diferencias genitales estructurales, como el hipospadias en el varón. De manera similar, el marcado predominio masculino de la secuencia de obstrucción uretral se puede explicar por el hecho de que el sitio más frecuente de obstrucción uretral es la uretra prostática, sólo presente en el hombre³. El impacto humoral de la testosterona, que hace el tejido conectivo más fuerte en los varones, puede explicar el predominio de luxación de la cadera, que se debe a la laxitud del tejido conectivo, en la mujer. Además, la testosterona, que se produce en el varón durante los primeros meses posnatales, puede aumentar la probabilidad de hipertrofia muscular y, por lo tanto, incrementar la tendencia a desarrollar una estenosis hipertrofica de píloro³. Las diferencias de sexo en

la incidencia de otros defectos estructurales parece que implicarían que genes en los cromosomas X o Y pudieran aumentar la probabilidad de producción de anomalías particulares durante la morfogénesis.

Otra manera indirecta en la que la información genética de XX frente a XY puede influir en la frecuencia de defectos estructurales en el momento del nacimiento es simplemente la velocidad de crecimiento en el útero. Por lo tanto, con la excepción de las anomalías relacionadas con la laxitud articular, las deformaciones inducidas por la compresión uterina tardía son mucho más frecuentes en los varones, dado que normalmente crecen más rápidamente en el último trimestre de gestación que las mujeres²⁰.

La hipótesis argumenta que son necesarios más factores genéticos para producir una anomalía en la mujer, de ahí que las mujeres afectadas transmitan más factores a sus hijos, quienes tienen una frecuencia mayor de sufrir la anomalía que los hijos de los varones afectados. Los estudios observacionales en la estenosis de píloro recogen un riesgo de transmisión del 24% de madres afectadas en comparación con el 6% a partir de los padres afectados.

8. *Concordancia entre gemelos.* Si ambos gemelos tienen un defecto, son concordantes para dicha anomalía. Si uno de los gemelos tiene el defecto y el otro no, son discordantes. La frecuencia de concordancia y de discordancia en los gemelos monocigotos y dicigotos se ha usado para apoyar tanto a la causa ambiental como a la de un único gen en las malformaciones comunes. Para la mayor parte de estos defectos, la incidencia de concordancia en gemelos dicigóticos es parecida a la de los hermanos nacidos de embarazos distintos, lo que apoya tanto la etiología de un único gen como una influencia ambiental importante.

En los 15 últimos años, numerosos investigadores han reanalizado los datos publicados sobre las malformaciones «multifactoriales» en lo que respecta a una variedad de hipótesis alternativas. En el labio leporino con o sin paladar hendido, parece ahora probable que la susceptibilidad venga determinada por un número pequeño de genes (de 2 a 8) que actúan de una forma multiplicativa y que interaccionan con factores ambientales^{16, 40, 41}. Se han identificado los genes que confieren susceptibilidad para el paladar hendido mediante varias estrategias que incluyen estudios de ligamiento y de asociación, clonación de puntos de rotura de cromosomas, modelos mendelianos, modelos animales, y estudios de expresión en humanos y en ratones⁴⁹. Entre estos genes se encuentran los siguientes:

PVLRL1 (mutaciones homocigotas que causan la displasia ectodérmica de la isla Margarita⁵¹; mientras, las mutaciones heterocigotas parecen aumentar el riesgo de labio leporino y paladar hendido no sindrómico)⁴⁸.

MSX1 (las mutaciones en este gen producen el síndrome de Witkop³¹ así como un aumento de la susceptibilidad para el labio leporino y el paladar hendido)²⁹.

FGFR1 (las mutaciones inactivantes en este gen producen un síndrome de Kallman autosómico dominante, asociado con labio leporino, paladar hendido e hipodontia)¹².

TBX22 (responsable del paladar hendido ligado al sexo con anquiloglosia⁴², así como de la susceptibilidad para el paladar hendido no sindrómico)³⁷.

IRF6 (las mutaciones en este gen son las responsables del síndrome de Van der Woude³⁵, pero confieren también susceptibilidad para el paladar hendido y el labio leporino no sindrómico)⁵⁷.

Se han usado estrategias similares para identificar los genes que definen la susceptibilidad para otras malformaciones comunes «multifactoriales».

A pesar de la acumulación de experiencia que sugiere que el modelo multifactorial probablemente no es biológicamente cierto, los datos empíricos obtenidos de los estudios observacionales usados para construir el modelo siguen siendo la base del asesoramiento genético de las familias. Las pruebas moleculares para los genes de susceptibilidad todavía no están disponibles.

El hecho de que las influencias ambientales desempeñan un papel en la determinación de las malformaciones comunes se deduce de muchos estudios, como los de anencefalia y mielomeningocele, que documentan que la clase social es una variable que influye en su frecuencia en el nacimiento¹⁴. También se han visto influencias del orden de nacimiento en la luxación congénita de cadera y la estenosis de píloro, ya que son más frecuentes en los primogénitos⁷. Un factor ambiental obvio es que la compresión intraútero produce deformaciones. Esta compresión es más frecuente en el primer hijo, ya que es el primero en distender el útero y la pared abdominal²⁰. Factores ambientales como éste probablemente explican la mayor frecuencia de luxación de cadera, así como de otras deformidades, en el primogénito.

Los estudios en animales de experimentación han puesto claramente de manifiesto la profunda influencia que la información genética de base puede tener en la probabilidad de que un determinado teratógeno produzca una malformación. Por ejemplo, Fraser¹⁷ pudo producir paladar hendido de manera regular en los embriones de ratón de la cepa

A/Jax, si daba a la madre una dosis elevada de cortisona durante el inicio de la gestación, mientras que el mismo tratamiento en una cepa diferente producía sólo un 17% de hijos afectados. En humanos, la susceptibilidad genética a la teratogénesis inducida por hidantoína parece correlacionarse con los niveles de actividad genéticamente determinados de la epóxido hidrolasa, uno de los enzimas necesarios para el metabolismo de la hidantoína⁶. La expresión del fenotipo necesita tanto de la susceptibilidad genética como de la exposición al fármaco.

La búsqueda de factores ambientales que determinen la expresión de una malformación única sigue vigente. No obstante, así como las diferencias genéticas que contribuyen a la susceptibilidad son múltiples y difíciles de caracterizar, también los factores ambientales son probablemente múltiples y con un efecto de incremento. Los factores se combinan globalmente para llegar al umbral de un determinado error en la morfogénesis, un umbral establecido fundamentalmente por la información genética de una persona.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LOS DEFECTOS QUE SON CONSECUENCIA DE UNA HERENCIA MULTIFACTORIAL

Para muchos defectos frecuentes de un gen único, se dispone de cifras con el riesgo relativo de recidiva del problema en posteriores embarazos²⁴. El riesgo es de un 3 a un 5% o menor para la mayor parte de los defectos frecuentes de un único gen, con la excepción de la escoliosis (ver tabla 4-1). Las cifras del riesgo pueden estar ligeramente aumentadas cuando el defecto en el individuo afectado es de un grado grave, y disminuidas si la alteración es de grado leve. Si el sexo del bebé tiene repercusión en la patología (como la estenosis de píloro y la luxación de cadera), los riesgos específicos de recidiva por sexo pueden ser apropiados. Si dos hijos están afectados, el riesgo del siguiente hijo es de dos a tres veces mayor, o, aproximadamente, de entre el 10 y el 15%. Debido a que las cifras de riesgo de recidiva recogen el riesgo para los familiares de primer grado, el riesgo de que una persona afectada tenga hijos afectados es de una magnitud similar a la del riesgo de tener un hermano afectado (o de un 3 a un 5%). Conforme se vayan conociendo los factores que influyen tanto sobre la susceptibilidad genética como sobre la susceptibilidad ambiental, se espera que sea posible un asesoramiento genético más preciso.

El modelo multifactorial es útil para explicar a los padres las malformaciones más frecuentes, dado

que establece que los factores genéticos proceden de ambas familias. Es útil explicar la patología del desarrollo de las anomalías de forma que los padres puedan darse cuenta de que el trastorno de su hijo proviene sólo de un único problema que se ha producido en su desarrollo precoz. El análisis sobre que el problema que ha tenido lugar durante el desarrollo debe haber ocurrido en un determinado momento de la gestación puede ayudar a despejar dudas sobre otros hechos gestacionales tardíos que probablemente no hayan tenido ningún impacto en la aparición de una determinada malformación. El pronóstico de los rasgos multifactoriales depende de la posibilidad de someter a las malformaciones específicas a intervenciones quirúrgicas, o en el caso de los problemas por opresión uterina, a intervenciones posturales. El pronóstico es malo en determinados defectos del tubo neural, pero puede ser bastante bueno en las malformaciones cardíacas y en otras anomalías en las que el avance en el tratamiento ha mejorado tanto la morbilidad como la mortalidad.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El avance tecnológico, así como el progreso en la comprensión de la etiología y de la patogénesis de muchos trastornos, ha hecho posible que el diagnóstico prenatal sea una realidad cada vez más frecuente para muchas familias. Para muchas patologías, se dispone de tratamiento fetal; no obstante, la mayor parte del diagnóstico prenatal se ofrece para dar a los padres opciones en el manejo de su riesgo reproductivo. Las secciones siguientes presentan algunas de las técnicas para la valoración fetal precoz con las indicaciones para su aplicación.

Abordajes de cribado sistemático en la población general de embarazadas

Anomalías cromosómicas

Debido a que el riesgo de muchas aneuploidías cromosómicas aumenta con el incremento de la edad materna, se han desarrollado varios abordajes para valorar los cariotipos fetales en las madres de edad avanzada. La forma más precisa para valorar este tema es la valoración directa de los cromosomas fetales, lo que requiere una muestra de células fetales. El método tradicional empleado es la amniocentesis entre las 15 y las 18 semanas de gestación. Aunque es muy preciso¹⁹, este procedimiento conlleva un riesgo de aborto de 1 entre 200, lo que es disuasorio para muchas parejas. La muestra de vellosidades coriónicas ofrece la ventaja de que el diagnóstico se hace antes, ya que el procedimiento se lleva a cabo entre las 11 y las 12 semanas de ges-

tación. La prueba conlleva un riesgo ligeramente aumentado de aborto, incluso corrigiéndolo para la edad gestacional más precoz en la que se hace la prueba. Además, se observa mosaicismo en las muestras de células placentarias en alrededor del 1% de los casos, lo que produce dilemas a la hora del asesoramiento genético. Las pruebas séricas no invasivas usando un triple marcador de detección sistemática (edad materna, alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana y estriol no conjugado) o la prueba del cuadrángulo (marcadores triples más inhibina A dimérica) es una forma útil de modificar el riesgo debido a la edad para el síndrome de Down, a la hora de establecer qué mujeres de la población general presentan el riesgo suficiente para que se les proponga la realización de pruebas invasivas²³. Las pruebas no invasivas durante el primer trimestre, que usan las medidas ecográficas de la translucencia nuchal con los análisis de marcadores séricos (proteína A del plasma asociada con el embarazo), están ganando popularidad. Con los resultados combinados de las pruebas de detección sistemática del primer y del segundo trimestres (pruebas integradas), es posible una tasa de detección del 85% en el caso del síndrome de Down con menos de un 1% de falsos positivos⁵².

Trastornos producidos por un gen único

La detección sistemática de portadores está disponible en un grupo de trastornos producidos por un único gen que se heredan de forma autosómica recesiva y que tienen una gran prevalencia en determinadas poblaciones, por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs, la anemia falciforme y la fibrosis quística. Para la mayor parte de las patologías que aparecen en este libro, el abordaje de la detección sistemática de portadores en la población general no se ha desarrollado.

Patologías multifactoriales

Las únicas patologías multifactoriales en las que se dispone de una detección sistemática de la población son los defectos de cierre del tubo neural. La elevación de la alfa-fetoproteína tanto en el líquido amniótico como en el suero materno se ha asociado con la presencia de un defecto abierto en el feto. El cribado sistémico en el suero, en unión con una valoración ecográfica exhaustiva, debería detectar más del 90% de los embarazos afectados.

La ecografía también es una herramienta cada vez más útil en la detección sistemática de otras malformaciones. No obstante, las variaciones en el equipo y en la experiencia del médico hacen que sea una técnica imperfecta tal y como se practica en la actualidad¹⁵.

Abordaje del diagnóstico prenatal en trastornos específicos

Anomalías cromosómicas

La amniocentesis o las muestras de las vellosidades coriónicas se deberían ofrecer en las siguientes situaciones:

1. Pareja con un hijo afectado por la trisomía 21.
2. Translocación equilibrada de los progenitores.
3. Progenitor afectado por un síndrome de microdeleción.
4. Cualquier anomalía de novo en la que los padres, aunque sean cromosómicamente normales, están interesados, debido a que ésta es la única forma de excluir una recidiva por un mosaicismo gonadal.

Trastornos monogénicos

Las pruebas prenatales de los trastornos de un único gen son más difíciles porque el abordaje de una patología determinada depende, entre otras cosas, del nivel de conocimiento de la base molecular del trastorno en cuestión. Las pruebas se pueden hacer en el gen (ADN), el mensaje (ARN), el producto (análisis bioquímico) o el fenotipo producido (morfología macroscópica). Incluso en las situaciones en las que se conoce el gen que produce una patología específica, el análisis directo del gen no es siempre la forma más fácil, menos costosa y más fiable de abordar el diagnóstico prenatal. La rapidez con la que se producen cambios en este campo hace que sea necesario revisar la literatura en el momento de hacer un diagnóstico prenatal. La información disponible en los libros de texto sobre algunas patologías ya estará obsoleta en el momento de publicarse.

1. En patologías en las que se conocen mutaciones génicas específicas, es posible hacer el diagnóstico prenatal con la amniocentesis o las muestras de las vellosidades coriónicas para recoger células fetales para el análisis directo de la mutación. Si una mutación común es la responsable de la mayoría de los casos (como la acondroplasia), el abordaje es relativamente fácil. Por el contrario, en patologías como el síndrome de Marfan, en el que múltiples mutaciones dentro del mismo gen producen el mismo fenotipo, el diagnóstico prenatal usando el análisis directo del ADN es posible sólo si se conoce la mutación familiar específica.
2. En trastornos en los que no se conoce la localización del gen, los análisis de ligamiento pueden ser útiles. Esta técnica depende de que se obtengan muestras de ADN de múltiples miembros de la familia, y, a menudo, requiere de un

diagnóstico confirmado en más de uno de sus miembros. La falsa paternidad se descubre a veces en el curso de este tipo de investigación.

3. Los estudios bioquímicos pueden ser diagnósticos en patologías en las que el abordaje se basa en el análisis del producto génico. Algunas pruebas se hacen directamente en el líquido amniótico. Otros estudios necesitan células fetales cultivadas para el análisis enzimático, por lo que es necesaria la amniocentesis o la muestra de vellosidades coriónicas.
4. En las patologías ligadas al sexo, en las que no se dispone de análisis directo del ADN ni de estudios de ligamiento, la determinación del sexo prenatal puede ser una opción. Sin embargo, lo esperado es que el 50% de los hijos varones de las mujeres portadoras sean normales.
5. En las patologías en las que el diagnóstico se hace por el fenotipo clínico, el diagnóstico prenatal depende de la capacidad de la ecografía de visualizar los rasgos específicos de dicha patología, como el acortamiento grave de los miembros en algunas displasias esqueléticas.

Patologías multifactoriales

En las patologías que no tienen marcador genético ni cromosómico, el diagnóstico prenatal depende completamente de la capacidad de ver los defectos estructurales específicos en las imágenes de la ecografía. Por ejemplo, la holoprosencefalia se visualiza fácilmente en las imágenes prenatales, mientras que el paladar hendido aislado no se visualiza, por el momento. Es importante que los clínicos sean conscientes de las limitaciones de la ecografía. El Eurofetus Study, en lo que respecta a la precisión de la detección ecográfica de las malformaciones fetales en una población no seleccionada, recogía una tasa de detección global de alrededor de un 60%, lo que equivale a decir que no se detectan el 40% de los defectos²¹. No hay que restar importancia a la utilidad de las imágenes ecográficas, sino crear expectativas realistas en las familias y en los clínicos cuando se utilizan.

Bibliografía

1. Antonarakis SE, and the Down Syndrome Collaborative Group: Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 using DNA polymorphism analysis. *N Engl J Med* 324:872, 1991.
2. Antonarakis SE et al: The meiotic stage of non-disjunction in trisomy 21: Determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 50:544, 1992.
3. Arenas F, Smith DW: Sex liability to single structural defects. *Am J Dis Child* 132:970, 1978.
4. Bixler D: Genetics and clefting. *Cleft Palate J* 18:10-18, 1981.
5. Brown LY, Brown SA: Alanine tracts: The expanding story of human illness and trinucleotide repeats. *Trends Genet* 20: 51-58, 2004.

6. Buehler BA, Delimont D, van Waes M, et al: Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 322:1567, 1990.
7. Carter CO: The inheritance of common congenital malformations. *Progr Med Genet* 4:59, 1965.
8. Carter CO, Evans K, Coffey R, et al: A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet* 19:246-261, 1982.
9. Caskey CT, Pizzuti A, et al: Triplet repeat mutations in human disease. *Science* 256:784, 1991.
10. Cummings CJ, Zoghbi HY: Fourteen and counting: Unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum Mol Genet* 9:909-916, 2000.
11. Dawson AJ, Putnam S, Schultz J, et al: Cryptic chromosome rearrangements detected by subtelomere assay in patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin Genet* 62:488-494, 2002.
12. Dodé C, Levilliers J, Dupont J-M, et al: Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 33:463-465, 2003.
13. Donnai D: Robertsonian translocations: Clues to imprinting. *Am J Med Genet* 46:681, 1993.
14. Edwards JH: Congenital malformations of the central nervous system in Scotland. *Br J Prev Soc Med* 12:115, 1958.
15. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FE, et al: Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N Engl J Med* 329:821, 1993.
16. Farrall M, Holder SE: Familial recurrence pattern analysis of cleft lip with or without cleft palate. *Am J Hum Genet* 50:270, 1992.
17. Fraser FC: The use of teratogens in the analysis of abnormal developmental mechanisms. First International Conference on Congenital Malformations. Philadelphia: JB Lippincott, 1961.
18. Ghaffari SR, Boyd E, Tolmie JL, et al: A new strategy for cryptic telomeric translocation screening in patients with idiopathic mental retardation. *J Med Genet* 35:225-233, 1998.
19. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, et al: Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med* 300:157, 1979.
20. Graham JM: Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
21. Grandjean H, Larroque D, Levi S: The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 181:446-454, 1999.
22. Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine: A primer. *N Engl J Med* 347:1512-1520, 2002.
23. Haddow JE, Palomake GE, Knight GJ, et al: Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *N Engl J Med* 330:1114, 1994.
24. Harper P: Practical Genetic Counseling, 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998.
25. Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2:280-291, 2001.
26. Hassold T, Pettay D, Robinson A, Uchida I: Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45,X conceptuses. *Hum Genet* 89:647, 1992.
27. Herrmann J: Ein Einfluss des zeugungsalters auf die Mutationen zu Hamophilie A. *Humangenetik* 3:1, 1966.
28. Hunt PA, Hassold TJ: Sex matters in meiosis. *Science* 296:2181-2183, 2002.
29. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, et al: Complete sequencing shows a role for *MSX1* in nonsyndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 40:399-407, 2003.
30. Jones KL et al: Older paternal age and fresh gene mutation. *J Pediatr* 86:84, 1975.
31. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, et al: A nonsense mutation in *MSX1* causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet* 69:67-74, 2001.
32. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, et al: Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 52:8, 1993.
33. Kantor B, Makedonski K, Green-Finberg Y, et al: Control elements within the PWS/AS imprinting box and their function in the imprinting process. *Hum Mol Genet* 13:751-762, 2004.
34. Knight SJ, Regan R, Nicod A, et al: Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 354:1676-1681, 1999.
35. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, et al: Mutations in *IRF6* cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet* 32:285-289, 2002.
36. MacDonald M, Hassold T, Harvey J, et al: The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: Heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum Mol Genet* 3:1365, 1994.
37. Marçano ACB, Doudney K, Braybrook C, et al: *TBX22* mutations are a frequent cause of cleft palate. *J Med Genet* 41:68-74, 2004.
38. Mascarello JT, Hubbard V: Routine use of methods for improved G-band resolution in a population of patients with malformations and developmental delay. *Am J Med Genet* 38:37, 1991.
39. McFadden DE, Kalousek DK: Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy: Correlation with parental origin of the extra haploid set. *Am J Med Genet* 38:535, 1991.
40. Mitchell LE, Christensen K: Analysis of the recurrence patterns for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the families of 3,073 Danish probands. *Am J Med Genet* 61:371, 1996.
41. Mitchell LE, Risch N: Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: A reanalysis. *Am J Hum Genet* 51:323, 1992.
42. Moore GE, Ivens A, Chambers J, et al: Linkage of an X-chromosome cleft palate gene. *Nature* 326:91-92, 1987.
43. Pangalos CG et al: DNA polymorphism analysis in families with recurrence of free trisomy 21. *Am J Hum Genet* 51:1015, 1992.
44. Phelan MC, Crawford EC, Bealer DM: Mental retardation in South Carolina. III. Chromosome aberrations. *Proc Greenwood Genet Center* 15:45-60, 1996.
45. Shaw CJ, Shaw CA, Yu W, et al: Comparative genomic hybridisation using a proximal 17p BAC/PAC array detects rearrangements responsible for four genomic disorders. *J Med Genet* 41:113-119, 2004.
46. Sinden RR, Potaman VN, Oussatcheva EA, et al: Triplet repeat DNA structures and human genetic disease: Dynamic mutations from dynamic DNA. *J Biosci* 27:53-65, 2002.
47. Smith DW, Aase JM: Polygenic inheritance of certain common malformations. *J Pediatr* 76:653, 1970.
48. Sözen MA, Suzuki K, Tolarova MM, et al: Mutation of *PVRL1* is associated with sporadic, nonsyndromic cleft lip/palate in northern Venezuela. *Nat Genet* 29:141-142, 2001.
49. Spritz RA: The genetics and epigenetics of orofacial clefts. *Curr Opin Pediatr* 13:556-560, 2001.
50. Summitt R: Cytogenetics in mentally retarded children with anomalies: A controlled study. *J Pediatr* 74:58, 1969.
51. Suzuki K, Hu D, Buston T, et al: Mutations of *PVRL1*, encoding a cell-cell adhesion molecule/herpes receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia. *Nat Genet* 25:427-429, 2000.
52. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A: SURUSS in perspective. *Br J Obstet Gynecol* 111:521-531, 2004.
53. Wallace DC: Mitochondrial defects in neurodegenerative disease. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 7:158-166, 2001.
54. Walter J, Paulsen M: Imprinting and disease. *Sem Cell Dev Biol* 14:101-110, 2003.
55. Walter S, Sandig K, Hinkel GK, et al: Subtelomeric FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, detects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. *Am J Med Genet* 128A:364-373, 2004.
56. Yu W, Ballif BC, Kashork CD, et al: Development of a comparative genomic hybridization microarray and demonstration of its utility with 25 well-characterized 1p36 deletions. *Hum Mol Genet* 12:2145-2150, 2003.
57. Zuccero TM, Cooper ME, Maher BS, et al: Interferon regulatory factor 6 (*IRF6*) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med* 351:769-779, 2004.

5

Anomalías menores

Claves para el reconocimiento de problemas graves y síndromes polimalformativos

Las anomalías menores se definen como rasgos morfológicos infrecuentes, que no representan un problema médico serio ni tienen consecuencias cosméticas graves para el paciente. El valor de su reconocimiento es que pueden servir como indicadores de una morfogénesis globalmente alterada, o pueden ser unos valiosos datos en el diagnóstico de un patrón de malformación específico. Los que busquen un abordaje más detallado de este tema o los que deseen información sobre una malformación congénita no recogida en este capítulo deben consultar el texto de Jon M. Aase, *Diagnostic Dysmorphology*².

En lo que respecta a la incidencia general de anomalías menores que se detectan mediante una exploración superficial (excepto para dermatoglifos), Marden et al⁹ encontraron que el 14% de recién nacidos tenía una anomalía menor aislada. Esto generó poca preocupación porque los defectos mayores en este grupo no estaban significativamente aumentados. No obstante, sólo el 0,8% de los recién nacidos tenía dos defectos menores, y, en este subgrupo, la frecuencia

de un defecto mayor era cinco veces superior que en el grupo general. De especial importancia fueron los hallazgos en niños con al menos tres anomalías menores. Esto se observó en sólo el 0,5% de los niños¹⁰, y el 90% de ellos tenía uno o más defectos mayores, tal como se recoge en la figura 5-1.

En otros dos estudios, Mehes et al¹⁰ y Leppig et al⁸ demostraron que el 26 y el 19,6% de los recién nacidos con tres o más anomalías menores, respectivamente, tenían una malformación mayor, una incidencia mucho menor que la recogida en el estudio de Marden et al, debido, probablemente, a las diferencias en el diseño del estudio. A partir de estos datos, se concluyó que un recién nacido con al menos tres anomalías congénitas menores debe ser valorado para ver si tiene una malformación mayor, muchas de las cuales están ocultas.

Las anomalías externas menores son más frecuentes en zonas de características complejas y variables, como la cara, los pabellones de las orejas, las manos y los pies. Antes de dar significación a una determinada

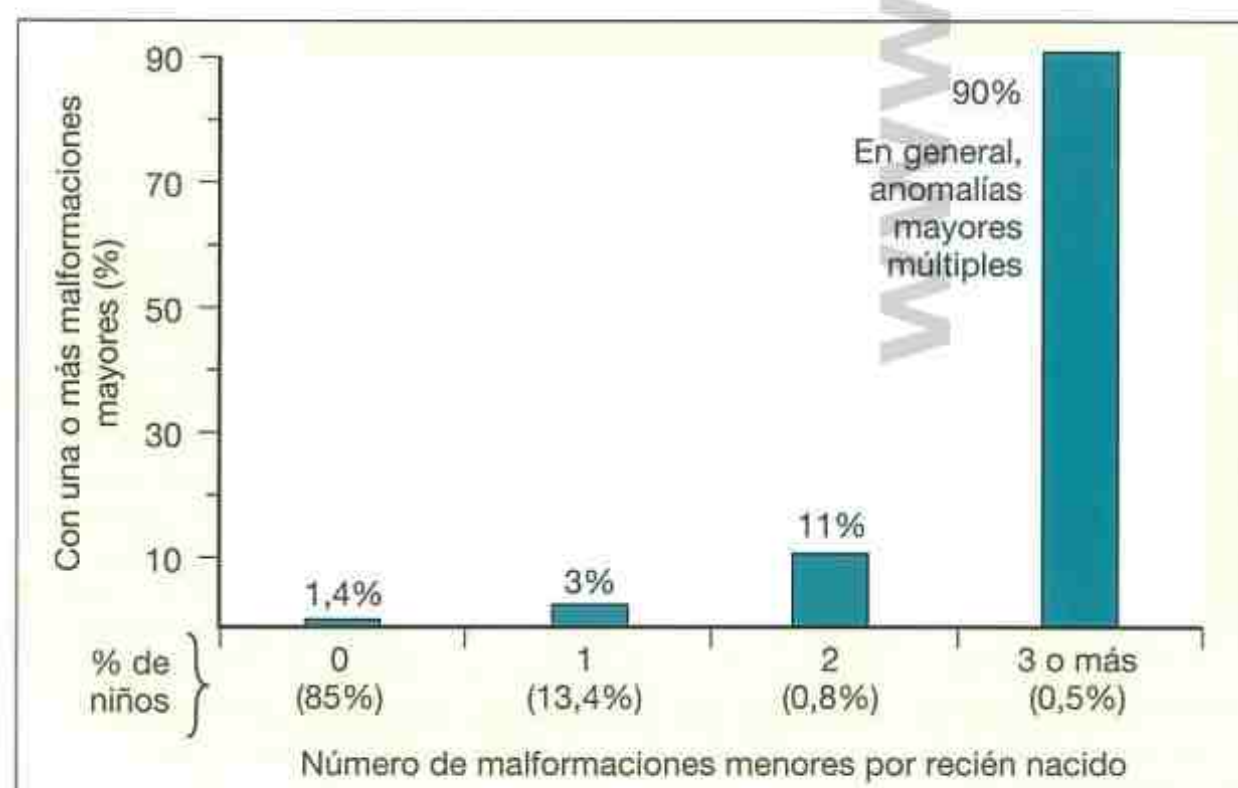


FIGURA 5-1. Frecuencia de malformaciones mayores en relación con el número de anomalías menores detectadas en un recién nacido. (De Marden PM, Smith DW, Mc Donald MJ: J Pediatr 1964; 64: 357; con permiso.)

anomalía menor en el paciente, es importante ver si aparece en otros miembros de la familia. Casi todos los defectos menores se pueden ver, en ocasiones, como un rasgo común en una determinada familia, como se aprecia en la figura 5-2.

Las siguientes figuras ilustran determinadas anomalías menores y hacen referencia a su origen en el desarrollo y a su importancia (figuras 5-3 a 5-8). Muchas,

sino la mayoría de las anomalías menores, representan deformaciones producidas por unas fuerzas mecánicas alteradas que afectan al desarrollo de un tejido, que por lo demás es normal. La razón de esta deformidad puede ser simplemente una opresión uterina externa. Por lo tanto, la mayoría de las anomalías de la oreja externa en el momento del nacimiento se deben a la compresión. Sin embargo, las anomalías menores del desarrollo pue-

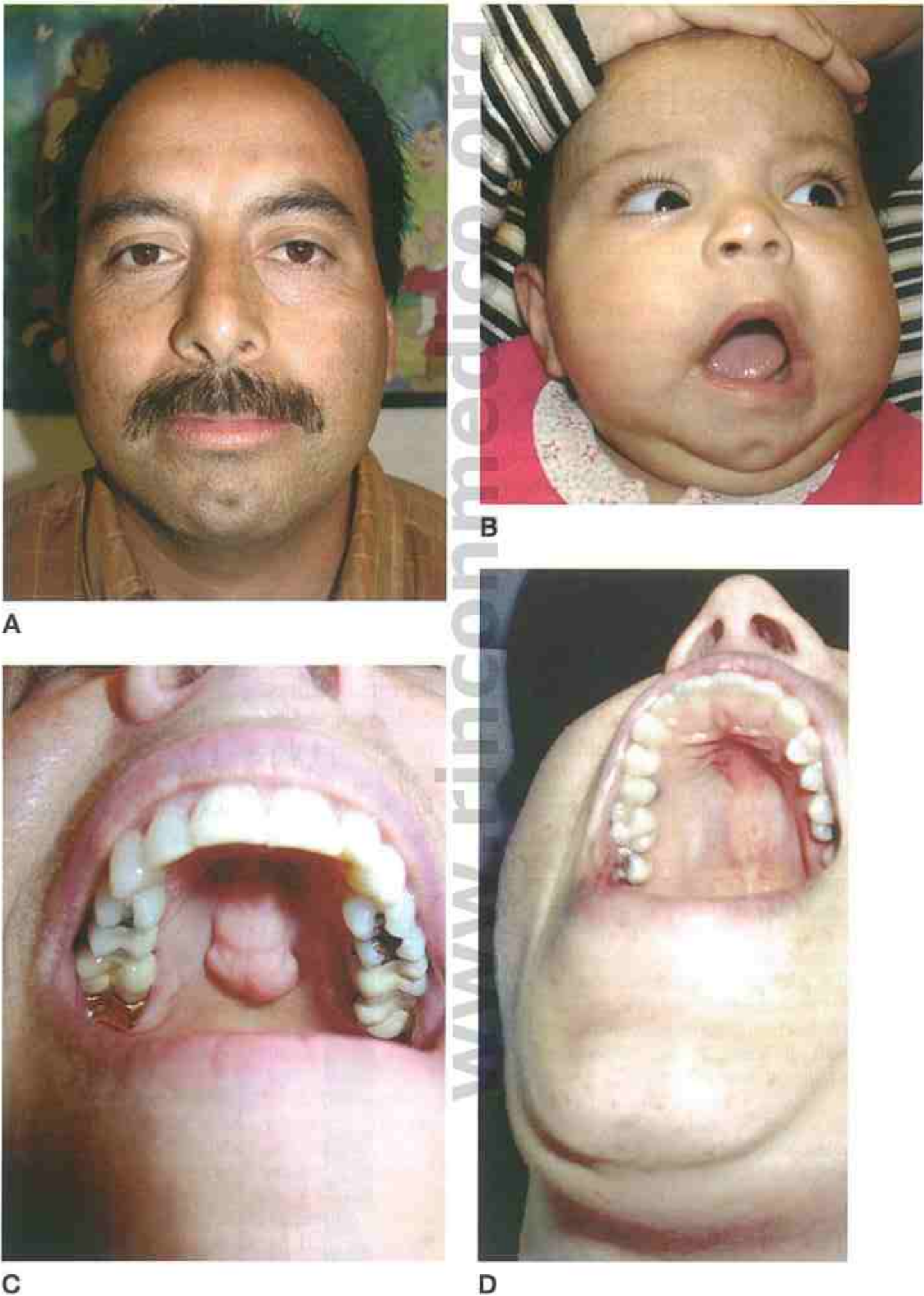


FIGURA 5-2. Un padre por lo demás normal (A) y una hija (B) con un hoyuelo en la barbilla. Una mujer por lo demás normal (C) y su hija con una deformidad en *torus* del paladar. Se debe elaborar una historia familiar antes de dar importancia a una determinada anomalía menor.

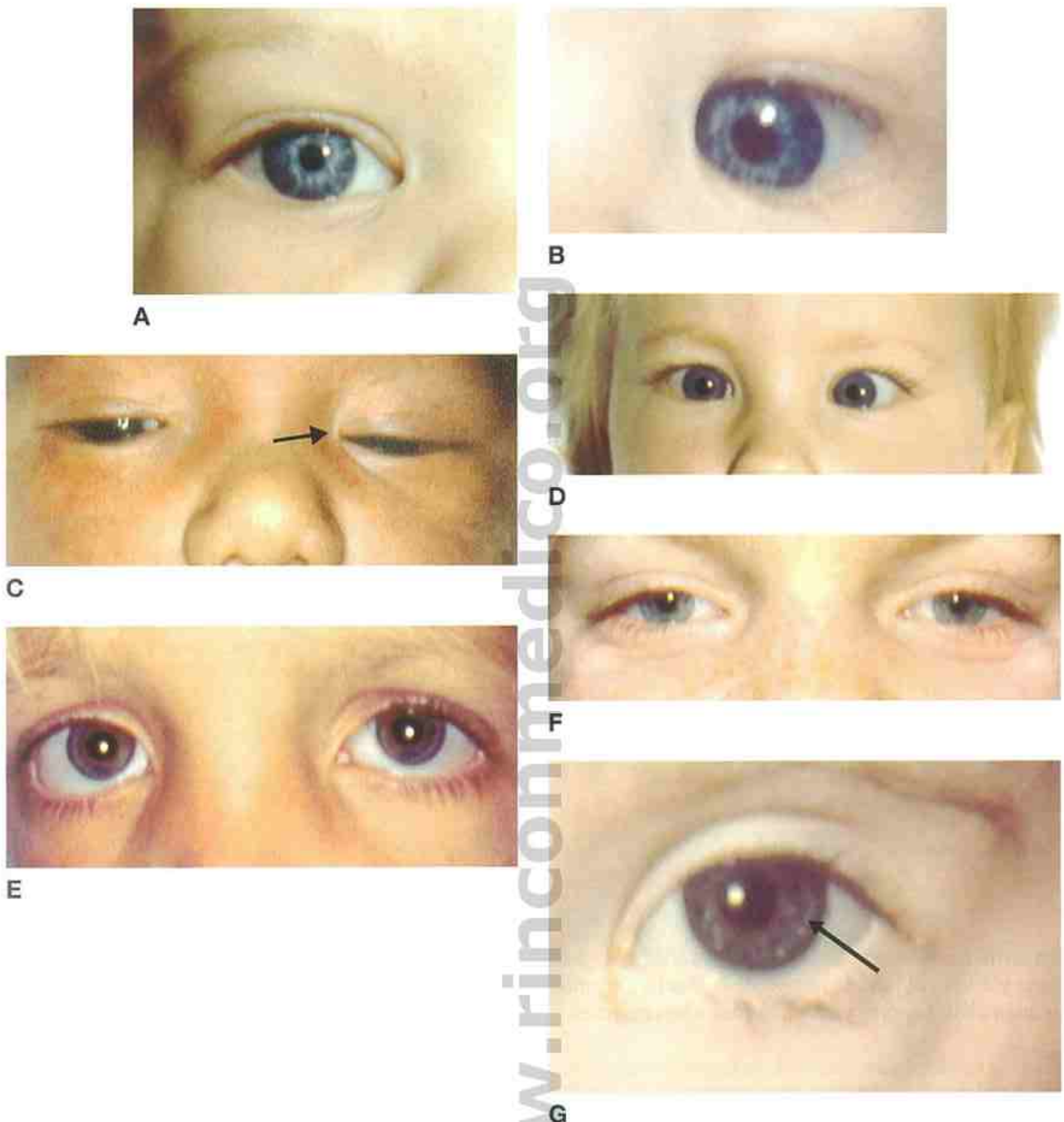
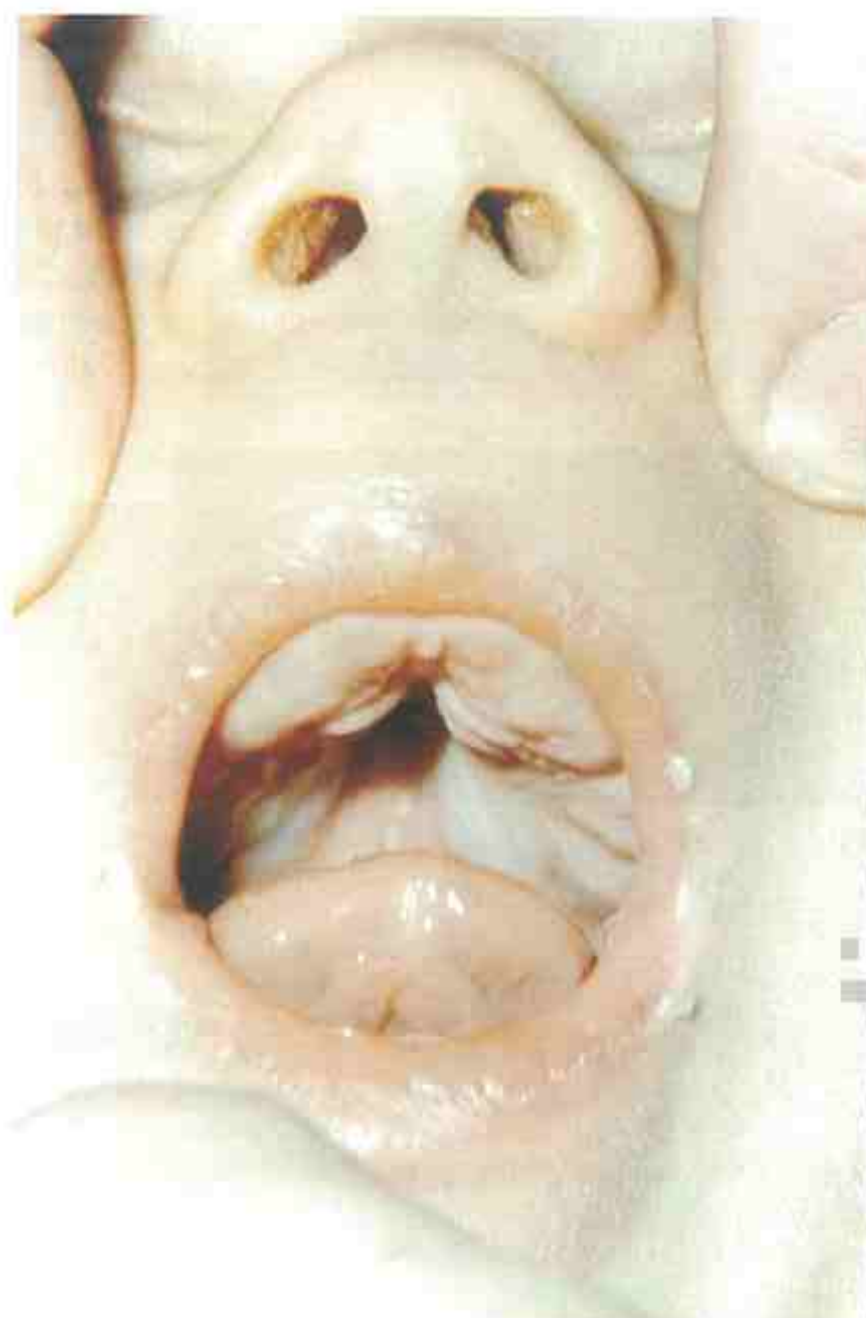


FIGURA 5-3. Anomalías menores de la región ocular. **A** y **B**, Los pliegues epicánticos internos parecen representar pliegues redundantes de la piel, secundarios bien a un puente nasal bajo (lo más frecuente) o al exceso de piel, como en el cutis laxo. Los pliegues menores son frecuentes al principio de la infancia, y conforme el tabique nasal se vuelve más prominente, se obliteran. **C**, Pliegue epicántico unilateral (*flecha*), indicativo de tortícolis. (**C**, De Jones MC: J Pediatr 1986; 108: 707; con permiso.) La inclinación de las fisuras palpebrales parece ser secundaria a la proporción del crecimiento precoz del cerebro, por encima del ojo, frente a la del área facial, por debajo del ojo. Por ejemplo, el paciente con inclinación hacia arriba de las fisuras palpebrales (**D**) tiene una microcefalia leve con un área frontal estrecha, lo que ha facilitado esta inclinación ascendente; el paciente con inclinación hacia abajo (**E**), tiene una hipoplasia maxilar, lo que facilita la inclinación descendente. Los grados leves de inclinación se observaron en hasta el 4% de 500 niños normales. **F**, El hipertelorismo ocular se refiere a la separación de los ojos. Un puente nasal bajo da lugar, con frecuencia, a una impresión visual de hipertelorismo. Esto se debería determinar mediante medición. Las mediciones de la distancia entre cantos internos, unidas a la distinción visual de si existe telecanto, suele ser suficiente. **G**, Las manchas de Brushfield son como anillos salpicados a dos tercios de la distancia a la periferia del iris. Suelen carecer de otro patrón más allá del anillo. Estas manchas aparecen en alrededor del 20% de los recién nacidos normales, pero se encuentran en el 80% de los niños con síndrome de Down.



A



B

FIGURA 5-4. Anomalías menores de la región oral.

A, Pliegues palatinos prominentes que pueden ser secundarios a un defecto en el moldeado de la lengua en el paladar duro, lo que permite un exceso de crecimiento relativo de los pliegues laterales o procesos alveolares del paladar. El pliegue puede ser un rasgo de distintos trastornos, especialmente los que cursan con hipotonía y déficits neurológicos graves relacionados con la succión. Como tal, puede ser un signo útil de déficit a largo plazo de la función. **B**, Ausencia de frenillo en la lengua y un único incisivo central. Es indicador de holoprosencefalia.

den ser la consecuencia de una malformación más primaria y éste es el posible motivo de la asociación entre las anomalías menores y las malformaciones mayores.

CALVARIA

La presencia de unas fontanelas anormalmente grandes (ver los estándares en el capítulo 6) puede ser un indicador inespecífico de un retraso general en la maduración ósea¹³. Esto puede, por ejemplo, llevar a la detección de un hipotiroidismo congénito en el recién nacido o en el lactante, como se muestra en la figura 5-9¹⁶. El hallazgo de una gran fontanela posterior es especialmente útil en lo que a esto respecta, porque la fontanela posterior suele tener el tamaño de una punta de dedo o más pequeña en el 97% de los recién nacidos a término. Las fontanelas grandes pueden ser también un rasgo de determinadas displasias esqueléticas, y pueden, por supuesto, ser un signo de aumento de la presión intracraneal.

PATRONES DE PLIEGUES DÉRMICOS (DERMATOGLIFOS)

Los pliegues dérmicos paralelos en las palmas y en las plantas se forman entre las 13 y las 19 semanas de gestación. Su patrón parece ser dependiente de los contornos de la superficie en el momento, y los pliegues dérmicos paralelos tienden a desarrollarse transversalmente a los planos de estrés de crecimiento¹¹. La distribución curvilínea se produce cuando hay una prominencia, por ejemplo, sobre las almohadillas fetales, que son muy prominentes en las primeras fases del desarrollo fetal en las puntas de los dedos, sobre la palma entre cada dedo, y, en ocasiones, en la zona hipotenar. La evidencia indirecta sugiere que una almohadilla fetal en la punta del dedo alta suele dar lugar a un patrón en remolino (espiral) digital, una almohadilla baja, a un patrón en arco bajo, y una patrón intermedio produce uno en lazo, o bucle, como se ilustra en la figura 5-10B. El patrón de pliegues dérmicos proporciona, por lo tanto, un registro histórico indeleble que indica la forma de la mano fetal



FIGURA 5-5. Anomalías menores de la región auricular. **A**, Pólipos preauriculares, que, a menudo, contienen un núcleo de cartilago, y que parecen constituir el promontorio accesorio de His, los promontorios que normalmente se desarrollan en el receso entre los arcos mandibular y hioideo y que se juntan para formar el pabellón auricular. **B**, Los hoyuelos o fositas preauriculares pueden ser familiares, y son dos veces más frecuentes en mujeres que en varones, y más frecuentes en negros que en blancos. Tanto las fositas como los apéndices deben alertar para que se valore la audición. **C**, Las orejas grandes se deben con frecuencia a la compresión intrauterina, como ocurre en los niños con oligohidramnios. El tamaño asimétrico de la oreja puede ser secundario a la torticollis, como es el caso de **D**. La cabeza del niño estaba constantemente colocada en su lado derecho, lo que produjo plagiocefalia y un aumento del tamaño de la oreja derecha. **E**, Microtia. Este defecto debe hacer valorar siempre la pérdida de audición. El 85% de los niños con microtia unilateral tiene una pérdida ipsilateral de la audición, y el 15%, además, tiene una pérdida contralateral. **F**, Orejas de implantación baja. Esta denominación debe limitarse cuando el hélix se une al cráneo en su porción superior a un nivel por debajo del plano horizontal, que sería una extensión de la línea que pasa por los dos cantos internos. Este plano puede estar en relación con el eje vertical lateral de la cabeza. Ojeras inclinadas: esta denominación se limita a cuando el ángulo de la pendiente del pabellón es superior a 15 grados desde la vertical. Fijese en que los hallazgos de una implantación baja e inclinada del pabellón auricular a menudo van juntos y suelen representar un retraso en la morfogénesis, dado que el pabellón auricular suele estar en esta posición al inicio de la vida fetal. Es importante darse cuenta de que la deformación de la cabeza secundaria a la compresión intraútero puede distorsionar temporalmente las características habituales¹⁵. **G**, Senos branquiales hendidos.



A



B



C



D



E

FIGURA 5-6. Anomalías menores de las manos. **A y B,** Los pliegues representan los planos de plegamiento (flexión) de la superficie volar engrosada de la mano. De esta forma, son simplemente arrugas profundas. Los pliegues del dedo se deben a la flexión de las articulaciones falángicas, y si no ha habido flexión, como en **B**, no hay pliegue⁷. La camptodactilia (dedos contraídos), que se observa en **B y C**, afecta con más frecuencia al quinto, cuarto y tercer dedos de la mano en orden decreciente de frecuencia. Probablemente, es consecuencia del tamaño relativamente pequeño en la longitud de los tendones flexores de los dedos con respecto al crecimiento de la mano. El pliegue tenar es la consecuencia de la flexión opuesta del primer dedo; de ahí que si no hay flexión opuesta, no habrá pliegue, como ocurre en **D y E**. El pliegue palmar superior inclinado refleja el plano palmar del pliegue debido a la pendiente de la tercera, cuarta y quinta articulaciones metacarpofalángicas. El pliegue mediopalmar es el plano del pliegue de la piel entre el pliegue palmar superior y el pliegue tenar. Cualquier alteración en la pendiente de las articulaciones metacarpofalángicas, en la flexión del tercero, cuarto y quinto dedos, o la longitud relativamente pequeña de la palma, puede producir un aumento del plano mediopalmar de flexión y dar lugar a un pliegue simiesco, o pliegue palmar transversal único, como en **A**. Esto se aprecia, unilateralmente, en alrededor del 4% de los recién nacidos normales y, bilateralmente, en el 1%. Davies⁶ encontró que la incidencia era del 3,7% en recién nacidos y se dio cuenta de que el pliegue simiesco es dos veces más frecuente en varones que en mujeres. Se pueden encontrar todos los grados entre la normalidad y el pliegue simiesco, incluyendo el pliegue palmar en puente, o puenteado. Estos pliegues son evidentes entre las 11 y las 12 semanas de vida fetal; de ahí que las grandes alteraciones en los patrones de los pliegues suelen ser indicativas de una anomalía en la forma o en la función de la mano antes de las 11 semanas de gestación⁷.



F



G



H



I

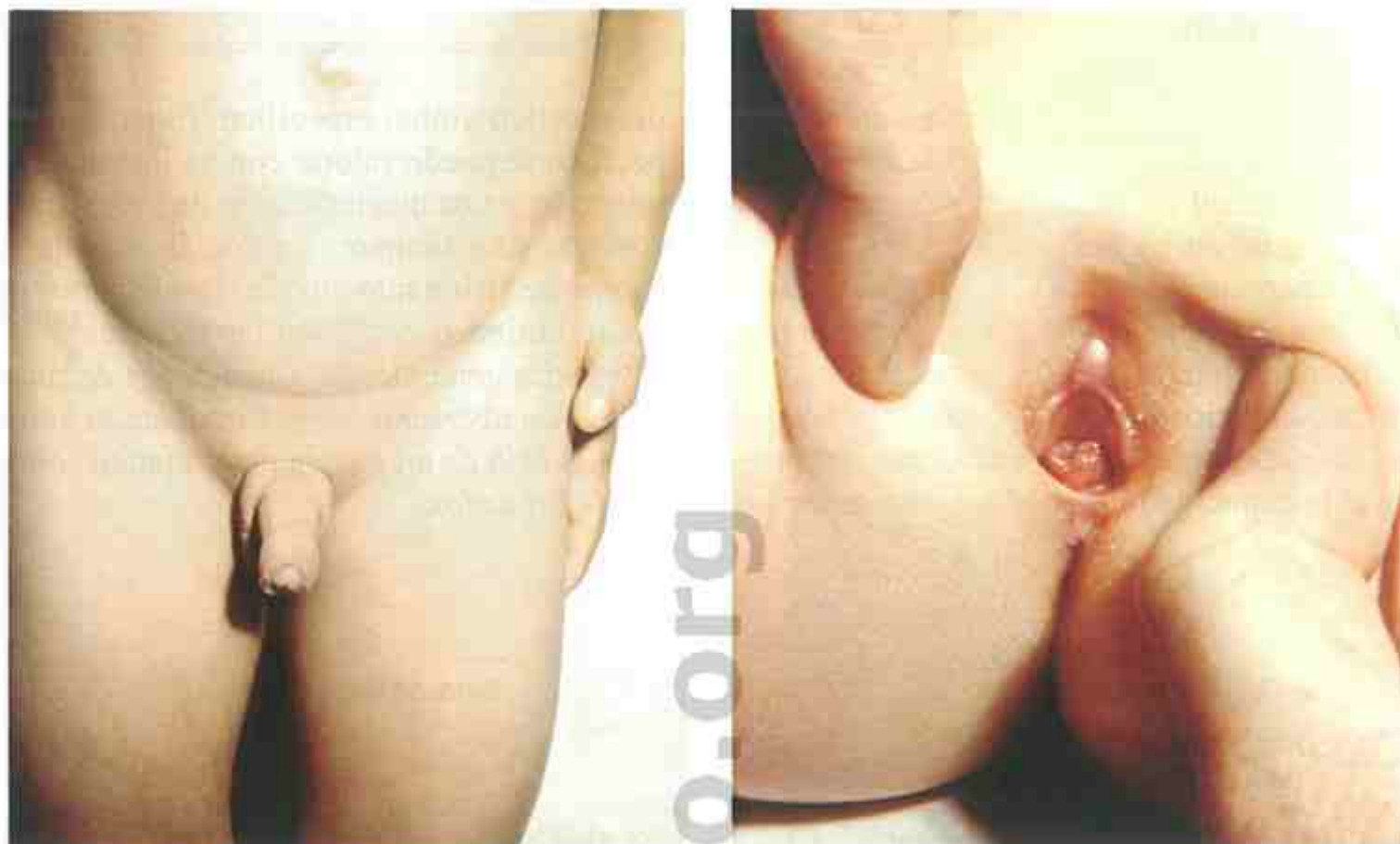


J

FIGURA 5-6. (Cont.) La clinodactilia (dedos curvados) (F) es más frecuente en el quinto dedo y es consecuencia de la hipoplasia de la falange media, que normalmente es el último hueso del dedo que se desarrolla. Hasta 8 grados de desviación hacia dentro es normal en el quinto dedo. Independientemente de qué dedos estén afectados (de las manos o de los pies), suele haber una curvatura hacia dentro, en la zona entre el segundo y el tercer dedos. La sindactilia cutánea parcial representa una separación incompleta de los dedos y ocurre con más frecuencia entre el tercer y cuarto dedos de las manos, y en el segundo y tercer dedos de los pies. Las uñas reflejan, generalmente, el tamaño y la forma de la falange distal subyacente, de ahí que las uñas bifidas (G) reflejen las dimensiones de las respectivas falanges subyacentes (H), como lo hace la uña hipoplásica que se ve en I. La proporción incorrecta o la falta de armonía en la longitud de segmentos determinados de la mano es algo frecuente. La más común es el acortamiento de la falange media del quinto dedo con clinodactilia. F, Otra es el acortamiento relativo del hueso del quinto o el cuarto metacarpianos o metatarsianos. Esto se aprecia mejor en la mano cuando el paciente cierra el puño y se observa la posición de los nudillos, como se muestra en J. El alineamiento alterado de estas articulaciones metacarpofalángicas puede ser consecuencia de un pliegue palmar anómalo, especialmente el pliegue simiesco. Puede dar también la impresión de una sindactilia parcial entre el tercer, cuarto y quinto dedos. Este acortamiento relativo del cuarto y quinto metacarpianos se puede desarrollar posnatalmente por la fusión precoz de los respectivos cartílagos metacarpoeipifisarios. Cuando esto ocurre, tiende a ser así en el centro de la placa epifisaria, primero, dando un aspecto radiológico de epífisis en forma de cono. Esta anomalía es inespecífica, y se puede producir por sí sola o ser un rasgo de otros síndromes.



FIGURA 5-7. Anomalías menores de los pies. **A** y **B**, Sindactilia (más frecuente entre el tercer y el segundo dedos). Si como ocurre en **A**, su grado es menor de un tercio de la distancia desde la base de la primera falange al extremo distal de la tercera, se considera una variación de la normalidad, mientras que en **B** es mayor de un tercio de esta distancia y, por lo tanto, se considera como una malformación menor. **C**, Clinodactilia del quinto dedo del pie con acabalgamiento. **D**, Cuarto metatarsiano corto, que hace que el cuarto dedo parezca corto. **E**, Hipoplasia de las uñas.



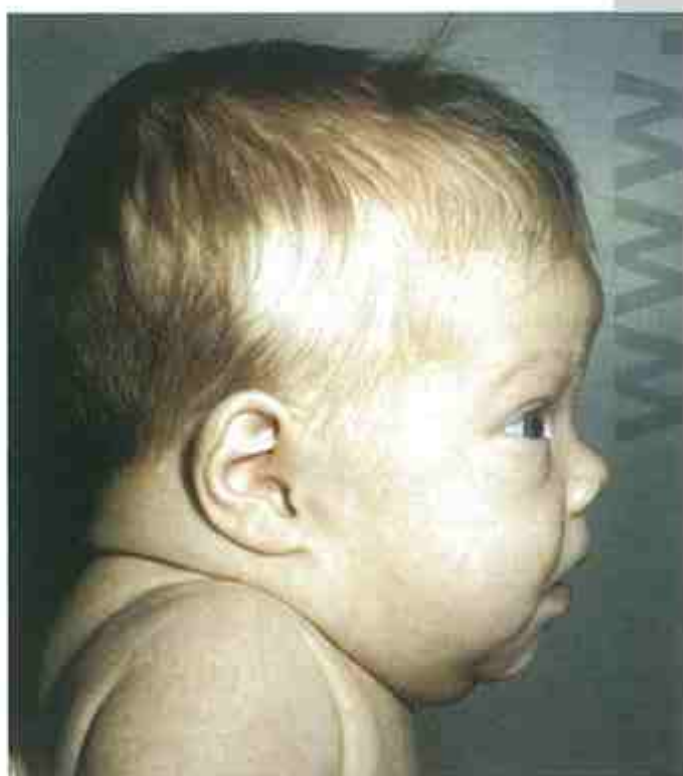
A

B



C

FIGURA 5-8. Anomalías menores de los genitales.
A, Escroto en chal, que parece que representa una deficiencia leve en la migración completa de los pliegues labioescrotales y, como tal, se puede ver acompañado de otros signos de masculinización incompleta de los genitales externos. Esta imagen muestra a un paciente con el síndrome de Aarskog. **B,** Hipoplasia de los labios, que, en algunas ocasiones, puede producir una falsa impresión visual de un clitoris grande. **C,** Rafe medio, debido a una fusión inducida por testosterona de los pliegues labioescrotales en un varón normal. No se ve nunca en una persona 46,XX a no ser que haya habido una secreción anormal de andrógenos.



A



B

FIGURA 5-9. A y B, Fontanelas inusualmente grandes, especialmente la fontanela posterior, en un niño de 6 semanas, con hipotiroidismo atirótico. El inicio fetal del retraso de la maduración ósea también es evidente en el desarrollo inmaduro de los huesos de la cara. (De Smith DW, Popich G: J Pediatr 1972; 80: 753; con permiso.)

precoz (o del pie). Se producen alteraciones en la morfología de la mano, que pueden ser desde leves hasta graves en una variedad de síndromes, y por eso no es sorprendente que las alteraciones de los dermatoglifos se vean en numerosos síndromes dismórficos. Estas alteraciones rara vez han sido patognomónicas de una determinada condición. Más bien, simplemente proporcionan datos adicionales, que, valorados en relación con el patrón completo de la malformación, puede aumentar la capacidad del médico para hacer un

diagnóstico global específico. El patrón dérmico específico se puede valorar con un instrumento con iluminación y una magnificación de siete, como un otoscopio o una lámpara de filatélico, que tienen un campo de visión más amplio. Los registros permanentes se obtienen con distintas técnicas^{3,5,17}. Hay dos categorías generales de alteraciones dermatoglíficas: un *patrón aberrante* y una *distribución inusual*, o una *distribución de un patrón determinado sobre las puntas de los dedos*.

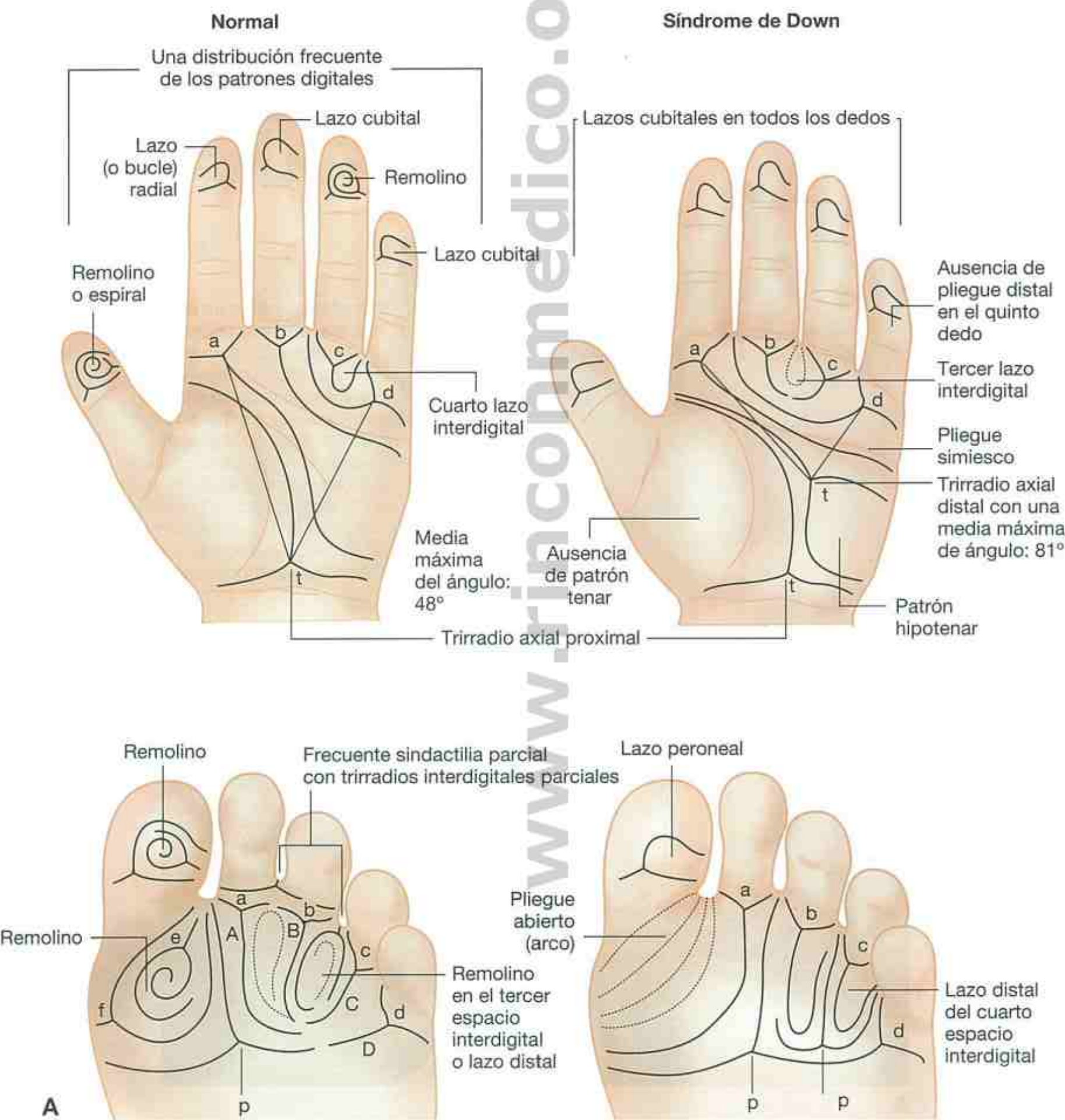


FIGURA 5-10. A, Las líneas continuas y las líneas punteadas muestran las configuraciones de los pliegues dérmicos. (A, Cortesía del Dr. M. BatMiriam, preparado por R Lee del centro Kennedy-Galton, cerca de St. Albans, Inglaterra.)

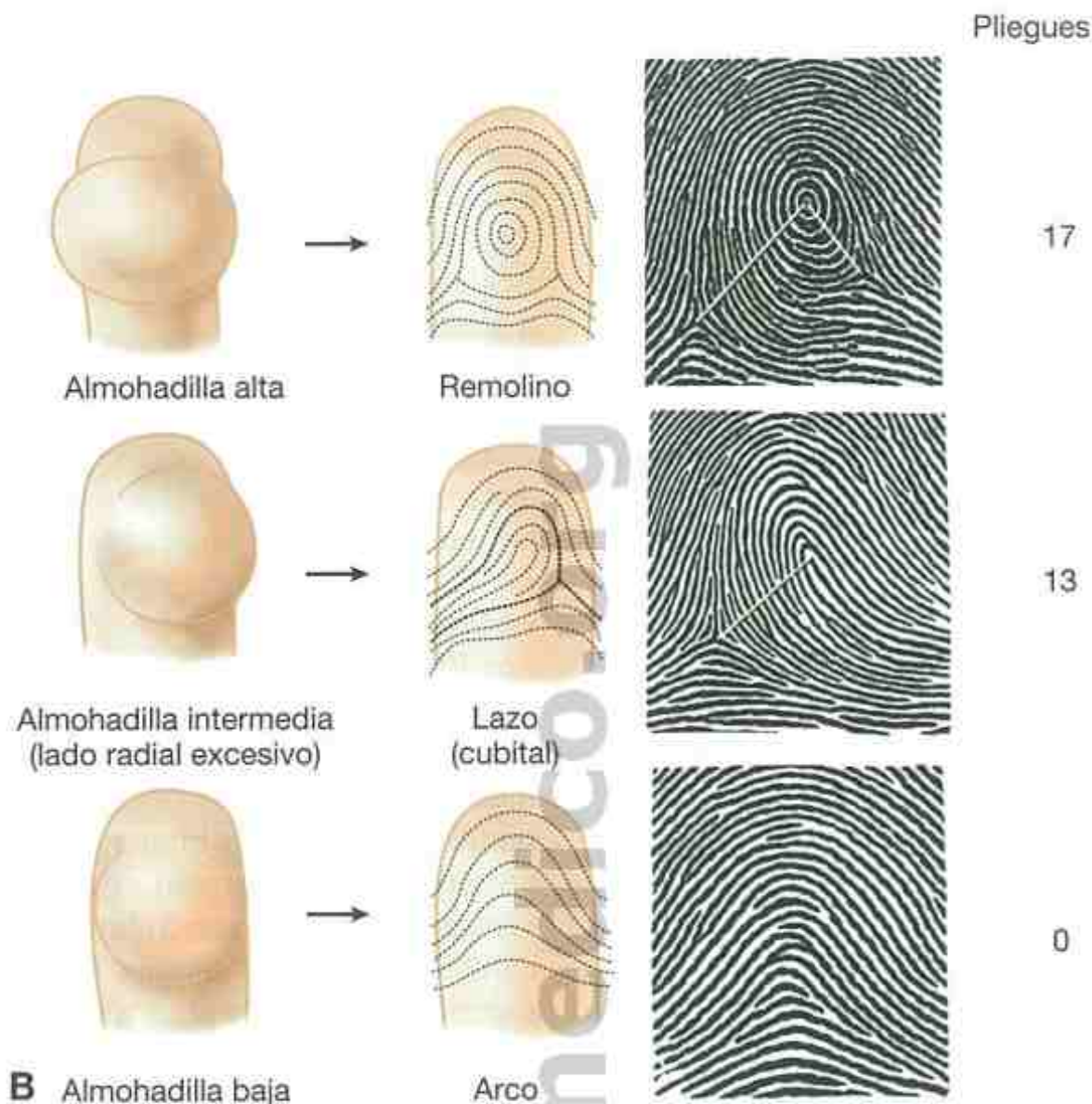


FIGURA 5-10. (Cont.) B, Presunta relación entre las almohadillas fetales de las yemas de los dedos, entre las 16 y las 19 semanas de vida fetal, y el patrón de pliegues dérmicos en la yema de los dedos, que se desarrolla en ese momento. La técnica para contar los pliegues es la siguiente: se traza una línea entre el centro del patrón y el trirradio más distal, y el número de pliegues que tocan esta línea es el recuento de los pliegues o huellas dactilares. La suma de los pliegues o líneas de los diez dedos es el recuento total de pliegues o líneas; esta medida es de 144 en el varón y de 127 en las mujeres. (B, De Holt S: Br Med Bull 1961; 17: 247; con permiso.)

Patrón aberrante

Trirradio axial palmar distal

Los trirradios se producen en la unión de los tres grupos de pliegues o líneas convergentes (figura 5-10A). Generalmente no hay trirradios entre la base de la palma y sus zonas interdigitales de la parte superior. Sin embargo, el patrón en el área hipotenar puede dar lugar a un trirradio axial distal, localizado, por definición, a una distancia superior al 35% del pliegue de la muñeca, para formar un pliegue en la base del tercer dedo. Esta alteración, que se encuentra en alrededor del 4% de los blancos, es un rasgo frecuente en los patrones de malformación.

Campo abierto en el área del primer dedo del pie (arcada tibial)

El campo abierto simplemente significa que hay una ausencia relativa de complejidad en el patrón, y, por lo tanto, implica un contorno de superficie baja en la zona, en el momento en el que se desarrollan los plie-

gues (ver figura 5-10A). El área del primer dedo de la planta suele tener forma de lazo o bien de espiral, y la ausencia de dicha forma es rara en las personas normales; sin embargo, se aprecia en alrededor del 50% de los pacientes con síndrome de Down y es un rasgo que a veces aparece en otros síndromes.

Ausencia de pliegues

El fallo en el desarrollo de los pliegues en una zona, más frecuentemente en la zona hipotenar de la palma, es un rasgo ocasional, aunque inespecífico en el síndrome de De Lange.

Otros patrones

Hay un número adicional de patrones infrecuentes, especialmente en la parte superior de la palma, la zona hipotenar, y la zona tenar, que pueden tener significación clínica, pero que son tan infrecuentes que rara vez tienen valor en un caso individual, por lo que no se abordan en este texto.

Distribución o frecuencia inusual de patrones en los dedos de las manos

Frecuencia elevada de configuraciones de bajo arco

Es raro encontrar una persona normal con más de seis de los diez dedos de las manos con una configuración de bajo arco; sin embargo, esto es frecuente en el síndrome XXXXY, lo que presumiblemente refleja hipoplasia de las almohadillas de los dedos en este trastorno. La elevada frecuencia de los arcos bajos no es específica, siendo un hallazgo ocasional en otros síndromes y en alrededor del 0,9% de los individuos normales.

Elevada frecuencia de patrones en remolino (espiral)

Es raro encontrar nueve o más yemas de los dedos de las manos con patrones en remolino en una persona (el 3% en las personas normales). El patrón excesivo, que presumiblemente refleja unas almohadillas fetales prominentes, es más probable que se vea en el síndrome 45X, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, a veces en otros patrones de malformación, y en algunas personas normales.

Distribución infrecuente, especialmente de los patrones de lazos radiales

Los lazos que se abren al lado radial de la mano son raros en el cuarto y el quinto dedos. Los patrones de lazo radial en estos dedos son más frecuentes en las personas con síndrome de Down (12,4%) que en las personas normales (1,5%).

PELO: ORIGEN E IMPORTANCIA DEL CUERO CABELLUDO ABERRANTE Y PATRÓN DEL CRECIMIENTO DEL VELLO FACIAL SUPERIOR

El origen y la importancia del patrón direccional del vello y del pelo, y del crecimiento aberrante de los mismos¹⁵, se consideran aquí por separado.

Patrón direccional del pelo

Desarrollo normal e importancia

El origen de la angulación de cada folículo piloso, que determina el patrón de la dirección de la superficie del pelo, se deriva de la dirección del estiramiento sobre la superficie de la piel durante el tiempo en el que el folículo piloso está creciendo hacia abajo desde allí hasta

el mesénquima laxo subyacente, como se muestra en la figura 5-11. Sobre el cuero cabelludo y la parte superior de la cara, este patrón direccional refleja el plano de estiramiento sobre la superficie de la piel que ejerce el crecimiento de las estructuras subyacentes durante el período de crecimiento hacia abajo del folículo piloso, que tiene lugar entre las 10 y las 16 semanas de vida fetal. El remolino del pelo parietal, o corona, se interpreta como la representación del punto focal desde el que la piel del cuero cabelludo posterior estaba bajo la tensión del crecimiento, ejercida por el desarrollo hacia fuera en forma de cúpula del cerebro precoz, durante este período de la vida fetal (figura 5-12). Su localización es normalmente anterior en varios centímetros a la posición de la fontanela posterior. El 56% de los remolinos del pelo parietal están localizados a la derecha de la línea media; el 30%, a la izquierda, y el 14% tiene una localización en la línea media. El 5% de los individuos normales tienen remolinos parietales bilaterales. Desde el remolino posterior, el pelo parietal sale progresivamente, desviándose hacia la frente. Sobre la región frontal, el crecimiento de la parte anterior del cerebro y de la parte superior de la cara da lugar a grupos de pelos frontales bilaterales, que parten de puntos fijos de la punta ocular y tienden a arquearse hacia fuera, en una dirección

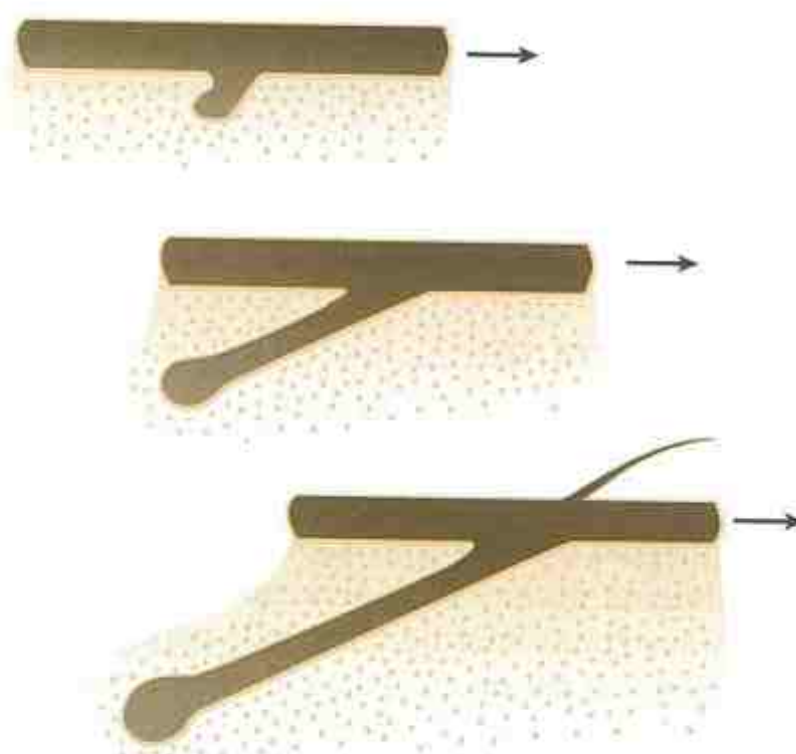


FIGURA 5-11. Los folículos pilosos sobre el cuero cabelludo comienzan su crecimiento hacia abajo en el mesénquima subyacente laxo, a las 10 semanas de gestación. La pendiente de cada folículo piloso y, por tanto, su patrón direccional está determinado por la dirección del estiramiento del crecimiento (*flechas*), ejercido sobre la superficie de la piel por el desarrollo de los tejidos subyacentes. En el pelo del cuero cabelludo, el patrón depende del crecimiento en tamaño y forma del cerebro subyacente durante el período comprendido entre las 10 y las 16 semanas de gestación. A las 18 semanas, cuando los cabellos salen a la superficie, su patrón está establecido. (De Smith DW, Gong BT: Teratology 1974; 9: 17, Copyright© 1974. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc. filial de John Wiley & Sons Inc.)



FIGURA 5-12. Remolino del pelo parietal a las 18 semanas. Parece que se trata del punto focal fijo desde el que se estira la piel, por el crecimiento hacia fuera en forma de cúpula del cerebro, entre las 10 y las 16 semanas. (De Smith DW, Gong BT: Teratology 1974; 9: 17. Copyright © 1974. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc. filial de John Wiley & Sons Inc.)

lateral, de ahí que afecten al patrón de dirección del pelo de las cejas (figura 5-13). El pelo parietal anterior converge normalmente con el pelo frontal, que se desplaza hacia arriba en la frente, lo que da lugar a una variedad de patrones de pelo en la frente, como los remolinos convergentes y los patrones cuadrirradiales. Si el grupo de pelo frontal se encuentra con el pelo parietal por encima de la frente, puede haber una elevación anterior del pelo del cuero cabelludo, conocida como «mechón». La elevación leve o moderada, o la desviación central del pelo del cuero cabelludo, se aprecia en el 5% de los individuos normales.

Los defectos en la calvaria, como la craneosinostosis primaria, no se ha visto que afecten al patrón del crecimiento del pelo, porque la calvaria no se ha desarrollado aún en el momento del crecimiento hacia abajo del folículo piloso.

Importancia y naturaleza del cuero cabelludo aberrante y de los patrones direccionales de crecimiento del vello de la parte superior de la cara

El tamaño o la forma anormal del cerebro y del área facial superior durante el período fetal, entre las 10 y las 16 semanas, pueden producir aparentemente un patrón anormal del pelo. La microcefalia grave puede dar lugar a la ausencia del remolino del pelo parietal (25%)

o a una elevación frontal del pelo del cuero cabelludo (70%), como se ve en la figura 5-14. Esta característica parece guardar relación con las personas que tienen una zona frontal del cerebro más estrecha y pequeña.

El remolino parietal es más probable que se localice en la línea media y posterior en los pacientes con microcefalia, como se muestra en la figura 5-15. En varios defectos macroscópicos del desarrollo precoz del cerebro, el patrón direccional del pelo puede estar secundariamente alterado. En cada caso, el patrón de pelo aberrante del cuero cabelludo refleja la forma alterada o el crecimiento alterado del cerebro fetal precoz. Las aberraciones macroscópicas del patrón de crecimiento del pelo implican, a menudo, un grado importante de deficiencia mental, porque el cerebro está en un momento de desarrollo muy precoz entre las 10 y las 16 semanas (figura 5-16). El patrón anormal de las cejas, como la falta de pelo de la parte media de las cejas en el paciente que se muestra en la figura 5-17, implica que hubo una forma o un crecimiento anormal en la parte superior de la cara antes o durante el período de crecimiento hacia abajo del folículo piloso, lo que ocurre entre las 10 y las 16 semanas del desarrollo fetal.

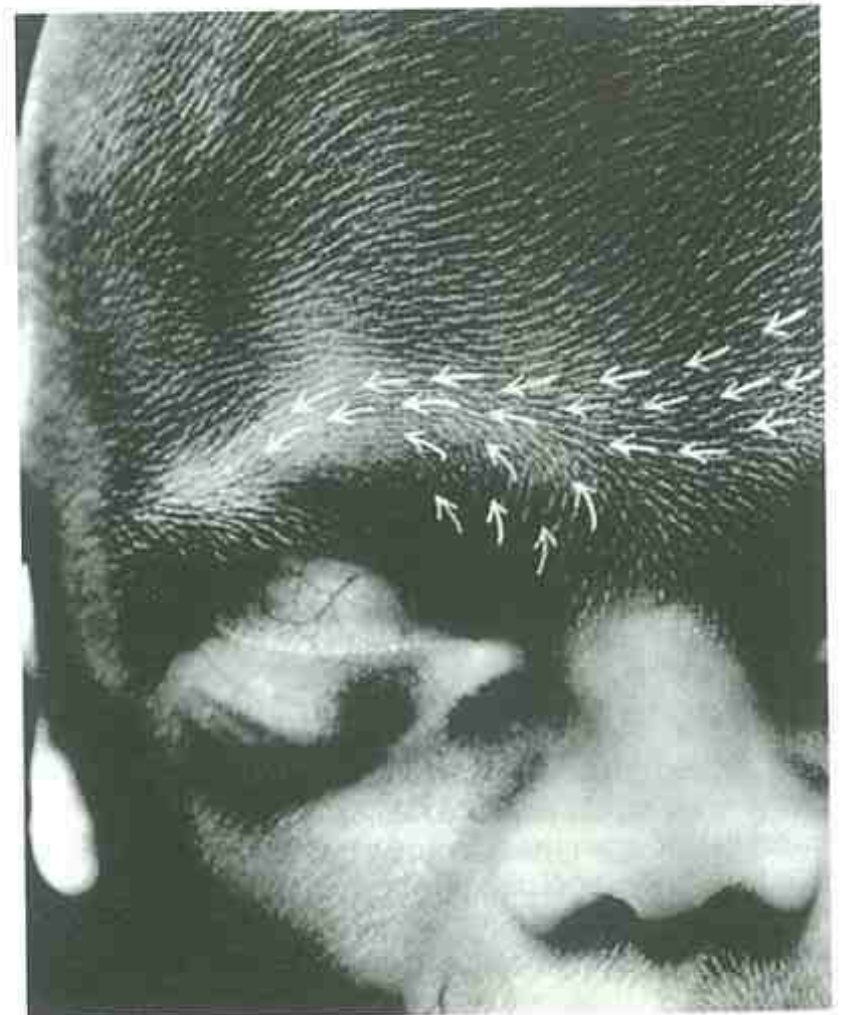


FIGURA 5-13. Grupo de pelo de crecimiento frontal a las 18 semanas, que se arquea lateralmente desde el *punctum* ocular, para encontrarse con la desviación hacia abajo del grupo de pelo parietal. El grupo de pelo frontal se ha visto influido por el crecimiento de las estructuras subyacentes de la parte superior de la cara y de la parte anterior del cerebro. (De Smith DW, Gong BT: Teratology 1974; 9: 17. Copyright © 1974. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc. una filial de John Wiley & Sons Inc.)



FIGURA 5-14. Patrón de pelo en un paciente con microcefalia primaria. La parte posterior del cuero cabelludo muestra ausencia de remolinos claros, y la parte anterior del cuero cabelludo muestra una acusada dirección ascendente frontal. Estos hallazgos se interpretan como la consecuencia de un déficit de crecimiento del cerebro antes y durante el período de desarrollo del folículo piloso y, por lo tanto, implican un defecto precoz en la morfogénesis del cerebro antes de las 10 a las 16 semanas. (De Smith DW, Gong BT: *Teratology* 1974; 9: 17. Copyright© 1974. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc. filial de John Wiley & Sons Inc.)



FIGURA 5-15. Parte posterior del cuero cabelludo del tipo que se encuentra con más frecuencia en la microcefalia, en este caso, en el síndrome de Down. El remolino parietal tiende a ser más central y posterior de lo habitual, estando sobre la posición previa de la fontanela posterior. Esto se considera secundario a que el cerebro es más pequeño y más simétrico de lo habitual entre las 10 y las 16 semanas, el momento en el que se desarrollan los folículos pilosos. (De Smith DW, Gong BT: *Teratology* 1974; 9: 17. Copyright© 1974. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons Inc.)

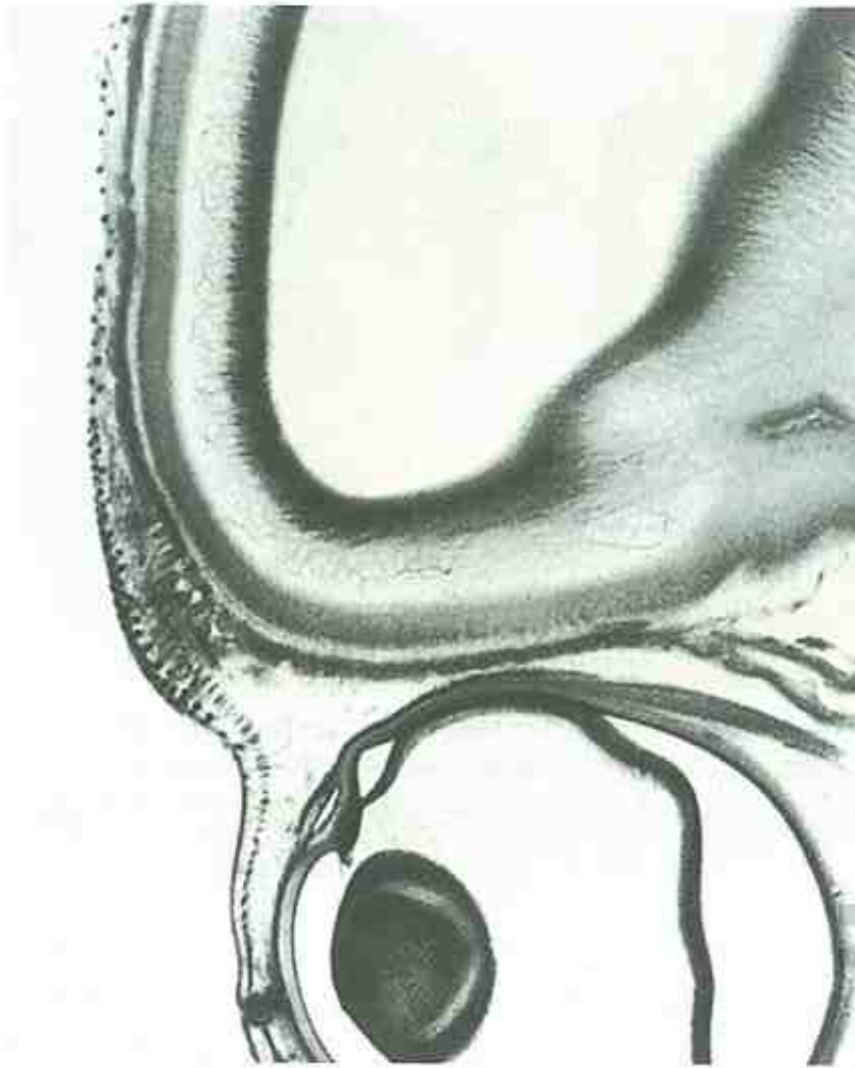


FIGURA 5-16. Sección sagital del cerebro anterior en un feto de 10 semanas, que muestra una fase precoz del desarrollo cerebral cortical y la falta de una calvaria organizada en el momento en el que los folículos pilosos están iniciando su crecimiento hacia abajo. (De Smith DW, Gong BT: Teratology 1974; 9: 17. Copyright© 1974. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons Inc.)

Patrones de crecimiento del pelo

Desarrollo normal y su importancia

A las 18 semanas de gestación, cuando aparece el primer pelo, éste crece por toda la cara y por el cuero cabelludo. Más adelante, predomina al pelo de las cejas y del cuero cabelludo, y el crecimiento del pelo sobre el resto de la cara es, aparentemente, suprimido. Los estudios afirman que hay una zona periocular de supresión de crecimiento del pelo.

Naturaleza e importancia de los patrones de crecimiento del vello facial

La línea media en forma de «V», la proyección hacia abajo del pelo del cuero cabelludo que se conoce como «pico de viuda», se considera que representa una intersección de la parte superior de la frente de los campos bilaterales de supresión del crecimiento del pelo periocular¹⁴. Esto se puede producir porque los campos están muy separados, como ocurre en el hi-

pertelorismo ocular, o porque los campos oculares de supresión de crecimiento del pelo son más pequeños, con una línea del pelo en la parte baja del cuero cabelludo y una posición baja de intersección, como se ilustra en la figura 5-18. En presencia de criptoftalmos, puede haber una proyección anormal del crecimiento del pelo del tipo del cuero cabelludo hacia el área ocular (figura 5-19). El pabellón de la oreja parece influir en el crecimiento del pelo en la región anterior de la oreja. Con la ausencia del pabellón auricular, suele haber una ausencia de crecimiento del pelo en el lado de la oreja (figura 5-20) anterior a la misma. Cuando hay una oreja rudimentaria, como se observa con frecuencia en el síndrome de Treacher Collins, puede haber una lengüeta aberrante de crecimiento del pelo que se proyecta en la zona de la mejilla.

Generalmente, un cuello corto o un cuello con membranas se puede asociar con el rasgo secundario de una línea del pelo posterior baja, especialmente en los bordes laterales, como se muestra en la figura 5-21.

Si el hirsutismo que se ve en pacientes con el síndrome de Lange y en una variedad de alteraciones



FIGURA 5-17. Patrón aberrante de la parte media de la ceja, lo que conlleva una aberración en el crecimiento o la forma de las estructuras faciales subyacentes entre las 10 y las 16 semanas de gestación. Este paciente tiene síndrome de Waardenburg, en el que es frecuente un desarrollo anormal de la parte superior de la cara.

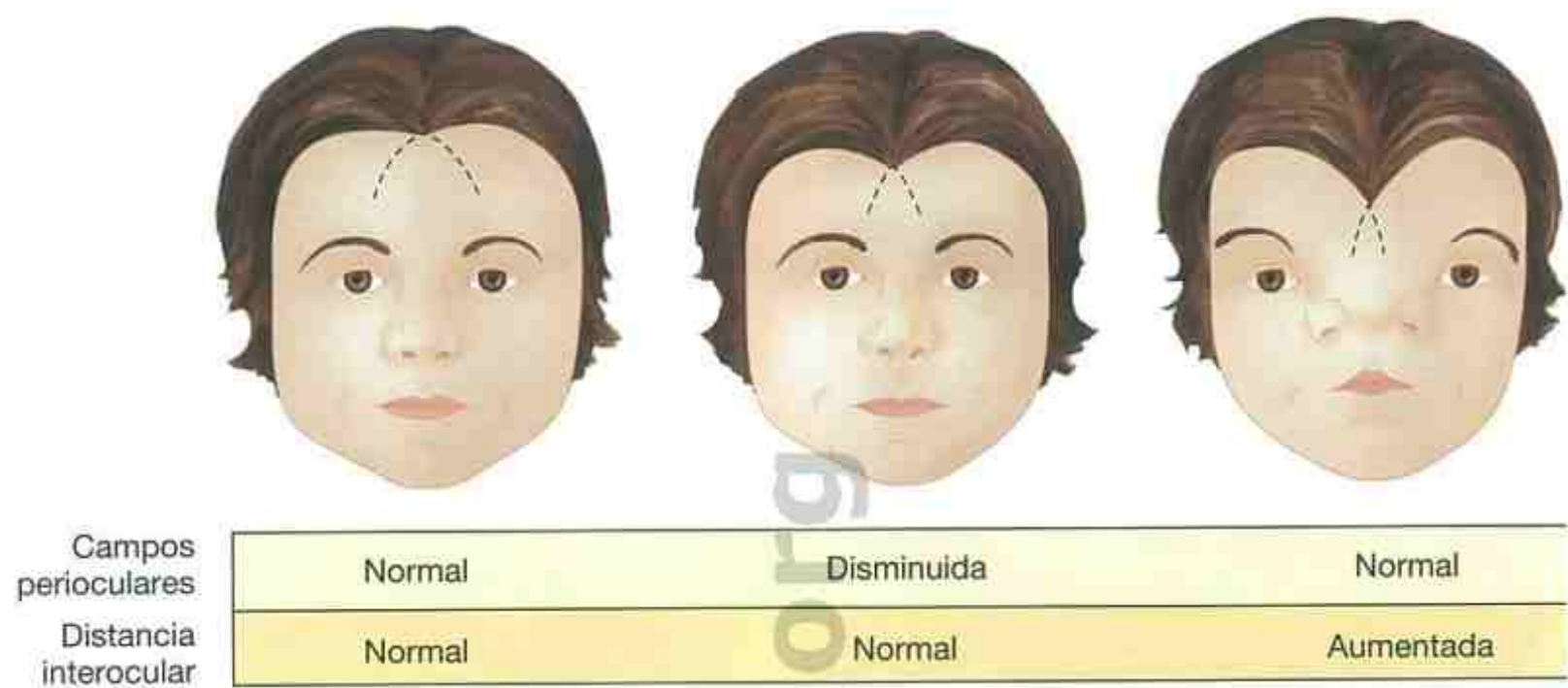


FIGURA 5-18. Si los ojos están muy separados, o la zona de supresión del crecimiento periocular del pelo es más pequeña de lo habitual, las zonas biltaterales de supresión del crecimiento del pelo periocular se pueden solapar en un punto más bajo de lo normal, lo que permite la presencia de un «pico de viuda». El dibujo de la derecha es de un paciente con una anomalía de displasia frontonasal. (De Smith DW, Cohen MM Jr, Lancet 1973; 2: 1127; con permiso.)



FIGURA 5-19. Crecimiento aberrante del pelo en la parte lateral de la frente, debido a una anomalía de criptoftalmos. (De Bergsman D, McKusick VA (eds.): National Foundation – Birth Defects. Baltimore; Williams & Wilkins, 1973, p. 27; con permiso.)



FIGURA 5-20. Ausencia de crecimiento (patilla) del pelo preauricular por un déficit del desarrollo del pabellón auricular.



FIGURA 5-21. Línea posterior del pelo baja, generalmente en relación con un cuello más corto o con pterigiión cervical.

graves del crecimiento representa un rasgo más generalizado de una supresión del crecimiento normal en estas patologías sigue sin haberse establecido.

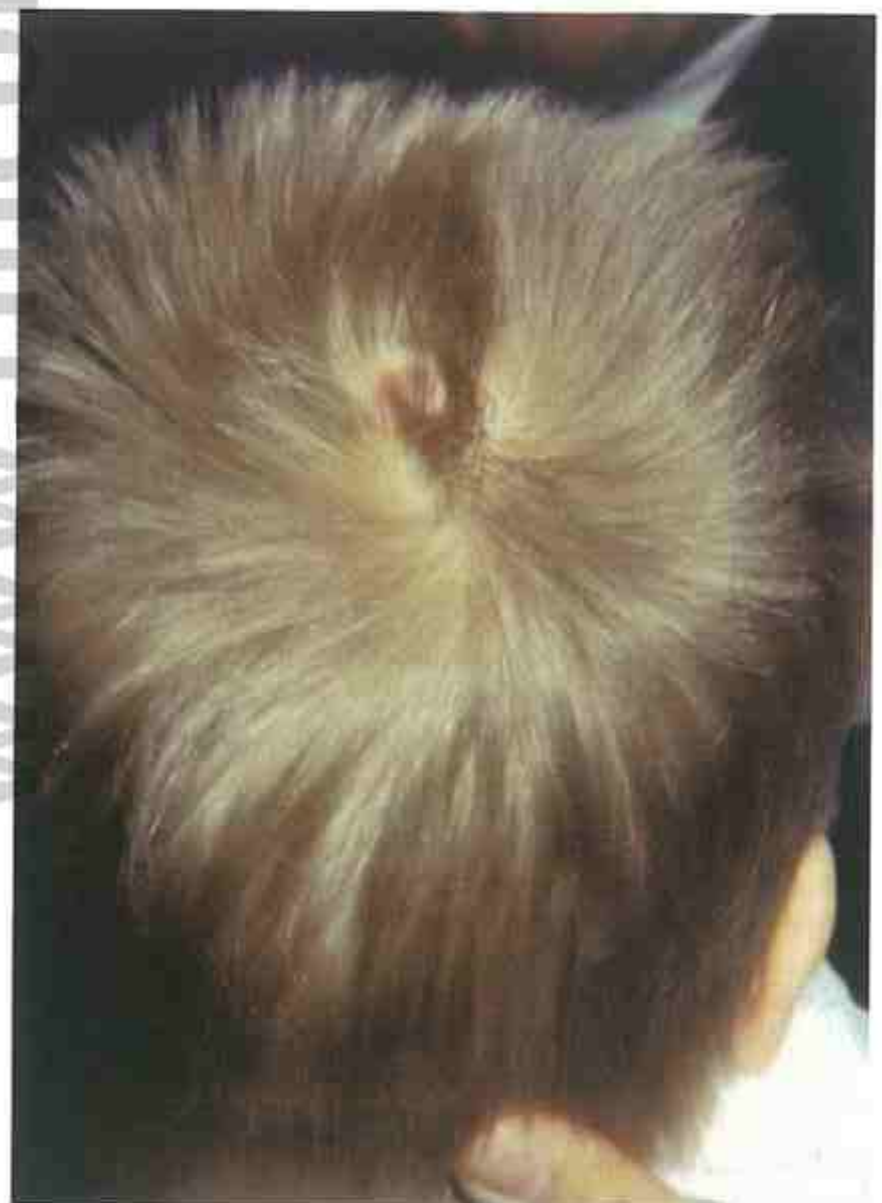
OTRAS ANOMALÍAS CUTÁNEAS

Anomalías cutáneas como los hoyuelos anormales y las lesiones en calvas del cuero cabelludo se muestran en la figura 5-22. La piel crece normalmente en respuesta

al crecimiento de la estructura que recubre. La tracción tangencial sobre la piel producida por una opresión externa da lugar a un exceso de piel (figura 5-23)¹. La distinción entre el talipes equinovaro producido por una opresión uterina y el talipes equinovaro producido por un problema neurológico que limita la movilidad articular se puede hacer en ocasiones observando la piel, que en la última patología está tensa y es fina, debido al inicio precoz de la ausencia de movimiento en el feto, que tiene un amplio espacio para moverse.



A



B

FIGURA 5-22. **A**, Se pueden formar hoyuelos en las localizaciones donde ha habido una proximidad mayor de lo normal entre la piel y el hueso subyacente durante la vida fetal, lo que da lugar a un desarrollo deficiente del tejido subcutáneo en dichas localizaciones. Estos hoyuelos pueden ser secundarios bien al déficit de un tejido subcutáneo precoz o a un promontorio óseo aberrante. Suelen producirse en los codos, las rodillas, sobre los promontorios del acromión, y sobre la parte inferior del sacro. **B**, Lesiones como calvas en el cuero cabelludo, más frecuentes en la zona próxima a la línea media, en la zona del cuero cabelludo parietal posterior. Generalmente, falta completamente la piel, pero los «cráteres» se recubren de cicatrices en el periodo posnatal. La patología del desarrollo de estas lesiones no se conoce.



A



B

FIGURA 5-23. Exceso de piel (A), indicativo de una tracción producida por una opresión externa. Compárese el exceso de piel en A con la piel ceñida y fina sobre las articulaciones de B, que indica la ausencia de inicio precoz de movilidad, secundaria a un defecto neurológico.

Bibliografía

1. Aase JM: Structural defects as a consequence of late intrauterine constraint: Craniotabes, loose skin and asymmetric ear size. *Semin Perinatol* 7:237, 1983.
2. Aase JM: *Diagnostic Dysmorphology*. New York: Plenum Medical, 1990.
3. Aase JM, Lyons RB: Technique for recording dermatoglyphics. *Lancet* 1:32, 1971.
4. Davies P: Sex and the single transverse crease in newborn singletons. *Dev Med Child Neurol* 8:729, 1966.
5. Ford-Walker N: Inkless methods of finger, palm and sole printing. *J Pediatr* 50:27, 1957.
6. Graham JM: *Recognizable Patterns of Human Deformation*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
7. Jones MC: Unilateral epicanthal folds: Diagnostic significance. *J Pediatr* 108:702, 1986.
8. Leppig KA et al: Predictive value of minor anomalies: Association with major malformations. *J Pediatr* 110:530, 1987.
9. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ: Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 64:357, 1964.
10. Mehes K et al: Minor malformation in the neonate. *Helv Paediatr Acta* 28:477, 1973.
11. Mulvihill J, Smith DW: Genesis of dermal ridge patterning. *J Pediatr* 75:1969.
12. Popich GA, Smith DW: The genesis and significance of digital and palmar hand creases: Preliminary report. *J Pediatr* 77:1917, 1970.
13. Popich GA, Smith DW: Fontanels: Range of normal size. *J Pediatr* 80:479, 1972.
14. Smith DW, Cohen MM Jr: Widow's peak scalp anomaly, origin and relevance to ocular hypertelorism. *Lancet* 2:1127, 1973.
15. Smith DW, Gong BT: Scalp hair patterning as a clue to early fetal brain development. *J Pediatr* 83:374, 1973, and *Teratology* 9:17, 1974.
16. Smith DW, Popich GA: Large fontanels in congenital hypothyroidism: A potential clue toward earlier recognition. *J Pediatr* 80:753, 1972.
17. Uchida IA, Soltan HC: Evaluation of dermatoglyphics in medical genetics. *Pediatr Clin North Am* 10:409, 1963.

La siguiente compilación de medidas normales se muestra como una ayuda para establecer si un signo determinado es normal o no. Estos datos pueden resultar especialmente útiles cuando la impresión visual es potencialmente desorientadora. Por ejemplo, cuando el puente nasal es bajo, la impresión visual puede sugerir falsamente un hipertelorismo ocular, y cuando el paciente es obeso, las manos pueden *parecer* pequeñas. Además de comparar las medidas del paciente con estos estándares poblacionales transversales normales, puede ser importante contrastar los hallazgos del paciente con los de sus padres o sus hijos, en un intento por determinar si un dato concreto es o no inusual en esta familia determinada.

Estas medidas se han obtenido predominantemente en personas blancas; por lo tanto, pueden no resultar exactas para otros grupos raciales. Se presentan por separado los datos para varones y para mujeres, excepto los datos que no muestran diferencias significativas entre ambos sexos. Para estructuras pares, se ofrecen las medidas del lado derecho. Muchos de los gráficos han sido aportados amablemente por el Dr. Murray Feingold a partir de su estudio de medidas normales en Boston. Para las medidas normales de estructuras no incluidas en este capítulo, el lector puede consultar la excelente bibliografía de Hall et al, *Handbook of Normal Physical Measurements*¹.

ESTÁNDARES DE TALLA Y PESO

Las gráficas de crecimiento de los niños (figs. 6-1 a 6-12) han sido elaboradas por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

Notas sobre su empleo

1. El *peso* se obtiene preferiblemente con el paciente desnudo; si no es así, antes de representarlo sobre la gráfica, se descuenta el peso estimado de la ropa.
2. Cuando un niño ha nacido pretérmino, antes de las 37 semanas de gestación, el peso al nacer se representa en el número apropiado de semanas de la gráfica de crecimiento pretérmino. Los pesos pos-

teriores se representan en relación con esta «edad de concepción»; por lo tanto, para un niño nacido a las 32 semanas, el peso a las 8 semanas después de nacer se representa en B (nacimiento, *birth* en inglés) en la escala, el peso a las 12 semanas se representa 4 semanas después de B, y así sucesivamente. La talla se representa de la misma forma.

3. La *talla en decúbito supino* (hasta los 2 años de edad) debe obtenerse con el niño estirado sobre una mesa de medida construida con este fin. Una persona sujeta la cabeza del niño, de forma que permanezca estirado boca arriba (los bordes inferiores de las órbitas y los meatos de los conductos auditivos externos deben estar en el mismo plano vertical) y lo estira muy suavemente para poner la parte superior de la cabeza en contacto con la tabla de medida fija. Una segunda persona, la que hace la medición, presiona las rodillas del niño hacia abajo para que entre en contacto con la tabla y también lo estira suavemente para mantenerlo recto, sujeta sus pies, con los pulgares verticales hacia arriba. Acerca la tabla inferior móvil para apoyarla firmemente contra los talones del niño y lee la medida hasta el último intervalo completo de 0,1 cm.
4. La *talla en bipedestación* debe obtenerse sin zapatos, con el niño de pie con los talones y la espalda en contacto con una pared vertical o preferiblemente un tallímetro diseñado con este fin. La cabeza se sujeta de forma que mire directamente hacia delante, con los bordes inferiores de las órbitas en el mismo plano horizontal que los meatos de los conductos auditivos externos (es decir, la cabeza no debe tener la nariz apuntando hacia arriba). Un bloque en ángulo recto (preferiblemente con contrapeso) se desliza por la pared hasta que su superficie inferior toca la cabeza del niño y se lee una escala fija en la pared. Durante esta medida, hay que pedirle al niño que estire el cuello lo más hacia arriba posible, aunque hay que procurar evitar que los talones se levanten del suelo. La persona que efectúa la medida debe aplicar una presión suave aunque firme hacia arriba bajo las apófisis mastoides para ayudar al niño a estar recto. De esta forma, se minimiza la variación de la talla de la mañana a la tarde. La

talla en decúbito debe registrarse hasta el último intervalo completo de 0,1 cm.

OTROS ESTÁNDARES

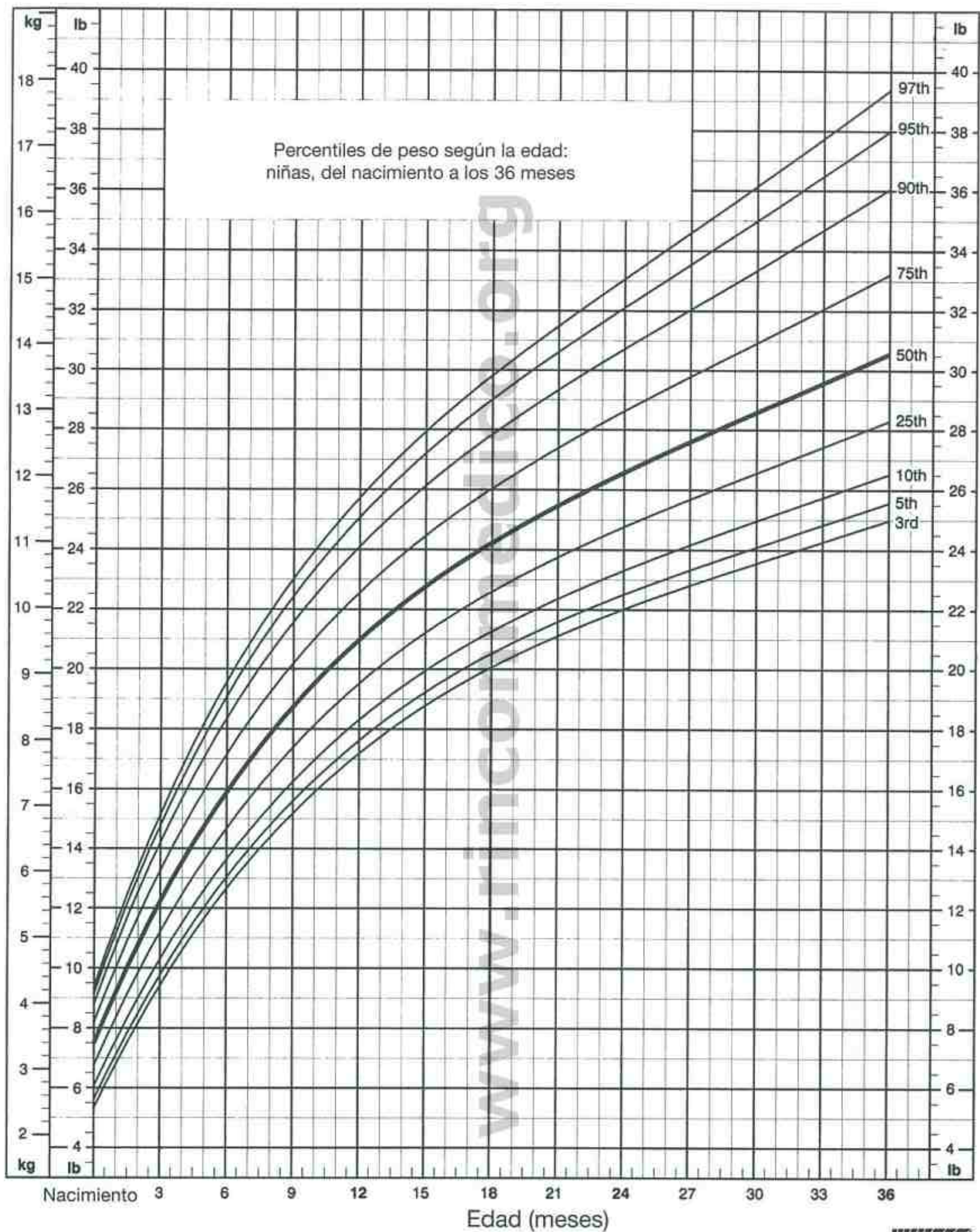
El lector encontrará gráficas que muestran medidas normales del perímetro craneal, las manos, los pies, y

las distancias externa e interna de los cantos oculares, la longitud de la abertura palpebral, la fontanela, las orejas, el pene y los testículos (figs. 6-13 a 6-25) después de las gráficas de crecimiento.

Bibliografía

1. Hall JG et al: Handbook of Normal Physical Measurements, New York: Oxford University Press, 1989.

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos

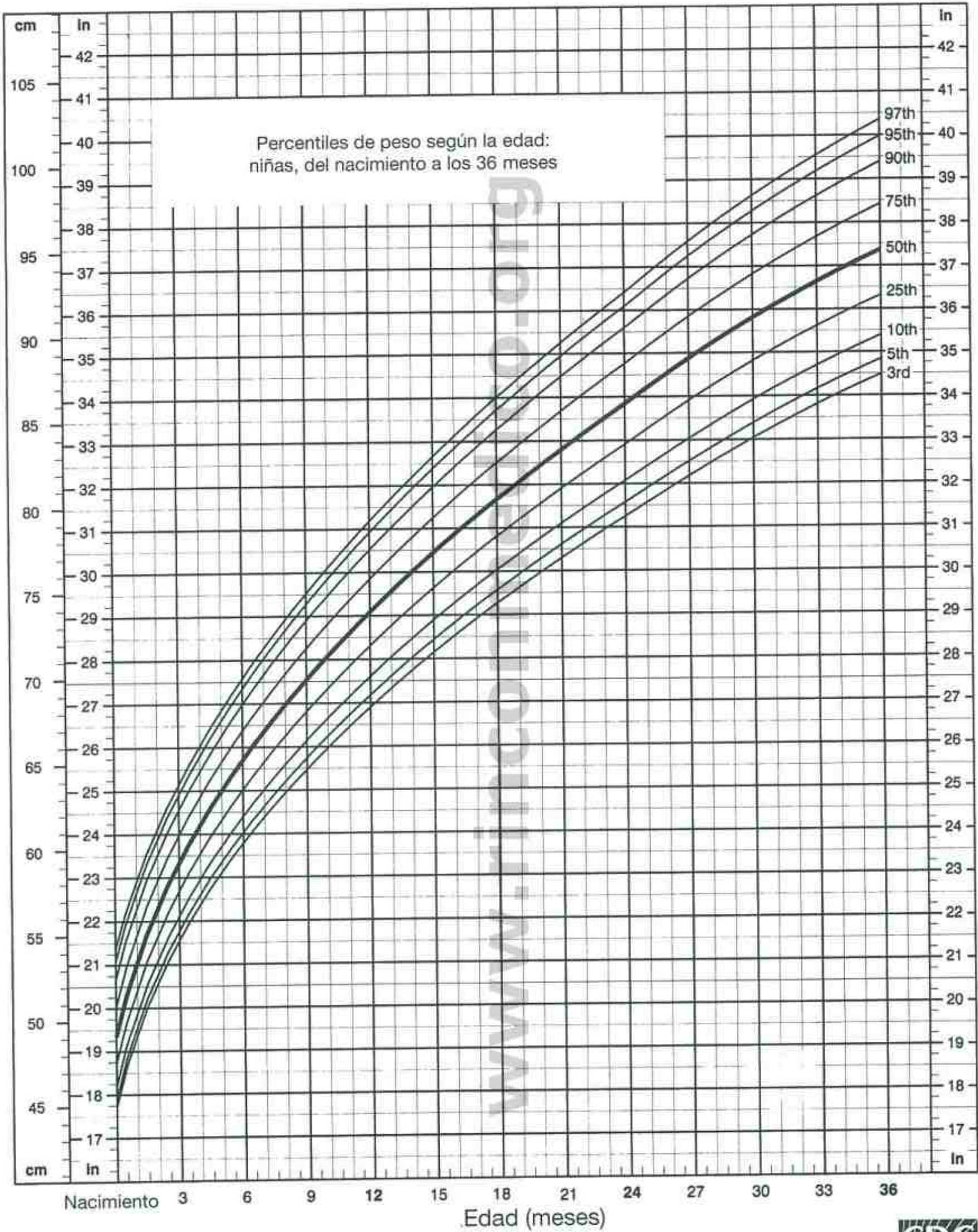


Publicado el 30 de mayo de 2000.
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración
con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



FIGURA 6-1. Percentiles de peso según la edad: niñas, del nacimiento a los 36 meses. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.

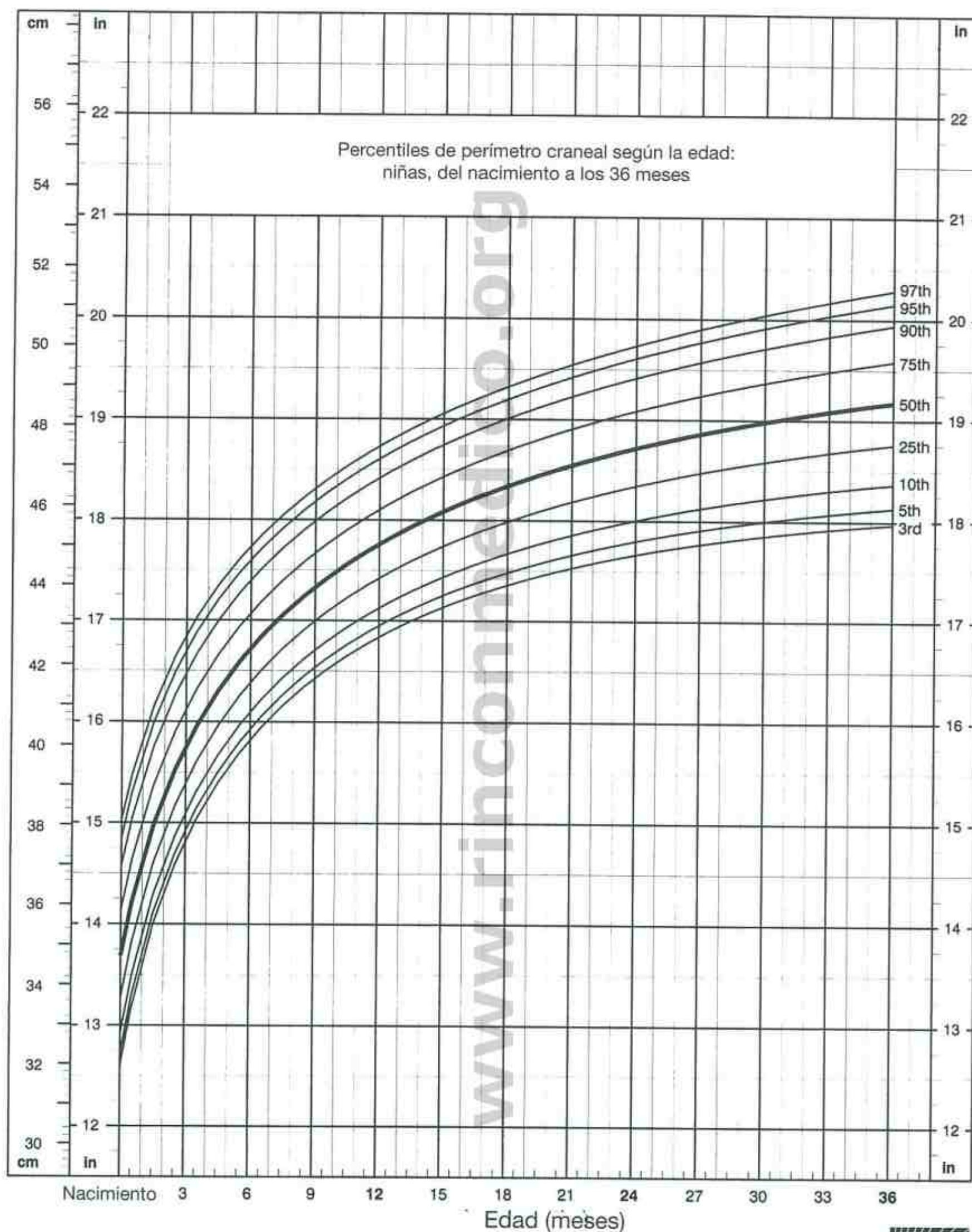
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-2. Percentiles de talla según la edad: niñas, del nacimiento a los 36 meses. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.

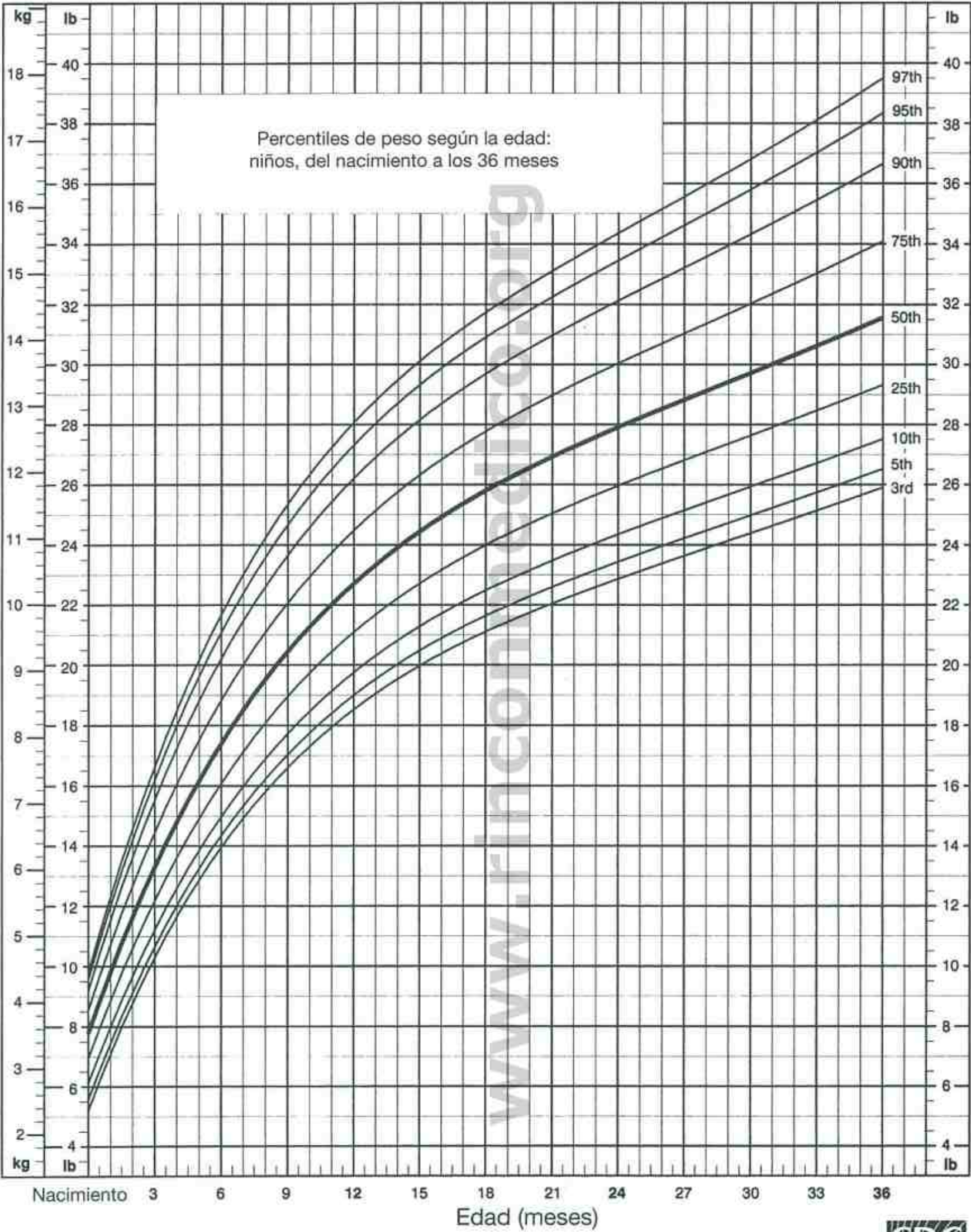
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-3. Percentiles de perímetro craneal según la edad: niñas, del nacimiento a los 36 meses. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos

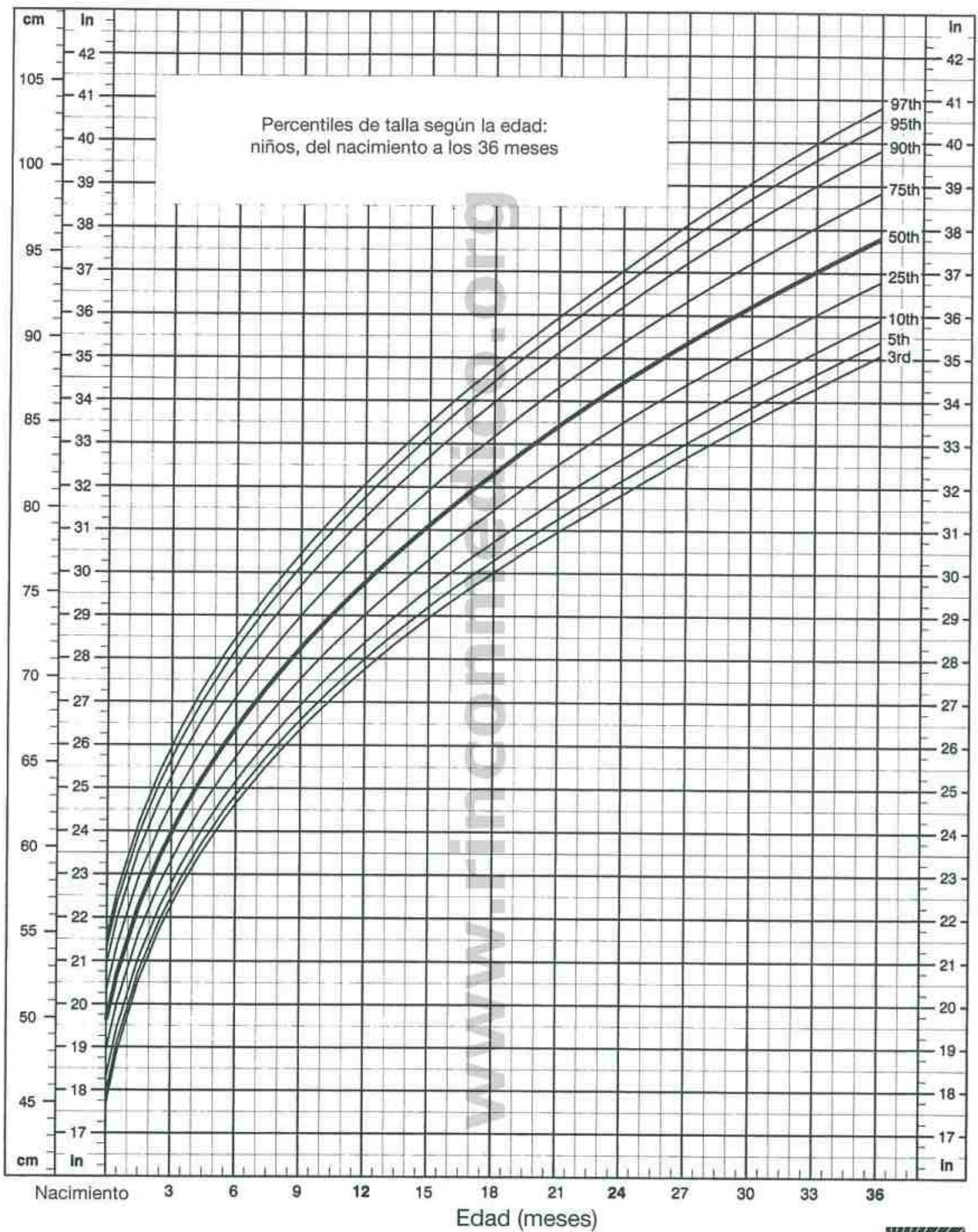


Publicado el 30 de mayo de 2000.
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
FIGURA 6-4. Percentiles de peso según la edad: niños, del nacimiento a los 36 meses. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.

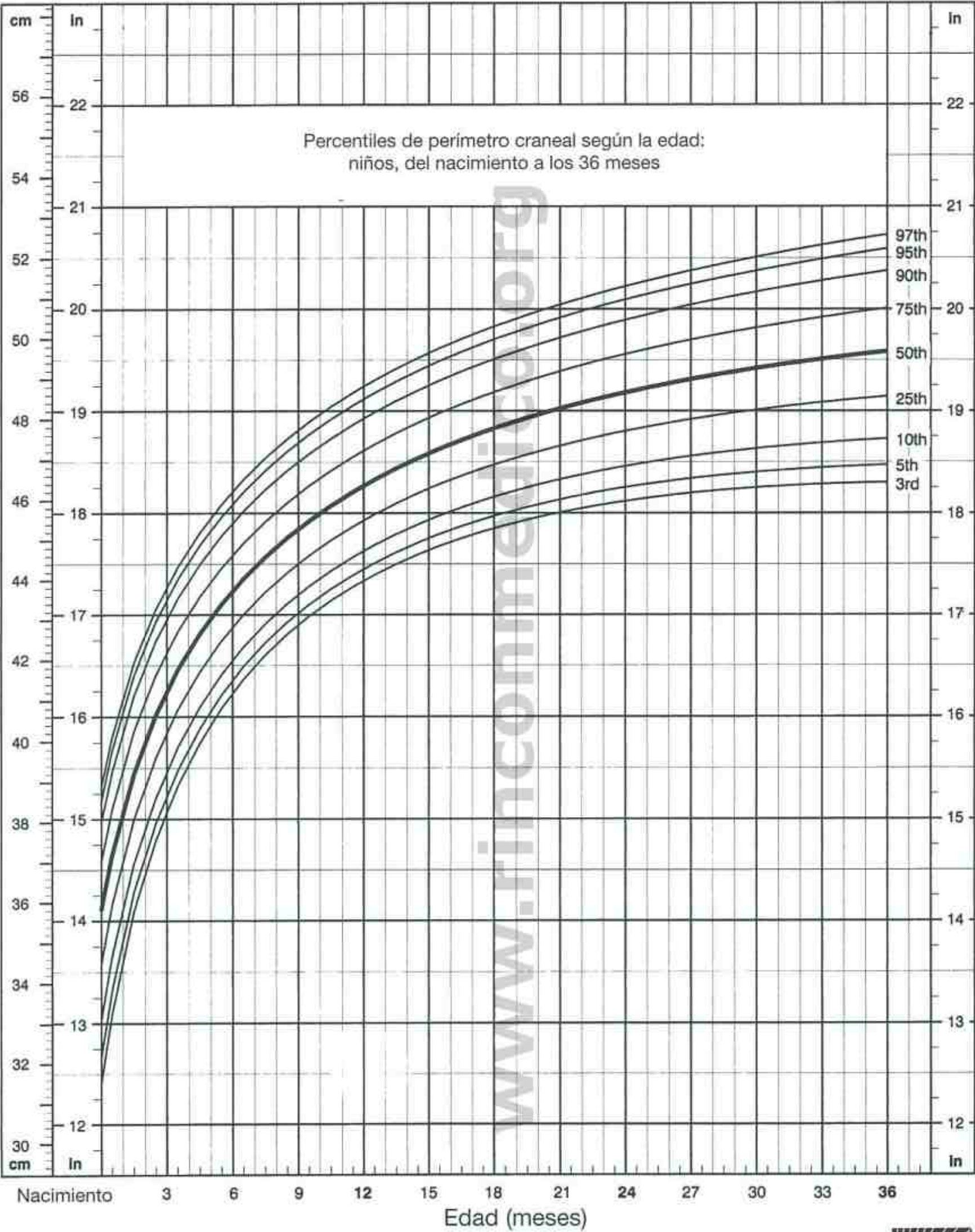
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-5. Percentiles de talla según la edad: niños, del nacimiento a los 36 meses. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos

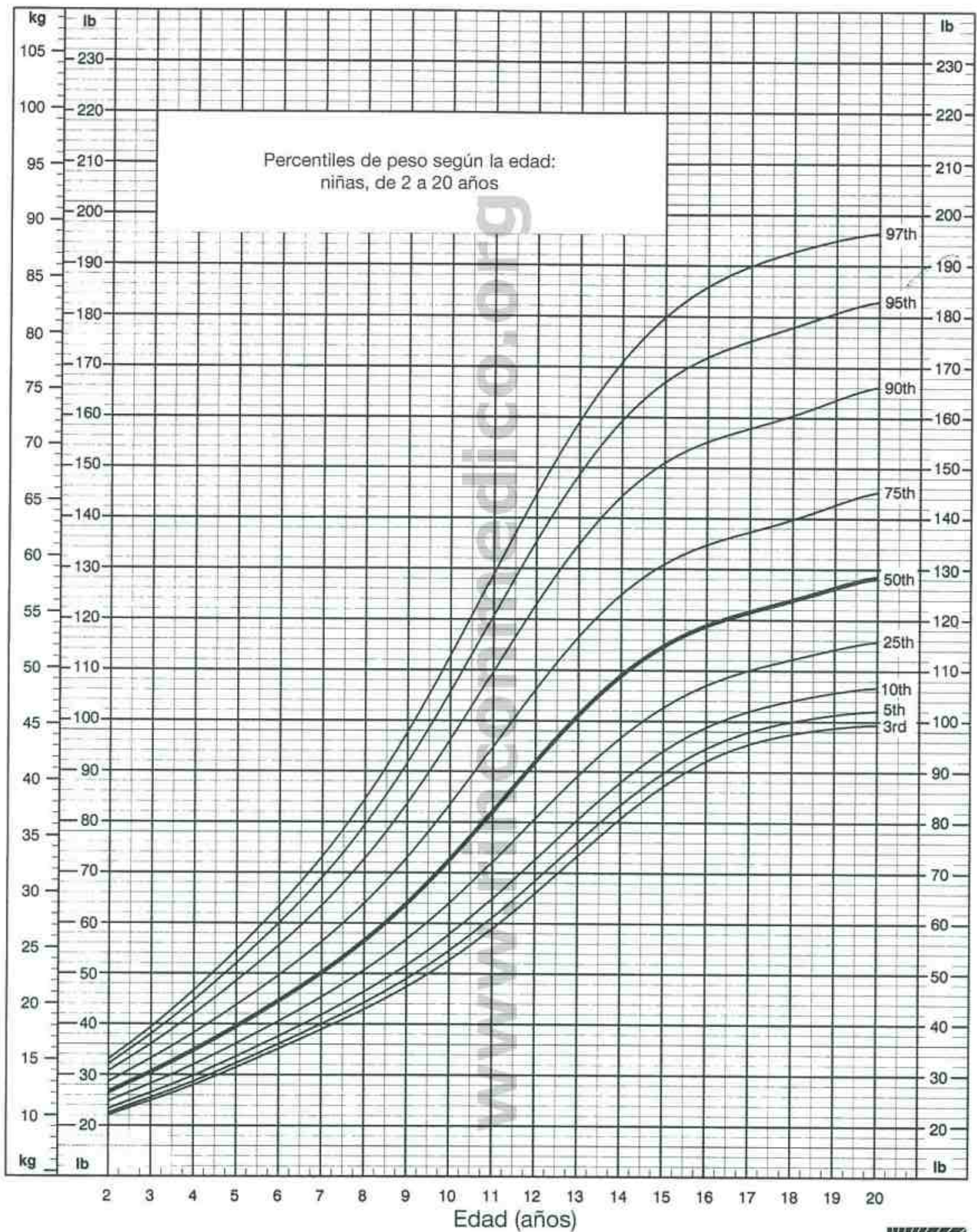


Publicado el 30 de mayo de 2000.
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración
con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



FIGURA 6-6. Percentiles de perímetro craneal según la edad: niños, del nacimiento a los 36 meses. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.

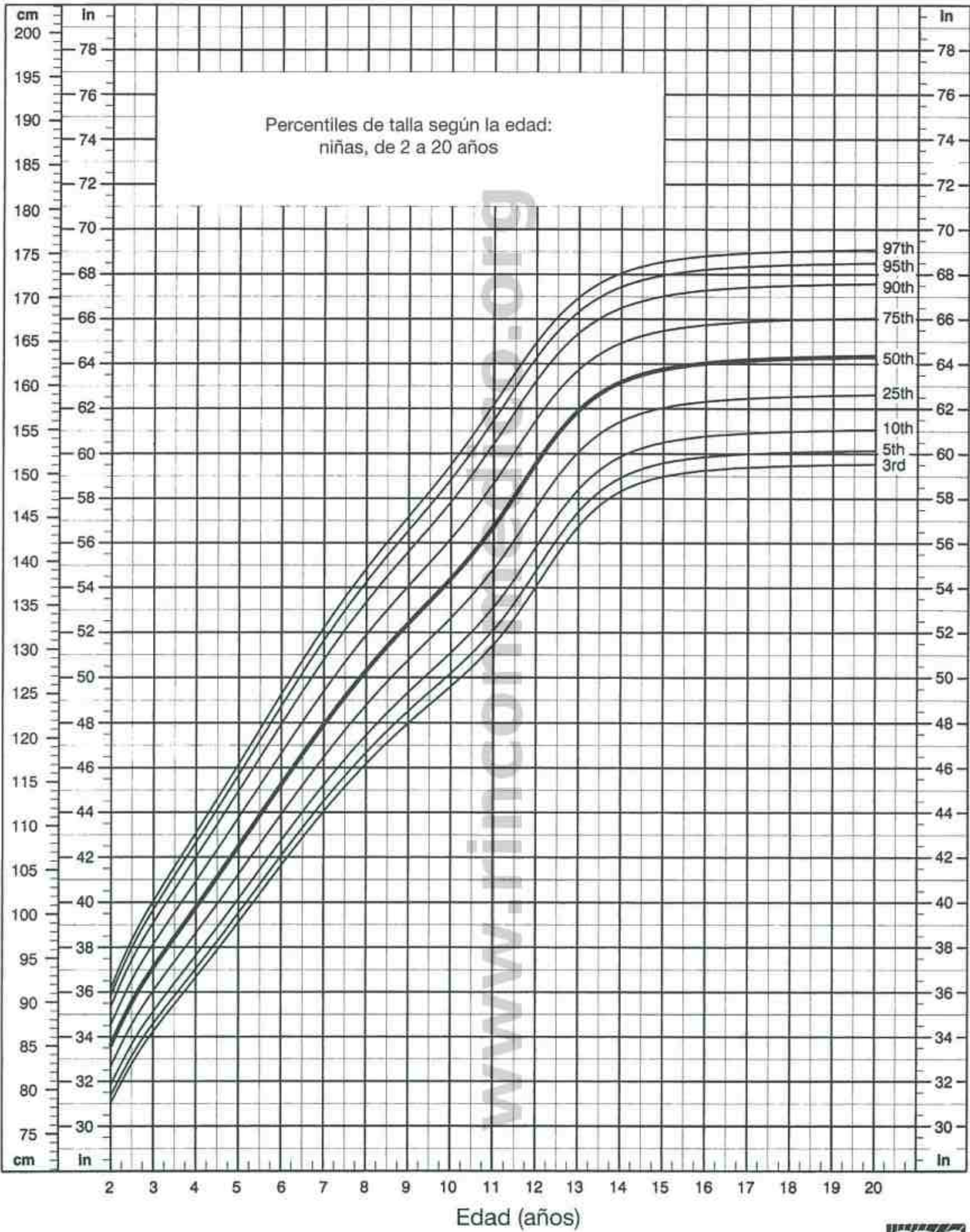
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-7. Percentiles de peso según la edad: niñas, de 2 a 20 años. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

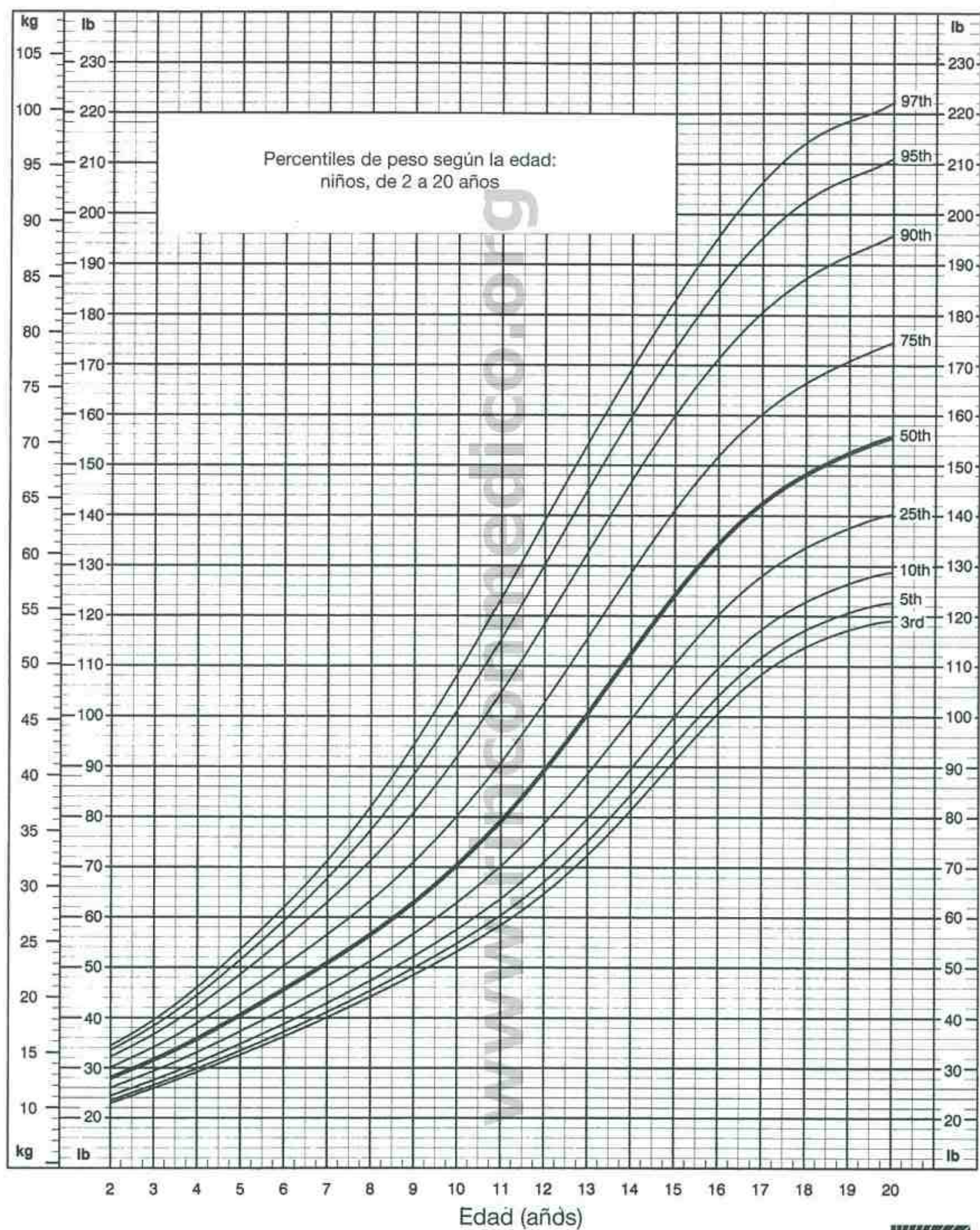
Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
FIGURA 6-8. Percentiles de talla según la edad: niñas, de 2 a 20 años. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)



Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.

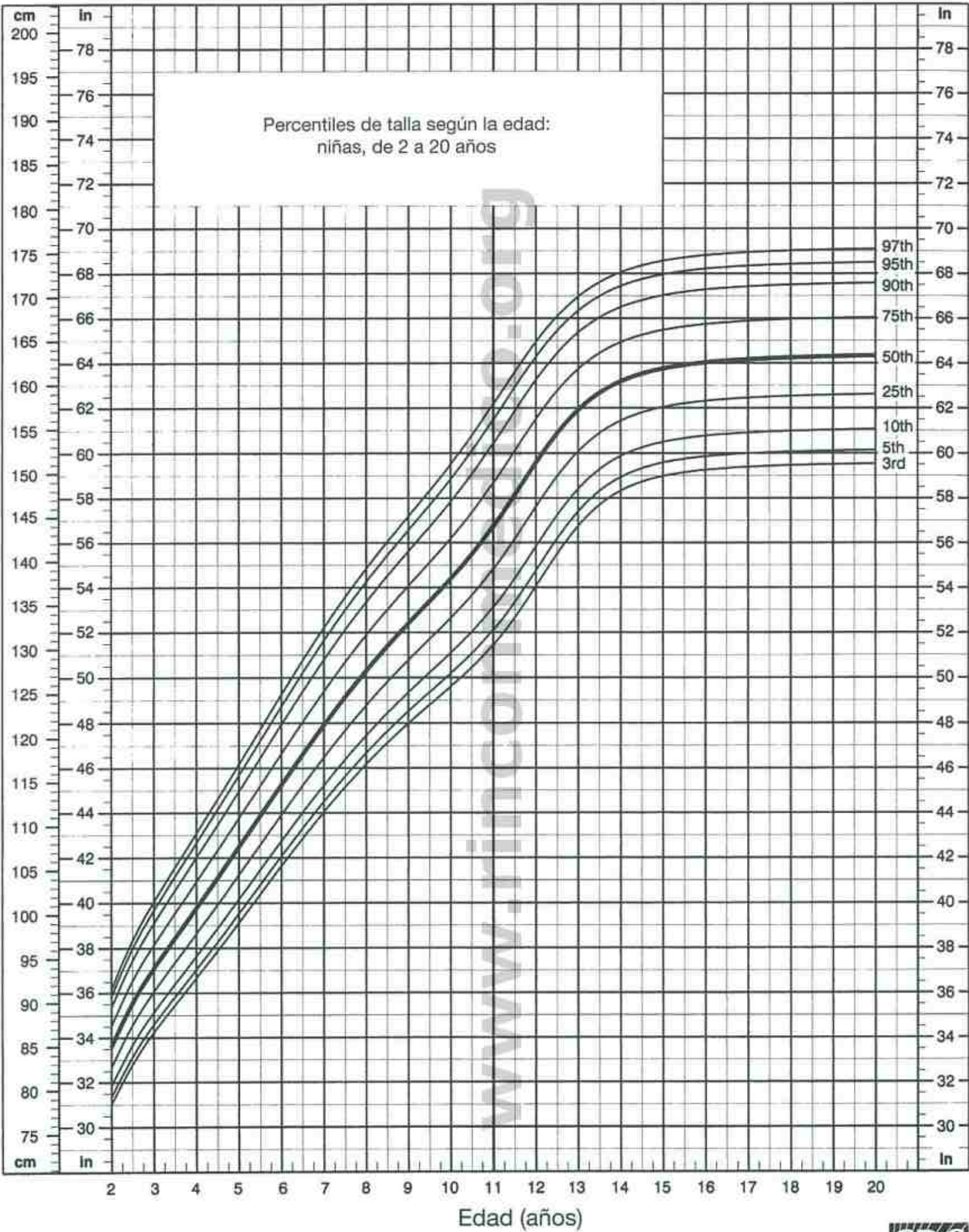
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-9. Percentiles de peso según la edad: niños, de 2 a 20 años. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



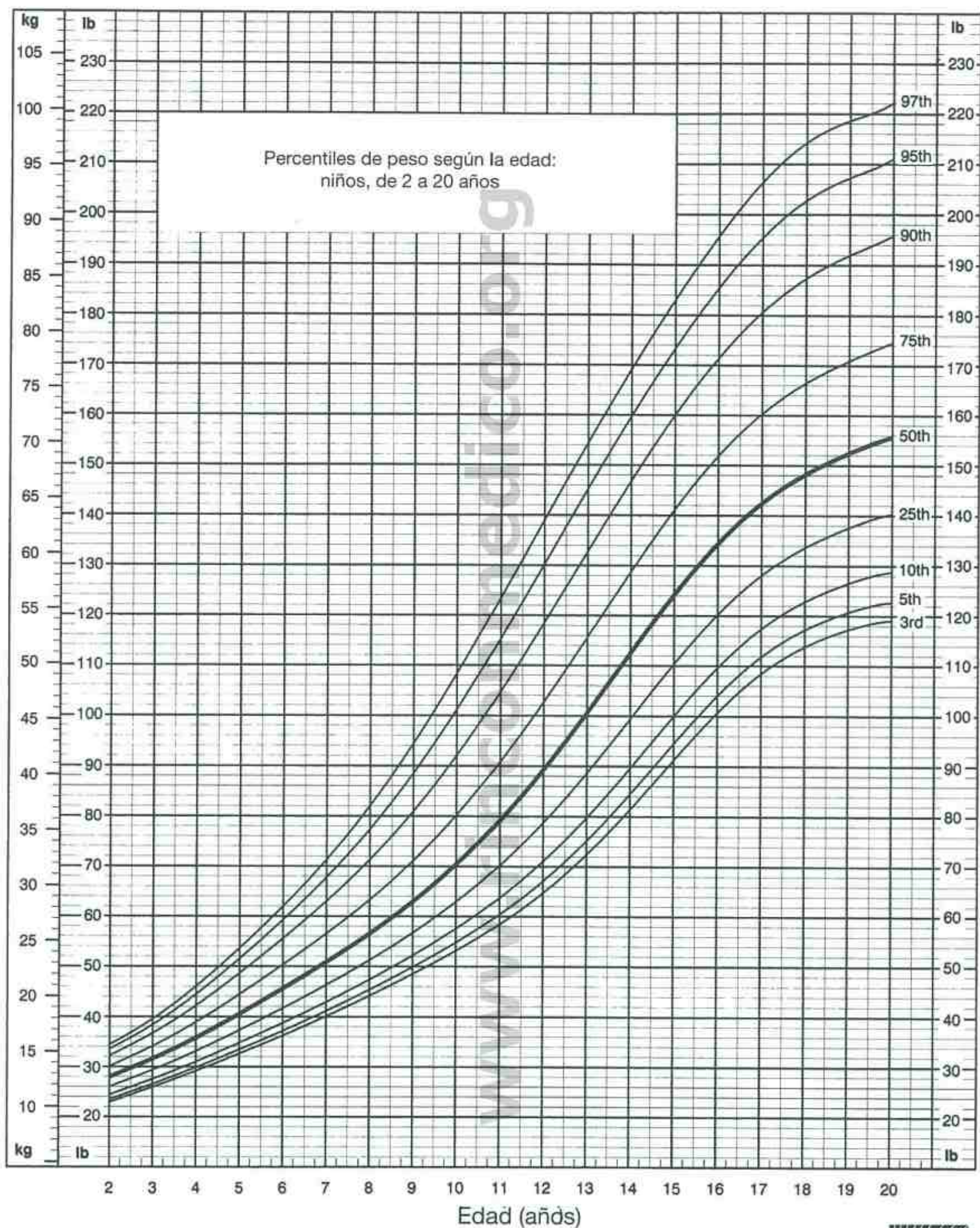
Publicado el 30 de mayo de 2000.
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración
con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-8. Percentiles de talla según la edad: niñas, de 2 a 20 años. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.

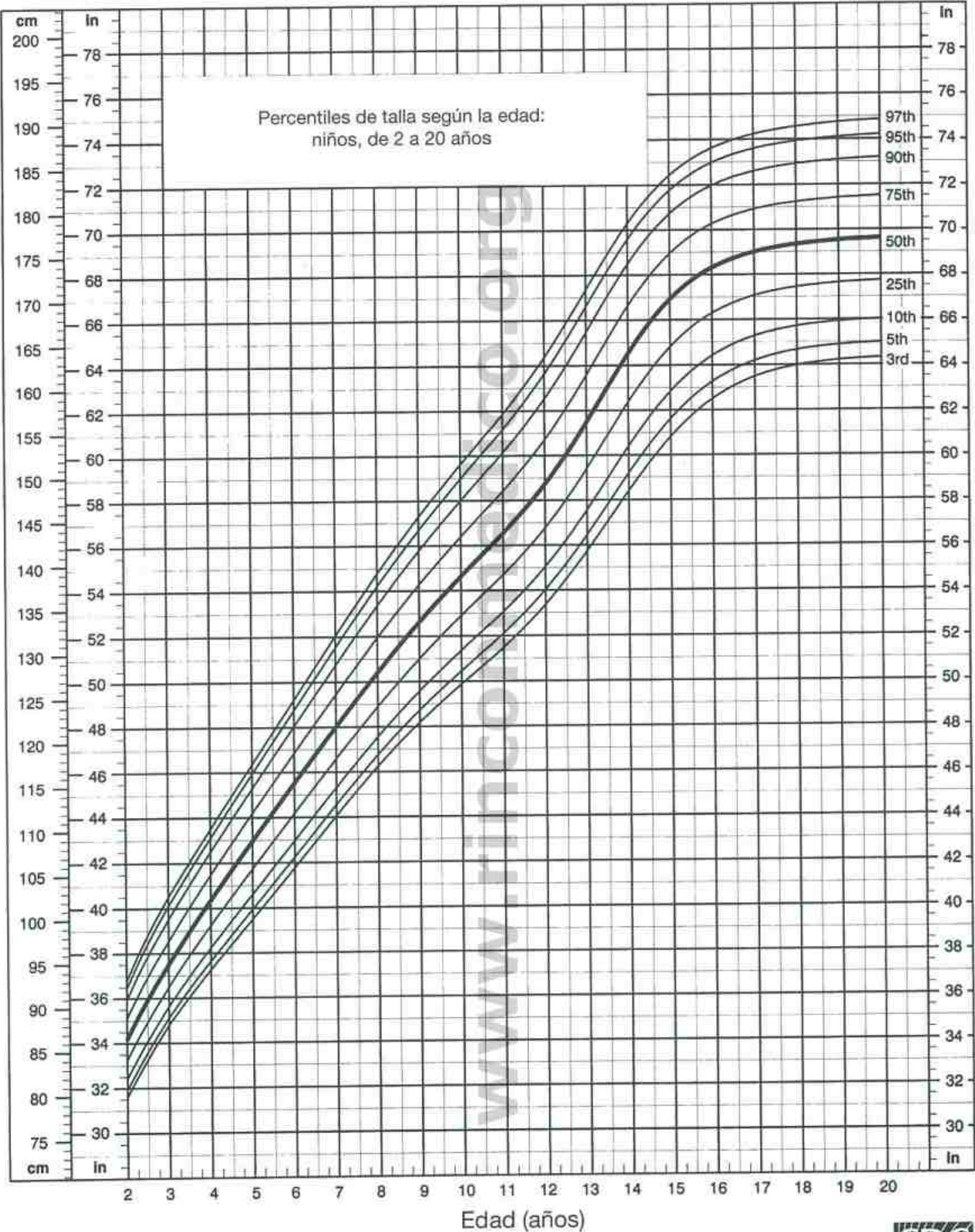
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



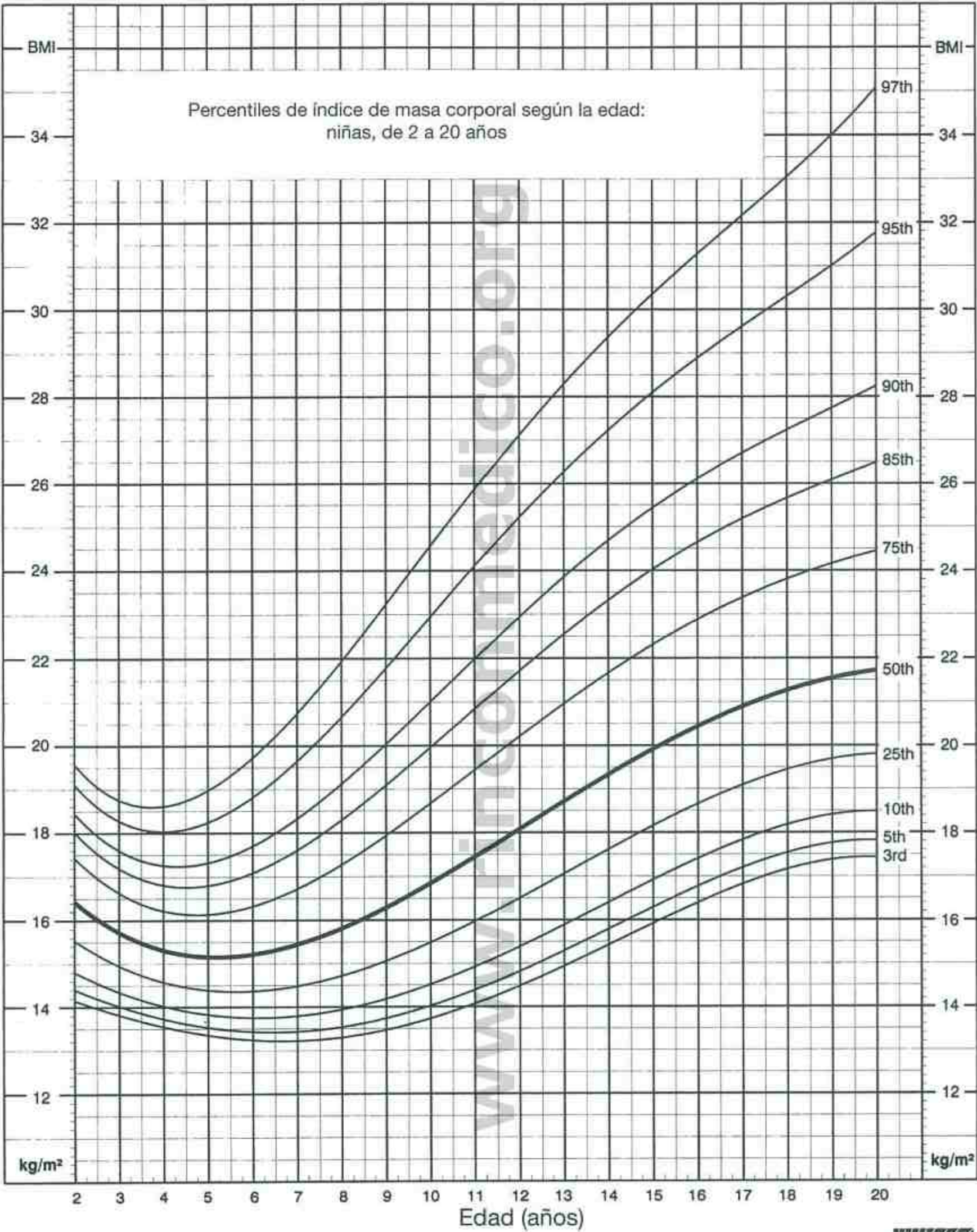
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-9. Percentiles de peso según la edad: niños, de 2 a 20 años. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos

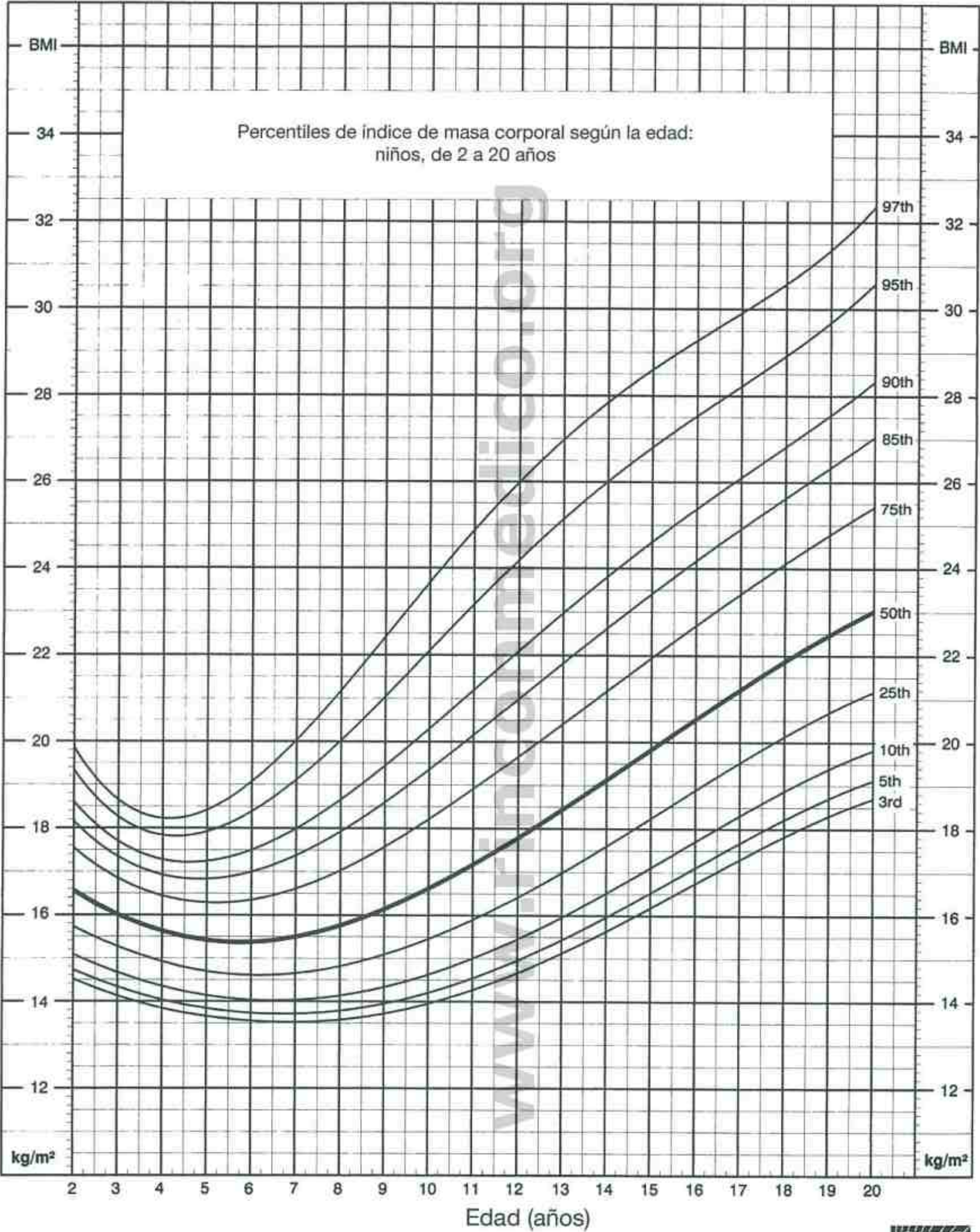


Publicado el 30 de mayo de 2000.
FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración
con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



FIGURA 6-11. Percentiles de índice de masa corporal según la edad: niñas, de 2 a 20 años. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

Gráficas de crecimiento de los CDC: Estados Unidos



Publicado el 30 de mayo de 2000.

FUENTE: elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

FIGURA 6-12. Percentiles de índice de masa corporal según la edad: niños, de 2 a 20 años. (Elaborado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000].)

PERÍMETROS CRANEALES

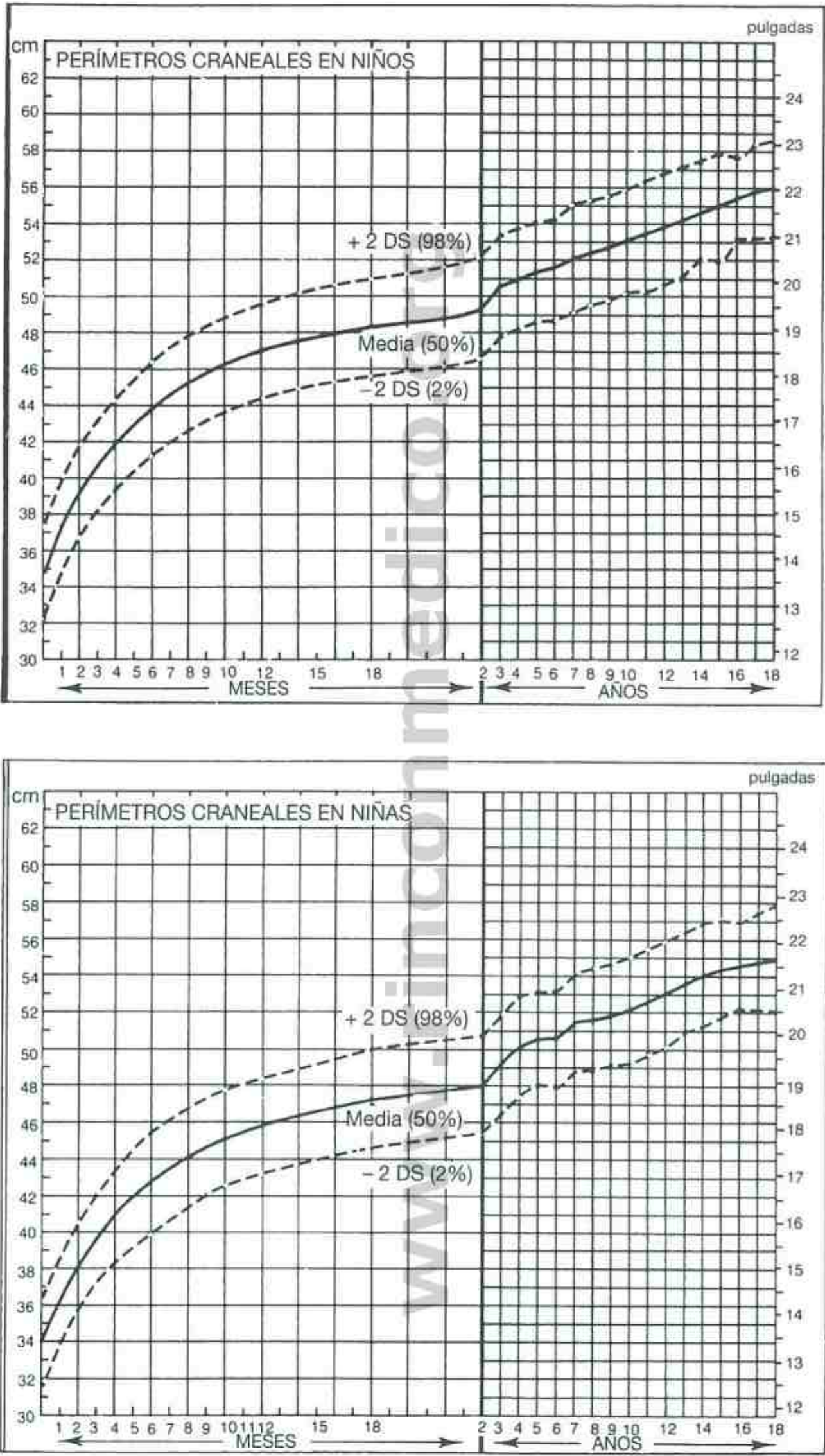
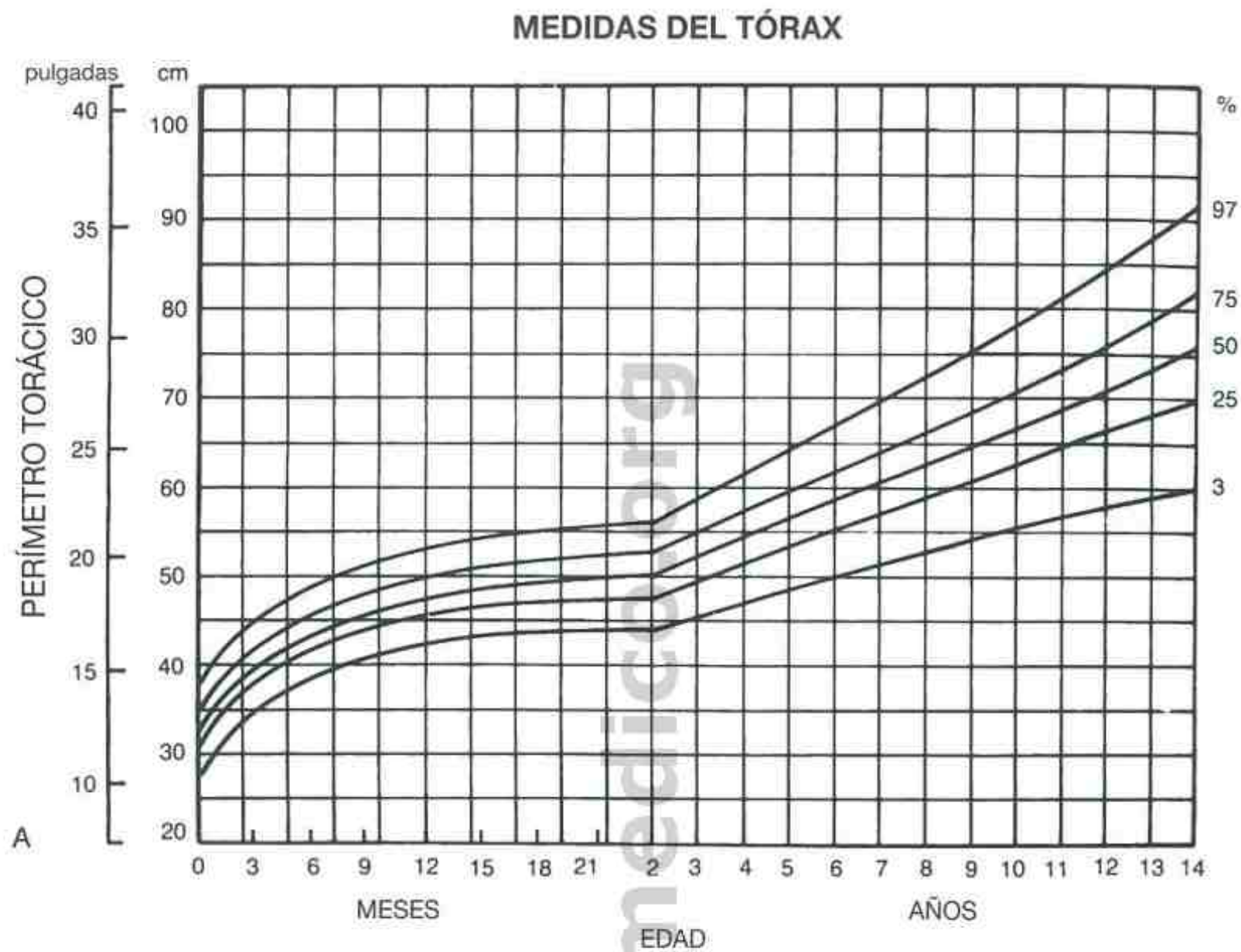


FIGURA 6-13. Perímetros craneales. (De Nellhaus G: Pediatrics 1968; 41: 106. Universidad de Colorado Medical Center Printing Services.)



(Continúa)

FIGURA 6-14. Perímetro torácico (A) y distancia intermamilar (B). (De Feingold M, Bossert WH: Birth Defects 10 [Suppl 13], 1974. Con permiso del propietario del copyright, March of Dimes Birth Defects Foundation.)

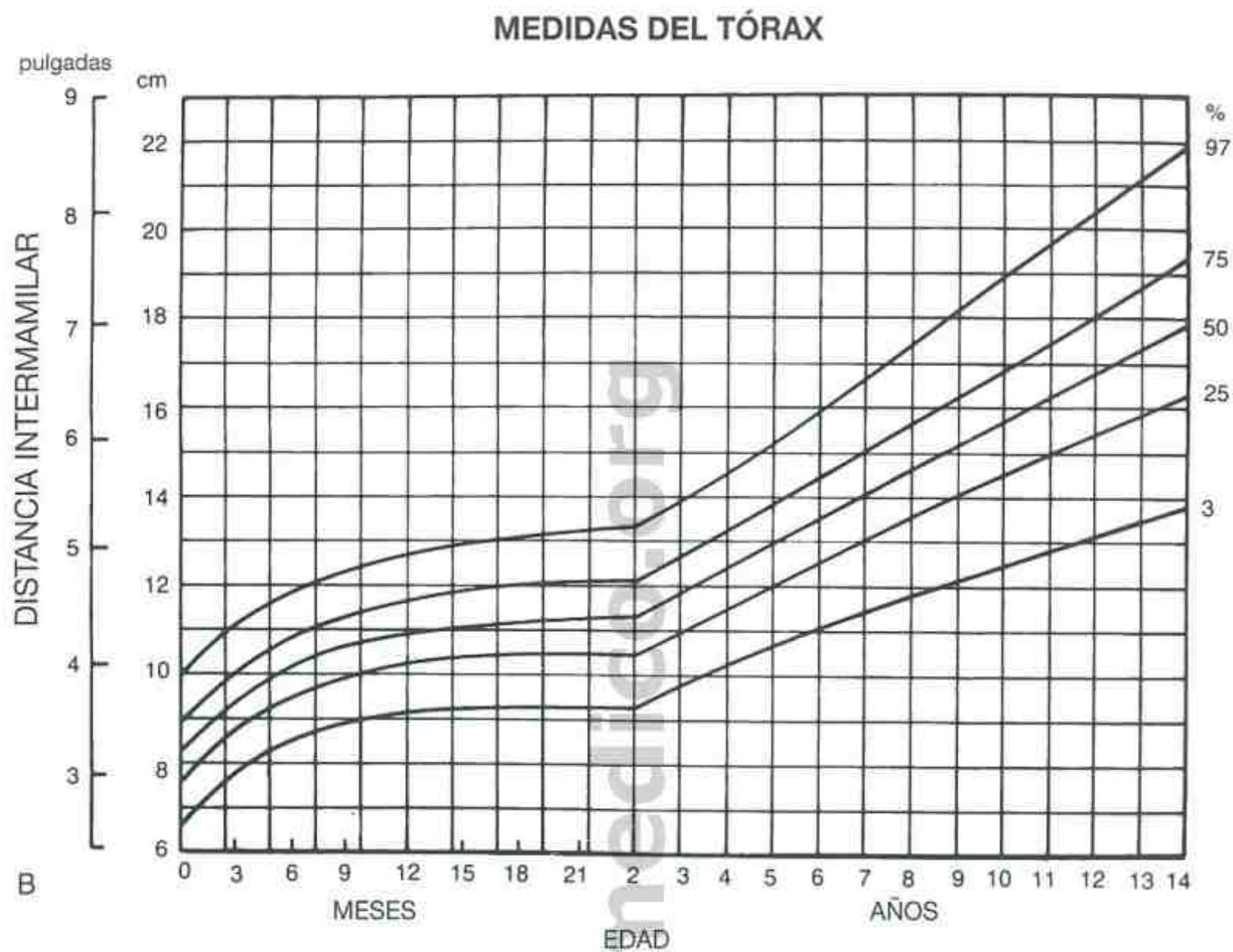
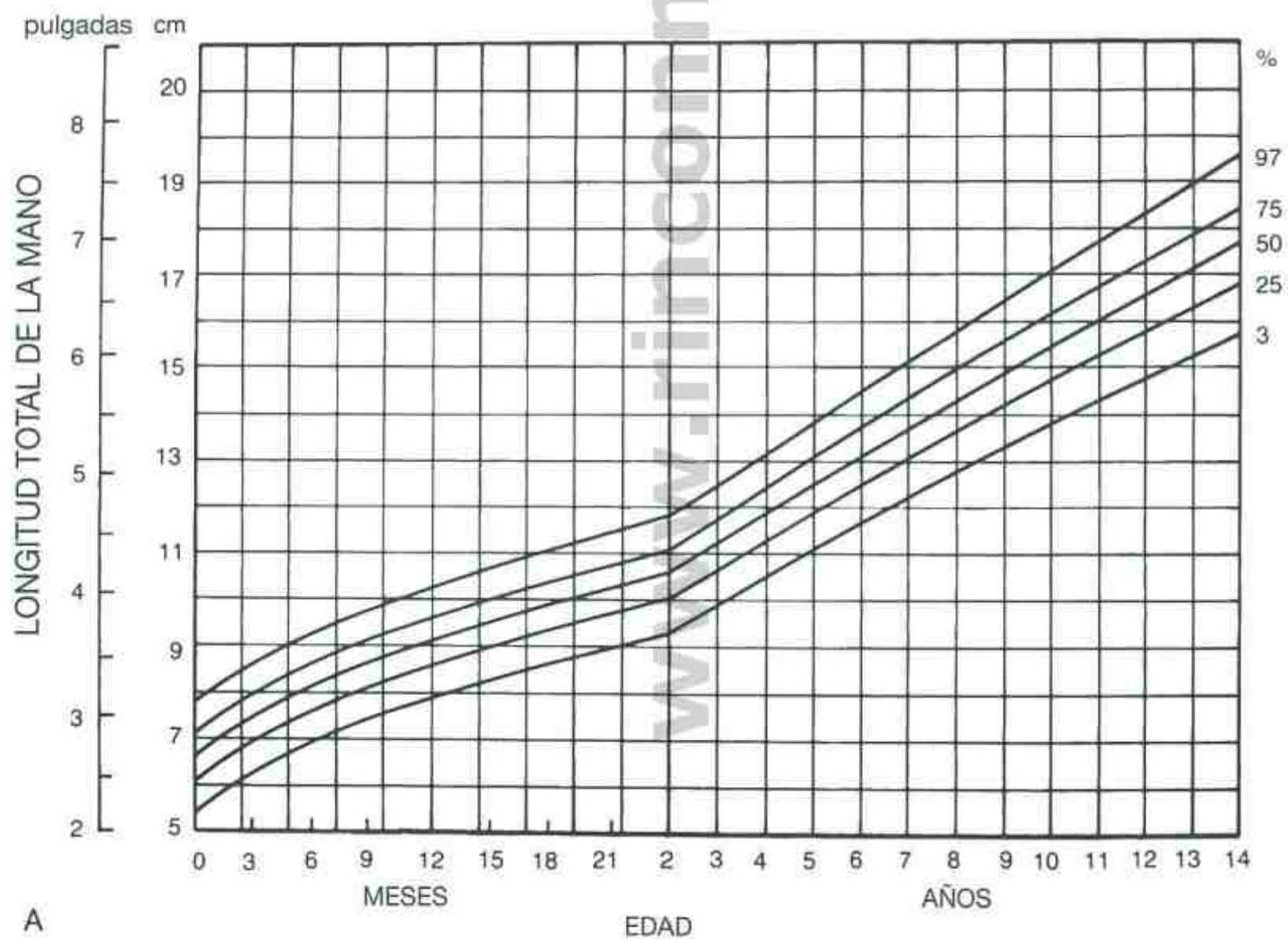
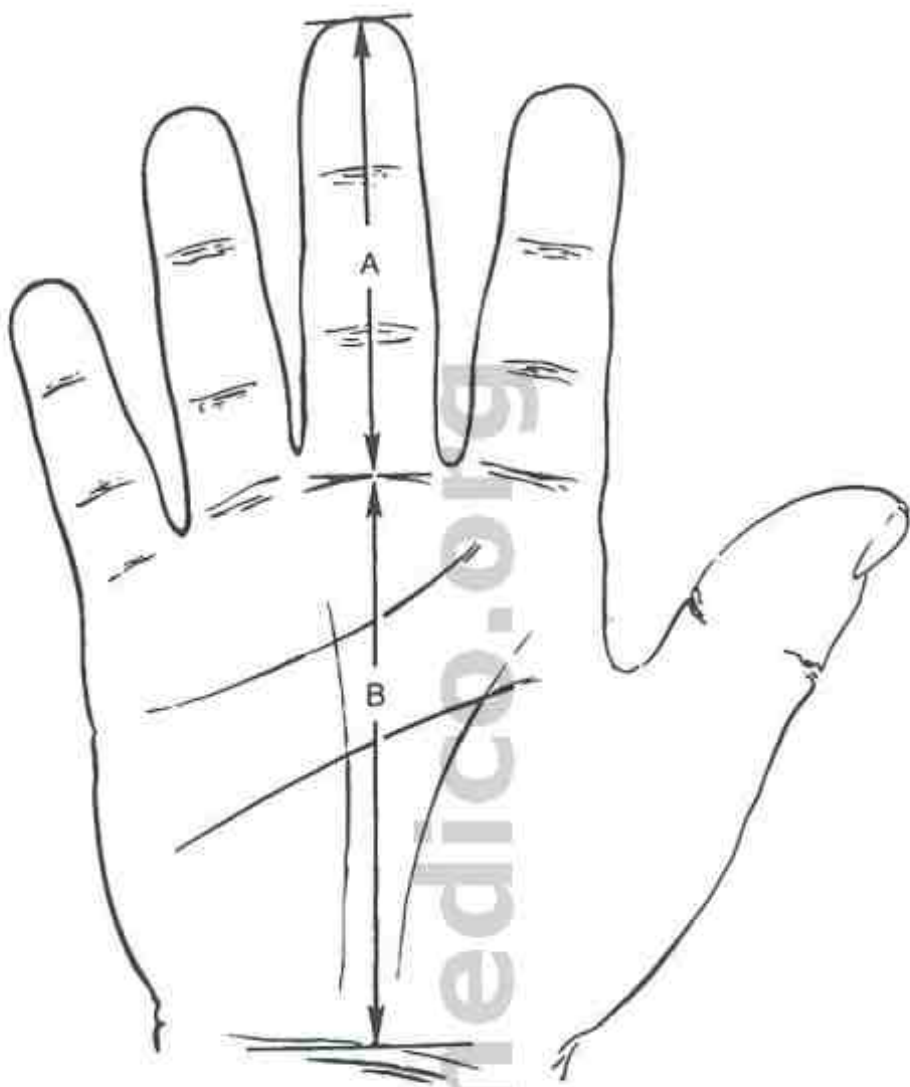


FIGURA 6-14. (Cont.)

MEDIDAS DE LA MANO



(Continúa)

FIGURA 6-15. Longitud de la mano (A), longitud del dedo medio (B) y longitud de la palma (C). (De Feingold M, Bossert WH: Birth Defects 10 [Suppl 13], 1974. Con permiso del propietario del copyright, March of Dimes Birth Defects Foundation.)

MEDIDAS DE LA MANO

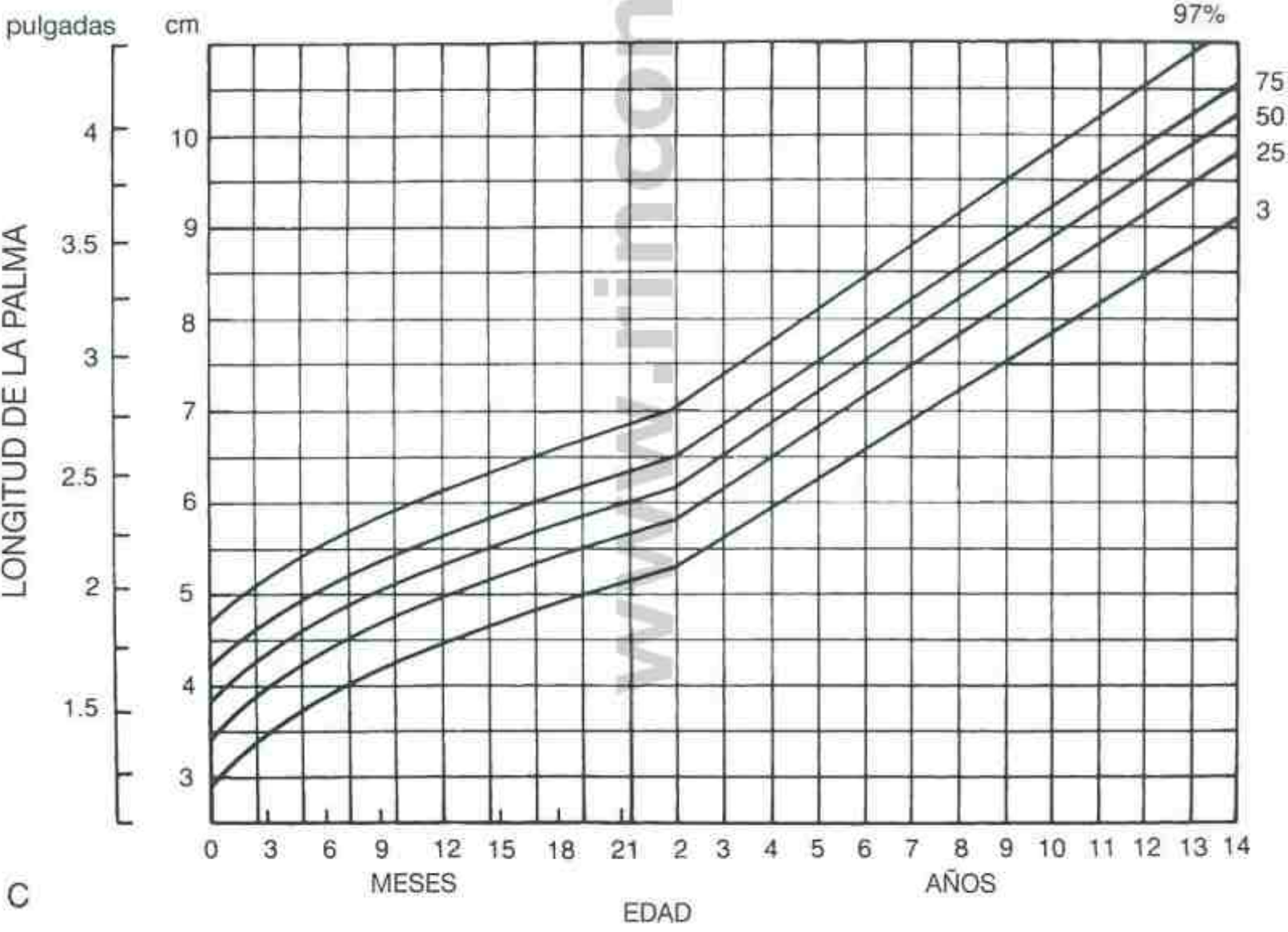
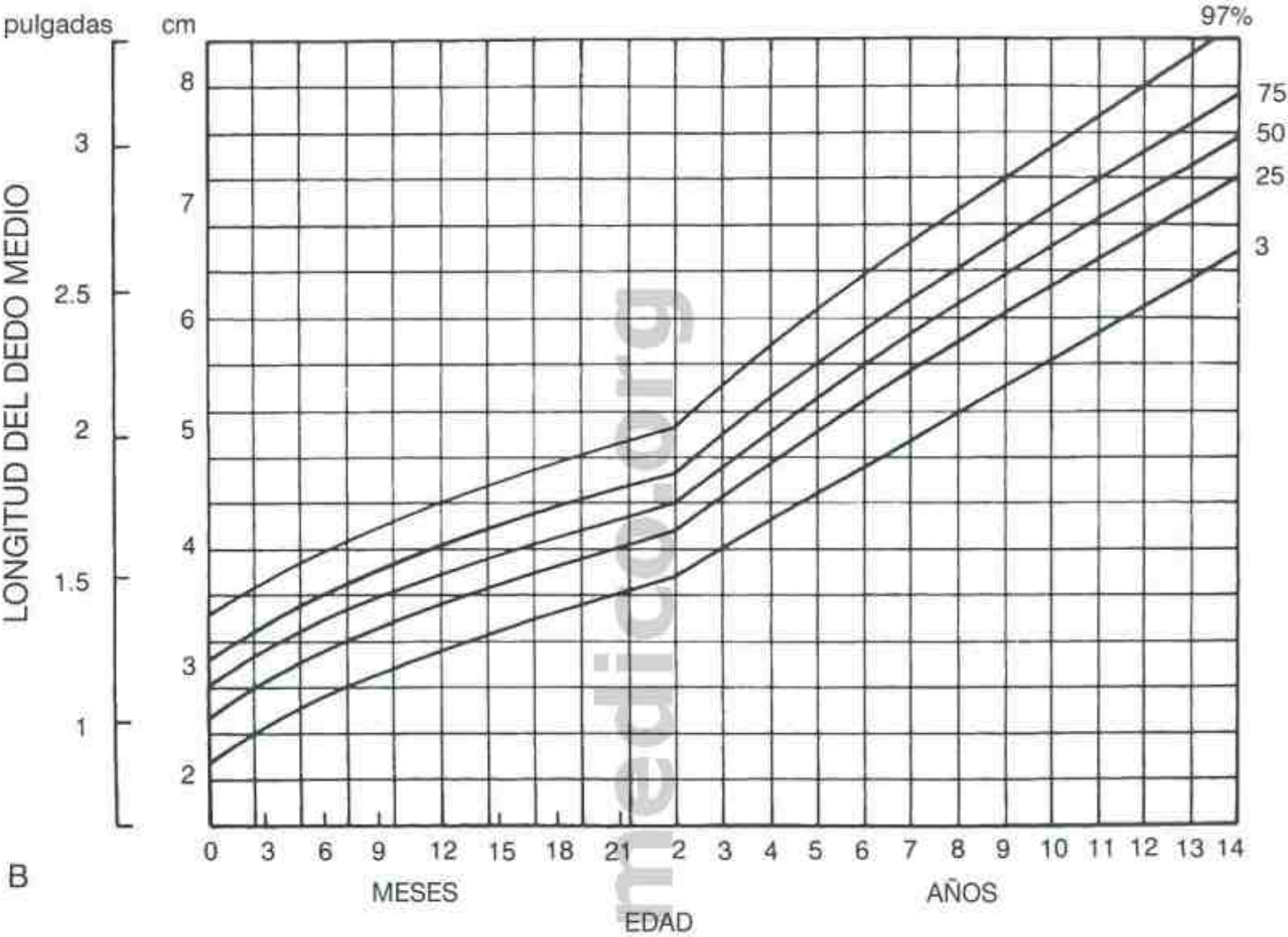


FIGURA 6-15. (Cont.)

MEDIDAS DE LA MANO

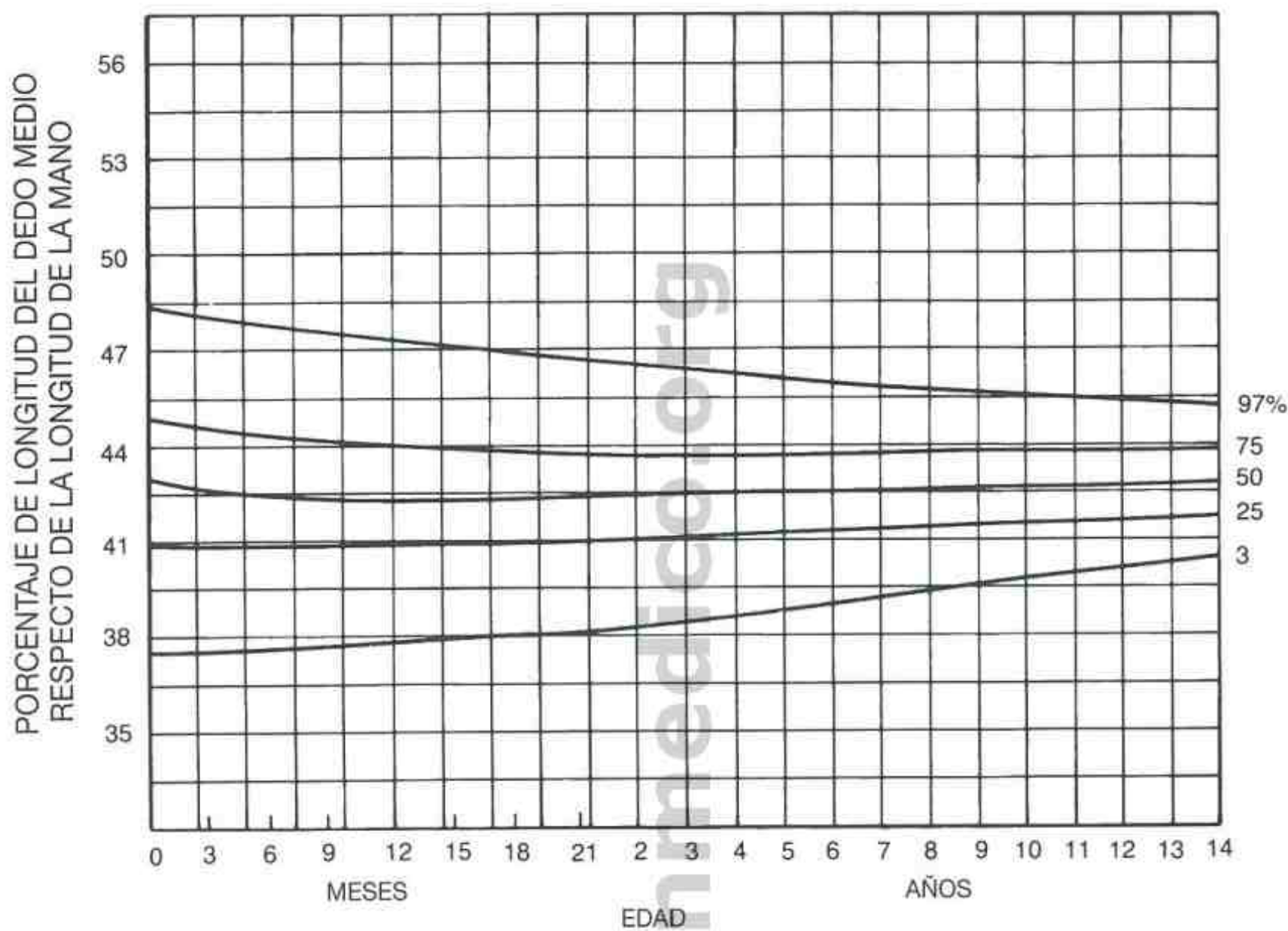


FIGURA 6-16. Proporción (porcentaje) de longitud del dedo medio respecto de la longitud de la mano. (De Feingold M, Bossert WH: Birth Defects 10 [Suppl 13], 1974. Con permiso del propietario del copyright, March of Dimes Birth Defects Foundation.)

LONGITUD DEL PIE

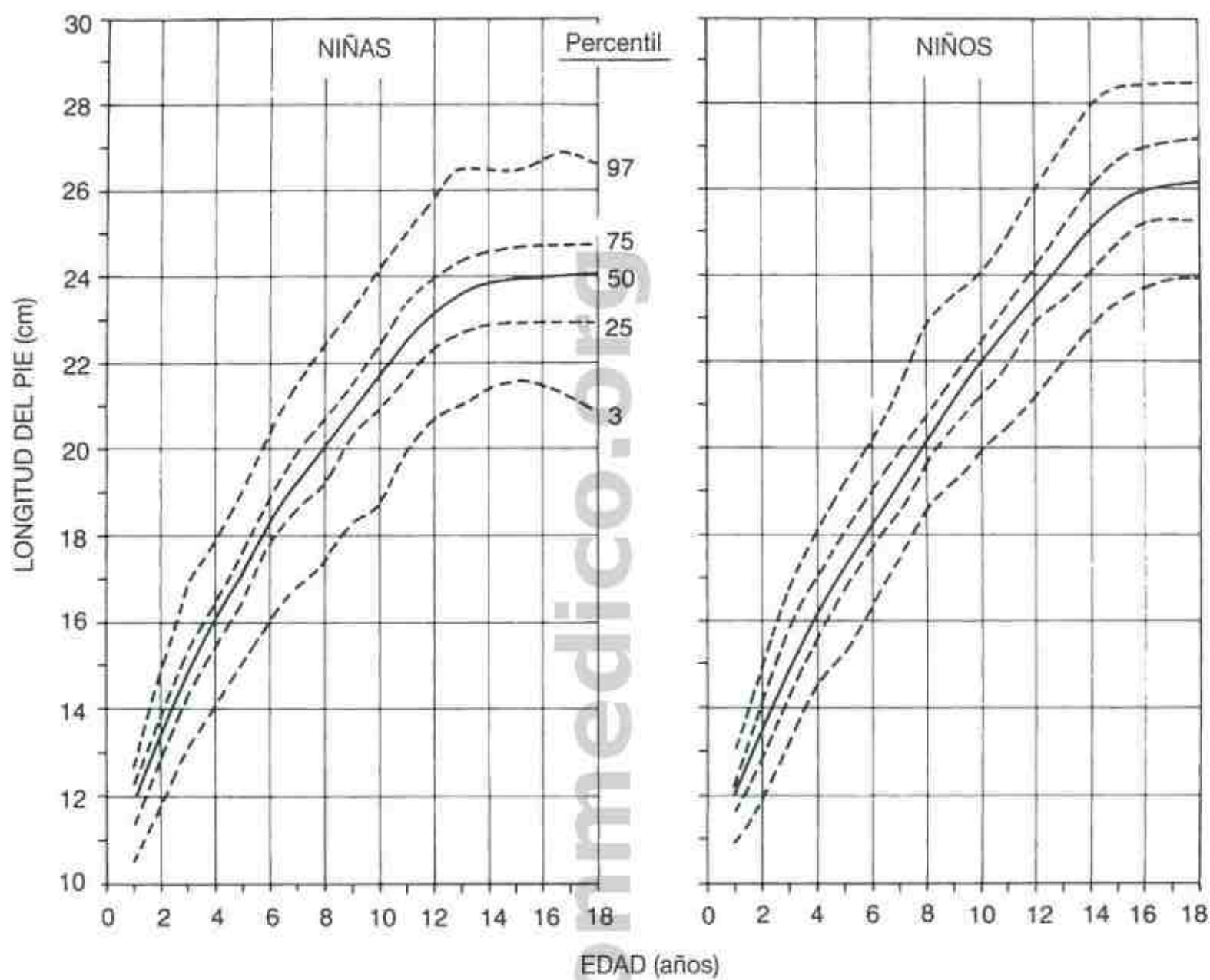
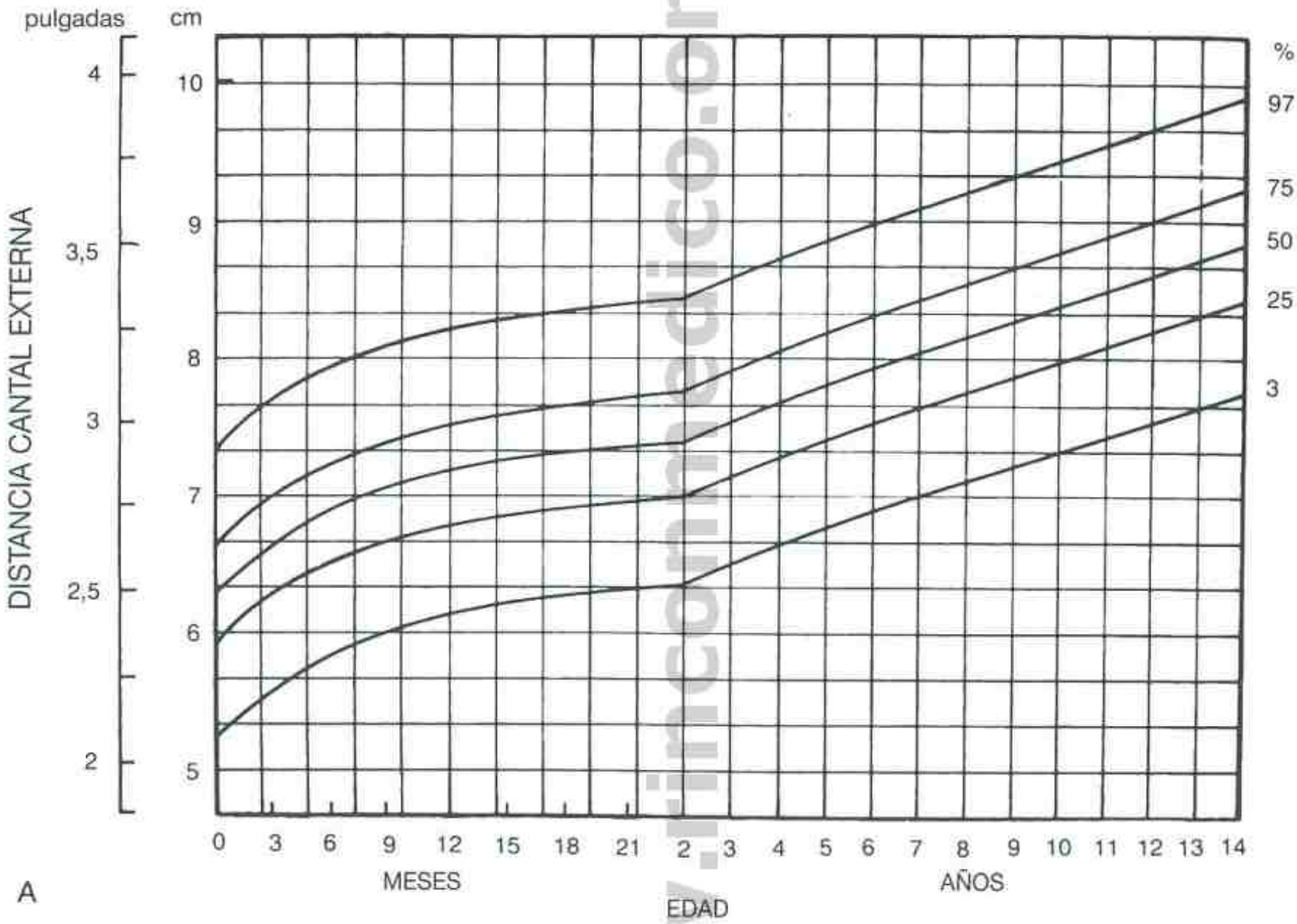
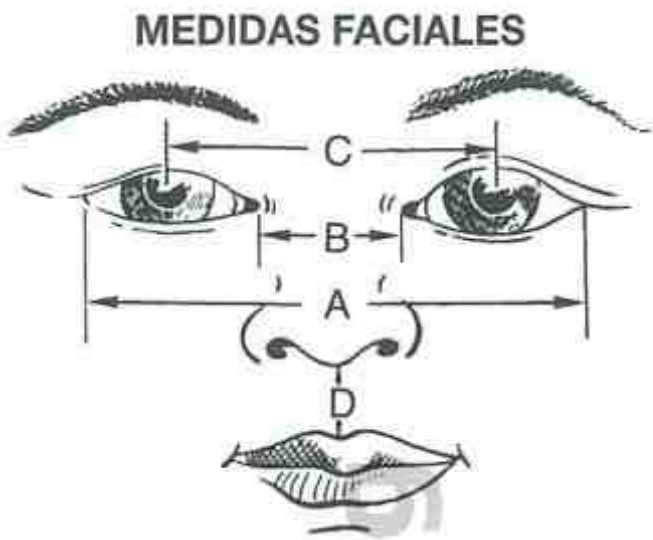


FIGURA 6-17. Valores medios y percentiles de la longitud del pie. Obsérvese que el brote de crecimiento del pie es un buen indicador precoz de la adolescencia, porque suele empezar antes que el brote de crecimiento lineal y acaba antes de alcanzar la talla final. (Adaptado de Blais MM, Green WT, Anderson M: J Bone Joint Surg 38-A:998, 1956; con permiso.)



A

(Continúa)

FIGURA 6-18. Medidas de las distancias intercantal externa (A), intercantal interna (B) e interpupilar (C). (De Feingold M, Bossert WH: Birth Defects 10 [Suppl 13], 1974. Con permiso del propietario del copyright, March of Dimes Birth Defects Foundation.)

MEDIDAS FACIALES

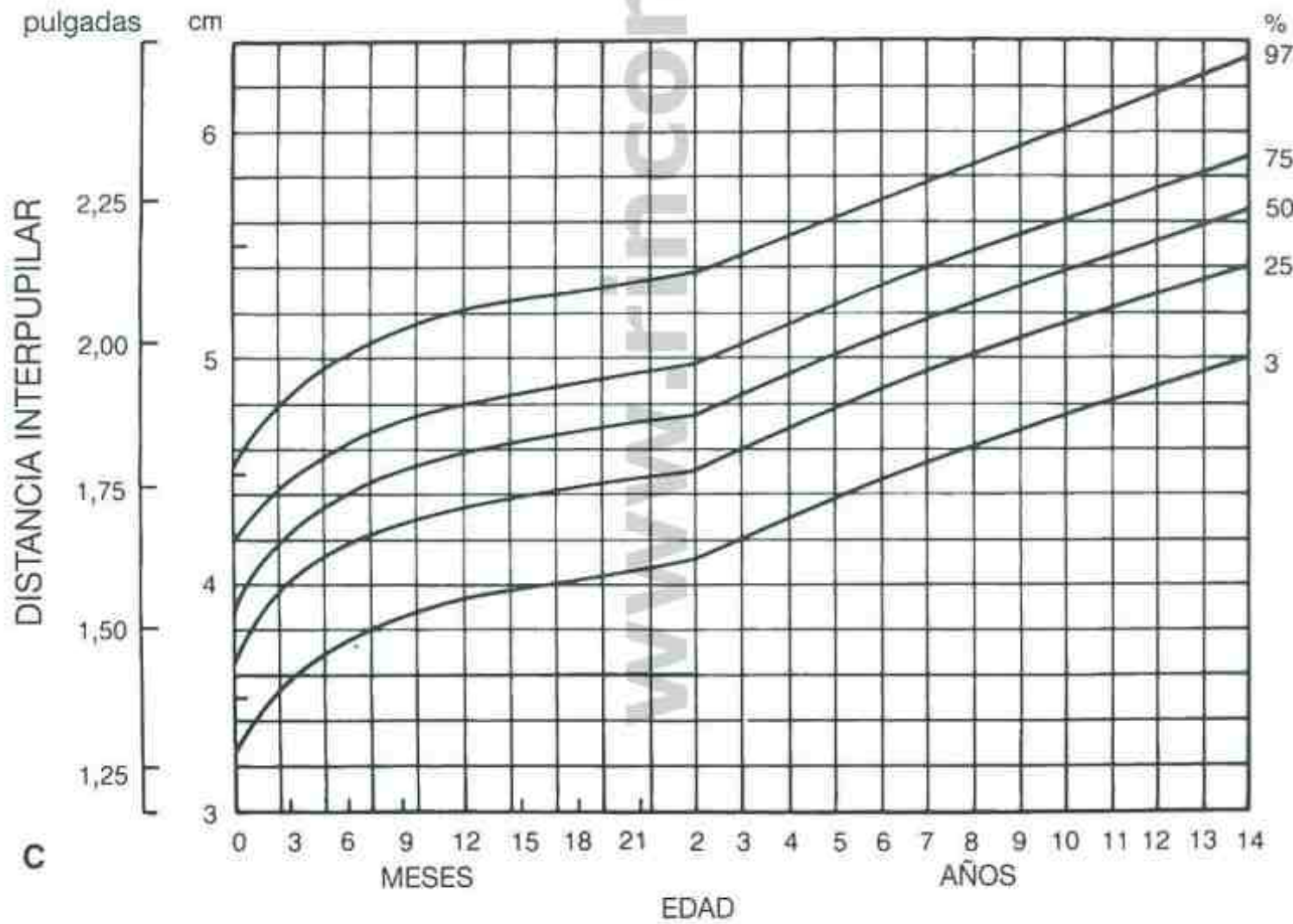
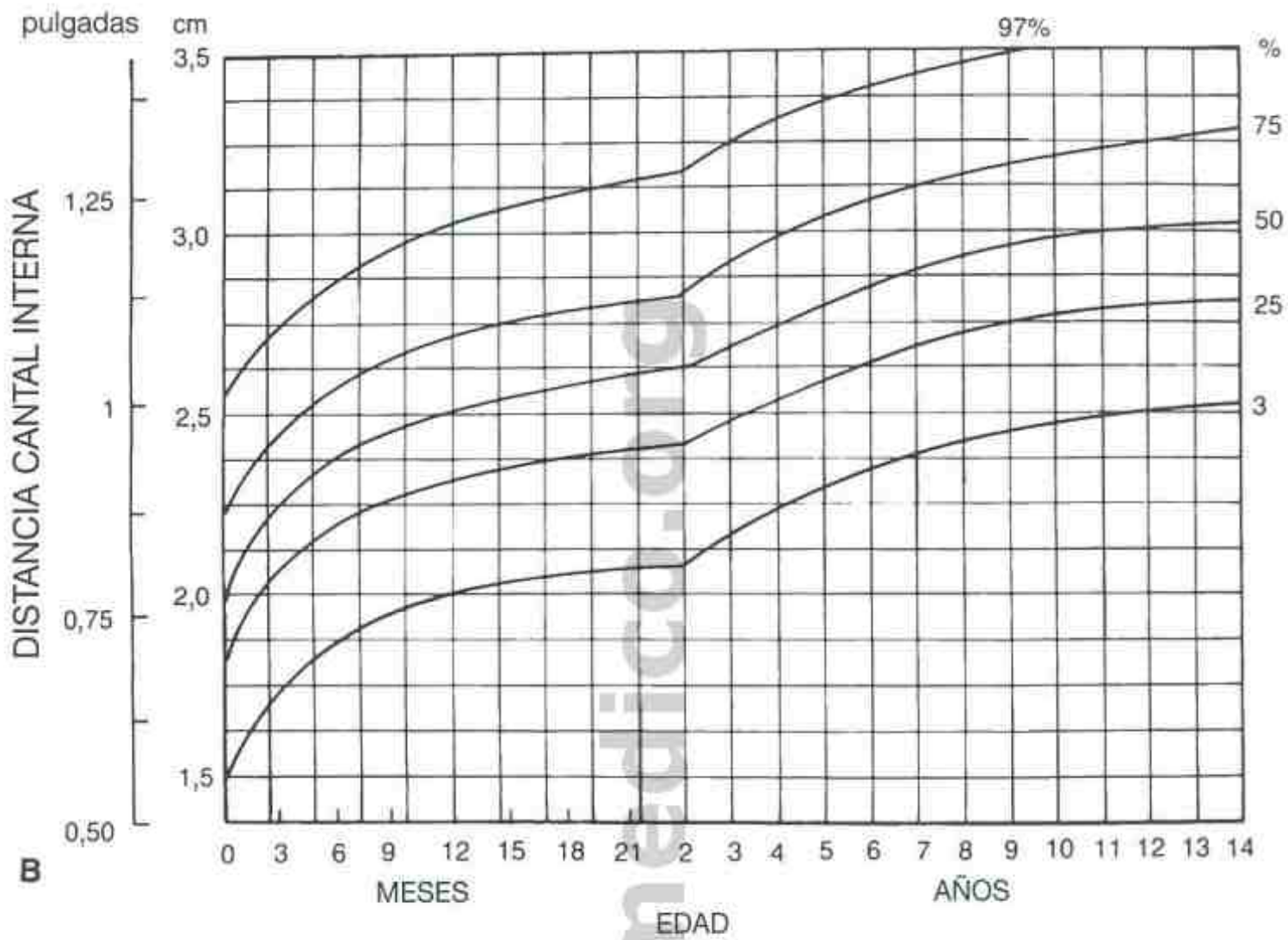
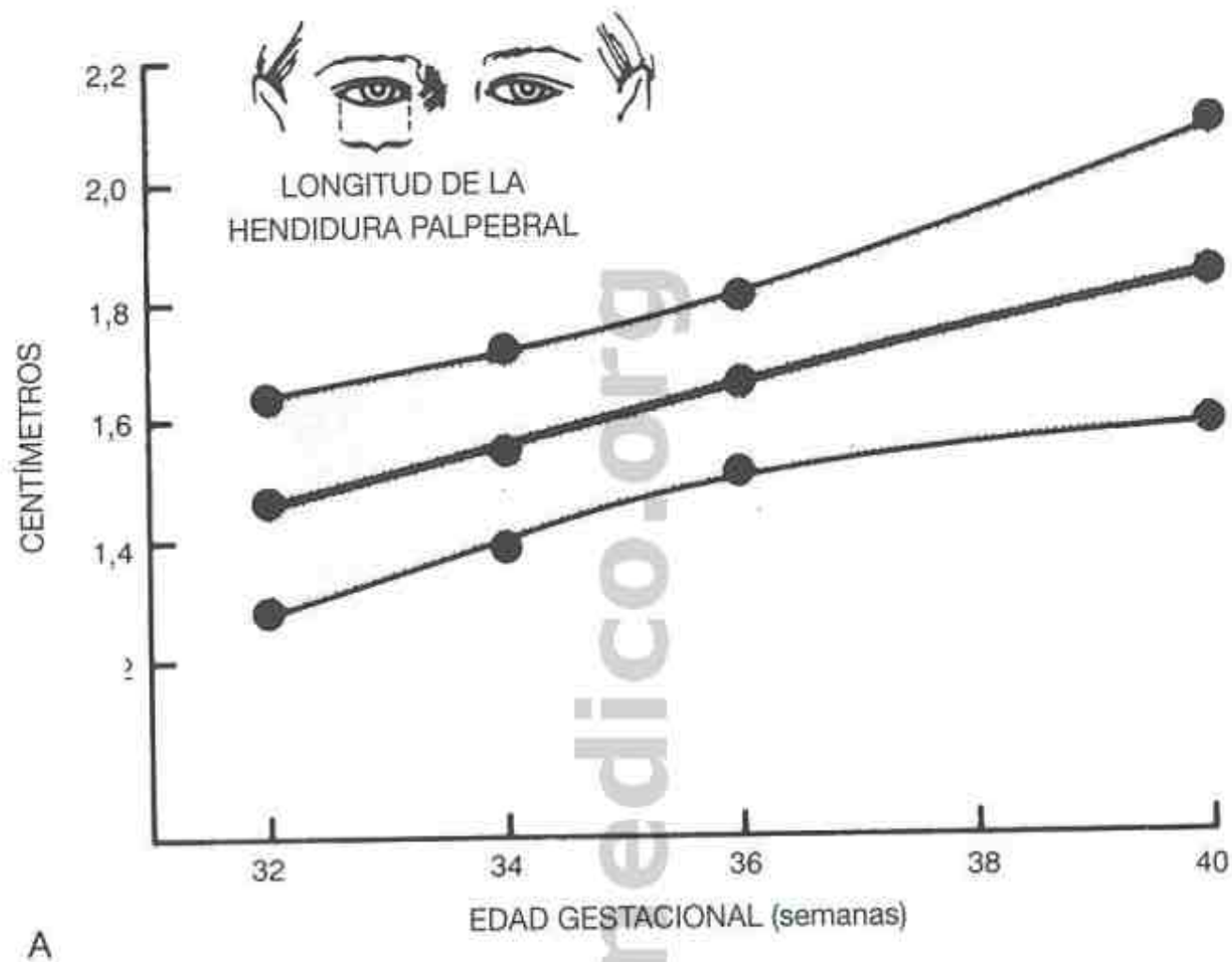


FIGURA 6-18. (Cont.)

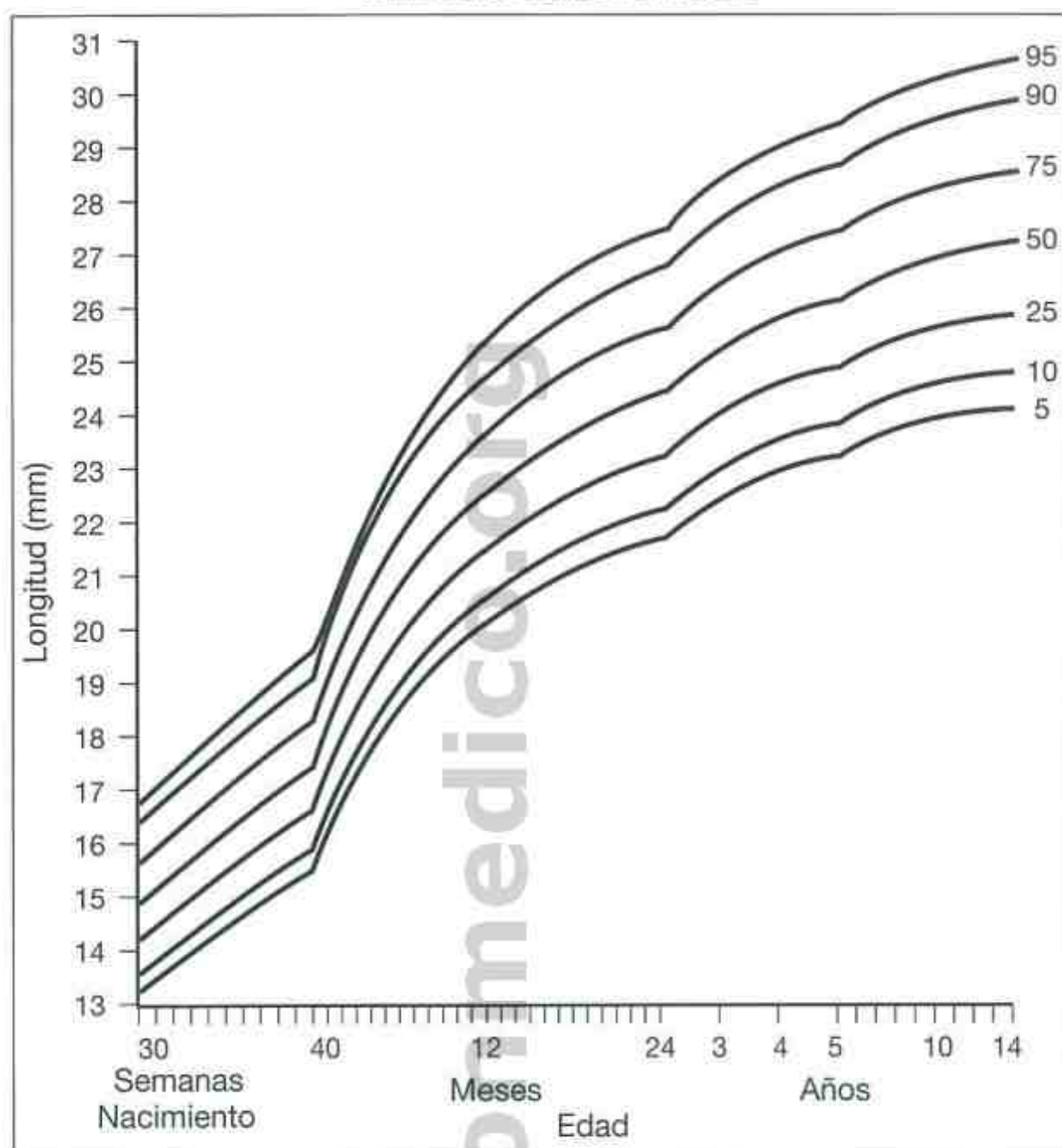
MEDIDAS DE LOS OJOS



(Continúa)

FIGURA 6-19. A, Longitud de la hendidura palpebral, 32 a 40 semanas. (De Jones KL et al: J Pediatr 1978; 92: 787; con permiso.) B, Relación de la longitud de la hendidura palpebral con la edad en niños americanos blancos. (De Thomas IT, Gaitantzis YA, Frias JL: J Pediatr 111:267-268, 1987; con permiso.)

MEDIDAS DE LOS OJOS



B

FIGURA 6-19. (Cont.)

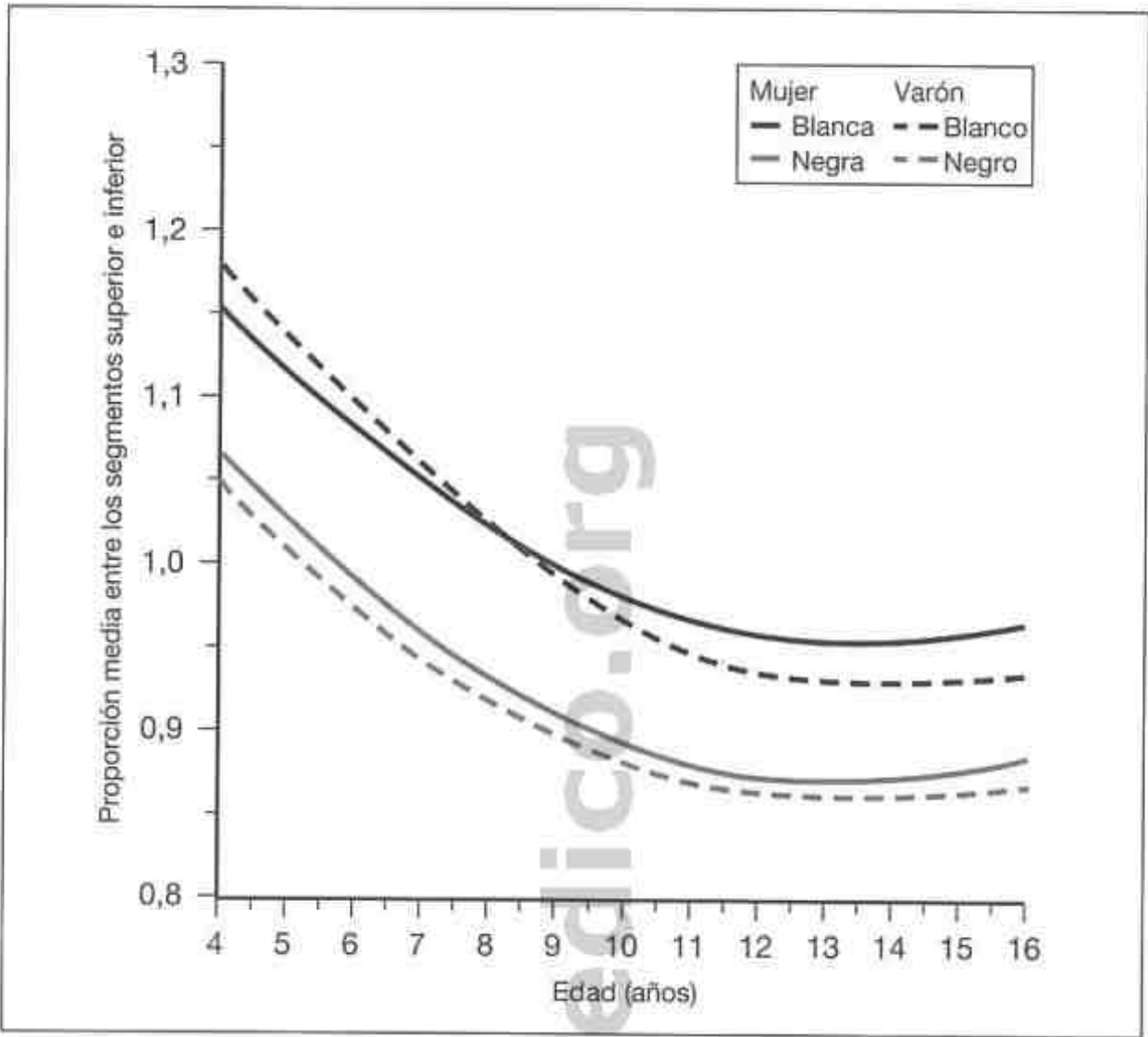


FIGURA 6-20. Diferencias étnicas en la proporción media entre los segmentos superior e inferior. (Datos de McKusick VA: Heritable Disorders of Connective Tissue, 4.ª ed. St. Louis: Mosby, 1971.)

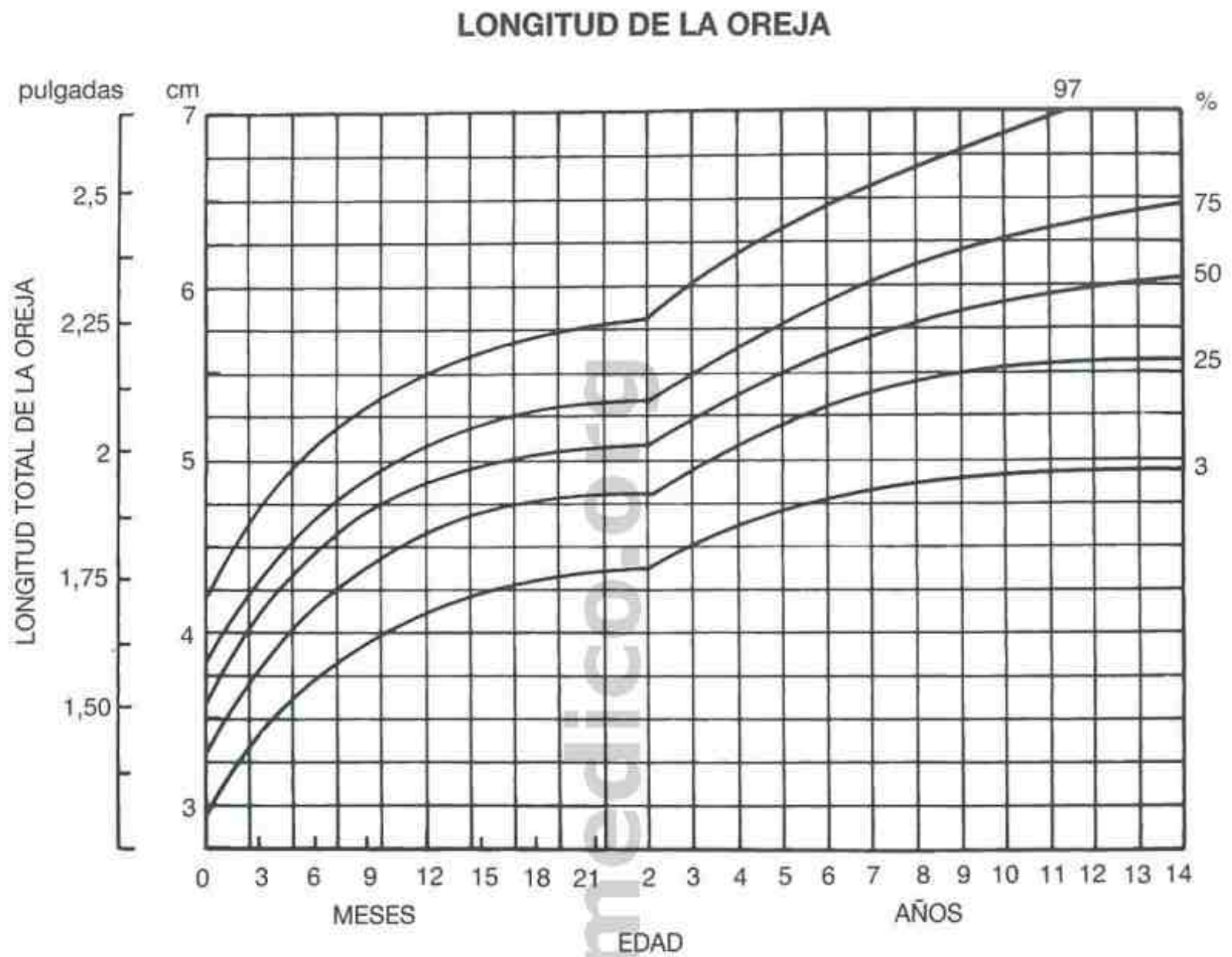


FIGURA 6-21. Longitud máxima de la oreja. (De Feingold M, Bossert WH: Birth Defects 10 [Suppl 13], 1974. Con permiso del propietario del copyright, March of Dimes Birth Defects Foundation.)

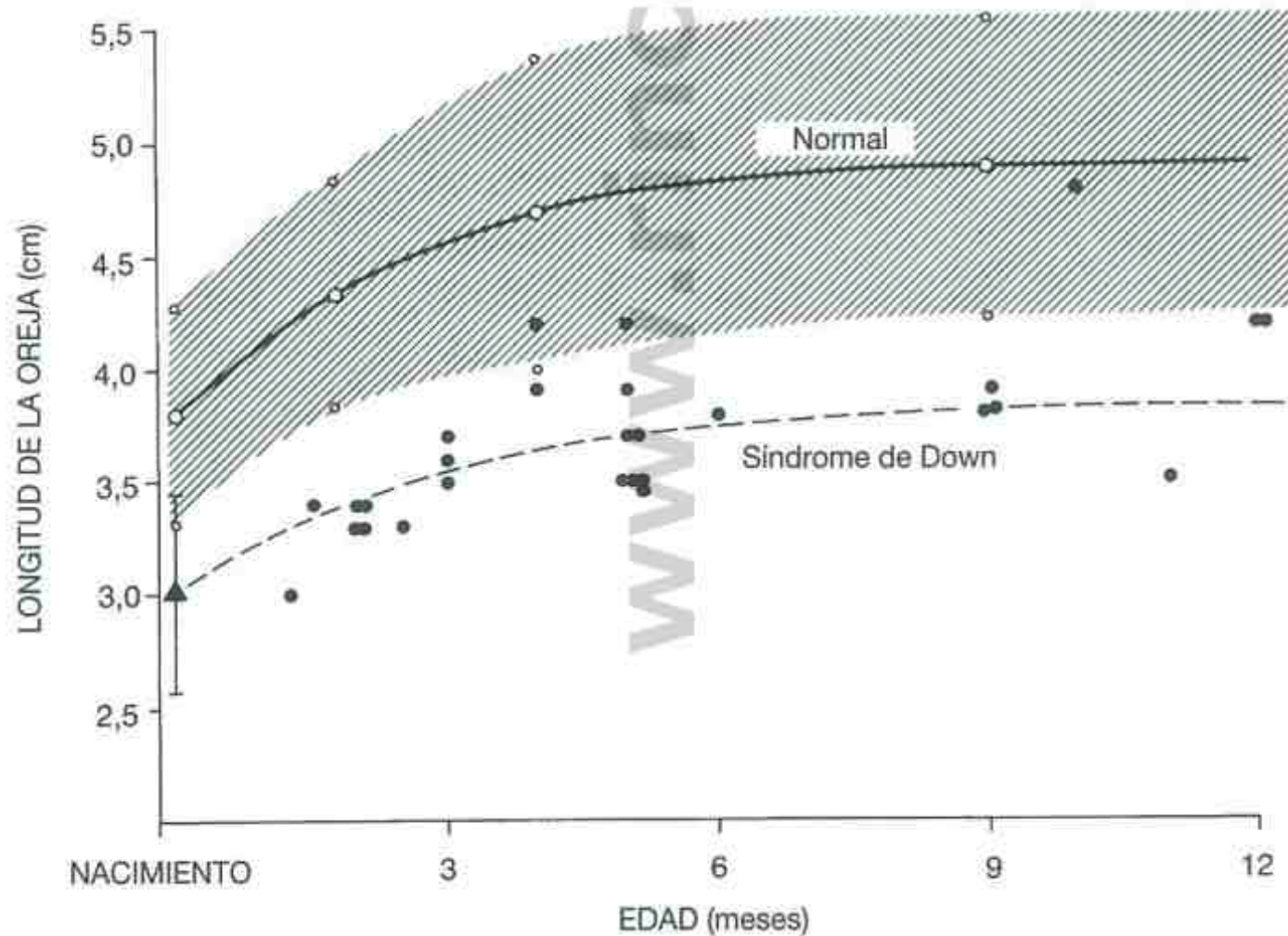


FIGURA 6-22. Longitud de la oreja en niños normales durante el primer año, que muestra la media y 2 desviaciones estándares en la zona sombreada, en contraste con la longitud de la oreja en el síndrome de Down, que muestra la media y 2 desviaciones estándares en 26 recién nacidos afectados y valores individuales (*puntos negros*) durante el primer año. (De Aase JM et al: J Pediatr 1973; 82: 845; con permiso.)

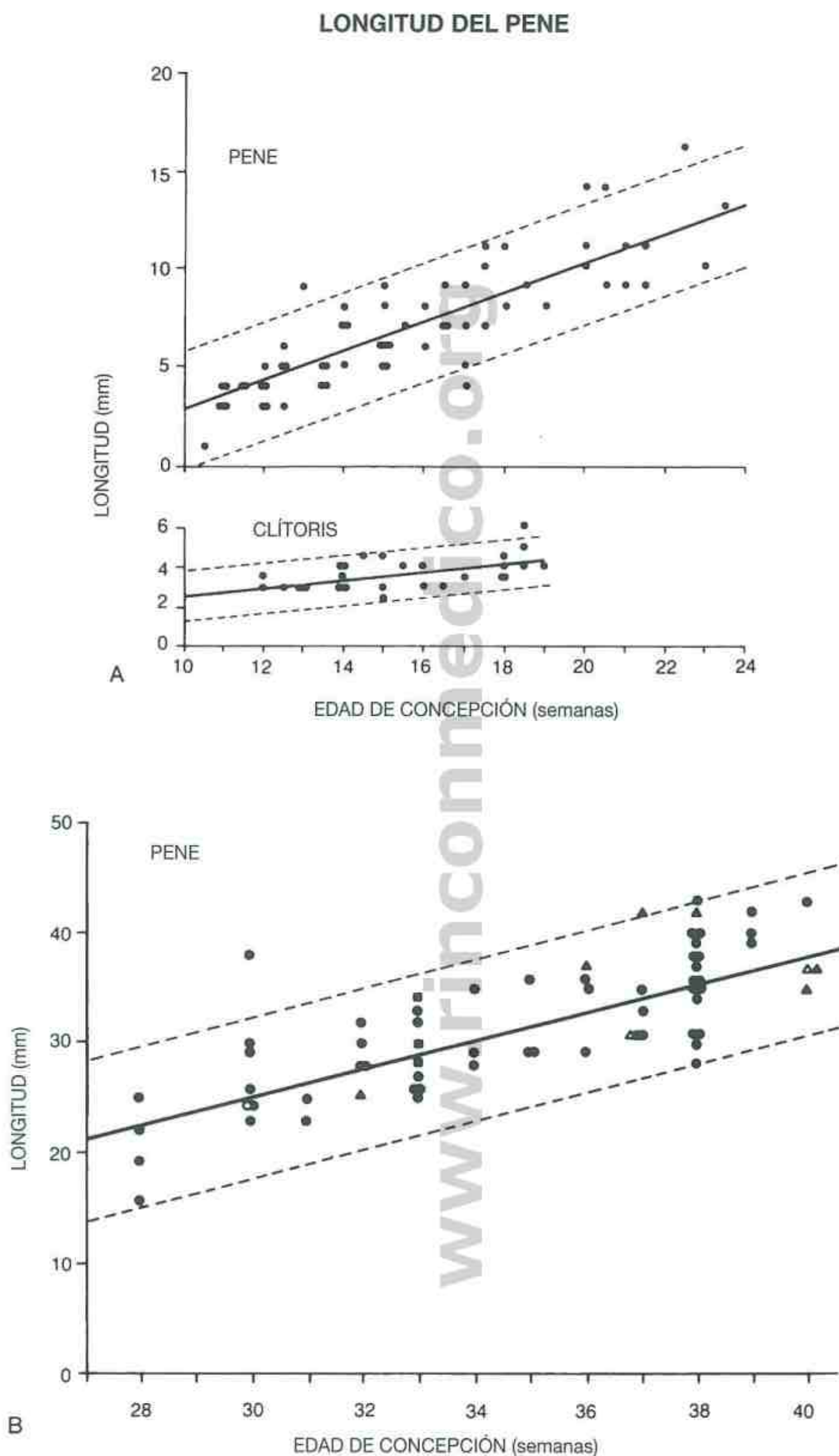


FIGURA 6-23. **A**, Crecimiento del pene en contraste con el crecimiento del clítoris en fetos fijados en formol. **B**, Longitud del pene estirado (desde el hueso púbico hasta la punta del glande) en el recién nacido. La longitud media en el recién nacido a término es 3,5 cm con un rango de 2 desviaciones estándares de 2,8 a 4,2 cm. La *línea continua* se aproxima a los valores promedio y las *líneas discontinuas* a los valores de las 2 desviaciones estándares. (De Feldman KW, Smith DW: J Pediatr 1975; 86: 395; con permiso.)

CRECIMIENTO DEL PENE Y TESTICULAR

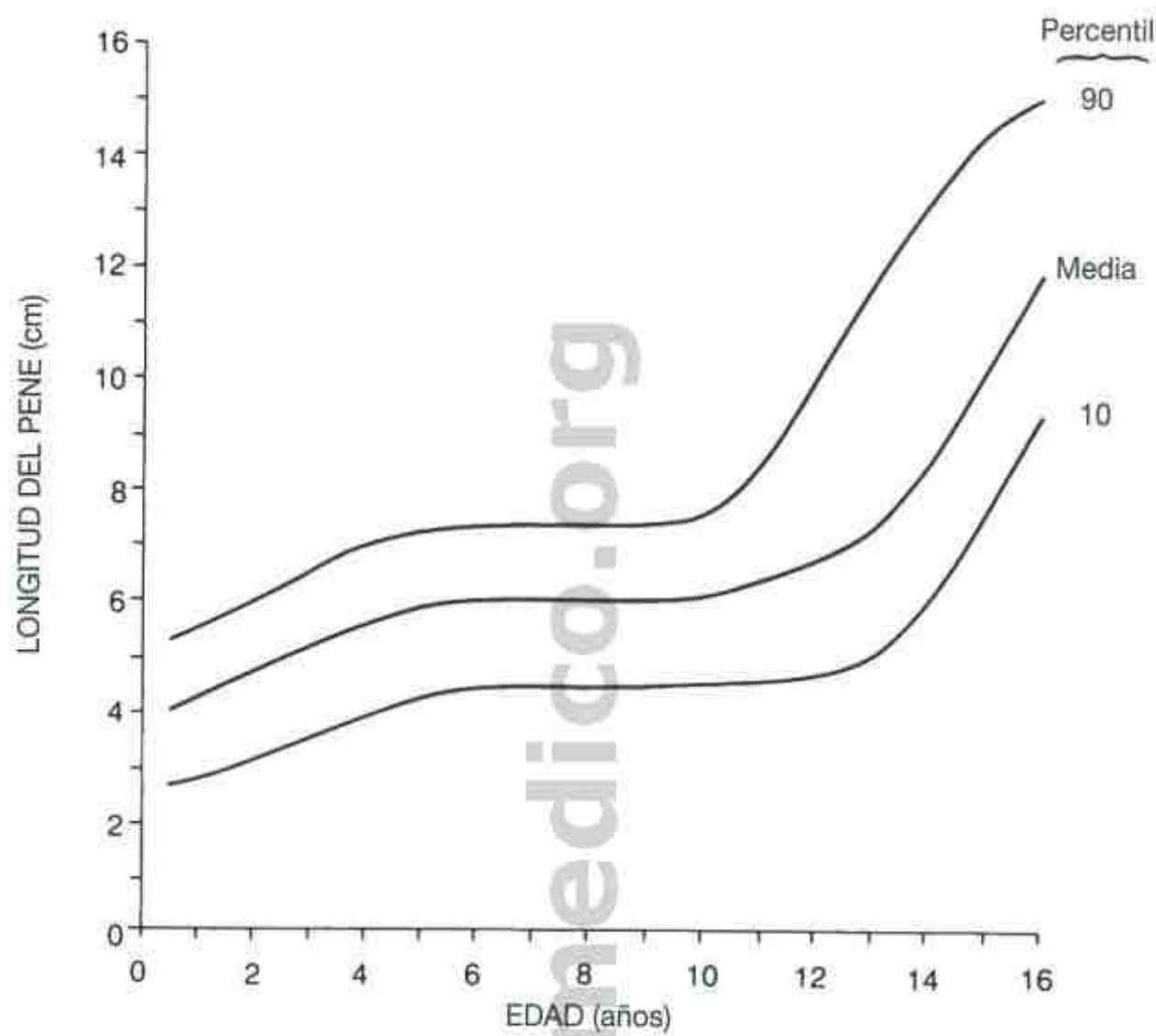


FIGURA 6-24. Crecimiento del pene en longitud estirado (desde la rama del pubis hasta la punta del glande) desde la época de recién nacido hasta la adolescencia. (De Schonfeld WA: Am J Dis Child 1943; 65: 535; con permiso.)

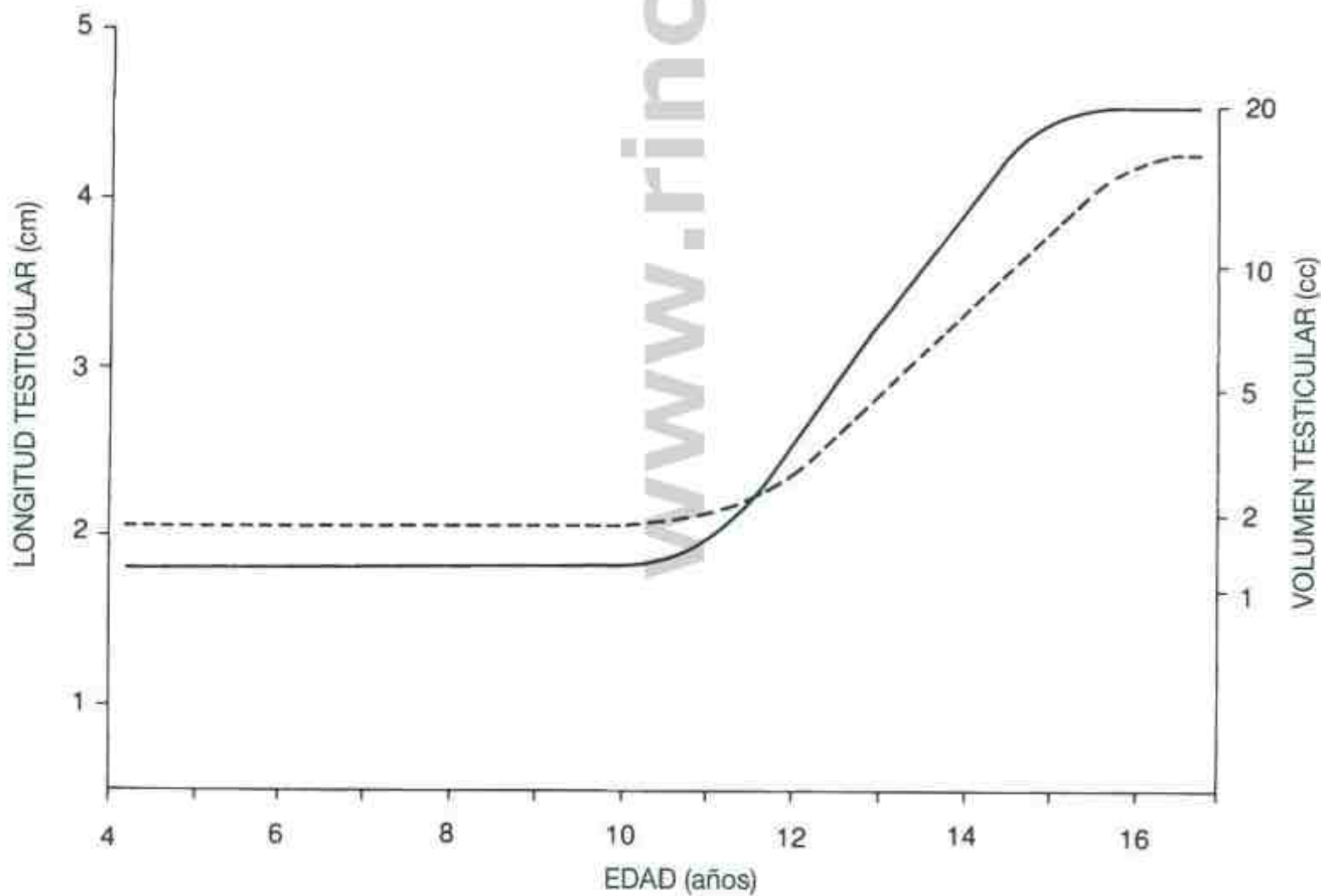


FIGURA 6-25. Crecimiento testicular en longitud, adaptado de los estándares normales de volumen testicular. (Línea continua de datos de A. Prader, Zurich; línea discontinua de datos de Laron A, Zilka E: J Clin Endocrinol Metab 1969; 29: 1409.)

www.rinconconmedico.org

APÉNDICE I

Diagnóstico diferencial del patrón de malformaciones según las anomalías

Las listas siguientes están elaboradas a partir de los síndromes citados en el capítulo 1. Para cada anomalía se citan los síndromes en los que ese defecto es un signo frecuente, además de aquellos síndromes en los que es un signo ocasional. Las características como retraso mental o deficiencia del crecimiento no se han incluido porque son signos frecuentes en un gran número de trastornos.

Las anomalías se recogen bajo los siguientes títulos:

1. Disfunción del sistema nervioso central distinta de deficiencia mental
2. Sordera
3. Cerebro: anomalías mayores
4. Cráneo
5. Patrón de implantación del pelo en el cuero cabelludo y facial
6. Cara
7. Región ocular
8. Ojo
9. Nariz
10. Maxilar y mandíbula
11. Región oral y boca
12. Dientes
13. Pabellones auriculares
14. Cuello, tórax y vértebras
15. Extremidades
16. Extremidades: uñas, pliegues, dermatoglifos
17. Extremidades: articulaciones
18. Piel y pelo
19. Sistema cardíaco
20. Sistema abdominal
21. Sistema renal
22. Genitales
23. Sistema endocrino y metabolismo
24. Inmunodeficiencia
25. Hematología-oncología
26. Patrones de crecimiento inhabituales

1. DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DISTINTA DE DEFICIENCIA MENTAL

Hipotonía

Frecuente en

1p36, delección, S. de 234
3C, S. 254

22ql3, delección, S. de 218
Acondroplasia 390
Acrocalloso, S. 252
 α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de (lactante) 314
Angelman, S. de 220
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de 610
Blefarofimosis, S. de (variable) 260
Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de 668
Cardiofaciocutáneo (CFC), S. 131
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. 190
Coffin-Lowry, S. de 312
Coffin-Siris, S. de 666
Cohen, S. de 228
Delección 3p, S. de 32
Delección 4p, S. de 36
Delección 4q, S. de 38
Delección 9p, S. de 44
Delección 11q, S. de 54
Delección 18p, S. de 60
Delección 18q, S. de 62
Delección 22ql1.2, S. de 298
Displasia espondiloepifisaria congénita 407
Displasia tanatofórica 382
Down, S. de 7
Ehlers-Danlos, S. de 558
FG, S. 316
Gangliosidosis generalizada, tipo I (tipo infantil grave), S. de 518
Hipofosfatasia 442
Johanson-Blizzard, S. de 106
Kabuki, S. de 118
Killian/Teschler-Nicola, S. de (lactante) 230
Langer-Giedion, S. de 324
Lenz, microftalmía de, S. de 306
Marden-Walker, S. de 248
Marfan, S. de 546
Marshall-Smith, S. de 172
Miller-Dieker, S. de 208
Mowat-Wilson, S. de 686
Mulibrey, enanismo de, S. de 98
Opitz G/BBB, S. de 140
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de 565
Prader-Willi, S. de (lactante) 223
Rieger, S. de 680
Shprintzen-Goldberg, S. de 554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de 178
Sotos, S. de 163
Stickler, S. de 318

Toriello-Carey, S. de	684	Xerodermia pigmentosa, S. de	642
XXXXY, S.	70	XXY, S. de	68
Zellweger, S. de	238		
Ocasional en		Convulsiones	
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658	Frecuente en	
Atelosteogénesis, tipo III	374	lp36, deleción, S. de	234
Blefarofimosis, S. de	260	Acrocalloso, S. de	252
Deleción 5p, S. de	40	α -talasemia/retraso mental ligado	
Distrofia miotónica, S. de	244	al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Hipertermia, defectos inducidos	664	Angelman, S. de	220
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614	Autosómica recesiva, condrodiasplasia	
Tricorinofalángico, S.	328	punteada	440
Trisomía 13, S. de	18	Coffin-Siris, S. de	666
Weaver, S. de	168	Deleción 4p, S. de	36
Williams, S. de	120	Deleción 9p, S. de	44
X frágil, S. de	160	Deleción 11q, S. de	54
		DiGeorge, secuencia de	714
Hipertonía		Duplicación 3q, S. de	34
Frecuente en		Esclerosis tuberosa, S. de	586
α -talasemia/retraso mental ligado		FG, S.	316
al cromosoma X (ATR-X), S. de	314	Gangliosidosis generalizada, tipo I	
Brachmann-De Lange, S. de	82	(tipo infantil grave), S. de	518
Deleción 18p, S. de	60	Hipomelanosia de Ito	584
Hunter, S. de	532	Killian/Treschler-Nicola, S. de	230
Menkes, S. de	216	Lipomatosis encefalocraneocutánea	604
Schinzle-Giedion, S. de	250	Melanosia neurocutánea, secuencia de	574
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	Menkes, S. de	216
Trisomía 18, S. de	13	Miller-Dieker, S. de	208
Weaver, S. de	168	Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
		Schinzle-Giedion, S. de	250
Ocasional en		Sturge-Weber, secuencia de	572
Cardiofaciocutáneo (CFC), S. de	131	Trisomía 13, S. de	18
Hidrocefalia ligada al cromosoma X, S. de	202	Varicela fetal, S. de	662
Incontinencia pigmentaria, S. de	580	Zellweger, S. de	238
Oculodentodigital, S.	302		
Sturge-Weber, secuencia de	572	Ocasional en	
Trisomía 13, S. de	18	3C, S.	254
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150	22q13, deleción, S. de	218
X frágil, S. del	160	Adams-Oliver, S. de	356
Xerodermia pigmentosa, S. de	642	Ataxia-telangiectasia, S. de	213
		Atelosteogénesis, tipo III	374
Ataxia		Baller-Gerold, S. de	492
Frecuente en		Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Angelman, S. de	220	Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de	668
Ataxia-telangiectasia, S. de (inicio 1 a 5 años)		Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Cockayne, S. de	154	Catel-Manzke, S. de	322
		Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S.	190
Ocasional en		Cockayne, S. de	154
Oculodentodigital, S.	302	Cohen, S. de	228
		Crouzon, S. de	478
		De Lange, S. de	82
		Deleción 4q, S. de	38
		Displasia gelefísica	420
		Down, S. de	7

Dubowitz, S. de	100	Melnick-Fraser, S. de	272
Freeman-Sheldon, S. de	242	Mohr, S. de	296
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales	748	Morquio, S. de	538
Hipertermia, defectos inducidos	664	Nager, S. de	288
Hipofosfatasa	442	Oculoauriculovertebral, espectro	738
Incontinencia pigmentaria, S. de	580	Otopalatodigital, tipo I, S. de	308
Klippel-Trenaunay, S. de	598	Otopalatodigital, tipo II, S. de	310
Langer-Giedion, S. de	324	Pfeiffer, S. de	472
Marden-Walker, S. de	248	Senter-KID, S. de	644
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626	Sinostosis coronal asociada con FGFR3, S. de	480
Neurofibromatosis, S. de	590	Sinostosis múltiple, S. de	494
Oculodentodigital, S.	302	Smith-Magenis, S. de	210
Ojo de gato, S. del	64	Stickler, S. de	318
Orofacioidigital, S.	292	Townes-Brocks, S. de	290
Peters-plus, S. de	682	Treacher Collins, S. de	280
Pfeiffer, S. de	472	Trisomía 13, S. de	18
Prader-Willi, S. de	223	Waardenburg, S. de	278
Proteus, S. de	600	Zellweger, S. de	238
Robinow, S. de	136		
Rubinstein-Taybi, S. de	88		
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114		
Sotos, S. de	163		
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	612		
Walker-Warburg, S. de	206		
Warfarina fetal, S. de	656		
X frágil, S. del	160		
Xerodermia pigmentosa, S. de	642		

2. SORDERA

Frecuente en

1p36, delección, S. de	234	22q13, delección, S. de	218
Artrogriposis distal, tipo 6, S. de	184	45X, S. de	76
Branquiooculofacial, S.	274	Acrodisostosis	514
Cerebrooculofacioesquelético, S.	190	Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Cervicooculoacústico, S.	284	Baller-Gerold, S. de	492
CHARGE, S.	276	Bardet-Biedl, S. de	676
Cockayne, S. de	154	Carpenter, S. de	484
Coffin-Siris, S. de	666	Cerebrocostomandibular, S.	688
Delección 11q, S. de	54	CHILD, S.	348
Delección 18q, S. de	62	Clouston, S. de	636
Displasia craneometafisaria	448	Coffin-Lowry, S. de	312
Displasia espondiloepifisaria congénita	407	Crouzon, S. de	478
Displasia frontometafisaria	450	De Lange, S. de	82
Esclerosteosis	456	Disostosis cleidocraneal	462
Hunter, S. de	532	Displasia campomélica	388
Hurler, S. de	524	Displasia craneofrontonasal	482
Johanson-Blizzard, S. de	106	Displasia diastrófica	424
Kabuki, S. de	118	Displasia frontonasal, secuencia de	268
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230	Displasia metafisaria, tipo Jansen	434
Lentiginoso múltiple, S.	620	Ectrodactilia-displasia ectodérmica-	
Levy-Hollister, S. de		fisuración, S. de	330
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de,		Escobar, S. de	346
S. de	542	FG, S. de	316
Marshall, S. de	282	Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568
		Goltz, S. de	622
		Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de	332
		Hurler-Scheie, S. de	530
		Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
		Klippel-Feil, secuencia de	716
		Labio leporino, secuencia de	264
		Langer-Giedion, S. de	324
		Larsen, S. de	498
		Marshall-Smith, S. de	172
		McCune-Albright, S. de	594
		Meier-Gorlin, S. de	508
		Microftalmía de Lenz, S. de	306

Miller, S. de	286	Trisomía 13, S. de (mielomeningocele)	18
MURCS, asociación	760	Trisomía 18, S. de	13
Noonan, S. de	124	Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Oculodentodigital, S.	302	Valproato fetal, S. de (mielomeningocele)	654
Ojo de gato, S. del.	64	Waardenburg, S. de	278
Orofaciodigital, S.	292		
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562	Encefalocele	
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453	<i>Frecuente en</i>	
Pancitopenia de Fanconi, S. de	362	Meckel-Gruber, S. de	198
Progeria, S. de	146	Walker-Warburg, S. de	206
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632		
Rieger, S. de	680	<i>Ocasional en</i>	
Robin, secuencia de	262	Adams-Oliver, S. de	356
Saethre-Chotzen, S. de	468	Cervicooculoacústico, S.	
Scheie, S. de	528	(meningocele occipital)	284
Schinz-Giedion, S. de	250	Displasia frontonasal, secuencia de	
SHORT, S.	95	(basal anterior)	268
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496	Extremidad-pared corporal, complejo de	736
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	Fraser, S. de	270
Toriello-Carey, S. de	684	Hipertermia, defectos inducidos	664
Trisomía 8, S. de	22	MURCS, asociación	760
Ungueorrotuliano, S.	504	Oculoaurículovertebral, espectro (occipital)	738
Valproato fetal, S. de	654	Pallister-Hall, S. de	200
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150	Roberts-SC, focomelia de (frontal)	334
Xerodermia pigmentosa, S. de	642	Rotura del amnios, secuencia de	732
		Holoprosencefalia	
3. CEREBRO: ANOMALÍAS MAYORES		<i>Frecuente en</i>	
Anencefalia/mielomeningocele		Trisomía 13, S. de	18
<i>Ocasional en</i>		<i>Ocasional en</i>	
Acrocalloso, S. (anencefalia)	252	Deleción 11q, S. de	54
Alcoholismo fetal, S. (mielomeningocele)	646	Deleción 13q, S. de	56
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658	Deleción 18p, S. de	60
Cerebrocostomandibular, S. de		Deleción 22q11.2, S. de	298
(mielomeningocele)	688	Ectrodactilia-displasia ectodérmica-	
CHILD, S. (mielomeningocele)	348	fisuración, S. de	330
Deleción 22q11.2, S. de	298	Gemelaridad monocigota y defectos	
Displasia caudal, secuencia de		estructurales	748
(mielomeningocele)	730	Hidantoína fetal, S. de	652
Extremidades-pared corporal, complejo de	736	Pallister-Hall, S. de	200
Extrofia de cloaca, secuencia de (mielocistocele)	722	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Fraser, S. de (mielomeningocele)	270	Triploidía, S. de	28
Gemelaridad monocigota y defectos			
estructurales	748	Lisencefalia	
Hidroletal, S. (anencefalia)	204	<i>Frecuente en</i>	
Hipertermia, defectos inducidos	664	Acrocalloso, S. (polimicrogria)	252
Jarcho-Levin, S. de	690	Adams-Oliver, S. de	356
Lateralidad, secuencias de	698	Kabuki, S. de (polimicrogria)	118
Meckel-Gruber, S. de (anencefalia)	198	Killian/Teschler-Nicola, S. de (polimicrogria)	230
Miller-Dieker, S. de (lipomeningocele)	208		
Pancitopenia de Fanconi, S. de	362		
Rotura del amnios, secuencia de	632		
Triploidía, S. de (mielomeningocele)	28		

Miller-Dieker, S. de	208
Neu-Laxova, S. de	194
Seckel, S. de (polimicrogria)	108
Sturge-Weber, secuencia de	572
Walker-Warburg, S. de	260

Malformación de Dandy-Walker

Frecuente en

3C, S.	254
Walker-Warburg, S. de	206

Ocasional en

Ácido retinoico, embriopatía por	660
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de (vérmix hipoplásico)	364
Branquiooculofacial, S. (agenesia de vérmix)	274
Coffin-Siris, S. de	666
Costillas cortas-polidactilia, tipo II, S. (tipo Majewski) (vérmix pequeño)	380
Displasia condroectodérmica	422
Distrofia torácica juvenil	386
Fryns, S. de	236
Lateralidad, secuencias de	698
Marden-Walker, S. de	248
Meckel-Gruber, S. de	198
Melanosis neurocutánea, secuencia de	574
Neu-Laxova, S. de	194
Opitz G/BBB, S. de (vérmix hipoplásico)	140
Orofaciodigital, tipo VI, S.	292
Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Pallister-Hall, S. de	200
Simpson-Golabi-Behmel, S. de (vérmix hipoplásico)	178
Sotos, S. de (vérmix hipoplásico)	163
Toriello-Carey, S. de	684
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Warfarina fetal, S. de	656
XXXXX, S. de	74
XYY, S. de	66
Yunis-Varon, S. de (vérmix hipoplásico)	466

Agenesia del cuerpo calloso

Frecuente en

Acrocalloso, S. de	252
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S.	190
Displasia septoóptica, secuencia de	708
FG, S. de	316
Fryns, S. de	236
Marden-Walker, S. de	248
Meckel-Gruber, S. de	198
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626

Miller-Dieker, S. de	208
Neu-Laxova, S. de	194
Toriello-Carey, S. de	684
Walker-Warburg, S. de	206
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Alcoholismo fetal, S. de	646
Apert, S. de	474
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Baller-Gerold, S. de	492
Carpenter, S. de	484
Cerebrocostomandibular, S.	688
Coffin-Siris, S. de	666
Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744
Crouzon, S. de	478
Deleción 11q, S. de	54
Deleción 22q11.2, S. de	298
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Warfarina fetal, S. de	656
FG, S.	316
45X, S. de	76
Displasia frontonasal, secuencia de	268
Gorlin, S. de	616
Greig, cefalopolisindactilia de, S. de	486
Hidrocefalia ligada al cromosoma X, S. de	202
Hidroletal, S.	204
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Marshall-Smith, S. de	172
Mowat-Wilson, S. de	686
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Opitz G/BBB, S. de	140
Orofaciodigital, S.	292
Peters-plus, S. de	682
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Seckel, S. de	108
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 8, S. de	22
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
XYY, S. de	66
XXXXY, S. de (hipoplásico)	70
Yunis-Varon, S. de	466

Hidrocefalia

Frecuente en

3C, S.	254
Hidrocefalia ligada al cromosoma X, S. de	202
Hidroletal, S.	204
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453

Shprintzen-Goldberg, S. de	554	Triploidía, S. de	28
Triploidía, S. de	28	Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Walker-Warburg, S. de	206	Trisomía 13, S. de	18
		Trisomía 18, S. de	13
		VATERR, asociación	756
		Warfarina fetal, S. de	656
		Yunis-Varon, S. de	466
Ocasional en			
lp36, delección, S. de	234		
Ácido retinoico, embriopatía por	660		
Acondroplasia	390		
Acrodisostosis	514		
Alcoholismo fetal, S. de	646		
Antley-Bixler, S. de	488		
Apert, S. de	474		
Atelosteogénesis, tipo III	374		
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131		
Cerebrocostomandibular, S.	688		
Cervicooculoacústico, S.	284		
Crouzon, S. de	478		
Delección 11q, S. de	54		
Delección 22q11.2, S. de	298		
Displasia acromesomesomélica	404		
Displasia campomélica	388		
Displasia craneometafisaria	448		
Displasia metatrópica	416		
Displasia tanatofórica	382		
Duplicación 9p, S. de	46		
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362		
Fraser, S. de	270		
Gorlin, S. de	616		
Greig, cefalopolisindactilia de, S. de	486		
Hajdu-Cheney, S. de	444		
Hunter, S. de	532		
Hurler, S. de	524		
Incontinencia pigmentaria, S. de	580		
Kabuki, S. de (estenosis del acueducto)	118		
Lipomatosis encefalocraneocutánea	604		
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de			
S. de (tipos leve, moderado y grave)	542		
Meckel-Gruber, S. de	198		
Melanosis neurocutánea, secuencia de	574		
Microgastria congénita-reducción			
de extremidades, complejo de	744		
Mohr, S. de	296		
Mucopolisacaridosis VII	544		
Nager, S. de	288		
Neu-Laxova, S. de	194		
Neurofibromatosis, tipo I, S. de	590		
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576		
Oculoauriculovertebral, espectro	738		
Orofaciodigital, S.	292		
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565		
Pfeiffer, S. de	472		
Roberts-SC, focomelia de	334		
Rothmund-Thomson, S. de	157		
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178		
Toriello-Carey, S. de	684		
		Microcefalia	
		Frecuente en	
		lp36, delección, S. de	234
		Alcoholismo fetal, S. de	646
		α-talasemia/retraso mental ligado	
		al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
		Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
		Angelman, S. de	220
		Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
		Bloom, S. de	102
		Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de	668
		Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S.	190
		Cockayne, S. de	154
		Coffin-Siris, S. de	666
		Condrodisplasia autosómica recesiva	
		punteada	440
		De Lange, S. de	82
		Delección 3p, S. de	32
		Delección 4p, S. de	36
		Delección 5p, S. de	40
		Delección 11q, S. de	54
		Delección 13q, S. de	56
		Delección 18p, S. de	60
		Delección 18q, S. de	62
		Delección 22q11.2, S. de	298
		Displasia septoóptica, secuencia de	708
		Displasia tanatofórica	382
		Dubowitz, S. de	100
		Duplicación 10q, S. de	49
		Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
		Johanson-Blizzard, S. de	106
		Langer-Giedion, S. de	324
		Lenz, microftalmía de, S. de	306
		Marden-Walker, S. de	248
		Meckel-Gruber, S. de	198
		Meier-Gorlin, S. de	508
		Miller-Dieker, S. de	208
		Mowat-Wilson, S. de	686
		Neu-Laxova, S. de	194
		Otopalatodigital, tipo II, S. de	310
		Roberts-SC, focomelia de	334
		Rubinstein-Taybi, S. de	88
		Seckel, S. de	108
		Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
		Toriello-Carey, S. de	684
		Trisomía 13, S. de	18

Trisomía 18, S. de	13
Williams, S. de	120
Yunis-Varon, S. de	466

Ocasional en

22ql3, delección, S. de	218
Ácido retinoico, embriopatía por	660
Adams-Oliver, S. de	356
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Branquiooculofacial, S.	274
Cerebrocostomandibular, S.	688
Coffin-Lowry, S. de	312
Cohen, S. de	228
Dermopatía restrictiva	196
Displasia caudal, secuencia de	730
Distrofia miotónica, S. de	244
Duplicación 15q, S. de	58
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Floating-Harbor, S. de	144
Freeman-Sheldon, S. de	242
Gemelaridad monocigota, y defectos estructurales	748
Goltz, S. de	622
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hidantoína fetal, S. de	652
Hipertermia, defectos inducidos	664
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Oculodentodigital, S. de	302
Peters-plus, S. de	682
Prader-Willi, S. de	223
Rothmund-Thomson, S. de	157
Smith-Magenis, S. de	210
Townes-Brocks, S. de	290
Varicela fetal, S. de	662
Walker-Warburg, S. de	206
Warfarina fetal, S. de	656
Xerodermia pigmentosa, S. de	642
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70

Macrocefalia

Frecuente en

Acondrogénesis, tipos IA y IB	368
Acondroplasia	390
Acrocalloso, S.	252
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Costello, S. de	128
Displasia craneometafisaria	448
Displasia tanatofórica	382

Duplicación 9p, S. de	46
Esclerosteosis	456
FG, S.	316
Greig, cefalopolisindactilia de, S. de	486
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hipocondroplasia	398
Hipomelanosis de Ito	584
Hunter, S. de	532
Hurler, S. de	524
Hurler-Scheie, S. de	530
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Marshall-Smith, S. de	172
Mucopolisacaridosis VII	544
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453
Proteus, S. de	600
Robinow, S. de	136
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sotos, S. de	163
Triploidía (relativa), S. de	28
Weaver, S. de	168

Ocasional en

3C, S.	254
Bardet-Biedl, S. de	676
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Delección 11q, S. de	54
Displasia campomélica	388
Displasia metatrópica	416
FGFR3 - sinostosis coronal asociada, S. de	480
Gangliosidosis generalizada, tipo I (tipo infantil grave), S. de	518
Gorlin, S. de	616
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de (tipos leve, moderado y grave), S. de	542
Morquio, S. de	538
Neurofibromatosis, tipo I, S. de	590
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Peters-plus, S. de	682
Sturge-Weber, secuencia de	572
X frágil, S. del	160

4. CRÁNEO

Craneosinostosis

Frecuente en

Antley-Bixler, S. de	488
Apert, S. de	474
Baller-Gerold, S. de	492
Carpenter, S. de	484
Crouzon, S. de	478

6. CARA

Cara «plana»

Frecuente en

Acondroplasia	390
Alagille, S. de	670
Apert, S. de	474
Carpenter, S. de	484
Condrodisplasia punteada, autosómica recesiva	440
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Displasia campomélica	388
Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Down, S. de	7
Duplicación 10q, S. de	49
Escobar, S. de	346
Kniest, displasia de	410
Larsen, S. de	498
Marshall, S. de	282
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Schwartz-Jampel, S. de	246
Smith-Magenis, S. de	210
Stickler, S. de	318
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Crouzon, S. de	478
Deleción 4p, S. de	36
Disostosis cleidocraneal	462
Freeman-Sheldon, S. de	242
Gorlin, S. de	616
Leroy I, célula de, S. de	520
Marshall-Smith, S. de	172
Trisomía 13, S. de	18
Waardenburg, S. de	278

Cara «redonda»

Frecuente en

Aarskog, S. de	134
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de	180
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 18p, S. de	60
Displasia geleofísica	420
Peters-plus, S. de	682
Prader-Willi, S. de	223

Ocasional en

Bardet-Biedl, S. de	676
Disostosis cleidocraneal	462

Down, S. de	7
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70
Zellweger, S. de	238

Cara «ancha»

Frecuente en

Apert, S. de	474
Carpenter, S. de	484
Crouzon, S. de	478
Gorlin, S. de	616
Mowat-Wilson, S. de	686

Ocasional en

Bardet-Biedl, S. de	676
Disostosis cleidocraneal	462
Prader-Willi, S. de	223
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Sotos, S. de	163
XXXXY, S. de	70

Cara «triangular»

Frecuente en

3-M, S.	96
45X, S. de	76
Artrogriposis distal, tipo 2B, S. de	184
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Russell-Silver, S. de	92
SHORT, S.	95
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150

Ocasional en

Floating-Harbor, S. de	144
Hallermann-Steiff, S. de	110
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Progeria, S. de	146
Treacher Collins, S. de	280

Cara «en forma de máscara»

Frecuente en

Artrogriposis distal, tipo 5, S. de	184
Distrofia miotónica, S. de	244
Escobar, S. de	346
Freeman-Sheldon, S. de	242
Marden-Walker, S. de	248
Moebius, secuencia de	258
Oculoauriculovertebral, espectro de	738
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742

Pena-Shokeir, fenotipo de 188
Schwartz-Jampel, S. de 246

Ocasional en

Amioplastia congénita disruptiva, 180
secuencia de
Branquiooculofacial, S. de 274
CHARGE, S. 276
Melnick-Fraser, S. de 272
Ojo de gato, S. del. 64

Cara «tosca»

Frecuente en

Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de 668
Coffin-Lowry, S. de 312
Coffin-Siris, S. de 666
Costello, S. de 128
Displasia frontometafisaria 450
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de 412
Fryns, S. de 236
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de 518
(tipo infantil grave)
Hajdu-Cheney, S. de 444
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de 710
Hunter, S. de 532
Hurler, S. de 524
Killian/Teschler-Nicola, S. de 230
Leroy I, célula de, S. de 520
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, 542
S. de
Morquio, S. de 538
Mucopolisacaridosis VII 544
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b 614
Sanfilippo, S. de 536
Scheie, S. de 528
Schinzel-Giedion, S. de 250
Seudo-Hurler, polidistrofia de, S. de 522
Simpson-Golabi-Behmel, S. de 178
Sotos, S. de 163
Williams, S. de 120

Ocasional en

Hidrocefalia ligada al cromosoma X, S. de 202
Hipomelanosis de Ito 584

7. REGIÓN OCULAR

Hipotelorismo

Frecuente en

Holoprosencefalia, secuencia de 701
Trisomía 13, S. de 18

Ocasional en

Coffin-Siris, S. de 666
Hidantoína fetal, S. de 652
Langer-Giedion, S. de 324
Meckel-Gruber, S. de 198
Oculodentodigital, S. 302
Williams, S. de 120

Hipertelorismo

Frecuente en

3C, S. 254
Aarskog, S. de 134
Ácido retinoico, embriopatía por 660
Acrocalloso, S. 252
Acrodisostosis 514
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de 658
Apert, S. de 474
Atelosteogénesis, tipo I 374
Cardiofaciocutáneo (CFC), S. 131
Coffin-Lowry, S. de 312
Deleción 4p, S. de 36
Deleción 4q, S. de 38
Deleción 9p, S. de 44
Deleción 11q, S. de 54
Deleción 13q, S. de 56
Deleción 22q 11.2, S. de 298
Dermopatía restrictiva 196
DiGeorge, secuencia de 714
Displasia craneofrontonasal 482
Displasia frontonasal, secuencia de 268
Duplicación 9p, S. de 46
Escobar, S. de 346
FG, S. 316
FGFR3 - sinostosis coronal asociada, S. de 480
Greig, cefalopolisindactilia de 486
Hajdu-Cheney, S. de 444
Hidantoína fetal, S. de 652
Killian/Teschler-Nicola, S. de 230
Labio leporino, secuencia de 264
Larsen, S. de 498
Lentiginoso múltiple, S. 620
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de 458
Marshall, S. de 282
Neu-Laxova, S. de 194
Noonan, S. de 124
Ojo de gato, S. del 64
Opitz G/BBB, S. de 140
Otopalatodigital, tipo I, S. de 308
Otopalatodigital, tipo II, S. de 310
Pena Shokeir, fenotipo de 188
Peters-plus, S. de 682
Pfeiffer, S. de 472
Pterigión múltiple letal, S. de 192
Roberts-SC, focomelia de 334
Robinow, S. de 136

Saethre-Chotzen, S. de	468
Schinzl-Giedion, S. de	250
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sotos, S. de	163
Triploidía, S. de	28
Trisomía 8, S. de	22
Trisomía 13, S. de	18
Weaver, S. de	168
XXXX, S. de	72

Ocasional en

CHARGE, S.	276
Condrodisplasia punteada, tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Crouzon, S. de	478
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 18p, S. de	60
Deleción 18q, S. de	62
Disostosis cleidocraneal	462
Disostosis craneometafisaria	448
Displasia campomélica	388
Displasia frontometafisaria	450
Displasia gelefísica	420
Displasia metatrópica	416
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Fraser, S. de	270
Goltz, S. de	622
Gorlin, S. de	616
Holt-Oram, S. de	358
Hurler, S. de	524
Meckel-Gruber, S. de	198
Noonan, S. de	124
Oculodentodigital, S. de	302
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70

Hendidura palpebral corta

Frecuente en

Alcoholismo fetal, S.	646
Deleción 22q 11.2, S. de	298
DiGeorge, secuencia de	714
Displasia campomélica	388
Dubowitz, S. de	100
Duplicación 10q, S. de	49
Duplicación 15q, S. de	58
FG, S.	316
Oculodentodigital, S. de	302
Toriello-Carey, S. de	684
Trisomía 18, S. de	13
Williams, S. de	120

Ocasional en

Dermopatía restrictiva	196
------------------------	-----

Desplazamiento lateral del canto interno (que da lugar a hendiduras palpebrales cortas)

Frecuente en

α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Blefarofimosis, S. de	260
Branquiooculofacial, S. de	274
Carpenter, S. de	484
Deleción 22q11.2, S. de	298
DiGeorge, secuencia de	714
Displasia frontonasal, secuencia de	268
Dubowitz, S. de	100
Freeman-Sheldon, S. de	242
Mohr, S. de	296
Orofaciocutáneo, S.	292
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
SHORT, S.	95
Toriello-Carey, S. de	684
Valproato fetal, S. de	654
Waardenburg, S. de	278

Ocasional en

Displasia craneofrontonasal	482
Gorlin, S. de	616
Levy-Hollister, S. de	360
Pena-Shokeir, fenotipo de	188

Pliegues epicánticos internos

Frecuente en

45X, S. de	76
Acrocalloso, S. de	252
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Blefarofimosis, S. de	260
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Costello, S. de	128
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 11q, S. de	54
Deleción 13q, S. de	56
Deleción 18p, S. de	60
Down, S. de	7
Duplicación 9p, S. de	46
Escobar, S. de	346

FG, S.	316	Condrodisplasia punteada, tipo dominante,	
Freeman-Sheldon, S. de	242	ligada al cromosoma X	437
Hipomelanosis de Ito	584	Costello, S. de (hacia abajo)	128
Hurler, S. de	524	Deleción 5p, S. de (hacia arriba o abajo)	40
Kabuki, S. de	118	Deleción 9p, S. de (hacia arriba)	44
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230	Deleción 22q11.2, S. de	298
Leroy I, célula de, S. de	520	DiGeorge, secuencia de (hacia abajo)	714
Noonan, S. de	124	Displasia geoleofísica (hacia arriba)	420
Opitz G/BBB, S. de	140	Down, S. de (hacia arriba)	7
Pena-Shokeir, fenotipo de	188	Duplicación 3q, S. de (hacia arriba)	34
Pterigión múltiple letal, S. de	192	Duplicación 9p, S. de (hacia abajo)	46
Rubinstein-Taybi, S. de	88	Duplicación 10q, S. de (hacia abajo)	49
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	Duplicación 15q, S. de (hacia abajo)	58
Stickler, S. de	318	Escobar, S. de (hacia abajo)	346
Valproato fetal, S. de	654	FG, S. (hacia abajo)	316
Weaver, S. de	168	FGFR3-sinostosis coronal asociada,	
Williams, S. de	120	S. de (hacia abajo)	480
X frágil, S. del	160	Hajdu-Cheney, S. de (hacia abajo)	444
XXXX, S. de	72	Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	
XXXXX, S. de	74	(hacia arriba)	350
XXXXY, S. de	70	Jarcho-Levin, S. de (hacia arriba)	690
Zellweger, S. de	238	Killian/Teschler-Nicola, S. de (hacia arriba)	230
		Marfan, S. de (hacia abajo)	546
		Miller, S. de (hacia abajo)	286
		Miller-Dieker, S. de (hacia arriba)	208
		Nager, S. de (hacia abajo)	288
		Noonan, S. de (hacia abajo)	124
		Ojo de gato, S. del (hacia abajo)	64
		Opitz G/BBB, S. de (hacia abajo)	140
		Otopalatodigital, tipo I, S. (hacia abajo)	308
		Otopalatodigital, tipo II, S. (hacia abajo)	310
		Pfeiffer, S. de (hacia arriba)	472
		Pterigión múltiple letal, S. de (hacia abajo)	192
		Robinow, S. de (hacia abajo)	136
		Rubinstein-Taybi, S. de (hacia abajo)	88
		Saethre-Chotzen, S. de (hacia abajo)	468
		Seckel, S. de (hacia abajo)	108
		Shprintzen-Goldberg, S. de (hacia abajo)	554
		Simpson-Golabi-Behmel, S. de (hacia abajo)	178
		Sotos, S. de (hacia abajo)	163
		Treacher Collins, S. de (hacia abajo)	280
		Trisomía 9, mosaico de, S. de (hacia arriba)	26
		Weaver, S. de (hacia abajo)	168
		Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150
		XXXX, S. de (hacia arriba)	72
		XXXXX, S. de (hacia arriba)	74
		XXXXY, S. de (hacia arriba)	70
		Yunis-Varon, S. de (hacia arriba)	466
		Ocasional en	
		Aase, S. de (hacia abajo)	366
		Deleción 3p, S. de (hacia arriba)	32
		Deleción 4q, S. de (hacia arriba)	38
		Deleción 18q, S. de (hacia arriba)	62
		Displasia frontometafisaria (hacia abajo)	450
		Greig, cefalopolisindactilia de, S. de (hacia abajo)	486
		Hallermann-Streiff, S. de (hacia abajo)	110
Ocasional en			
22q13, deleción, S. de	218		
Acrodisostosis	514		
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658		
Baller-Gerold, S. de	492		
Carpenter, S. de	484		
Deleción 18q, S. de	62		
Distiquiasis-linfedema, S. de	696		
Duplicación 9p, S. de	46		
Ehlers-Danlos, S. de	558		
Gorlin, S. de	616		
Langer-Giedion, S. de	324		
Oculodentodigital, S.	302		
Robinow, S. de	136		
Trisomía 18, S. de	13		
Hendiduras palpebrales inclinadas			
Frecuente en			
3C, S. (hacia abajo)	254		
Aarskog, S. de (hacia abajo)	134		
Acrocalloso, S. (hacia abajo)	252		
Apert, S. de (hacia abajo)	474		
Artrogriposis distal, tipo 2B, S. de	184		
Baller-Gerold, S. de (hacia abajo)	492		
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de (hacia abajo)	610		
Branquiooculofacial, S. de (hacia arriba)	274		
Cardiofaciocutáneo (CFC), S. de (hacia abajo)	131		
Coffin-Lowry, S. de (hacia abajo)	312		
Cohen, S. de (hacia abajo)	228		
Condrodisplasia punteada autosómica			
recesiva (hacia arriba)	440		

Mechón anormal en la parte medial de la ceja

Frecuente en

Duplicación 10q, S. de	49
Waardenburg, S. de	278
Williams, S. de	120

Ptosis palpebral o blefarofimosis

Frecuente en

Aarskog, S. de	134
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Artrogriposis distal, tipo 5, S. de	184
Blefarofimosis, S. de	260
Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de	668
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. de	190
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 11q, S. de	54
Deleción 13q, S. de	56
Deleción 18p, S. de	60
Distrofia miotónica, S. de	244
Dubowitz, S. de	100
Duplicación 10q, S. de	49
Duplicación 15q, S. de	58
Escobar, S. de	346
FGFR3-sinostosis coronal asociada, S. de	480
Freeman-Sheldon, S. de	242
Kabuki, S. de	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Marden-Walker, S. de	248
Moebius, secuencia de	258
Noonan, S. de	124
Saethre-Chotzen, S. de	468
Schwartz-Jampel, S. de	246
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114

Ocasional en

22ql3, deleción, S. de	218
45X, S. de	76
Alcoholismo fetal, S. de	646
Artrogriposis distal, tipo II, S. de	184
Branquiooculofacial, S. de	274
CHARGE, S.	276
Coffin-Siris, S. de	666
Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración (EEC), S. de	330
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
GAPO, S.	638
Hidantoína fetal, S. de	652
Hipocondroplasia	398

Langer-Giedion, S. de	324
Mowat-Wilson, S. de	686
Neurofibromatosis, S. de	590
Proteus, S. de	600
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Treacher Collins, S. de	280
Trisomía 18, S. de	13
Ungueorrotuliano, S.	504

Defectos lagrimales

Frecuente en

Branquiooculofacial, S. de	274
Displasia ectodérmica hipohidrótica	628
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Johanson-Blizzard (fístulas), S. de	106
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Levy-Hollister, S. de	360
Melnick-Fraser, S. de	272
Saethre-Chotzen, S. de	468

Ocasional en

Coffin-Siris, S. de	666
Fraser, S. de	270
Hay-Wells, S. de	332
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2	614
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Schinz-Giedion, S. de	250
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Treacher Collins, S. de	280
Valproato fetal, S. de	654

Estrabismo

Frecuente en

45X, S. de	76
Acrocalloso, S.	252
Angelman, S. de	220
Apert, S. de	474
Blefarofimosis, S. de	260
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Cervicooculoacústico, S. de	284
Clouston, S. de	636
Cohen, S. de	228
Crouzon, S. de	478
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 11q, S. de	54
FG, S.	316
Freeman-Sheldon, S. de	242
Goltz, S. de	622
Hidantoína fetal, S. de	652

Incontinencia pigmentaria, S. de	580	Weaver, S. de	168
Kabuki, S. de	118	X frágil, S. del	160
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230		
Marden-Walker, S. de	248	Nistagmo	
Marshall, S. de	282	<i>Frecuente en</i>	
Menkes, S. de	216	Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Moebius, secuencia de	258	Bardet-Biedl, S. de	676
Noonan, S. de	124	Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Prader-Willi, S. de	223	Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. de	190
Rubinstein-Taybi, S. de	88	Deleción 18q, S. de	62
Shprintzen-Goldberg, S. de	554	Displasia septoóptica, secuencia de	708
Sinostosis múltiple, S. de	494	GAPO, S.	638
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	Peters-plus, S. de	682
Smith-Magenis, S. de	210		
Trisomía 8, S. de	22	<i>Ocasional en</i>	
Trisomía 18, S. de	13	lp36, deleción, S. de	234
Williams, S. de	120	Acrocalloso, S. de	252
XXXXY, S. de	70	Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
		Angelman, S. de	220
Ocasional en		Ataxia-telangiectasia, S. de	213
lp36, deleción, S. de	234	Blefarofimosis, S. de	260
Adams-Oliver, S. de	356	Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de	668
Alagille, S. de	670	Cockayne, S. de	154
Alcoholismo fetal, S. de	646	Condrodisplasia punteada, tipo dominante,	
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364	ligada al cromosoma X	437
Baller-Gerold, S. de	492	Crouzon, S. de	478
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610	De Lange, S. de	82
Bardet-Biedl, S. de	676	Displasia craneofrontonasal	482
De Lange, S. de	82	Down, S. de	7
Deleción 18p, S. de	60	Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Displasia craneofrontonasal	482	Hallermann-Streiff, S. de	110
Distiquiasis-linfedema, S. de	696	Mowat-Wilson, S. de	686
Down, S. de	7	Noonan, S. de	124
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362	Proteus, S. de	600
Gorlin, S. de	616	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Hallermann-Streiff, S. de	110	Sotos, S. de	163
Hipocondroplasia	398	Valproato fetal, S. de	654
Hipomelanosis de Ito	584	Varicela fetal, S. de	662
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350	X frágil, S. del	160
Johanson-Blizzard, S. de	106	Zellweger, S. de	238
Langer-Giedion, S. de	324		
Melnick-Needles, S. de	674	8. OJO	
Mowat-Wilson, S. de	686	Miopía	
Mulibrey, enanismo de, S. de	98	<i>Frecuente en</i>	
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576	Bardet-Biedl, S. de	676
Oculoauriculovertebral, espectro	738	Branquiooculofacial, S. de	274
Opitz G/BBB, S. de	140	Coffin-Siris, S. de	666
Oromandibular-hipogénesis		Cohen, S. de	228
de extremidades, espectro	742	Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Proteus, S. de	600	Down, S. de	7
Saethre-Chotzen, S. de	468		
Seckel, S. de	108		
Sotos, S. de	163		
Valproato fetal, S. de	654		
Waardenburg, S. de	278		

Kniest, displasia de	410	Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. de	190
Marfan, S. de	546	CHARGE, S.	276
Marshall, S. de	282	Deleción 4p, S. de	36
Menkes, S. de	216	Deleción 13q, S. de	56
Noonan, S. de	124	Displasia frontonasal, secuencia de	268
Rubinstein-Taybi, S. de	88	Duplicación 10q, S. de	49
Schwartz-Jampel, S. de	246	Goltz, S. de	622
Shprintzen-Goldberg, S. de	554	Hallermann-Streiff, S. de	110
Smith-Magenis, S. de	210	Hidroletal, S. de	204
Stickler, S. de	318	Lenz, microftalmía de, S. de	306
		Meckel-Gruber, S. de	198
		Microftalmía-defectos cutáneos	
		lineales, S. de	626
Ocasional en		Oculodentodigital, S. de	302
lp36, deleción, S. de	234	Triploidía, S. de	28
Alcoholismo fetal, S. de	646	Trisomía 13, S. de	18
Angelman, S. de	220	Walker-Warburg, S. de	206
Beals, S. de	552		
De Lange, S. de	82	Ocasional en	
Deleción 5p, S. de	40	Adams-Oliver, S. de	356
Deleción 18q, S. de	62	Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Displasia fronometafisaria, S. de	450	Alcoholismo fetal, S. de	646
Displasia gelefísica	420	Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Ehlers-Danlos, S. de	558	Blefarofimosis, S. de	260
Noonan, S. de	124	Cohen, S. de	228
Proteus, S. de	600	Condrodisplasia punteada de tipo dominante,	
Scheie, S. de	528	ligada al cromosoma X	437
X frágil, S. del	160	Deleción 18q, S. de	62
XXXXY, S. de	70	Distiquiasis-linfedema, S. de	696
		Dubowitz, S. de	100
Escleróticas azules		Duplicación 3q, S. de	34
Frecuente en		Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Marshall-Smith, S. de	172	Fraser, S. de	270
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562	Fryns, S. de	236
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565	Hipertermia, defectos inducidos	664
Roberts-SC, focomelia de	334	Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Russell-Silver, S. de	92	Lipomatosis encefalocraneocutánea	604
		Marden-Walker, S. de	248
Ocasional en		Microgastria congénita-reducción	
45X, S. de	76	de extremidades, complejo de	744
Aarskog, S. de	134	Neu-Laxova, S. de	194
Ehlers-Danlos, S. de	558	Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Hallermann-Streiff, S. de	110	Oculoauriculovertebral, espectro	738
Hipofosfatasia	442	Ojo de gato, S. del	64
Incontinencia pigmentaria, S. de	580	Pallister-Hall, S. de	200
Kabuki, S. de	118	Proteus, S. de	600
Marfan, S. de	546	Roberts-SC, focomelia de	334
Trisomía 18, S. de	13	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
		Treacher Collins, S. de	280
Microftalmía		Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Frecuente en		Trisomía 18, S. de	13
Branquiooculofacial, S. de	274	Valproato fetal, S. de	654
		Varicela fetal, S. de	662
		Warfarina fetal, S. de	656

Coloboma del iris**Frecuente en**

Aniridia-tumor de Wilms, asociación (aniridia)	52
Branquiooculofacial, S.	274
CHARGE, S.	276
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 13q, S. de	56
Goltz, S. de	622
Ojo de gato, S. del.	64
Rieger, S. de	680
Triploidía, S. de	28
Trisomía 13, S. de	18
Walker-Warburg, S. de	206

Ocasional en

1p36, deleción, S. de	234
3C, S.	254
Beals, S. de	552
Cohen, S. de	228
Crouzon, S. de	478
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 11q, S. de	54
Deleción 18q, S. de	62
Displasia frontonasal, secuencia de	268
Dubowitz, S. de	100
Duplicación 10q, S. de	49
Duplicación 3q, S. de	34
Gorlin, S. de	616
Hidantoína fetal, S. de	652
Langer-Giedion, S. de	324
Marfan, S. de	546
Meckel-Gruber, S. de	198
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Noonan, S. de	124
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Pallister-Hall, S. de	200
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Smith-Magenis, S. de	210
Sturge-Weber, secuencia de	572
Trisomía 18, S. de	13
XXXXX, S. de	74

Coloración inusual del iris**Frecuente en**

Angelman, S. de (azul pálido)	220
Down, S. de (manchas de Brushfield)	7
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de (azul)	330
Marfan, S. de (hipoplásico)	546

Neurofibromatosis, S. de (nódulos de Lisch),	590
Oculodentodigital, S. de (fino, poroso)	302
Smith-Magenis, S. de (manchas de Brushfield)	210
Sotos, S. de (hipoplásico)	163
Ungueorrotuliano, S. de («hoja de trébol»)	504
Waardenburg, S. de (heterocromía)	278
Williams, S. de (estrellado)	120
X frágil, S. de (azul pálido)	160

Ocasional en

Hipomelanosia de Ito	584
Klippel-Trenaunay, S. de (heterocromía)	598
Mowat-Wilson, S. de	686
Prader-Willi, S. de (azul)	223
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Smith-Magenis, S. de (manchas de Brushfield)	210
Sturge-Weber, secuencia de (heterocromía)	572
Triploidía, S. de (heterocromía)	28
XXXY, S. de (manchas de Brushfield)	70
Zellweger, S. de (manchas de Brushfield)	238

Glaucoma**Frecuente en**

GAPO, S.	638
Kniest, S. de	410
Marshall, S. de	282
Peters-plus, S. de	682
Rieger, S. de	680
Stickler, S. de	318

Ocasional en

3C, S.	254
Aase, S. de	366
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Bardet-Biedl, S. de	676
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Duplicación 3q, S. de	34
Ehlers-Danlos, S. de	558
Gorlin, S. de	616
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hurler, S. de	524
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Marfan, S. de	546
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Morquio, S. de	538
Neurofibromatosis, S. de	590
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Oculodentodigital, S. de	302
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Scheie, S. de	528

SHORT, S.	95	Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de,	
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	S. de	542
Sotos, S. de	163	Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Sturge-Weber, secuencia de	572	Morquio, S. de	538
Treacher Collins, S. de	280	Mucopolisacaridosis VII	544
Ungueorrotuliano, S.	504	Peters-plus, S. de	682
Walker-Warburg, S. de	206	Scheie, S. de	528
Zellweger, S. de	238	Seudo-Hurler, polidistrofia, S. de	522
		Walker-Warburg, S. de	206

Córnea grande

Frecuente en

FG, S. de
Fibrocondrogénesis

Ocasional en

Aarskog, S. de
Dubowitz, S. de
Marfan, S. de
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de
Walker-Warburg, S. de

Queratocono, microcórnea

Frecuente en

Artrogriposis distal, tipo 5, S. de
GAPO, S.
Noonan, S. de
Oculodentodigital, S.
Smith-Magenis, S. de
Xerodermia pigmentosa, S. de

Ocasional en

Beals, S. de
Blefarofimosis, S. de
Carpenter, S. de
Crouzon, S. de
De Lange, S. de
Down, S. de
Ehlers-Danlos, S. de
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de
Rieger, S. de
Schwartz-Jampel, S. de
Ungueorrotuliano, S.

Opacidad corneal

Frecuente en

Cockayne, S. de
Hurler, S. de
Hurler-Scheie, S. de

		Ocasional en	
		Alagille, S. de	670
316		Berardinelli, lipodistrofia de, S. de	694
372		Carpenter, S. de	484
		Cockayne, S. de	154
		Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
134		Deleción 18q, S. de	62
100		Displasia acromesomélica	404
546		Fraser, S. de	270
542		Fryns, S. de	236
562		Leroy I, célula de, S. de	520
206		Lipomatosis encefalocraneocutánea	604
		Neurofibromatosis, S. de	590
		Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
		Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
		Paquioniquia congénita, S. de	640
		Rieger, S. de	680
184		Roberts-SC, focomelia de	334
638		Rothmund-Thomson, S. de (distrofia)	157
124		Senter-KID, S. de	644
302		Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
210		Trisomía 18, S. de	13
642		Valproato fetal, S. de	654
		Warfarina fetal, S. de	656
		Xerodermia pigmentosa, S. de	642
		Yunis-Varon, S. de	466

Cataratas, opacidades lenticulares

Frecuente en

		Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
		Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. de	190
		Cockayne, S. de	154
		Condrodisplasia punteada, autosómica recesiva	440
		Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
		Distrofia miotónica, S. de	244
		GAPO, S.	638
		Hallermann-Streiff, S. de	110
		Marshall, S. de	282
		Neu-Laxova, S. de	194
		Rothmund-Thomson, S. de	157

Sotos, S. de	163
Stickler, S. de	318
Walker-Warburg, S. de	206
Werner, S. de	152

Ocasional en

1p36, delección, S. de	234
45X, S. de	76
Aase, S. de	366
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Bardet-Biedl, S. de	676
Branquiooculofacial, S. de	274
Clouston, S. de	636
Coffin-Lowry, S. de	312
Delección 11q, S. de	54
Delección 18p, S. de	60
Delección 18q, S. de	62
Delección 22q11.2, S. de	298
Displasia espondiloepifisaria tardía	426
Displasia mandibuloacra	692
Down, S. de	7
Duplicación 3q, S. de	34
Duplicación 10q, S. de	49
Gorlin, S. de	616
Hipocondroplasia	398
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Kniest, displasia de	410
Larsen, S. de	498
Marfan, S. de	546
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Oculodentodigital, S. de	302
Paquioniquia congénita, S. de	640
Peters-plus, S. de	682
Progeria, S. de	146
Proteus, S. de	600
Roberts-SC, focomelia de	334
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Schwartz-Jampel, S. de	246
Shprintzen, S. de	554
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 18, S. de	13
Ungueorrotuliano, S.	504
Valproato fetal, S. de	654
Varicela fetal, S. de	662
Warfarina fetal, S. de	656
Yunis-Varon, S. de	466
Zellweger, S. de	238

Luxación del cristalino

Frecuente en

Marfan, S. de	546
---------------	-----

Ocasional en

Beals, S. de	552
Ehlers-Danlos, S. de	558
Kniest, displasia de	410
Marshall, S. de	282
Rieger, S. de	680
Stickler, S. de	318

Pigmentación retiniana

Frecuente en

Acrocalloso, S., (disminuida)	252
Bardet-Biedl, S. de	676
Cockayne, S. de	154
Cohen, S. de	228
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de	
(tipo infantil grave) (mancha rojo cereza)	518
Hurler, S. de	524
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Scheie, S. de	528
Seudo-Hurler, polidistrofia, S. de	522
Varicela fetal, S. de	662
Walker-Warburg, S. de (displasia)	206
Werner, S. de	152
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Alagille, S. de	670
Coffin-Lowry, S. de	312
Distrofia torácica juvenil (degeneración)	386
Dubowitz, S. de (degeneración)	100
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hipomelanososis de Ito	584
Hunter, S. de	532
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Morquio, S. de	538

9. NARIZ

Puente nasal bajo

Frecuente en

1p36, delección, S. de	234
3C, S.	254
Ácido retinoico, embriopatía por	660
Acondrogénesis, tipos IA y IB	368
Acondroplasia	390
Acrodisostosis	514
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314

Antley-Bixler, S. de	488	Fraser, S. de	270
Atelosteogénesis, tipo I	374	Proteus, S. de	600
Blefarofimosis, S. de	260		
Carpenter, S. de	484	Puente nasal prominente	
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440	<i>Frecuente en</i>	
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437	Baller-Gerold, S. de	492
Costello, S. de	128	Cohen, S. de	228
Deleción 9p, S. de	44	Deleción 3p, S. de	32
Deleción 11q, S. de	54	Deleción 13q, S. de	56
Deleción 18p, S. de	60	Floating-Harbor, S. de	144
Deleción 18q, S. de	62	Nager, S. de	288
Disostosis cleidocraneal	462	Seckel, S. de	108
Displasia campomélica	388	Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Displasia ectodérmica hipohidrótica	628	<i>Ocasional en</i>	
Displasia tanatofórica	382	Dubowitz, S. de	100
Down, S. de	7	Opitz G/BBB, S. de	140
Duplicación 10q, S. de	49		
Fibrocondrogénesis	372	Puente nasal ancho	
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	518	<i>Frecuente en</i>	
GAPO, S.	638	Acrocalloso, S.	252
Hidantoína fetal, S. de	652	Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
Hurler, S. de	524	Deleción 4q, S. de	38
Hurler-Scheie, S. de	530	Displasia frontometafisaria	450
Kniest, displasia de	410	Duplicación 10q, S. de	49
Larsen, S. de	498	Duplicación 15q, S. de	58
Leroy I, célula de, S. de	520	Ehlers-Danlos, S. de	558
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542	Floating-Harbor, S. de	144
Marshall, S. de	282	Fraser, S. de	270
Marshall-Smith, S. de	172	Freeman-Sheldon, S. de	242
Mohr, S. de	296	Fryns, S. de	236
Mowat-Wilson, S. de	686	Gorlin, S. de	616
Noonan, S. de	124	Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de	332
Osteogénesis imperfecta tipo I, S. de	565	Hidantoína fetal, S. de	652
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	562	Jarcho-Levin, S. de	690
Otopalatodigital, tipo II, S.	310	Langer-Giedion, S. de	324
Pfeiffer, S. de	472	Opitz G/BBB, S. de	140
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica	632	Otopalatodigital, tipo I, S. de	308
Schinz-Giedion, S. de	250	Proteus, S. de	600
Stickler, S. de	318	Rieger, S. de	680
Toriello-Carey, S. de	684	SHORT, S.	95
Triploidía, S. de	28	Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Valproato fetal, S. de	654	Smith-Magenis, S. de	210
Warfarina fetal, S. de	656	Trisomía 8, S. de	22
Weaver, S. de	168	Valproato fetal, S. de	654
Williams, S. de	120	Waardenburg, S. de	278
XXXXX, S. de	74	X frágil, S. del	160
XXXXY, S. de	70		
Zellweger, S. de	238		
		Raíz nasal ancha	
<i>Ocasional en</i>		<i>Frecuente en</i>	
Atelosteogénesis, tipo I	374	Displasia craneofrontonasal	482
Ehlers-Danlos, S. de	558	Displasia frontonasal, secuencia de	268

Duplicación 3q, S. de	34
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	518
Greig, cefalopolisindactilia de, S. de	486
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hidroletal, S.	204
Kabuki, S. de	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Trisomía 8, S. de	22

Nariz corta o pequeña, con o sin anteversión de los orificios nasales

Frecuente en

3-M, S.	96
Aarskog, S. de	134
Acondrogénesis-hipocondrogénesis, tipo II	370
Acrocalloso, S.	252
Acrodisostosis	514
Alcoholismo fetal, S. de	646
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de	180
Apert, S. de	474
Bloom, S. de	102
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Costello, S. de	128
De Lange, S. de	82
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 4q, S. de	38
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 11q, S. de	54
Displasia acromesomélica	404
Displasia geleofísica	420
Duplicación 3q, S. de	34
Duplicación 10q, S. de	49
Fibrocondrogénesis	372
Fryns, S. de	236
GAPO, S.	638
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hidantoína fetal, S. de	652
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Jarcho-Levin, S. de	690
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Leroy I, célula de, S. de	520
Marshall, S. de	282
Marshall-Smith, S. de	172
Miller-Dieker, S. de	208
Morquio, S. de	538
Opitz G/BBB, S. de	140
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565
Otopalatodigital, tipo I, S.	308
Pallister-Hall, S. de	200

Pfeiffer, S. de	472
Robinow, S. de	136
Rothmund-Thomson, S. de	157
Schinz-Giedion, S. de	250
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Stickler, S. de	318
Toriello-Carey, S. de	684
Trisomía 18, S. de	13
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Valproato fetal, S. de	654
Warfarina fetal, S. de	656
Williams, S. de	120
Yunis-Varon, S. de	466
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Displasia craneometafisaria	448
Down, S. de	7
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Treacher Collins, S. de	280
Trisomía 13, S. de	18
Waardenburg, S. de	278
XXXXY, S. de	70

Hipoplasia de los orificios nasales y/o las alas de la nariz

Frecuente en

Deleción 22q11.2, S. de	298
Displasia ectodérmica hipohidróica	628
Displasia frontonasal, secuencia de	268
Displasia mandibuloacra	692
Fraser, S. de	270
Freeman-Sheldon, S. de	242
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Johanson-Blizzard, S. de	106
Labio leporino, secuencia de	264
Oculodentodigital, S.	302
Orofaciodigital, S.	292
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Roberts-SC, focomelia de	334
SHORT, S.	95
Sinostosis múltiple, S. de	494
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Warfarina fetal, S. de	656
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150

Ocasional en

Baller-Gerold, S. de	492
Goltz (alas con muescas), S. de	622
Waardenburg, S. de	278

Nariz prominente (relativa)

Frecuente en

3-M, S.	96
Alagille, S. de (bulbosa)	670
Coffin-Lowry, S. de	312
Deleción 13q, S. de	56
Deleción 22q11.2, S. de	298
Duplicación 9p, S. de	46
Duplicación 15q, S. de	58
Floating-Harbor, S. de (bulbosa)	144
Langer-Giedion, S. de (bulbosa)	324
Mowat-Wilson, S. de	686
Picnodisostosis	460
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Seckel, S. de	108
Smith-Lemli-Opitz, S. de (punta ancha)	114
Tricorriorofalángico, S.	328
Trisomía 8, S. de	22
Trisomía 13, S. de (bulbosa)	18

Ocasional en

Bloom, S. de	102
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Mohr, S. de (punta ancha)	296
Waardenburg, S. de (punta redonda)	278

Atresia de coanas

Frecuente en

Antley-Bixler, S. de	488
CHARGE, S.	276
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Schinzel-Giedion, S. de (estenosis)	250

Ocasional en

Apert, S. de	474
Baller-Gerold, S. de	492
Cerebrocostomandibular, S.	688
Coffin-Siris, S. de	666
Crouzon, S. de	478
De Lange, S. de	82
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 22q11.2, S. de	298
Dermopatía restrictiva	196
DiGeorge, secuencia de	714
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
FG, S.	316
Fraser, S. de	270
Marshall-Smith, S. de	172
Miller, S. de	286
Orofaciodigital, S.	292
Pfeiffer, S. de	472

Rotura del amnios, secuencia de	732
Saethre-Chotzen, S. de	468
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Treacher Collins, S. de	280
Triploidía, S. de	28
Trisomía 18, S. de	13

10. MAXILAR Y MANDÍBULA

Hipoplasia malar

Frecuente en

3-M, S.	96
Atelosteogénesis, tipo I	374
Bloom, S. de	102
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hallermann-Streiff, S. de	110
Marshall, S. de	282
Miller, S. de	286
Mohr, S. de	296
Nager, S. de	288
Oculoauriculovertebral, espectro de	738
Otopalatodigital, tipo I, S.	308
Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Pallister-Hall, S. de	200
Picnodisostosis	460
Seckel, S. de	108
Shprintzen, S. de	554
Stickler, S. de	318
Treacher Collins, S. de	280

Ocasional en

Cockayne, S. de	154
Orofaciodigital, S.	292
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Williams, S. de	120

Hipoplasia maxilar, a menudo con paladar estrecho u ojival

Frecuente en

45X, S. de	76
Aarskog, S. de	134
Acondroplasia	390
Acrodisostosis	514
Alcoholismo fetal, S. de	646
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314

Angelman, S. de	220
Antley-Bixler, S. de	488
Apert, S. de	474
Bloom, S. de	102
Carpenter, S. de	484
Cockayne, S. de	154
Coffin-Lowry, S. de	312
Cohen, S. de	228
Crouzon, S. de	478
De Lange, S. de	82
Deleción 18q, S. de	62
Disostosis cleidocraneal	462
Displasia frontometafisaria	450
Duplicación 3q, S. de	34
Ectrodactilia-displasia ectodérmica- fisuración, S. de	330
Ehlers-Danlos, S. de	558
FG, S.	316
FGFR3-sinostosis coronal asociada, S. de	480
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de	332
Labio leporino, secuencia de	264
Marden-Walker, S. de	248
Marfan, S. de	546
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Pfeiffer, S. de	472
Picnodisostosis	460
Progeria, S. de	146
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Rieger, S. de	680
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Russell-Silver, S. de	92
Saethre-Chotzen, S. de	468
Schinz-Giedion, S. de	250
Seckel, S. de	108
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Sotos, S. de	163
Stickler, S. de	318
Treacher Collins, S. de	280
Tricorinofalángico, S.	328
Trisomía 8, S. de	22
Valproato fetal, S. de	654
XXXX, S. de	72

Ocasional en

Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
Deleción 13q, S. de	56
Duplicación 9p, S. de	46
Freeman-Sheldon, S. de	242
Hipertermia, defectos inducidos	664
Meier-Gorlin, S. de	508
Oculodentodigital, S.	302
Orofaciodigital, S.	292
Robinow, S. de	136

Micrognatia**Frecuente en**

45X, S. de	76
Ácido retinoico, embriopatía por	660
Acondrogénesis, tipos IA y IB	368
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de	180
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Atelosteogénesis, tipo I	374
Baller-Gerold, S. de	492
Bloom, S. de	102
Branquiooculofacial, S. de	274
Catel-Manzke, S. de	322
Cerebrocostomandibular, S.	688
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. de	190
Cohen, S. de	228
De Lange, S. de	82
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 4q, S. de	38
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 11q, S. de	54
Deleción 13q, S. de	56
Deleción 18p, S. de	60
Deleción 22q11.2, S. de	298
Dermopatía restrictiva	196
Displasia campomélica	388
Displasia frontometafisaria	450
Displasia mandibuloacra	692
Displasia metafisaria, tipo Jansen	434
Dubowitz, S. de	100
Duplicación 3q, S. de	34
Duplicación 15q, S. de	58
Escobar, S. de	346
Fryns, S. de	236
GAPO, S.	638
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hidroletal, S.	204
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Hurler-Scheie, S. de	530
Langer, displasia mesomélica de	512
Langer-Giedion, S. de	324
Marden-Walker, S. de	248
Marshall-Smith, S. de	172
Meckel-Gruber, S. de	198
Meier-Gorlin, S. de	508
Melnick-Needles, S. de	674
Miller, S. de	286
Miller-Dieker, S. de	208
Moebius, secuencia de	258
Mohr, S. de	296
Nager, S. de	288

Neu-Laxova, S. de	194
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Ojo de gato, S. del	64
Opitz G/BBB, S. de	140
Orofaciodigital, S.	292
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Pallister-Hall, S. de	200
Pena-Shokeir, fenotipo de	188
Peters-plus, S. de	682
Picnodisostosis	460
Progeria, S. de	146
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Roberts-SC, focomelia de	334
Robin, secuencia de	262
Russell-Silver, S. de	92
Schwartz-Jampel, S. de	246
Seckel, S. de	108
SHORT, S.	95
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Smith-Lemi-Opitz, S. de	114
Stickler, S. de	318
Toriello-Carey, S. de	684
Treacher Collins, S. de	280
Tricorinofalángico, S.	328
Triploidia, S. de	28
Trisomía 8, S. de	22
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Trisomía 18, S. de	13
Weaver, S. de	168
XXXX, S. de	72
Yunis-Varon, S. de	466
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Alcoholismo fetal, S. de	646
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Beals, S. de	552
Carpenter, S. de	484
CHARGE, S.	276
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Displasia diastrófica	424
Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Malformación esternal-displasia vascular, espectro de	746
MURCS, asociación	760
Noonan, S. de	124
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Smith-Magenis, S. de	210
Trisomía 13, S. de	18
Valproato fetal, S. de	654

Prognatismo

Frecuente en

Acrodisostosis	514
Angelman, S. de	220
Artrogriposis distal, tipo 2B, S.	184
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
Esclerosteosis	456
Gorlin, S. de	616
Killian/Teschler-Nicola (inicio tardío), S. de	230
Mowat-Wilson, S. de	686
Scheie, S. de	528
Smith-Magenis, S. de	210
Sotos, S. de	163
X frágil, S. de	160
XXXXY, S. de	70

Ocasional en

Alcoholismo fetal (inicio tardío), S.	646
Lentiginoso múltiple, S.	620
Oculodentodigital, S. de (mandíbula ancha)	302
Tricodontoóseo, S. de (mandíbula cuadrada)	634
Waardenburg, S. de (mandíbula ancha)	278

11. REGIÓN ORAL Y BOCA

Labio leporino con o sin fisura palatina

Frecuente en

Branquiooculofacial, S. de (seudofisura)	274
Costillas cortas-polidactilia, tipo II, S. de (tipo Majewski) (línea media)	380
Deleción 4p, S. de	36
Ectrodactilia-displasia extodérmica-fisuración, S. de	330
Extremidades-pared corporal, complejo de (disruptiva)	736
Fryns, S. de	236
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de	332
Hidantoína fetal, S. de	652
Holoprosencefalia, secuencia de (línea media)	701
Labio leporino, secuencia de	264
Miller, S. de	286
Mohr, S. de (línea media)	296
Orofaciodigital, S. de (línea media)	292
Pterigión poplíteo, S. de	344
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Roberts-SC, focomelia de	334
Rotura del amnios, secuencia de (disruptiva)	732
Trisomía 13, S. de, (ocasionalmente, línea media)	18
Valproato fetal, S. de	654
Van der Woude, S. de	266

Ocasional en

lp36, delección, S. de	234
3C, S.	254
Aarskog, S. de	134
Aase, S. de	366
Acrocalloso, S.	252
Adams-Oliver, S. de	356
Alcoholismo fetal, S. de	646
Artrogriposis distal, tipo II, S.	184
Catel-Manzke, S. de	322
CHARGE, S.	276
CHILD, S.	348
Crouzon, S. de	478
Delección 4q, S. de	38
Delección 5p, S. de	40
Delección 22q11.2, S. de	298
Displasia caudal, secuencia de	730
Displasia craneofrontonasal	482
Displasia frontonasal, secuencia de (línea media)	268
Duplicación 9p, S. de	46
FG, S.	316
Fraser, S. de	270
Gorlin, S. de	616
Hidroletal, S. (ocasionalmente, línea media)	204
Hipertermia, defectos inducidos	664
Hipomelanosis de Ito	584
Kabuki, S. de	118
Larsen, S. de	498
Malformación esternal-displasia vascular, espectro de	746
Meckel-Gruber, S. de (ocasionalmente, línea media)	198
MURCS, asociación	760
Nager, S. de	288
Neu-Laxova, S. de	194
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Oculodentodigital, S.	302
Opitz G/BBB, S. de	140
Pallister-Hall, S. de (línea media)	200
Peters-plus, S. de	682
Robinow, S. de	136
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Smith-Magenis, S. de	210
Triploidia, S. de	28
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Trisomía 18, S. de	13
Waardenburg, S. de	278
Walker-Warburg, S. de	206
XXXXY, S. de	70

Filtro nasal anormal**Frecuente en**

lp36, delección, S. de (largo)	234
3-M, S. (largo)	96

Aarskog, S. de (ancho)	134
Acrocalloso, S. de	252
Alcoholismo fetal, S. de (fino)	646
Cardiofaciocutáneo (CFC), S. (prominente)	131
Cohen, S. de (corto)	228
De Lange, S. de (largo, fino)	82
Delección 3p, S. de (largo)	32
Delección 4p, S. de (corto)	36
Delección 9p, S. de (largo)	44
Delección 22q11.2, S. de (corto)	298
DiGeorge, secuencia de (corto)	714
Displasia gelefísica (largo, fino)	420
Duplicación 10q, S. de (prominente)	49
Duplicación 15q, S. de (largo)	58
Duplicación 3q, S. de (largo)	34
Escobar, S. de (largo)	346
Floating-Harbor, S. de (corto, fino)	144
Freeman-Sheldon, S. de (largo)	242
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. (tipo infantil grave) (largo)	518
GAPO, S. (largo)	638
Hajdu-Cheney, S. de (largo)	444
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de (largo)	350
Holoprosencefalia, secuencia de	701
Killian/Teschler-Nicola, S. de (largo)	230
Langer-Giedion, S. de (prominente y largo)	324
Leroy I-Cell, S. de (largo)	520
Meckel-Gruber, S. de (ausente)	198
Mohr, S. de (corto)	269
Mowat-Wilson, S. de	686
Opitz G/BBB, S. de (largo, liso)	140
Orofaciodigital, S. (corto)	292
Peters-plus, S. de (largo)	682
Pterigión múltiple letal, S. de (largo)	192
Rieger, S. de (corto)	680
Robinow, S. de (largo)	136
Sinostosis múltiple, S. de (corto)	494
Smith-Magenis, S. de (prominente)	210
Tricorinofalángico, S. (prominente y largo)	328
Trisomía 13, S. de	18
Ungueorrotuliano, S.	504
Valproato fetal, S. de (largo)	654
Weaver, S. de (largo)	168
Williams, S. de (largo)	120
Yunis-Varon, S. de	466

Labios llenos y prominentes**Frecuente en**

3-M, S.	96
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Coffin-Lowry, S. de	312
Coffin-Siris, S. de	666
Costello, S. de	128

Displasia ectodérmica hipohidróica	628	Deleción 9p, S. de	44
FG, S.	316	Dermopatía restrictiva	196
GAPO, S.	638	Displasia mandibuloacra	692
Hipomelanosia de Ito	584	Fibrocondrogénesis, S. de	372
Hunter, S. de	532	Hallermann-Streiff, S. de	110
Hurler, S. de	524	Hecht, S. de (obertura limitada)	256
Hurler-Scheie, S. de	530	Meier-Gorlin, S. de	508
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230	Otopalatodigital, tipo I, S.	308
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542	Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Marshall, S. de	282	Pena-Shokeir, fenotipo de	188
Meier-Gorlin, S. de	508	Pterigión múltiple letal, S. de	192
Mowat-Wilson, S. de	686	Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica	632
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614	Robinow, S. de	136
Neu-Laxova, S. de	194	Trisomía 18, S. de	13
Scheie, S. de	528	Valproato fetal, S. de	654
Trisomía 8, S. de	22		
Waardenburg, S. de	278	Ocasional en	
Williams, S. de	120		
Ocasional en			
Kabuki, S. de	118	Baller-Gerold, S. de	492
Noonan, S. de	124	Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
		Treacher Collins, S. de	280
Hoyuelos en el labio inferior		Macrostomía	
Frecuente en		Frecuente en	
Pterigión poplíteo, S. de	344	α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Van der Woude, S. de	266	Angelman, S. de	220
Ocasional en		Costello, S. de	128
Branquiooculofacial, S. de	274	Deleción 11q, S. de	54
Kabuki, S. de	118	Deleción 18p, S. de	60
Orofaciodigital, S.	292	Floating-Harbor, S. de	144
		Fryns, S. de	236
Comisuras labiales vueltas hacia abajo		Morquio, S. de	538
Frecuente en		Neu-Laxova, S. de	194
De Lange, S. de	82	Oculoauriculovertebral, espectro	738
Deleción 3p, S. de	32	Scheie, S. de	528
Deleción 4p, S. de	36	Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Deleción 18p, S. de	60	Ocasional en	
Deleción 18q, S. de	62	Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Duplicación 3q, S. de	34	Deleción 18q, S. de	62
Duplicación 9p, S. de	46	Dubowitz, S. de	100
Escobar, S. de	346	Noonan, S. de	124
Robinow, S. de	136	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Russell-Silver, S. de	92	Treacher Collins, S. de	280
		Williams, S. de	120
Microstomía		Fisura palatina o úvula bífida sin labio leporino	
Frecuente en		Frecuente en	
Artrogriposis distal, S. de, tipo 2B	184	Ácido retinoico, embriopatía por	660

Artrogriposis distal, tipo 3, S. de	184	Coffin-Siris, S. de	666
Catel-Manzke, S. de	322	Condrodisplasia punteada autosómica	
Cerebrocostomandibular, S.	688	recesiva	440
Costillas cortas-polidactilia, tipo II, S. de		Crouzon, S. de	478
(tipo Majewski)	380	Cubital-mamario, S.	342
Deleción 4q, S. de	38	De Lange, S. de	82
Deleción 22q11.2, S. de	298	Deleción 3p, S. de	32
Displasia espondiloepifisaria congénita	407	Deleción 4p, S. de	36
Dubowitz, S. de	100	Deleción 5p, S. de	40
Duplicación 3q, S. de	34	Deleción 9p, S. de	44
Duplicación 10q, S. de	49	Deleción 18p, S. de	60
Escobar, S. de	346	Deleción 18q, S. de	62
Fibrocondrogénesis	372	Dermopatía restrictiva	196
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de	332	Disostosis cleidocraneal	462
Hidroletal, S. de	204	Displasia campomélica	388
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350	Displasia caudal, secuencia de	730
Kabuki, S. de	118	Displasia diastrófica	424
Kniest, displasia de	410	Displasia frontonasal, secuencia de	268
Marden-Walker, S. de	248	Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Meckel-Gruber, S. de	198	Dubowitz, S. de	100
Nager, S. de	288	FG, S.	316
Orofaciodigital, S.	292	Fraser, S. de	270
Otopalatodigital, tipo I, S.	308	Jarcho-Levin, S. de	690
Otopalatodigital, tipo II, S.	310	Killian/Tescher-Nicola, S. de	230
Pterigión poplíteo, S. de	344	Klippel-Feil, secuencia de	716
Robin, secuencia de	262	Larsen, S. de	498
Stickler, S. de	318	Lentiginoso múltiple, S.	620
Toriello-Carey, S. de	684	Lenz, microftalmía de, S. de	306
Treacher Collins, S. de	280	Marfan, S. de	546
Van der Woude, S. de	266	Marshall, S. de	282
		Meier-Gorlin, S. de	508
<i>Ocasional en</i>		Melnick-Fraser, S. de	272
1p36, deleción, S. de	234	Melnick-Needles, S. de	674
3C, S.	254	Miller, S. de	286
Aarskog, S. de	134	Miller-Dieker, S. de	208
Aase, S. de	366	Mohr, S. de	296
Acondrogénesis-hipocondrogénesis,		Mowat-Wilson, S. de	686
tipo II	370	Neu-Laxova, S. de	194
Acrocalloso, S. de	252	Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Adams-Oliver, S. de	356	Oculoauriculovertebral, espectro	738
Alagille, S. de	670	Ojo de gato, S. del	64
Alcoholismo fetal, S. de	646	Opitz G/BBB, S. de	140
α -talasemia/retraso mental ligado		Oromandibular-hipogénesis de extremidades,	
al cromosoma X (ATR-X), S. de	314	espectro	742
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658	Pallister-Hall, S. de	200
Anencefalia, secuencia de	704	Pena-Shokeir, fenotipo de	188
Apert, S. de	474	Proteus, S. de	600
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364	Pterigión múltiple letal, S. de	192
Artrogriposis distal, tipo II, S.	184	Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Atelosteogénesis, tipo I	374	Rieger, S. de	680
Baller-Gerold, S. de	492	Robinow, S. de	136
Branquiooculofacial, S. de	274	Rothmund-Thomson, S. de	157
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131	Rotura del amnios, secuencia de	732
Cervicooculoacústico, S. de	284	Saethre-Chotzen, S. de	468
CHARGE, S.	276	Seckel, S. de	108
		Shprintzen-Goldberg, S. de	554

Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Smith-Magenis, S. de	210
Triploidía, S. de	28
Trisomía 8, S. de	22
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Valproato fetal, S. de	654
Weaver, S. de	168
X frágil, S. de	160
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70

Frenillo oral (telilla)

Frecuente en

Displasia condroectodérmica	422
Orofaciodigital, S.	292
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
Pallister-Hall, S. de	200

Ocasional en

Displasia frontonasal, secuencia de	268
Mohr, S. de	296
Opitz G/BBB, S. de	140
Pterigión poplíteo, S. de	344

Lengua hendida o irregular

Frecuente en

Cerebrocostomandibular, S.	688
Mohr, S. de	296
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Orofaciodigital, S.	292
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
Paquioniquia congénita, S. de (lengua festoneada)	640

Ocasional en

Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Distrofia torácica juvenil, S. de	386
Meckel-Gruber, S. de	198
Opitz G/BBB, S. de	140
Robinow, S. de	136
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 13, S. de	18

Macroglosia

Frecuente en

α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Costello, S. de	128
Gangliosidosis generalizada, tipo 1, S. de (tipo infantil grave)	518
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de	710
Hunter, S. de	532
Hurler, S. de	524
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178

Ocasional en

Coffin-Siris, S. de	666
Down, S. de (prominente)	7
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Robinow, S. de	136
Scheie, S. de	528
Schinz-Giedion, S. de	250
Triploidía, S. de	28
XXXXX, S. de	74

Microglosia

Frecuente en

Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
---	-----

Ocasional en

Artrogriposis distal, tipo II, S. de	184
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Freeman-Sheldon, S. de	242
Hidroletal, S. de	204
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Moebius, secuencia de	258
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Pallister-Hall, S. de	200
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114

Crestas alveolares hipertróficas

Frecuente en

Costello, S. de	128
Gangliosidosis generalizada, tipo 1, S. de (tipo infantil grave)	518
Hunter, S. de	532
Hurler, S. de	524

Cubital-mamario, S.	342
Displasia condroectodérmica	422
Displasia ectodérmica hipohidrótica	628
Down, S. de	7
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Goltz, S. de	622
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de	332
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Johanson-Blizzard, S. de	106
Labio leporino, secuencia de	264
Levy-Hollister, S. de	360
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Picnodisostosis	460
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Rieger, S. de	680
Tricodontoóseo, S.	634
Van der Woude, S. de	266
Williams, S. de	120

Ocasional en

Acrodisostosis	514
Alagille, S. de	670
Cockayne, S. de	154
Ehlers-Danlos, S. de	558
Larsen, S. de	498
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Moebius, secuencia de	258
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Pterigión poplíteo, S. de	344
Rothmund-Thomson, S. de	157
Seckel, S. de	108
Tricodontoóseo, S.	634
XXXXY, S. de	70

Hipoplasia del esmalte

Frecuente en

Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Disostosis cleidocraneal	462
Esclerosis tuberosa, S. de (hoyuelos)	586
Goltz, S. de	622
Hipofosfatasia	442
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Levy-Hollister, S. de	360
Morquio, S. de	538
Oculodentodigital, S.	302
Prader-Willi, S. de	223
Tricodontoóseo, S.	634
Williams, S. de	120
XXXXX, S. de	74

Ocasional en

Aarskog, S. de	134
Costello, S. de	128
Hajdu-Cheney, S. de	444
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Orofaciodigital, S.	292
Seckel, S. de	108
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496

Caries

Frecuente en

3-M, S.	96
Cockayne, S. de	154
Deleción 18p, S. de	60
Disostosis cleidocraneal	462
Dubowitz, S. de	100
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Gorlin, S. de	616
Orofaciodigital, S.	292
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Paquioniquia congénita, S. de	640
Picnodisostosis	460
Prader-Willi, S. de	223
Progeria, S. de	146
Rothmund-Thomson, S. de	157
Shwachman, S. de	436
Tricorrinofalángico, S.	328

Caída precoz de los dientes

Frecuente en

Coffin-Lowry, S. de	312
Displasia mandibuloacra	692
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hipofosfatasia	442
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453
Paquioniquia congénita, S. de	640
Werner, S. de	152

Ocasional en

Oculodentodigital, S. de	302
Yunis-Varon, S. de	466

Disposición irregular de los dientes

Frecuente en

Down, S. de	7
Goltz, S. de	622
Gorlin, S. de	616
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hurler, S. de	524

Melnick-Needles, S. de	674
Morquio, S. de	538
Picnodisostosis	460
Progeria, S. de	146
Robinow, S. de	136
Sanfilippo, S. de	536
Tricodontoóseo, S.	634

Ocasional en

Crouzon, S.	478
Ehlers-Danlos, S. de	558
Fibrodiasplasia osificante progresiva, S. de	568
Fraser, S. de	270
Hipomelanosia de Ito	584
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Rothmund-Thomson, S. de	157
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Stickler, S. de	318
X frágil, S. de	160

Erupción tardía de los dientes

Frecuente en

Aarskog, S. de	134
Acrodisostosis	514
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Apert, S.	474
Cockayne, S. de	154
Coffin-Siris, S. de	666
De Lange, S. de	82
Disostosis cleidocraneal	462
Displasia condroectodérmica	422
Displasia frontometafisaria	450
Dubowitz, S. de	100
GAPO, S.	638
Goltz, S. de	622
Hunter, S. de	532
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Levy-Hollister, S. de	360
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Menkes, S. de	216
Miller-Dieker, S. de	208
Osteogénesis imperfecta tipo I, S. de	562
Picnodisostosis	460
Progeria, S. de	146
SHORT, S.	95

Ocasional en

Shwachman, S. de	436
XXXXY, S. de	70

Dientes neonatales

Frecuente en

Displasia condroectodérmica	422
Hallermann-Streiff, S. de	110
Paquioniquia congénita, S. de	640
Sotos, S. de	163
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150

Ocasional en

Costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan), S. de	378
Dermopatía restrictiva	196
Meckel-Gruber, S. de	198
Pallister-Hall, S. de	200

Quistes dentarios

Frecuente en

Gorlin, S. de	616
---------------	-----

Otras anomalías dentales

Frecuente en

3-M, S.	96
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Angelman, S. de (separados)	220
Branquiooculofacial, S.	274
Coffin-Lowry, S. de (separados)	312
Cohen, S. de (incisivos centrales maxilares prominentes)	228
Costello, S. de	128
De Lange, S. de (separados)	82
Deleción 4p, S. de (dientes fusionados)	36
Ehlers-Danlos, tipo VIII, S. de (periodontitis)	558
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de (separados)	332
Lenz, microftalmia de, S. de	306
Marshall, S. de (incisivos prominentes)	282
Marshall-Smith, S. de (displásicos)	172
Orofaciadigital, S. (dientes anteriores anómalos, dientes supernumerarios)	292
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro (hipodoncia mandibular)	742
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de (dentina hipoplásica)	562
Osteopetrosis: autosómica recesiva (letal) (distorsión de la dentición)	453
Otopalatodigital, tipo I, S. de (impactados)	308
Rothmund-Thomson, S. de (microdontia)	157
Sanfilippo, S. de (dentina irregular)	536
Sotos, S. de (erupción prematura)	163

Tricodontoóseo, S. (taurodontismo)	634
Werner, S. de (desarrollo irregular)	152
XXXXX, S. de (taurodontismo)	74
XYY, S. de (dientes grandes)	66
Yunis-Varon, S. de (folículos quísticos)	466

Ocasional en

Ácido retinoico, embriopatía (manchados)	660
Bardet-Biedl, S. de	676
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Fraser, S. de (microdontia)	270
Hipomelanosis de Ito (displásicos)	584
Nevus sebáceo lineal, secuencia de (hipoplásicos)	576
Oculodentodigital, S. de (microdontia)	302
Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Saethre-Chotzen, S. de	468
Senter-KID, S. de	644
Ungueorrotuliano, S.	504
XXXX, S. de (taurodontismo)	72
XXXXY, S. de (taurodontismo)	70

13. PABELLONES AURICULARES

Orejas de implantación baja

Frecuente en

Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
Branquiooculofacial, S. de	274
Costello, S. de	128
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Deleción 4q, S. de	38
Deleción 13q, S. de	56
Fibrocondrogénesis	372
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Lentiginoso múltiple, S.	620
Meier-Gorlin, S. de	508
Miller-Dieker, S. de	208
Noonan, S. de	124
Otopalatodigital, tipo II, S. de	310
Pena-Shokeir, fenotipo de	188
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Schinzel-Giedion, S. de	250
Seckel, S. de	108
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Smith-Magenis, S. de	210
Treacher Collins, S. de	280
Triploidia, S. de	28
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Trisomía 18, S. de	13

Ocasional en

lp36, deleción, S. de	234
Atelosteogénesis, tipo III	374
Carpenter, S. de	484
De Lange, S. de	82
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 18q, S. de	62
Displasia campomélica	388
Displasia frontonasal, secuencia de	268
Down, S. de	7
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hidantoína fetal, S. de	652
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Ojo de gato, S. del	64
Schwartz-Jampel, S. de	246
Trisomía 13, S. de	18
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70

Malformación auricular

Frecuente en

lp36, deleción, S. de	234
3-M, S.	96
22ql3, deleción, S. de (orejas prominentes y displásicas)	218
45X, S. de (orejas prominentes)	76
Aarskog, S. de	134
Ácido retinoico, embriopatía por (anotia, microtia)	660
Acrocalloso, S.	252
α-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Anencefalia, secuencia de	704
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Antley-Bixler, S. de	488
Baller-Gerold, S. de	492
Beals, S. de (orejas arrugadas)	552
Beckwith-Wiedemann, S. de (lóbulos plegados)	174
Blefarofimosis, S. de	260
Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de (orejas grandes)	668
Branquiooculofacial, S. de	274
Cardiofaciocutáneo (CFC), S. (rotadas posteriormente)	131
Catel-Manzke, S. de	322
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. (orejas grandes)	190
CHARGE, S.	276
Coffin-Lowry, S. de (orejas prominentes)	312
Cohen, S. de (orejas grandes)	228
Costello, S. de	128
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Deleción 3p, S. de	32

Beckwith-Wiedemann, S. de (hoyuelos posteriores en los hélices)	174
Cervicooculoacústico, S. de	284
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 4p, S. de	36
Kabuki, S. de	118
Melnick-Fraser, S. de	272
Nager, S. de	288
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Ojo de gato, S. del	64
Peters-plus, S. de	682
Townes-Brocks, S. de	290

Ocasional en

Antley-Bixley, S. de	488
Branquiooculofacial, S. de	274
Carpenter, S. de	484
Coffin-Siris, S. de	666
Deleción 5p, S. de	40
Displasia frontonasal, secuencia de	268
Duplicación 15q, S. de	58
Floating-Harbor, S. de	144
Fraser, S. de	270
Langer-Giedion, S. de	324
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Treacher Collins, S. de	280
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
XXXXX, S. de	74

14. CUELLO, TÓRAX Y VÉRTEBRAS

Pterigión cervical o piel redundante

Frecuente en

45X, S. de	76
Aarskog, S. de	134
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Deleción 13q, S. de	56
Duplicación 3q, S. de	34
Escobar, S. de	346
Klippel-Feil, secuencia de	716
Noonan, S. de	124
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Schinz-Giedion, S. de	250
Toriello-Carey, S. de	684
Trisomía 13, S. de	18
XXXX, S. de	72
Yunis-Varon, S. de	466
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Aase, S. de	366
Alcoholismo fetal, S. de	646
Cerebrocostomandibular, S.	688
CHARGE, S.	276
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 18p, S. de	60
Displasia craneofrontonasal	482
Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Down, S. de	7
Hidantoína fetal, S. de	652
Larsen, S. de	498
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Meckel-Gruber, S. de	198
Roberts-SC, focomelia de	334
Trisomía 18, S. de	13
XXXXY, S. de	70

Cuello corto

Frecuente en

3-M, S.	96
45X, S. de	76
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Artrogriposis distal, tipo 3, S. de	184
Artrogriposis distal, tipo 5, S. de	184
Catel-Manzke, S. de	322
Cervicooculoacústico, S. de	284
CHARGE, S.	276
Costello, S. de	128
Deleción 9p, S. de	44
Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Displasia espondiloepifisaria tardía	426
Displasia espondilometafisaria, tipo Koslowski	414
Down, S. de	7
Duplicación 15q, S. de	58
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
Fibrocondrogénesis	372
Floating-Harbor, S. de	144
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hidantoína fetal, S. de	652
Hurler, S. de	524
Iniencefalia, secuencia de	704
Jarcho-Levin, S. de	690
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Klippel-Feil, secuencia de	716
Meckel-Gruber, S. de	198
Morquio, S. de	538
MURCS, asociación	760
Neu-Laxova, S. de	194
Noonan, S. de	124
Pena-Shokeir, fenotipo de	188
Scheie, S. de	528
Schwartz-Jampel, S. de	246
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178

XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70

Ocasional en

3C, S.	254
Alcoholismo fetal, S. de	646
Beals, S. de	552
Carpenter, S. de	484
Cerebrocostomandibular, S.	688
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 11q, S. de	54
Freeman-Sheldon, S. de	242
Marden-Walker, S. de	248
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Roberts-SC, focomelia de	334
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 18, S. de	13

Anomalía del pezón**Frecuente en**

3-M, S. (pezones supernumerarios)	96
45X, S. de (pezones ampliamente separados, pequeños)	76
Cubital-mamario, S.	342
De Lange, S. de	82
Deleción 9p (pezones ampliamente separados)	44
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de (pezones hipoplásicos)	330
Hidantofna fetal, S. de (pezones ampliamente separados)	652
Killian/Teschler-Nicola, S. de (pezones supernumerarios)	230
Miller, S. de	286
Poland, secuencia de (pezones hipoplásicos, ausentes)	340
Simpson-Golabi-Behmel, S. de (pezones supernumerarios)	178
Trisomía 8, S. de (pezones ampliamente separados)	22
Trisomía 18, S. de (pezones pequeños, en ocasiones ampliamente separados)	13
Weaver, S. de (pezones invertidos)	168
Yunis-Varon, S. de (pezones ausentes)	466

Ocasional en

Acrocalloso, S. de (pezones supernumerarios)	252
Adams-Oliver, S. de (pezones supernumerarios)	356
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de (pezones supernumerarios)	610
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. de (pezones ampliamente separados)	190
CHARGE, S.	276
Costello, S. de (pezones supernumerarios, hiperplásicos)	128

Deleción 18q, S. de (pezones ampliamente separados)	62
Displasia ectodérmica hipohidrótica (pezones hipoplásicos)	628
Escobar, S. de (pezones hipoplásicos)	346
Fraser, S. de (pezones ampliamente separados)	270
Hay-Wells, S. de, de displasia ectodérmica (pezones supernumerarios)	332
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Johanson-Blizzard, S. de (pezones pequeños)	106
Langer-Giedion, S. de (pezones ampliamente separados)	324
Noonan, S. de	124
Progeria, S. de (pezones ausentes)	146
Schinzel-Giedion, S. de (pezones hipoplásicos)	250
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Valproato fetal, S. de (pezones supernumerarios)	654

Hipoplasia de las clavículas**Frecuente en**

Disostosis cleidocraneal	462
Goltz, S. de	622
Holt-Oram, S. de	358
Melnick-Needles, S. de	674
Yunis-Varon, S. de	466

Ocasional en

Cerebrocostomandibular, S.	688
CHILD, S.	348
Displasia mandibuloacra	692
Marden-Walker, S. de	248
Progeria, S. de	146
Varicela fetal, S. de	662

Otras anomalías claviculares**Frecuente en**

3-M, S. (horizontales)	96
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de (altas)	380
Dermopatía restrictiva (displásicas)	196
Displasia acromesomélica (altas, curvadas)	404
Ehlers-Danlos, tipo IX, S. de (cortas, anchas)	558
Esclerosteosis	456
Escobar, S. de (largas, en gancho)	346
Fibrocondrogénesis (delgadas)	372
Fryns, S. de (anchas mediales)	236
Hurler, S. de (extremo medial ancho)	524
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de (gruesas)	458
Otopalatodigital, tipo II, S. de (delgadas, onduladas)	310
Picnodisostosis (displasia de acromion)	460

Saethre-Chotzen, S. de (cortas)	468
Schinzal-Giedion, S. de (largas)	250
Shprintzen-Goldberg, S. de	554

Ocasional en

Aase, S. de (agenesia)	366
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 9p, S. de	44
Displasia craneofrontonasal	482
Floating-Harbor, S. de (pseudoartrosis)	144
Holt-Oram, S. de	358
Progeria, S. de	146
Toriello-Carey, S. de	684
Trisomía 18, S. de (osificación incompleta)	13
Ungueorrotuliano, S. (prominentes)	504

Pectus excavatum o pectus carinatum

Frecuente en

3-M, S.	96
45X, S. de	76
Aarskog, S. de	134
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Beals, S. de	552
Coffin-Lowry, S. de	312
Deleción 18p, S. de	60
Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Displasia espondilometafisaria, tipo Kozlowski	414
Duplicación 10q, S. de	49
Duplicación 15q, S. de	58
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
Lentiginoso múltiple, S.	620
Marden-Walker, S. de	248
Marfan, S. de	546
Meier-Gorlin, S. de	508
Melnick-Needles, S. de	674
Morquio, S. de	538
Mucopolisacaridosis, tipo VII	544
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614
Noonan, S. de	124
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Otopalatodigital, tipo I, S. de	308
Otopalatodigital, tipo II, S. de	310
Schwartz-Jampel, S. de	246
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
XXX, S. de	66

Ocasional en

Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Catel-Manzke, S. de	322
Displasia gelefísica	420

Down, S. de	7
Gorlin, S. de	616
Hallermann-Streiff, S. de	110
Holt-Oram, S. de	358
Kabuki, S. de	118
Miller, S. de	286
Mohr, S. de	296
Peters-plus, S. de	682
Proteus, S. de	600
Rieger, S. de	680
Robinow, S. de	136
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sinostosis múltiple, S. de	494
Stickler, S. de	318
Toriello-Carey, S. de	684
Tricorinofalángico, S.	328
Williams, S. de	120
X frágil, S. del	160
XXXXY, S. de	70

Esternón corto

Frecuente en

Displasia vascular-malformación esternal, espectro de	746
Trisomía 18, S. de	13

Ocasional en

Coffin-Lowry, S. de	312
Coffin-Siris, S. de	666
De Lange, S. de	82
Marshall-Smith, S. de	172
Pterigión poplíteo, S. de	344
Schinzal-Giedion, S. de	250
Sinostosis múltiple, S. de	494

Caja torácica pequeña

Frecuente en

3-M, S.	96
Acondrogénesis, tipos IA y IB	368
Atelosteogénesis, tipo I	374
Cerebrocostomandibular, S.	688
Costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan), S. de	378
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Disostosis cleidocraneal	462
Displasia campomélica	388
Displasia condroectodérmica	422
Displasia metafisaria, tipo Jansen	434
Displasia metatrópica	416
Displasia tanatofórica	382
Distrofia torácica juvenil	386

Fibrocondrogénesis	372
Hipofosfatasia	442
Jarcho-Levin, S. de	690
Melnick-Needles, S. de	674
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26

Ocasional en

Acondroplasia	390
Displasia diastrófica	424
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565
Otopalatodigital, tipo I, S. de	308
Otopalatodigital, tipo II, S. de	310
Progeria, S. de	146
Seudoacondroplasia	400
Toriello-Carey, S. de	684
Trisomía 8, S. de	22

Otros defectos costales
distintos del tórax pequeño

Frecuente en

Alagille, S. de	670
Cerebrocostomandibular, S.	688
Dermopatía restrictiva (costillas delgadas)	196
Duplicación 10q, S. de	49
Esclerosteosis	456
Escobar, S. de	346
Gangliosidosis generalizada, tipo I (tipo infantil grave), S. de (costillas gruesas)	518
Gorlin, S. de (costillas bífidas, sinostosis)	616
Hidantoína fetal, S. de	652
Hunter, S. de (costillas gruesas)	532
Hurler, S. de (costillas gruesas)	524
Hurler-Scheie, S. de (costillas gruesas)	530
Incontinencia pigmentaria, S. de (costilla adicional)	580
Jarcho-Levin, S. de	690
Klippel-Feil, secuencia de	716
Langer-Giedion, S. de	324
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de (costillas gruesas)	458
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Meier-Gorlin, S. de	508
Melnick-Needles, S. de	674
Morquio, S. de	538
Mucopolisacaridosis, tipo VII	544
Otopalatodigital, tipo II, S. (costillas delgadas)	310
Poland, secuencia de	340
Proteus, S. de (costillas toscas)	600
Sanfilippo, S. de (costillas gruesas)	536
Schinz-Giedion, S. de	250
Seckel, S. de	108

Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de (costilla cervical)	178
Trisomía 13, S. de	18

Ocasional en

1p36, delección, S. de (costillas bífidas)	234
3C, S. (costillas ausentes/hipoplásicas)	254
45X, S. de	76
Aase, S. de (11 pares)	366
Acrocalloso, S.	252
Alcoholismo fetal, S. de	646
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
Cervicooculoacústico, S. (costilla cervical)	284
CHARGE, S.	276
CHILD, S.	348
Delección 9p, S. de	44
Delección 18q, S. de (costilla extra)	62
Disostosis cleidocranial (costilla cervical)	462
Down, S. de	7
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Floating-Harbor, S. de	144
GAPO, S.	638
Kabuki, S. de	118
McKusick-Kaufman, S. de (costillas cervicales)	678
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Miller, S. de	286
MURCS, asociación	760
Neurofibromatosis, S. de (fusión costal)	590
Noonan, S. de	124
Pallister-Hall, S. de	200
Proteus, S. de	600
Pterigión poplíteo, S. de (costillas bífidas)	344
Robinow, S. de	136
Smith-Magenis, S. de (costillas bífidas)	210
Toriello-Carey, S. de (13 pares)	684
Trisomía 18, S. de (delgadas)	13
Valproato fetal, S. de (costilla bífida)	654
VATERR, asociación	756
Waardenburg, S. de	278
Weaver, S. de	168

Escoliosis

Frecuente en

Angelman, S. de	220
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Beals, S. de	552
Coffin-Lowry, S. de	312
Cohen, S. de	228
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437

Deleción 9p, S. de	44
Displasia diastrófica	424
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432
Displasia metatrópica	416
Duplicación 9p, S. de	46
Duplicación 10q, S. de	49
Duplicación 15q, S. de	58
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
Extremidad-pared corporal, complejo de	736
Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568
Freeman-Sheldon, S. de	242
Gorlin, S. de	616
Kabuki, S. de	118
Kniest, displasia de	410
Larsen, S. de	498
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Marden-Walker, S. de	248
Marfan, S. de	546
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis, S. de	542
Morquio, S. de	538
Proteus, S. de	600
Robinow, S. de	136
Rotura del amnios, secuencia de	732
Seudocondroplasia	400
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Smith-Magenis, S. de	210
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26

Ocasional en

1p36, deleción, S. de	234
45X, S. de	76
Aarskog, S. de	134
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Artrogriposis distal, S. de	184
Baller-Gerold, S. de	492
Börjeson-Förssman-Lehmann, S. de	668
Cerebrocostomandibular, S.	688
Coffin-Siris, S. de	666
CHARGE, S.	276
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 18p, S. de	60
Deleción 22q11.2, S. de	298
Disostosis cleidocraneal	462
Displasia acromesomélica	404
Displasia campomélica	388
Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Displasia espondiloepifisaria tardía	426
Displasia frontometafisaria	450
Displasia mandibuloacra	692
Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Distrofia miotónica, S. de	244
Dubowitz, S. de	100
Ehlers-Danlos, S. de	558

Escobar, S. de	346
Gangliosidosis generalizada, tipo I (tipo infantil grave), S. de	518
Goltz, S. de	622
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hipomelanosis de Ito	584
Holt-Oram, S. de	358
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Klippel-Feil, secuencia de	716
Lentiginoso múltiple, S.	620
Marshall-Smith, S. de	172
Mohr, S. de	296
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614
Neurofibromatosis, S. de	590
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Noonan, S. de	124
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Picnodisostosis	460
Prader-Willi, S. de	223
Pterigión poplíteo, S. de	344
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Seckel, S. de	108
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sotos, S. de	163
Stickler, S. de	318
Townes-Brocks, S. de	290
Ungueorrotuliano, S.	504
Varicela fetal, S. de	662
Waardenburg, S. de	278
Warfarina fetal, S. de	656
Weaver, S. de	168
X frágil, S. de	160
XXXXY, S. de	70
XXY, S. de	68

Otros defectos vertebrales (normalmente como parte de una enfermedad ósea generalizada)

Frecuente en

Acondrogenesis, tipos IA y IB (osificación disminuida)	368
Acondroplasia (distancia interpedicular estrecha)	390
Atelosteogénesis, tipo I (platispondilia, hendiduras coronales)	374
Cerebrocostomandibular, S.	688
Cockayne, S. de (aplanamiento biconvexo)	154
Coffin-Lowry, S. de (defectos marginales superiores)	312
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva (hendiduras coronales, irregulares)	440
Costillas cortas-polidactilia, tipo I, S. de (tipo Saldino-Noonan) (con muescas)	378

Displasia campomélica (planas)	388
Displasia diastrófica (estrechamiento interpedicular)	424
Displasia epifisaria múltiple (planas, ovoides)	428
Displasia espondiloepifisaria congénita (ovoides)	407
Displasia espondiloepifisaria tardía (giba central)	426
Displasia espondilometafisaria, tipo Kozlowski (platispondilia)	414
Displasia metafisaria, tipo McKusick (altura disminuida)	432
Displasia metatrópica (platispondilia)	416
Displasia tanatofórica (platispondilia)	382
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de (planas, con muescas)	412
Fibrocondrogénesis (planas, hendiduras sagitales)	372
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave) (gibosidad)	518
Goltz, S. de	622
Hajdu-Cheney, S. de (bicóncavas)	444
Hipocondroplasia (distancia interpedicular estrecha)	398
Hipofosfatasa (poco mineralizadas)	442
Hurler, S. de (gibosidad)	524
Kniest, displasia de (platispondilia)	410
Larsen, S. de	498
Leroy I-Cell, S. de (gibosidad, retrasadas)	520
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de (planas)	542
Marshall, S. de (platispondilia)	282
Melnick-Needles, S. de (altas)	674
Morquio, S. de (platispondilia)	538
Mucopolisacaridosis VII (gibosidad, vértebras en cuña)	544
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de (planas)	565
Progeria, S. de (ovoides)	146
Sanfilippo, S. de (ovoides)	536
Schwartz-Jampel, S. de (platispondilia)	246
Seudo-acondroplasia (planas, lenguas anteriores)	400
Seudo-Hurler, polidistrofia, S. de, (platispondilia)	522
Stickler, S. de (platispondilia)	318

Ocasional en

Acrodisostosis (pequeñas)	514
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de (planas)	562
Otopalatodigital, tipo II, S. de (planas)	310
Proteus, S. de (espondilomegalia)	600
Warfarina fetal, S. de (mineralización puntiforme)	656

Otros defectos vertebrales (principalmente de segmentación)

Frecuente en

Alagille, S. de (hemivértebras)	670
Atelosteogénesis, tipo I (defectos de segmentación cervical)	374
Cervicooculoacústico, S. (cervical)	284
Displasia caudal, secuencia de (agenesia sacra)	730
Displasia frontometafisaria (cervical)	450
Displasia metatrópica (exceso)	416
Disrafismo espinal oculto, secuencia de (sacra)	706
Distiquiasis-linfedema, S. de (quistes espinales)	696
Escobar, S. de (fusión, fallo de fusión)	346
Extrofia de cloaca, secuencia de (sacra)	722
Freeman-Sheldon, S. de (espina bífida oculta)	242
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de (sacra)	350
Iniencefalia, secuencia de (espina bífida anterior)	704
Jarcho-Levin, S. de (múltiples)	690
Kabuki, S. de (hendidura sagital)	118
Klippel-Feil, secuencia de (cervical)	716
Langer-Giedion, S. de	324
MURCS, asociación (cervicotorácica)	760
Noonan, S. de (espina bífida oculta, hemivértebras)	124
Oculoauriculovertebral, espectro de (cervical)	738
Osteogénesis imperfecta, tipo VI (fracturas)	562
Otopalatodigital, tipo I, S. de (fallo de fusión del arco neural)	308
Pallister-Hall, S. de	200
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Robinow, S. de	136
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de (bloqueo de vértebras)	496
Sinostosis múltiple, S. de	494
Sirenomelia, secuencia de (sacra)	728
Smith-Magenis, S. de (hemivértebras)	210
Trisomía 8, S. de (bífidas, adicional)	22
VATERR, asociación	756

Ocasional en

3C, S.	254
45X, S. de (espina bífida)	76
Aarskog, S. de (cervical)	134
Aase, S. de	366
Albright, osteodistrofia hereditaria (cervical)	516
Alcoholismo fetal, S. de (cervical)	646
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Apert, S. de (cervical)	474
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de (espina bífida)	364

Baller-Gerold, S. de (espina bífida oculta)	492	Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de,	
Catel-Manzke, S. de	322	S. de	542
CHARGE, S.	276	Morquio, S. de	538
Coffin-Siris, S. de	666	Seudocondroplasia	400
Deleción 5p, S. de	40		
Deleción 9p, S. de	44	<i>Ocasional en</i>	
Deleción 13q, S. de (agenesia lumbar)	56	Hajdu-Cheney, S. de (inestabilidad)	444
Deleción 22q11.2, S. de	298	Hurler, S. de	524
Down, S. de	7	Klippel-Feil, secuencia de	716
Duplicación 3q, S. de	34	Marshall-Smith, S. de (inestabilidad)	172
Duplicación 10q, S. de	49	Mucopolisacaridosis, tipo VII	544
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362	Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Freeman-Sheldon, S. de	242	Weaver, S. de (inestabilidad)	168
(espina bífida oculta)			
Gemelaridad monocigota y defectos			
estructurales	748		
Gorlin, S. de	616	15. EXTREMIDADES	
Hallermann-Streiff, S. de (espina bífida)	110	Aracnodactilia	
Holt-Oram, S. de	358	<i>Frecuente en</i>	
Incontinencia pigmentaria, S. de	580	Antley-Bixler, S. de	488
Larsen, S. de	498	Beals, S. de	552
Marden-Walker, S. de	248	Displasia frontometafisaria	450
Marfan, S. de	546	Duplicación 15q, S. de	58
Marshall-Smith, S. de (estenosis)	172	Marden-Walker, S. de	248
Microftalmía-defectos cutáneos		Marfan, S. de	546
lineales, S. de	626	Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614
Miller, S. de (vértebras supernumerarias)	286	Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Nager, S. de (cervical)	288	Stickler, S. de	318
Neurofibromatosis, S. de (vértebras festoneadas)	590		
Poland, secuencia de	340	<i>Ocasional en</i>	
Pterigión poplíteo, S. de	344	Gorlin, S. de	616
Rubinstein-Taybi, S. de (espina bífida oculta)	88		
Saethre-Chotzen, S. de	468	Fracturas	
Shprintzen-Goldberg, S. de	554	<i>Frecuente en</i>	
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178	Acondrogenesis, tipo 1A, S.	368
Toriello-Carey, S. de	684	Hajdu-Cheney, S. de	444
Trisomía 8, S. de	22	Hipofosfatasa	442
Trisomía 18, S. de	13	Maffucci, S. de	606
Ungueorrotuliano, S. de (espina bífida)	504	Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Waardenburg, S. de (vértebra adicional)	278	Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565
Warfarina fetal, S. de	656	Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453
		Picnodisostosis	460
Hipoplasia de la odontoides/ inestabilidad de la columna cervical		<i>Ocasional en</i>	
<i>Frecuente en</i>		Amioplastia congénita disruptiva,	
Condrodisplasia punteada autosómica		secuencia de (parto)	180
recesiva	440	Antley-Bixler, S. de (fémur prenatal)	488
Displasia diastrófica	424	Disostosis cleidocraneal	462
Displasia espondiloepifisaria congénita	407	Klippel-Feil, secuencia de (cuello)	716
Displasia espondilometafisaria,		Langer-Giedion, S. de	324
tipo Kozlowski	414		
Displasia metatrópica	416		
Down, S. de	7		
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412		
Larsen, S. de (inestabilidad)	498		

Deleción 5p, S. de	40
Deleción 18p, S. de	60
Distrofia miotónica, S. de	244
Dubowitz, S. de	100
Ectrodactilia-displasia ectodérmica- fisuración, S. de	330
Fibrodiasplasia osificante progresiva, S. de	568
Hipomelanosis de Ito	584
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Marshall, S. de	282
Meckel-Gruber, S. de	198
Meier-Gorlin, S. de	508
Orofaciocigital, S.	292
Pfeiffer, S. de	472
Prader-Willi, S. de	223
Robinow, S. de	136
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Smith-Magenis, S. de	210
Triploidia, S. de	28
Ungueorrotuliano, S.	504
Williams, S. de	120

Hipoplasia o aplasia del pulgar, pulgar trifalángico

Frecuente en

Aase, S. de	366
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Baller-Gerold, S. de	492
Deleción 13q, S. de	56
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Holt-Oram, S. de	358
Levy-Hollister, S. de	360
Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744
Nager, S. de	288
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Roberts-SC, focomelia de	334
Rothmund-Thomson, S. de	157
Townes-Brocks, S. de	290
VATERR, asociación	756
Yunis-Varon, S. de	466

Ocasional en

Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
CHARGE, S.	276
De Lange, S. de	82
Fibrodiasplasia osificante progresiva, S. de	568
Fraser, S. de	270
Fryns, S. de	236

Gemelaridad monocigota y defectos estructurales	748
Hipomelanosis de Ito	584
Lenz, microftalmia de, S. de	306
Miller, S. de	286
MURCS, asociación	760
Pterigión poplíteo, S. de	344
Trisomía 18, S. de	13
Valproato fetal, S. de	654

Hipoplasia o aplasia del radio

Frecuente en

Aase, S. de	366
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Baller-Gerold, S. de	492
Cubital-mamario, S. de	342
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Holt-Oram, S. de	358
Levy-Hollister, S. de	360
Roberts-SC, focomelia de	334
VATERR, asociación	756

Ocasional en

De Lange, S. de	82
Nager, S. de	288
Ojo de gato, S. del	64
Seckel, S. de	108
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Valproato fetal, S. de	654

Hipoplasia del metacarpo; todos los metacarpianos

Frecuente en

Coffin-Siris, S. de	666
Cohen, S. de	228
CHILD, S.	348
Deleción 5p, S. de	40
Duplicación 9p, S. de	46
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
Grebe, S. de	338
Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Poland, secuencia de	340
Tricorinofalángico, S.	328

Ocasional en

Displasia epifisaria múltiple	428
Larsen, S. de	498
Robinow, S. de	136

Hipoplasia del metacarpo (tercero, cuarto y/o quinto)

Frecuente en

45X, S. de	76
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Cubital-mamario, S.	342
Exostosis múltiple, S. de (cuarto-quinto)	500
Gorlin, S. de	616
Kabuki, S. de	118
Leri-Weill, discondrosteosis de (cuarto)	510
Otopalatodigital, tipo I, S.	308
Pallister-Hall, S. de	200

Ocasional en

Alcoholismo fetal, S. de (cuarto-quinto)	646
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Saethre-Chotzen, S. de (cuarto)	468

Hipoplasia del metacarpo; primer metacarpiano con situación proximal del pulgar

Frecuente en

Deleción 4q, S. de	38
Deleción 18q, S. de	62
Displasia diastrófica	424
Duplicación 10q, S. de	49
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de	412
Schinzel-Giedion, S. de	250

Ocasional en

Aplasia tibial-ectrodactilia, S. de	354
De Lange, S. de	82
Holt-Oram, S. de	358
Levy-Hollister, S. de	360
Triploidia, S. de	28

Hipoplasia del metatarso

Frecuente en

Acondrogénesis, síndromes de	368
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Cohen, S. de	228
Duplicación 9p, S. de	46
Grebe, S. de	338
Leri-Weill, discondrosteosis de	510
Pallister-Hall, S. de	200
Townes-Brocks, S. de	290
Tricorinofalángico, S.	328
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26

Ocasional en

45X, S. de	76
Coffin-Siris, S. de	666
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Nager, S. de	288
Weaver, S. de (cuarto)	168

Polidactilia

Frecuente en

Acrocalloso, S.	252
Atelosteogénesis, tipo III	374
Bardet-Biedl, S. de	676
Carpenter, S. de	484
Costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan), S. de	378
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Displasia condroectodérmica	422
Grebe, S. de	338
Greig, cefalopolisindactilia de	486
Hidroletal, S. de	204
McKusick-Kaufman, S. de	678
Meckel-Gruber, S. de	198
Mohr, S. de	296
Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Pallister-Hall, S. de	200
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Townes-Brocks, S. de	290
Trisomía 13, S. de	18

Ocasional en

1p36, deleción, S. de	234
Aplasia tibial-ectrodactilia, S. de	354
Bloom, S. de	102
Branquiooculofacial, S.	274
CHARGE, S.	276
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 22q11.2, S. de	298
Displasia craneofrontonasal	482
Displasia frontonasal, secuencia de	268
Distrofia torácica juvenil	386
Duplicación 10q, S. de	49
Ectrodactilia-displasia ectodérmica- fisuración, S. de	330
Extremidades-pared corporal, complejo de	736
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Goltz, S. de	622
Gorlin, S. de	616
Hipocondroplasia	398

Hipomelanosis de Ito	584	Costillas cortas-polidactilia, tipo I	
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350	(tipo Saldino-Noonan), S. de	378
Holt-Oram, S. de	358	Costillas cortas-polidactilia, tipo II	
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230	(tipo Majewski), S. de	380
Klippel-Trenaunay, S. de	598	De Lange, S. de	
Levy-Hollister, S. de	360	(segundo y tercer dedos de los pies)	82
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576	Displasia craneofrontonasal	482
Orofaciodigital, S.	292	Duplicación 10q, S. de	49
Rotura del amnios, secuencia de	732	Ectrodactilia-displasia ectodérmica-	
Rubinstein-Taybi, S. de	88	fisuración, S. de	330
Schinzel-Giedion, S. de	250	Esclerosteosis	456
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496	Escobar, S. de	346
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	FG, S.	316
Valproato fetal, S. de	654	Fraser, S. de	270
VATERR, asociación	756	Goltz, S. de	622
Weaver, S. de	168	Greig, cefalopolisindactilia de	486
		Holt-Oram, S. de	358
		Jarcho-Levin, S. de	690
		Lenz, microftalmía de, S. de	306
		Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
		Miller, S. de	286
		Mohr, S. de	296
		Neu-Laxova, S. de	194
		Oculodentodigital, S. de (cuarto y quinto dedos	
		de las manos, cuarto y quinto dedos de los pies)	302
		Orofaciodigital, S.	292
		Otopalatodigital, tipo II, S.	310
		Pallister-Hall, S. de	200
		Pfeiffer, S. de	472
		Poland, secuencia de	340
		Pterigión poplíteo, S. de	344
		Roberts-SC, focomelia de	334
		Rotura del amnios, secuencia de	732
		Saethre-Chotzen, S. de	468
		Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
		Smith-Lemli-Opitz, S. de	
		(segundo y tercer dedos de los pies)	114
		Triploidía, S. de	
		(tercer y cuarto dedos de las manos)	28
		Ocasional en	
		3C, S.	254
		22q13, delección, S. de	
		(segundo y tercer dedos de los pies)	218
		Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	
		(sinostosis)	658
		Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
		Bardet-Biedl, S. de	676
		Bloom, S. de	102
		Cohen, S. de	228
		Condrodisplasia punteada de tipo dominante,	
		ligada al cromosoma X	437
		Delección 18p, S. de	60
		Displasia tanatofórica	382
		Down, S. de (segundo y tercer dedo de los pies)	7
		Dubowitz, S. de	100
Pulgar de la mano y/o dedo gordo			
del pie anchos			
Frecuente en			
Aarskog, S. de	134		
Apert, S. de	474		
Carpenter, S. de	484		
Displasia acromesomélica	404		
FG, S.	316		
FGFR3-sinostosis coronal asociada, S. de	480		
Floating-Harbor, S. de	144		
Greig, cefalopolisindactilia de	486		
Larsen, S. de	498		
Mowat-Wilson, S. de	686		
Otopalatodigital, tipo I, S.	308		
Otopalatodigital, tipo II, S.	310		
Pfeiffer, S. de	472		
Rubinstein-Taybi, S. de	88		
Saethre-Chotzen, S. de	468		
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178		
Weaver, S. de	168		
Ocasional en			
Dubowitz, S. de	100		
Lenz, microftalmía de, S. de	306		
Pterigión poplíteo, S. de	344		
Robinow, S. de	136		
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178		
Trisomía 13, S. de	18		
Sindactilia cutánea u ósea			
Frecuente en			
Acrocalloso, S. (dedos de manos y pies)	252		
Apert, S. de (con sinostosis)	474		
Atelosteogénesis, tipo III	374		
Carpenter, S. de	484		

Duplicación 9p, S. de	46
Extremidades-pared corporal, complejo de	736
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Fibrodiasplasia osificante progresiva, S. de (pulgar corto con sinostosis)	568
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hay-Wells, S. de, displasia ectodérmica	332
Hidantoína fetal, S. de	652
Hidroletal, S.	204
Hipertermia, defectos inducidos	664
Hipomelanosia de Ito	584
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Langer-Giedion, S. de	324
Levy-Hollister, S. de	360
McKusick-Kaufman, S. de	678
Meckel-Gruber, S. de	198
Moebius, secuencia de	258
Nager, S. de (dedos de los pies)	288
Neurofibromatosis, S. de	590
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Otopalatodigital, tipo I, S.	308
Peters-plus, S. de	682
Prader-Willi, S. de	223
Pterigión poplíteo, S. de	344
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Russell-Silver, S. de	92
Schinzel-Giedion, S. de	250
Sinostosis múltiple, S. de	494
Townes-Brocks, S. de	290
Tricorinofalangico, S.	328
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Yunis-Varon, S. de	466

Displasia del codo y cúbito valgo

Frecuente en

45X, S. de	76
Antley-Bixler, S. de (fusión)	488
Apert, S. de (sinostosis)	474
Cerebrocostomandibular, S.	688
Cohen, S. de	228
Costello, S. de	128
De Lange, S. de	82
Larsen, S. de	498
Noonan, S. de	124
Otopalatodigital, tipo I, S.	308
Sinostosis múltiple, S. de	494
Trisomía 8, S. de	22
Ungueorrotuliano, S.	504
Weaver, S. de	168
XXXX, S. de	72

XXXXY, S. de	70
XXY, S. de (leve)	68

Ocasional en

Aarskog, S. de	134
Acrodisostosis	514
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Crouzon, S. de (subluxación)	478
Deleción 18p, S. de	60
Marden-Walker, S. de (sinostosis)	248
Melnick-Needles, S. de	674
Miller, S. de (sinostosis)	286
Nager, S. de (sinostosis)	288
Oculodentodigital, S.	302
Peters-plus, S. de	682
Pfeiffer, S. de (sinostosis)	472
Proteus, S. de	600
Saethre-Chotzen, S. de (sinostosis)	468
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
XYY, S. de	66
Zellweger, S. de	238

Displasia patelar

Frecuente en

Coffin-Siris, S. de	666
Displasia epifisaria múltiple	428
Escobar, S. de	346
Meier-Gorlin, S. de	508
Ungueorrotuliano, S.	504

Ocasional en

Aplasia tibial-ectrodactilia, S. de	354
Baller-Gerold, S. de	492
Beals, S. de	552
Carpenter, S. de	484
Displasia diastrófica	424
Rothmund-Thomson, S. de	157
Trisomía 8, S. de	22

16. EXTREMIDADES: UÑAS, PLIEGUES, DERMATOGLIFOS

Hipoplasia o displasia ungueal

Frecuente en

22q13, deleción de, S. de (uñas del dedo gordo del pie)	218
45X, S. de	76
Adams-Oliver, S. de (uñas pequeñas)	356
Alcoholismo fetal, S.	646
Antley-Bixler, S. de (uñas estrechas)	488

CHILD, S.	348	Sotos, S. de (uñas delgadas, quebradizas)	163
Clouston, S. de	636	Toriello-Carey, S. de	684
Coffin-Siris, S. de	666	Valproato fetal, S. de	654
Costello, S. de	128		
Deleción 4p, S. de	36	Pliegue único (simiesco), surco palmar	
Deleción 4q, S. de (quinto que señala)	38	<i>Frecuente en</i>	
Deleción 9p, S. de	44	Aarskog, S. de	134
Displasia acromesomélica (cortas)	404	Alcoholismo fetal, S.	646
Displasia condroectodérmica	422	Carpenter, S. de	484
Displasia craneofrontonasal	482	Catel-Manzke, S. de	322
Displasia mandibuloacra	692	Cohen, S. de	228
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432	De Lange, S. de	82
Duiplicación 3q, S. de	34	Deleción 4p, S. de	36
Duplicación 9p, S. de	46	Deleción 4q, S. de	38
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-		Deleción 5p, S. de	40
fisuración, S. de	330	Deleción 18q, S. de	62
Esclerosteosis	456	Down, S. de	7
Fibrocondrogénesis	372	FG, S.	316
Fryns, S. de	236	Hidantoína fetal, S. de	652
Goltz, S. de	622	Saethre-Chotzen, S. de	468
Hajdu-Cheney, S. de	444	Schinz-Giedion, S. de	250
Hay-Wells, S. de, displasia ectodérmica	332	Seckel, S. de	108
Hidantoína fetal, S. de	652	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Langer-Giedion, S. de (uñas quebradizas)	324	Triploidía, S. de	28
Larsen, S. de	498	Trisomía 8, S. de	22
Melnick-Needles, S. de	674	Trisomía 13, S. de	18
Otopalatodigital, tipo I, S. de (uñas cortas)	308	Zellweger, S. de	238
Pallister-Hall, S. de	200		
Paquioniquia congénita, S. de (uñas gruesas)	640	<i>Ocasional en</i>	
Picnodisostosis	460	Branquiooculofacial, S.	274
Progeria, S. de	146	Coffin-Lowry, S. de	312
Pterigión poplíteo, S. de	344	Deleción 18p, S. de	60
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632	Fryns, S. de	236
Robinow, S. de	136	Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Schinz-Giedion, S. de (uñas hiperconvexas)	250	Langer-Giedion, S. de	324
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178	Larsen, S. de	498
Sinostosis múltiple, S. de	494	Meckel-Gruber, S. de	198
Tricodentoóseo, S. (uñas quebradizas)	634	Miller-Dieker, S. de	208
Tricorrinofalángico, S.	328	Noonan, S. de	124
Trisomía 13, S. de (uñas hiperconvexas)	18	Pallister-Hall, S. de	200
Trisomía 18, S. de	13	Peters-plus, S. de	682
Ungueorrotuliano, S.	504	Rubinstein-Taybi, S. de	88
Valproato fetal, S. de (uñas hiperconvexas)	654	Trisomía 18, S. de	13
Warfarina fetal, S. de	656	XXXXX, S. de	74
Weaver, S. de	168	XXXXY, S. de	70
Williams, S. de	120		
Yunis-Varon, S. de	466	Trirradio axial palmar distal	
		<i>Frecuente en</i>	
Ocasional en		Deleción 5p, S. de	40
Cardiofaciocutáneo, S. de	131	Deleción 18q, S. de	62
Ectodérmica hipohidrótica, displasia	628	Down, S. de	7
Incontinencia pigmentaria, S. de	580	Trisomía 13, S. de	18
Kabuki, S. de	118		
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626		
Rothmund-Thomson, S. de	157		
Senter-KID, S. de	644		

Ocasional en

45X, S. de	76
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114

Patrón de crestas dérmicas de arco bajo en la mayoría de los pulpejos de los dedos

Frecuente en

Deleción 4p, S. de	36
Duplicación 10q, S. de	49
Duplicación 3q, S. de	34
FG, S.	316
Hidantoína fetal, S. de	652
Miller, S. de	286
Pena-Shokeir, fenotipo de (ausente)	188
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Schinz-Giedion, S. de	250
Trisomía 18, S. de	13
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70

Ocasional en

Trisomía 13, S. de	18
XXXX, S. de	72

Patrón de crestas dérmicas en espiral en la mayoría de los pulpejos de los dedos

Frecuente en

Deleción 9p, S. de	44
Deleción 18q, S. de	62
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114

Ocasional en

45X, S. de	76
------------	----

Pulpejos de los dedos prominentes

Frecuente en

FG, S.	316
Kabuki, S. de	118
Lenz, microftalmía de, S. de	306

Ocasional en

Fryns, S. de	236
Rubinstein-Taybi, S. de	88

Smith-Magenis, S. de	210
Weaver, S. de	168

17. EXTREMIDADES: ARTICULACIONES

Limitación y/o contracturas articulares; incapacidad para extender las articulaciones completamente (diferentes del pie)

Frecuente en

3-M, S. (codos)	96
Acondroplasia (codos)	390
Alcoholismo fetal, S.	646
Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de	180
Antley-Bixler, S. de (manos, caderas, rodillas, tobillos, codos fusionados)	488
Artrogriposis distal, S. de (camptodactilia)	184
Atelosteogénesis, tipo III	374
Beals, S. de (rodillas, codos, manos)	552
Catel-Manzke, S. de (camptodactilia)	322
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S.	190
CHILD, S.	348
Cockayne, S. de	154
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Deleción 11q, S. de	54
Dermopatía restrictiva	196
Displasia acromesomélica (codos)	404
Displasia caudal, secuencia de (caderas, rodillas)	730
Displasia diastrófica	424
Displasia epifisaria múltiple (caderas)	428
Displasia espondiloepifisaria congénita	407
Displasia espondilometafisaria, tipo Koslowski	414
Displasia frontometafisaria	450
Displasia gelefísica	420
Displasia mandibuloacra	692
Displasia metafisaria, tipo Jansen	434
Displasia metafisaria, tipo McKusick (codos)	432
Displasia metafisaria, tipo Schmid	430
Displasia metatrópica	416
Duplicación 10q, S. de (camptodactilia)	49
Duplicación 15q, S. de (camptodactilia)	58
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de (codos, caderas)	412
Escobar, S. de	346
FG, S.	316
Fibrocondrogénesis (camptodactilia)	372
Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568
Freeman-Sheldon, S. de (dedos de las manos)	242
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	518

Hecht, S. de (mandíbula, manos)	256	Baller-Gerold, S. de	492
Hidrocefalia ligada al cromosoma X, S. de (pulgares)	202	Carpenter, S. de (camptodactilia)	484
Hipocondroplasia (codo)	398	De Lange, S. de (codo)	82
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de, (codo)	350	Deleción 4q, S. de (camptodactilia)	38
Hunter, S. de	532	Dermopatía restrictiva, S. de (camptodactilia)	196
Hurler, S. de	524	Displasia craneofrontonasal	482
Hurler-Scheie, S. de	530	Exostosis múltiple, S. de	500
Jarcho-Levin, S. de (camptodactilia)	690	Fraser, S. de (caderas)	270
Killian/Teschler-Nicola, S. de (inicio tardío)	230	Fryns, S. de (camptodactilia)	236
Kniest, displasia de	410	Greig, cefalopolisindactilia de, S. de (camptodactilia)	486
Leri-Weill, discondrosteosis de (codos, muñecas)	510	Hajdu-Cheney, S. de	444
Leroy I, célula de, S. de	520	Hipertermia, defectos inducidos	664
Marden-Walker, S. de	248	Klippel-Trenaunay, S. de	598
Marfan, S. de (codo)	546	Lenz, microftalmía de, S. de	306
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542	Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de (codos, rodillas)	458
Morquio, S. de (caderas)	538	Levy-Hollister, S. de	360
Neu-Laxova, S. de	194	McKusick-Kaufman, S. de	678
Oligohidramnios, secuencia de	726	Meier-Gorlin, S. de	508
Otopalatodigital, tipo I, S. (codos, caderas, rodillas)	308	Mucopolisacaridosis, tipo VII	544
Pallister-Hall, S. de (camptodactilia)	200	Nager, S. de (camptodactilia)	288
Pena-Shokeir, fenotipo de	188	Osteogénesis imperfecta, tipo V, S. de	562
Progeria, S. de	146	Senter-KID, S. de	644
Pterigión múltiple letal, S. de	192	Simpson-Golabi-Behmel, S. de (camptodactilia)	178
Pterigión poplíteo, S. de	344	Trisomía 13, S. de (dedos de las manos)	18
Saethre-Chotzen, S. de (codos)	468	Valproato fetal, S. de	654
Sanfilippo, S. de	536	Walker-Warburg, S. de	206
Scheie, S. de	528	Wiedemann-Rautenstrauch, S. de (dedos de las manos)	150
Schwartz-Jampel, S. de	246		
Seckel, S. de (rodillas)	108	Pie zambo; especialmente, deformidad en equinovaro, incluyendo metatarso aducto	
Seudocondroplasia (codos)	400	Frecuente en	
Seudo-Hurler, polidistrofia, S. de	522	Aminopterina/metotrexato fetal, S. de	658
Shprintzen-Goldberg, S. de (camptodactilia)	554	Amioplasi congénita disruptiva, secuencia de	180
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496	Artrogriposis distal, S. de	184
Sinostosis múltiple, S. de (fusión)	494	Atelosteogénesis, tipo I	374
Smith-Lemli-Opitz, S. de (manos)	114	Deleción 4p, S. de	36
Smith-Magenis, S. de (codos)	210	Deleción 9p, S. de	44
Stickler, S. de	318	Deleción 13q, S. de	56
Triploidía, S. de	28	Deleción 18q, S. de	62
Trisomía 8, S. de	22	Displasia campomélica	388
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26	Displasia caudal, secuencia de	730
Trisomía 18, S. de	13	Displasia diastrófica	424
Ungueorrotuliano, S.	504	Duplicación 3q, S. de	34
Weaver, S. de (camptodactilia)	168	Duplicación 9p, S. de	46
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150	Duplicación 10q, S. de	49
XXXXY, S. de	70	Escobar, S. de	346
Zellweger, S. de (codos, rodillas, camptodactilia)	238	Extremidades-pared corporal, complejo de	736
		Freeman-Sheldon, S. de (varo con retracción de los dedos de los pies)	242
Ocasional en			
1p36, deleción, S. de (camptodactilia)	234		
Apert, S. de	474		

Hecht, S. de	256	Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Hidroletal, S.	204	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350	Stickler, S. de	318
Larsen, S. de	498	Toriello-Carey, S. de	684
Marden-Walker, S. de	248	Trisomía 13, S. de	18
Meckel-Gruber, S. de	198	Trisomía 18, S. de	13
Mielomeningocele, secuencia de	704	Ungueorrotuliano, S.	504
Moebius, secuencia de	258	Varicela fetal, S. de	662
Mucopolisacaridosis, tipo VII	544	VATERR, asociación	756
Oligohidramnios, secuencia de	726	Weaver, S. de	168
Orofaciodigital, S.	292	XXXXX, S. de	74
Pena-Shokeir, fenotipo de	188	XXXXY, S. de	70
Pterigión múltiple letal, S. de	192	Zellweger, S. de	238
Rotura del amnios, secuencia de	732		
Schinz-Giedion, S. de	250		
Shprintzen-Goldberg, S. de	554	Mano cerrada: el dedo índice tiende a superponerse al tercero, y el quinto al cuarto	
Triploidía, S. de	28	<i>Frecuente en</i>	
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26		
Zellweger, S. de	238		
Ocasional en			
lp36, delección, S. de	234	Artrogriposis distal, tipo 1, S. de	184
Aarskog, S. de	134	Artrogriposis distal, tipo 2B, S. de	184
Adams-Oliver, S. de	356	Trisomía 18, S. de	13
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de		Ocasional en	
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	314	Beals, S. de	552
Aplasia tibial-ectrodactilia, S. de	364	Fryns, S. de	236
Beals, S. de	354	Neu-Laxova, S. de	194
Bloom, S. de	552	Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Catel-Manzke, S. de	102	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Cerebrocostomandibular, S.	322	Trisomía 13, S. de	18
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	688		
Delección 18p, S. de	437	Hipermovilidad articular y/o laxitud ligamentosa	
Delección 22q11.2, S. de	60	<i>Frecuente en</i>	
Displasia condroectodérmica	298		
Displasia espondiloepifisaria congénita	422	3-M, S.	96
Displasia frontonasal, secuencia de	407	Coffin-Lowry, S. de	312
Disrafismo espinal oculto, secuencia de	268	Coffin-Siris, S. de	666
Distrofia miotónica, S. de	706	Cohen, S. de	228
Dubowitz, S. de	244	Delección 22q11.2, S. de	298
Ehlers-Danlos, S. de	100	Displasia acromesomélica	404
Extrofia de cloaca, secuencia de	558	Displasia metatrópica	416
Fanconi, pancitopenia de, S. de	722	Down, S. de	7
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	362	Ehlers-Danlos, S. de	558
Hunter, S. de	518	Floating-Harbor, S. de	144
Melnick-Needles, S. de	532	Hajdu-Cheney, S. de	444
Nager, S. de	674	Kabuki, S. de	118
Noonan, S. de	288	Marfan, S. de	546
Pterigión poplíteo, S. de	124	Meier-Gorlin, S. de	508
Roberts-SC, focomelia de	344	Morquio, S. de	538
Schwartz-Jampel, S. de	334	Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614
Seckel, S. de	246	Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
	108	Peters-plus, S. de	682

Seckel, S. de	108
Seudoacndroplasia	400
SHORT, S.	95
Stickler, S. de	318
XXXXY, S. de	70

Ocasional en

Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Dubowitz, S. de	100
Goltz, S. de	622
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Langer-Giedion, S. de	324
Lentiginoso múltiple, S.	620
Robinow, S. de (manos)	136
Toriello-Carey, S. de	684
X frágil, S. de (manos)	160

Luxación articular

Frecuente en

45X, S. de (cadera)	76
Artrogriposis distal, S. de (cadera)	184
Atelosteogénesis, tipo I	374
Coffin-Siris, S. de (codos)	666
Displasia campomélica	388
Dyggve-Melchior-Clausen, S. de (cadera)	412
Ehlers-Danlos, S. de	558
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hidantoína fetal, S. de (cadera)	652
Langer-Giedion, S. de	324
Larsen, S. de (codos, rodillas, cadera)	498
Leri-Weill, discondrosteosis de (muñecas, codos)	510
Otopalatodigital, tipo I, S. (codos, cadera)	308
Otopalatodigital, tipo II, S. (codos, rodillas)	310
Trisomía 9, mosaico de, S. de (cadera, rodillas, codos)	26
XXXY y XXXXY, S. de (cadera)	70
Yunis-Varon, S. de (cadera)	466

Ocasional en

Ip36, deleción, S. de (cadera)	234
3-M, S.	96
Aminopterina/metotrexato fetal, S. de (cadera)	658
Amioplasi congénita disruptiva, secuencia de (cadera)	180
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de (cadera, rodillas)	364
Carpenter, S. de (dedos de las manos)	484
Catel-Manzke, S. de	322
Cerebrocostomandibular, S. (cadera)	688

Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X (rótula)	437
Deleción 18p, S. de (cadera)	60
Displasia diastrófica (codos, cadera, rodillas)	424
Displasia espondiloepifisaria congénita (cadera)	407
Duplicación 9p, S. de (cadera, rodillas, codos)	46
Escobar, S. de (cadera)	346
Fanconi, pancitopenia de, S. de (cadera)	362
Freeman-Sheldon, S. de (cadera)	242
Hurler, S. de (cadera)	524
Kabuki, S. de (cadera)	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de (cadera)	230
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de (cadera)	458
Melnick-Needles, S. de (cadera)	674
Miller, S. de (cadera)	288
Neurofibromatosis, S. de (codos)	590
Oculodentodigital, S. de	302
Ojo de gato, S. del (cadera)	64
Oligohidramnios, secuencia de (cadera)	726
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S.	562
Pallister-Hall, S. de	200
Proteus, S. de (cadera)	600
Pterigión poplíteo, S. de	344
Robinow, S. de (cadera, dedos de las manos)	136
Rubinstein-Taybi, S. de (cabeza del radio)	88
Russell-Silver, S. de	92
Schwartz-Jampel, S. de (cadera)	246
Seckel, S. de (cadera)	108
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de (cadera)	178
Smith-Lemli-Opitz, S. de (cadera)	114
Stickler, S. de (cadera)	318
Ungueorrotuliano, S. de	504
XXXXX, S. de	74

18. PIEL Y PELO

Piel redundante y laxa

Frecuente en

45X, S. de	76
Acrodisostosis (manos)	514
Cerebrocostomandibular, S.	688
CHILD, S.	348
Costello, S. de	128
Displasia acromesomélica (manos)	404
Displasia diastrófica	424
Ehlers-Danlos, S. de (hiperelasticidad)	558
GAPO, S. (frente caída)	638
Langer-Giedion, S. de	324
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Obstrucción uretral temprana, secuencia de	718
Oligohidramnios, secuencia de	726

Picnodisostosis (manos)
Weaver, S. de

460
168

Manos y pies edematosos

Frecuente en

45X, S. de
Distiquiasis-linfedema, S. de
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de
(tipo infantil grave)
Neu-Laxova, S. de

76
696
518
194

Ocasional en

Aplasia radial-trombocitopenia, S. de
Bernardinelli, lipodistrofia de, S. de
Esclerosis tuberosa, S. de
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de
Killian/Teschler-Nicola, S. de
Klippel-Trenaunay, S. de
Noonan, S. de
Rotura del amnios, secuencia de

364
694
586
710
230
598
124
732

Pigmentación cutánea anómala, melanoma

Frecuente en

45X, S. de (nevus)
Angelman, S. de (hipopigmentación)
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de
Bernardinelli, lipodistrofia de, S. de
(hiperpigmentación, especialmente axilar)
Bloom, S. de (manchas café con leche)
Clouston, S. de (hiperpigmentación)
Condrodisplasia puntedada de tipo dominante,
ligada al cromosoma X
Costello, S. de (pigmentación oscura)
Displasia ectodérmica hipohidróica
(hipopigmentación)
Displasia mandibuloacra
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración,
S. de (rubio)
Enanismo Mulibrey, S. de (nevus)
Esclerosis tuberosa, S. de
Fanconi, pancitopenia de, S. de
(hiperpigmentación generalizada)
Goltz, S. de (poiquiloderma)
Gorlin, S. de (nevus)
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de
Hipomelanosis de Ito (espirales, manchas)
Hunter, S. de
(melanocitosis/mancha mongólica)
Incontinencia pigmentaria, S. de
(pigmentación en tela de araña)

76
220
610
694
102
636
437
128
628
692
330
98
586
362
622
616
332
584
532
580

Killian/Teschler-Nicola, S. de
(estrías de hipopigmentación)
Langer-Giedion, S. de (nevus macropapulares)
Lentiginoso múltiple, S.
Lipomatosis encefalocraneocutánea
Maffucci, S. de (vitiligo)
McCune-Albright, S. de (irregular)
Melanosis neurocutánea, secuencia de
(nevus, melanosis)
Mixoploidía diploide/triploide, S. de
(hipopigmentación)
Neurofibromatosis, S. de
(manchas café con leche)
Nevus sebáceo lineal, secuencia de
(hiperpigmentación, nevus)
Peutz-Jeghers, S. de (manchas periorales)
Prader-Willi, S. de (rubio)
Proteus, S. de (nevus hiperpigmentados)
Rothmund-Thomson, S. de (reticular)
Russell-Silver, S. de (manchas café con leche)
Senter-KID, S. de
Simpson-Golabi-Behmel, S. de
Sotos, S. de (eritema malar)
Waardenburg, S. de
Xerodermia pigmentosa, S. de

230
324
620
604
606
594
574
28
590
576
608
223
600
157
92
644
178
163
278
642

Ocasional en

Acrodisostosis (nevus)
Adams-Oliver, S. de (hiperpigmentación)
Ataxia-telangiectasia, S. de
(pigmentación alterada de la piel o el pelo,
manchas café con leche)
Cardiofaciocutáneo, S.
(manchas café con leche)
Crouzon, S. de (acantosis nigricans)
Deleción 18p, S. de (hipopigmentación)
Klippel-Trenaunay, S. de
Lentiginoso múltiple, S.
(manchas café con leche)
Mentes, S. de (pigmentación desigual)
Noonan, S. de (nevus)
Progeria, S. de (piel marronosa, amarilla)
Valproato fetal, S. de

514
356
213
131
478
60
598
620
216
124
146
654

Piel fina, defectos cutáneos

Frecuente en

Adams-Oliver, S. de
Dermopatía restrictiva, S. de
Displasia mandibuloacra
Disrafismo espinal oculto, secuencia de
(aplasia del cutis lumbar)
Ehlers-Danlos, S. de
Gemelaridad monocigota y defectos
estructurales

356
196
692
706
558
748

Goltz, S. de	622
Malformación esternal-displasia vascular, espectro de	746
Meier-Gorlin, S. de	508
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565
Progeria, S. de	146
Varicela fetal, S. de	662

Piel gruesa o ictiosis

Frecuente en

Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
CHILD, S.	348
Clouston, S. de	636
Condrodisplasia puntedada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Dermopatía restrictiva	196
Displasia gelefísica	420
Hunter, S. de (lesiones nodulares)	532
Hurler, S. de	524
Hurler-Scheie, S. de	530
Leroy I, célula de, S. de	520
Neu-Laxova, S. de	194
Paquioniquia congénita, S. de	640
Senter-KID, S. de	644
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150

Ocasional en

Bloom, S. de	102
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
Deleción 11q, S. de	54
Deleción 18q, S. de	62
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Menkes, S. de	216
Orofaciocutáneo, S.	292
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Werner, S. de (rigidez)	152

Cutis marmorata, cutis inusual

Frecuente en

Adams-Oliver, S. de	356
De Lange, S. de	82
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de	710
Trisomía 18, S. de	13

Ocasional en

Cardiofaciocutáneo, S.	131
Down, S. de	7
Klippel-Trenaunay, S. de	598

Eccema

Frecuente en

Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Dubowitz, S. de	100

Ocasional en

Deleción 18q, S. de	62
Displasia ectodérmica hipohidróica	628
Incontinencia pigmentaria, S. de	580
Shwachman, S. de	436

Hemangiomas y malformaciones vasculares

Frecuente en

Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de (hemangioma frontal)	180
Ataxia-telangiectasia, S. de (telangiectasias)	213
Beckwith- Wiedemann, S. de (hemangioma frontal)	174
Bloom, S. de (telangiectasias)	102
Branquiooculofacial, S.	274
Disrafismo espinal oculto, secuencia de	706
Esclerosis tuberosa, S. de	586
Goltz, S. de	622
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Maffucci, S. de (hemangiomas)	606
Malformación esternal-displasia vascular, espectro de	746
Pallister-Hall, S. de (hemangioma frontal)	200
Proteus, S. de	600
Pterigión múltiple letal, S. de (hemangioma frontal)	192
Roberts-SC, focomelia de	334
Robinow, S. de (hemangioma frontal)	136
Rothmund-Thomson, S. de (telangiectasias)	157
Sturge-Weber, secuencia de	572
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (telangiectasias)	612
Xerodermia pigmentosa, S. de	642

Ocasional en

45X, S. de	76
Alcoholismo fetal, S. de (hemangiomas)	646
Antley-Bixler, S. de	488
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de (hemangioma frontal)	364
Baller-Gerold, S. de (hemangioma facial)	492
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Coffin-Siris, S. de	666
Displasia diatrófica (centro de la cara)	424

Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. (tipo infantil grave) (angioqueratomas)	518
Leroy I-Cell, S. de (hemangiomas)	520
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Schinz-Giedion, S. de (hemangioma facial)	250
Simpson-Golabi-Behmel, S. de (hemangiomatosis)	178
Trisomía 13, S. de (hemangiomas)	18
Trisomía 18, S. de	13

Dermatitis fotosensible

Frecuente en

Bloom, S. de	102
Cockayne, S. de	154
Rothmund-Thomson, S. de	157
Xerodermia pigmentosa, S. de	642

Ocasional en

Prader-Willi, S. de	223
---------------------	-----

Foseta sacra profunda, quiste pilonidal

Frecuente en

Bloom, S. de	102
Carpenter, S. de	484
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Deleción 4p, S. de	36
FG, S.	316
Hidantoína fetal, S. de	652
Robinow, S. de	136
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114

Ocasional en

Dubowitz, S. de	100
Miller-Dieker, S. de	208
Zellweger, S. de	238

Otras fosetas

Frecuente en

Amioplasi congénita disruptiva, secuencia de	180
Artrogriposis distal, S. de	184
Deleción 18q, S. de	62
Displasia campomélica	388
Displasia caudal, secuencia de (nalgas)	730
Duplicación 9p, S. de	46
Freeman-Sheldon, S. de (mentón)	242
Hipofosfatasa	442
Pena-Shokeir, fenotipo de	188

Acné inhabitual

Frecuente en

Apert, S. de	474
Seudo-Hurler, ploidistofia, S. de	522
XXX, S. de	66

Ocasional en

Gorlin, S. de (quistes miliares)	616
Orofacioidigital, S. (quistes miliares)	292

Hirsutismo

Frecuente en

Bernardinelli, lipodistofia de, S. de	694
Cerebrooculofacioesquelético, S.	190
Coffin-Siris, S. de	666
De Lange, S. de	82
Displasia frontometafisaria	450
Duplicación 3q, S. de	34
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	518
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hidantoína fetal, S. de	652
Hunter, S. de	532
Hurler, S. de	524
Hurler-Scheie, S. de	530
Marshall-Smith, S. de	172
Scheie, S. de	528
Schinz-Giedion, S. de	250
Trisomía 18, S. de	13

Ocasional en

45X, S. de	76
Alcoholismo fetal, S. de	646
Bardet-Biedl, S. de	676
Bloom, S. de	102
Costello, S. de	128
Floating-Harbor, S. de	144
Greig, cefalopolisindactilia de	486
Hipomelanosia de Ito	584
Rubinstein-Taybi, S. de	88

Alopecia (pelo escaso o ausente)

Frecuente en

CHILD, S.	348
Clouston, S. de	636
Cockayne, S. de	154
Coffin-Siris, S. de (pelo escaso en el cuero cabelludo)	666
Costello, S. de	128

Displasia ectodérmica hipohidrótica	628	Branquiooculofacial, S. (prematuramente gris)	274
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432	Cardiofaciocutáneo (CFC), S. (rizado)	131
Dubowitz, S. de	100	Cervicooculoacústico, S.	
GAPO, S.	638	(línea de implantación baja)	284
Hallermann-Streiff, S. de	110	Condrodisplasia punteada de tipo dominante,	
Hay-Wells, S. de, de displasia ectodérmica	332	ligada al cromosoma X	437
Incontinencia pigmentaria, S. de	580	Costello, S. de (rizado)	128
Johanson-Blizzard, S. de	106	Cubital-mamario, S.	342
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230	De Lange, S. de (pestañas largas)	82
Langer-Giedion, S. de	324	Deleción 22q11.2, S. de (cabello abundante)	298
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de		Dermopatía restrictiva	
(lactancia)	458	(cejas y pestañas ausentes)	196
Lipomatosis encefalocraneocutánea (focal)	604	Displasia frontonasal, secuencia de	
Menkes, S. de	216	(«pico de viuda»)	268
Mowat-Wilson, S. de	686	Displasia metafisaria, tipo McKusick (frágil)	432
Nevus sebáceo lineal, secuencia de		Distrofia miotónica, S. de (recesión del cabello)	244
(alopecia en placas)	576	Down, S. de (tieso)	7
Oculodentodigital, S. de	302	Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración,	
Progeria, S. de	146	S. de (claro, escaso, fino, hirsuto)	330
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632	FG, S. (fino)	316
Tricorinofalángico, S.	328	Floating-Harbor, S. de (implantación baja)	144
Werner, S. de	152	Fraser, S. de (crecimiento a los lados	
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150	de la frente)	270
Yunis-Varon, S. de	466	Hajdu-Cheney, S. de (espeso, tieso)	444
		Hallermann-Streiff, S. de (delgado, claro)	110
		Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de (hirsuto)	332
		Hidantoína fetal, S. de (tosco, abundante,	
		implantación baja)	652
		Klippel-Feil, secuencia de (implantación baja	
		posterior)	716
		Menkes, S. de (rizado, quebradizo, color claro)	216
		Oculoauriculovertebral, espectro	
		(implantación baja posterior)	738
		Oculodentodigital, S. de	
		(fino, crecimiento lento)	302
		Opitz G/BBB, S. de («pico de viuda»)	140
		Orofaciocutáneo, S. de (seco)	292
		Prader-Willi, S. de (rubio)	223
		Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	
		(fino)	632
		Rothmund-Thomson, S. de	
		(delgado, prematuramente gris)	157
		Rubinstein-Taybi, S. de (pestañas largas)	88
		Treacher Collins, S. de (proyección del cabello	
		en la parte lateral de las mejillas)	280
		Tricodontoóseo, S. (revuelto)	634
		Tricorinofalángico, S.	
		(delgado, hipopigmentado)	328
		Waardenburg, S. de (mechón blanco)	278
		Weaver, S. de (delgado)	168
		Werner, S. de (gris)	152
		XXXXX, S. de (implantación baja)	74
		<i>Ocasional en</i>	
		Deleción 5p, S. de (prematuramente gris)	40
		Deleción 18p, S. de (pérdida de las cejas)	60

Ocasional en

Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Condrodisplasia punteada de tipo dominante,	
ligada al cromosoma X	437
Deleción 18p, S. de	60
Displasia condroectodérmica	422
Down, S. de	7
FG, S.	316
Goltz, S. de	622
Hipomelanosia de Ito	584
Neu-Laxova, S. de	194
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Orofaciocutáneo, S.	292
Paquioniquia congénita, S. de	640
Pterigión poplíteo, S. de	344
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Roberts-SC, focomelia de	334
Rothmund-Thomson, S. de	157
Senter-KID, S. de	644
Shekel, S. de	108
Toriello-Carey, S. de	684

Anomalías del pelo

Frecuente en

45X, S. de (implantación baja)	76
Aarskog, S. de («pico de viuda»)	134
Ácido retinoico, embriopatía por	
(patrón de pelo anormal)	660
Angelman, S. de (rubio)	220

Displasia craneofrontonasal	482
Floating-Harbor, S. de (pestañas largas)	144
Kabuki, S. de (prematuramente gris)	118
Nager, S. de (proyección del cabello en la parte lateral de las mejillas)	288
Noonan, S. de (implantación baja posterior, cabello lanudo)	124
Paquioniquia congénita, S. de (seco)	640
Smith-Lemli-Opitz, S. de (inusualmente rubio)	114
Sotos, S. de (frontal escaso)	163
Trisomía 8, S. de (pelos bifurcados)	22

Sudoración anómala

Frecuente en

Dermopatía restrictiva (disminuida)	196
Displasia ectodérmica hipohidrótica (disminuida)	628
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de (disminuida)	332
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de (disminuida)	632
Russell-Silver, S. de (aumentada)	92
Senter-KID, S. de (disminuida)	644

Ocasional en

Aplasia radial-trombocitopenia, S. de (aumentada)	364
Cockayne, S. de (disminuida)	154
Killian/Teschler-Nicola, S. de (aumentada)	230
Paquioniquia congénita, S. de (aumentada)	640
Rothmund-Thomson, S. de (disminuida)	157

19. SISTEMA CARDÍACO

Malformación cardíaca

Frecuente en

1p36, delección, S. de	234
3C, S.	254
45X, S. de (defectos relacionados con el flujo)	76
Aase, S. de	366
Ácido retinoico, embriopatía (defectos conotruncal)	660
Acrocalloso, S.	252
Alagille, S. de	670
Alcoholismo fetal, S. de	646
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Carpenter, S. de	484
Catel-Manzke, S. de	322
CHARGE, S.	276
CHILD, S.	348

Costello, S. de	128
Costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan), S. de	378
Delección 4p, S. de	36
Delección 4q, S. de	38
Delección 9p, S. de	44
Delección 11q, S. de	54
Delección 13q, S. de	56
Delección 18q, S. de	62
Delección 22q11.2, S. de (defecto conotruncal)	298
DiGeorge, secuencia de (defecto conotruncal)	714
Displasia condroectodérmica (defecto septal)	422
Down, S. de (defecto de los cojinetes endocárdicos)	7
Duplicación 3q, S. de	34
Duplicación 10q, S. de	49
Duplicación 15q, S. de	58
Enanismo de mulibrey, S. de (pericardio)	98
Fryns, S. de	236
Hidroletal, S. de (defecto de los cojinetes endocárdicos)	204
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de (conducto arterioso persistente)	710
Holt-Oram, S. de (defecto septal)	358
Kabuki, S. de	118
Lateralidad, secuencias de (complejo)	698
Lentiginosis múltiple, S. de	620
McKusick-Kaufman, S. de	678
Miller-Dieker, S. de	208
Mowat-Wilson, S. de	686
Noonan, S. de	124
Ojo de gato, S. del.	64
Pallister-Hall, S. de (defecto de los cojinetes endocárdicos)	200
Peters-plus, S. de	682
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Smith-Magenis, S. de	210
Toriello-Carey, S. de	684
Triploidía, S. de	28
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Valproato fetal, S. de	654
VATERR, asociación	756
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150
Williams, S. de	120
XXXXX, S. de (conducto arterioso persistente)	74

Ocasional en

22q13, delección, S. de	218
Aarskog, S. de	134
Aase, S. de	366
Adams-Oliver, S. de	356
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314

Leroy I, célula de, S. de	520
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Melnick-Needles, S. de	674
Morquio, S. de	538
Mucopolisacaridosis, tipo VII	544
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Sanfilippo, S. de	536
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
X frágil, S. del (disección aórtica)	160

Arritmia/ECG anormal

Frecuente en

Distrofia miotónica, S. de	244
Lentiginoso múltiple, S.	620
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178

Ocasional en

Cockayne, S. de	154
Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568
Holt-Oram, S. de	358
Marfan, S. de	546
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Progeria, S. de (isquemia)	146
Proteus, S. de	600
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Werner, S. de (isquemia)	152
Williams, S. de (isquemia)	120
XXX, S. de	66

20. SISTEMA ABDOMINAL

Hernia inguinal o umbilical

Frecuente en

Aarskog, S. de	134
Acrocalloso, S. de	252
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Berardinelli, lipodistrófico, S. de	694
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 22q11.2, S. de	298
Duplicación 3q, S. de	34
Freeman-Sheldon, S. de	242
GAPO, S.	638
Hidantoína fetal, S. de	652
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de	710
Hunter, S. de	532
Hurler, S. de	524
Hurler-Scheie, S. de	530
Kniest, displasia de	410
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458

Marfan, S. de	546
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Morquio, S. de	538
Mucopolisacaridosis, tipo VII	544
Opitz G/BBB, S. de	140
Osteogénesis imperfecta, tipo I, S. de	562
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565
Scheie, S. de	528
Seudo-Hurler, ploidistrofia, S. de	522
SHORT, S.	95
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Weaver, S. de	168

Ocasional en

Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Artrogriposis distal, S. de	184
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Carpenter, S. de	484
Catell-Manzke, S. de	322
Coffin-Lowry, S. de	312
Coffin-Siris, S. de	666
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Cubital-mamario, S.	342
CHILD, S.	348
De Lange, S. de	82
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 18p, S. de	60
Distrofia miotónica, S. de	244
Dubowitz, S. de	100
Duplicación 9p, S. de	46
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Ehlers-Danlos, S. de	558
Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	518
Goltz, S. de	622
Greig, cefalopolisindactilia de	486
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Kabuki, S. de	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Langer-Giedion, S. de	324
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Leroy I, célula de, S. de	520
Marden-Walker, S. de	248
Pterigión poplíteo, S. de	344
Robinow, S. de	136
Russell-Silver, S. de	92
Schwartz-Jampel, S. de	246
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Valproato fetal, S. de	654

Williams, S. de	120
XXXXY, S. de	70

Defecto de la pared abdominal

Frecuente en

Beckwith-Wiedemann, S. de (onfalocele)	174
Extremidad-pared corporal, complejo de (gastrosquisis)	736
Extrofia de cloaca, secuencia de (onfalocele)	722
Fibrocondrogénesis (onfalocele)	372
Trisomía 13, S. de (onfalocele)	18
Trisomía 18, S. de (onfalocele)	13

Ocasional en

Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de (gastrosquisis)	180
Carpenter, S. de (onfalocele)	484
Cerebrocostomandibular, S. de (onfalocele)	688
CHARGE, S. (onfalocele)	276
Down, S. de (onfalocele)	7
Duplicación 3q, S. de (onfalocele)	34
Fryns, S. de (onfalocele)	236
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales (gastrosquisis)	748
Goltz, S. de (onfalocele)	622
Hidroletal, S. de (onfalocele)	204
Killian/Teschler-Nicola, S. de (onfalocele)	230
Marshall-Smith, S. de (onfalocele)	172
Meckel-Gruber, S. de (onfalocele)	198
Melnick-Needles, S. de (onfalocele)	674
Miller-Dieker, S. de (onfalocele)	208
Otopalatodigital, tipo II, S. de (onfalocele)	310
Rotura del amnios, secuencia de (onfalocele, gastrosquisis)	732
Toriello-Carey, S. de (onfalocele)	684
Triploidía, S. de (onfalocele)	28
Valproato fetal, S. de (onfalocele)	654

Anomalía umbilical

Frecuente en

De Lange, S. de (ombligo hipoplásico)	82
Malformación esternal-displasia vascular, espectro de	746
Rieger, S. de (ombligo protruyente)	680
Robinow, S. de	136

Ocasional en

Aarskog, S. de	134
Fraser, S. de	270

Hepatomegalia

Frecuente en

Acondrogénesis, tipos IA y IB	368
Berardinelli, lipodistrófico, S. de	694
Displasia geleofísica	420
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	518
Hunter, S. de	532
Hurler, S. de	524
Hurler-Scheie, S. de	530
Leroy I-Cell, S. de	520
Maroteaux-Lamy, mucopolisacaridosis de, S. de	542
Morquio, S. de	538
Mucopolisacaridosis, tipo VII	544
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453
Sanfilippo, S. de	536
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Aase, S. de	366
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Cockayne, S. de	154
Displasia mandibuloacra	692
GAPO, S.	638
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Noonan, S. de	124
Scheie, S. de	528
Shwachman, S. de	436
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178

Estenosis pilórica

Frecuente en

Apert, S. de	474
Cubital-mamario, S. de	342
De Lange, S. de	82
Deleción 11q, S. de	54
Down, S. de	7
FG, S.	316
Hidantoína fetal, S. de	652
Marden-Walker, S. de	248
Menkes, S. de	216
Miller, S. de	286
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 18, S. de	13
Zellweger, S. de	238

Rotación incompleta del colon (malrotación)

Frecuente en

Extremidad-pared corporal, complejo de	736
Fryns, S. de	236
Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744
Obstrucción uretral temprana, secuencia de	718

Ocasional en

3C, S.	254
Aarskog, S. de	134
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Coffin-Siris, S. de	666
De Lange, S. de	82
Down, S. de	7
Duplicación 10q, S. de	49
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
FG, S. de	316
Fraser, S. de	270
Goltz, S. de	622
Hajdu-Cheney, S. de	444
Kabuki, S. de	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Lateralidad, secuencias de	698
Marfan, S. de	546
McKusick-Kaufman, S. de	678
Meckel-Gruber, S. de	198
Miller, S. de	286
Ojo de gato, S. del	64
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Triploidia, S. de	28
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Zellweger, S. de	238

Atresia duodenal

Ocasional en

Down, S. de	7
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Fryns, S. de	236
Hidantoína fetal, S. de	652
Opitz G/BBB, S. de (estenosis)	140
Townes-Brocks, S. de	290

Aganglionosis de Hirschsprung

Frecuente en

Down, S. de	7
Mowat-Wilson, S. de	686

Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Waardenburg, S. de	278

Ocasional en

Aarskog, S. de	134
Deleción 13q, S. de	56
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432
Distrofia torácica juvenil	386
Fryns, S. de	236
McKusick-Kaufman, S. de	678
Nager, S. de	288
Ojo de gato, S. del	64
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Senter-KID, S. de	644
Toriello-Carey, S. de	684

Fístula traqueoesofágica/atresia esofágica

Frecuente en

VATERR, asociación	756
--------------------	-----

Ocasional en

Apert, S. de	474
CHARGE, S.	276
Deleción 22qll.2, S. de	298
DiGeorge, secuencia de	714
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432
Down, S. de	7
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales	748
McKusick-Kaufman, S. de	678
Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744
Opitz G/BBB, S. de	140
Pfeiffer, S. de	472
Trisomía 18, S. de	13
Waardenburg, S. de	278

Hernia diafragmática

Frecuente en

Fryns, S. de	236
--------------	-----

Ocasional en

Apert, S. de	474
Beckwith-Wiedemann, S. de (eventración)	174
Coffin-Siris, S. de	666
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
De Lange, S. de	82
Deleción 9p, S. de	44

Deleción 22q 11.2, S. de	298
DiGeorge, secuencia de	714
Displasia craneofrontonasal	482
Ehlers-Danlos, S. de	558
Escobar, S. de	346
Hidroletal, S. de	204
Iniencefalia, secuencia de	704
Kabuki, S. de (eventración)	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Levy-Hollister, S. de	360
Marfan, S. de	546
Microftalmía-defectos cutáneos lineales, S. de	626
Miller, S. de	286
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Weaver, S. de (eventración)	168

Arteria umbilical única

Frecuente en

Extrofia de cloaca, secuencia de	722
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales	748
Sirenomelia, secuencia de	728
Trisomía 18, S. de	13
VATERR, asociación	756

Ocasional en

3C, S.	254
Hidantoína fetal, S. de	652
Jarcho-Levin, S. de	690
Lentiginosis múltiple, S. de	620
Meckel-Gruber, S. de	198
Trisomía 13, S. de	18
Zellweger, S. de	238

Cordón umbilical corto

Frecuente en

Dermopatía restrictiva	196
Extremidades-pared corporal, complejo de	736
Neu-Laxova, S. de	194
Pena-Shokeir, fenotipo de	188
Rotura del amnios, secuencia de	732

Ocasional en

Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de	180
Pterigión múltiple letal, S. de	192

21. SISTEMA RENAL

Malformación renal

Frecuente en

45X, S. de	76
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Bardet-Biedl, S. de	676
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Carpenter, S. de	484
Costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan), S. de	378
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Deleción 4q, S. de	38
Deleción 18q, S. de	62
Distrofia torácica juvenil	386
Duplicación 3q, S. de	34
Duplicación 10q, S. de	49
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Esclerosis tuberosa, S. de	586
Extremidades-pared corporal, complejo de	736
Extrofia de cloaca, secuencia de	722
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Fraser, S. de (agenesia renal bilateral)	270
Fryns, S. de	236
Johanson-Blizzard, S. de	106
Klippel-Feil, secuencia de	716
Lateralidad, secuencias de	698
McKusick-Kaufman, S. de	678
Meckel-Gruber, S. de	198
Melnick-Fraser, S. de (agenesia renal bilateral)	272
Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744
Mielomeningoceles, secuencia de	704
Mowat-Wilson, S. de	686
MURCS, asociación	760
Obstrucción uretral temprana, secuencia de	718
Ojo de gato, S. del.	64
Oligohidramnios, secuencia de	726
Orofaciodigital, S.	292
Pallister-Hall, S. de	200
Peters-plus, S. de	682
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Schinz-Giedion, S. de	250
Sirenomelia, secuencia de	728
Smith-Magenis, S. de	210
Townes-Brocks, S. de	290
Triploidía, S. de	28
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
VATERR, asociación	756
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

3C, S.	254
22ql3, deleción, S. de	218
Aarskog, S. de	134
Acrodisostosis	514
Adams-Oliver, S. de	356
Alagille, S. de	670
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Antley-Bixler, S. de	488
Apert, S. de	474
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Baller-Gerold, S. de	492
Branquiooculofacial, S. de	274
Cerebrocostomandibular, S.	688
Cerebrooculofacioesquelético (COFS), S. de	190
Cervicooculocústico, S. de	284
CHARGE, S.	276
CHILD, S.	348
Coffin-Siris, S. de	666
Cohen, S. de	228
Cubital-mamario, S. de	342
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 5p, S. de	40
Deleción 9p, S. de	44
Deleción 13q, S. de	56
Deleción 18q, S. de	62
Deleción 22ql1.2, S. de	298
Dermopatía restrictiva	196
Displasia campomélica	388
Displasia caudal, secuencia de	730
Displasia condroectodérmica	422
Displasia frontometafisaria	450
Displasia tanatofórica	382
Duplicación 9p, S. de	46
Ehlers-Danlos, S. de	558
FG, S.	316
GAPO, S.	638
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales	748
Goltz, S. de	622
Gorlin, S. de	616
Hajdu-Cheney, S. de	444
Hidantoína fetal, S. de	652
Hidroletal, S.	204
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Jarcho-Levin, S. de	690
Kabuki, S. de	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Langer-Giedion, S. de	324
Lentiginoso múltiple, S.	620
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Levy-Hollister, S. de	360
Malformación del septo uorrectal, secuencia de	724
Marden-Walker, S. de	248
McKusick-Kaufman, S. de	678

Melanosis neurocutánea, secuencia de	574
Melnick-Needles, S. de	674
Miller, S. de	286
Miller-Dieker, S. de	208
Neu-Laxova, S. de	194
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Oculoauriculovertebral, espectro	738
Opitz G/BBB, S. de	140
Poland, secuencia de	340
Proteus, S. de	600
Pterigión múltiple letal, S. de	192
Roberts-SC, focomelia de	334
Robinow, S. de	136
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Russell-Silver, S. de	92
Saethre-Chotzen, S. de	468
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sinostosis espondilocarpotarsal, S. de	496
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Trisomía 8, S. de	22
Valproato fetal, S. de	654
Walker-Warburg, S. de	206
Williams, S. de	120
XXXXX, S. de	74

Insuficiencia renal

Frecuente en

Bardet-Biedl, S. de	676
Displasia caudal, secuencia de	730
Disrafismo espinal oculto, secuencia de	706
Distrofia torácica juvenil	386
Extrofia de cloaca, secuencia de	722
Melnick-Fraser, S. de	272
Mielomeningoceles, secuencia de	704
Obstrucción uretral temprana, secuencia de	718
Ungueorrotuliano, S.	504
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Alagille, S. de	670
Cockayne, S. de	154
Displasia mandibuloacra	692
Johanson-Blizzard, S. de	106
Orofaciodigital, S.	292
Russell-Silver, S. de	92
Williams, S. de	120

Hipertensión

Ocasional en

45X, S. de	76
Bardet-Biedl, S. de	676
Cockayne, S. de	154

Esclerosis tuberosa, S. de	586
Hurler, S. de	524
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b	614
Neurofibromatosis, S. de	590
Rothmund-Thomson, S. de	157
Werner, S. de	152
Williams, S. de	120
Yunis-Varon, S. de	466

22. GENITALES

Genitales ambiguos/hipospadias/escroto bífido

Frecuente en

α-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380
Deleción 4p, S. de	36
Deleción 11q, S. de	54
Deleción 13q, S. de	56
Extremidades-pared corporal, complejo de	736
Extrofia de cloaca, secuencia de	722
Extrofia vesical, secuencia de (epispadias)	720
Fraser, S. de	270
Fryns, S. de	236
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Malformación del septo urorrectal, secuencia de	724
Mowat-Wilson, S. de	686
Ojo de gato, S. del.	64
Opitz G/BBB, S. de	140
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica	632
Rieger, S. de	680
Robinow, S. de	136
Schinzel-Giedion, S. de	250
Sirenomelia, secuencia de	728
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Triploidía, S. de	28

Ocasional en

3C, S.	254
3-M, S. de	96
Aarskog, S. de	134
α-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Antley-Bixler, S. de	488
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Coffin-Siris, S. de	666
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
De Lange, S. de	82
Deleción 18p, S. de	60
Deleción 22q11.2, S. de	298

Dermopatía restrictiva	196
Displasia condroectodérmica (epispadias)	422
Displasia craneofrontonasal	482
Displasia mandibuloacra	692
Dubowitz, S. de	100
Duplicación 9p, S. de	46
Duplicación 10q, S. de	49
Escobar, S. de	346
Extremidades-pared corporal, complejo de	736
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
FG, S.	316
GAPO, S.	638
Greig, cefalopolisindactilia de	486
Hay-Wells, displasia ectodérmica, S. de	332
Hidantoína fetal, S. de	652
Hidroletal, S.	204
Jarcho-Levin, S. de	690
Johanson-Blizzard, S. de	106
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Lentiginoso múltiple, S.	620
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Levy-Hollister, S. de	360
Malformación del septo urorrectal, secuencia de	724
Marden-Walker, S. de	248
McKusick-Kaufman, S. de	678
Meier-Gorlin, S. de	508
Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Peters-plus, S. de	682
Pterigión poplíteo, S. de	344
Roberts-SC, focomelia de	334
Russell-Silver, S. de	92
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
Sirenomelia, secuencia de	728
Townes-Brocks, S. de	290
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13
Valproato fetal, S. de	654
VATERR, asociación	756
XXXXY, S. de	70
XXY, S. de	68
XYY, S. de	66
Yunis-Varon, S. de	466
Zellweger, S. de	238

Micropene, hipogenitalismo, otros trastornos diferentes de los anteriormente citados

Frecuente en

α-talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Anencefalia, secuencia de	704
Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de	668
Carpenter, S. de	484

CHARGE, S.	276	Carpenter, S. de	484
Costillas cortas-polidactilia, tipo I		Cubital-mamario, S.	342
(tipo Saldino-Noonan), S. de	378	Delección 4p, S. de	36
Cubital-mamario, S. de	342	Delección 5p, S. de	40
Delección 9p, S. de	44	Delección 9p, S. de	44
Delección 18q, S. de	62	Delección 11q, S. de	54
Johanson-Blizzard, S. de	106	Delección 13q, S. de	56
Meckel-Gruber, S. de	198	Delección 18q, S. de	62
Noonan, S. de	124	Displasia frontometafisaria, S. de	450
Pallister-Hall, S. de	200	Duplicación 3q, S. de	34
Prader-Willi, S. de	223	Duplicación 10q, S. de	49
Pterigión poplíteo, S. de	344	Duplicación 15q, S. de	58
Robinow, S. de	136	Escobar, S. de	346
Triploidía, S. de	28	Extrofia de cloaca, secuencia de	722
Trisomía 9, mosaico de, S. de	26	FG, S.	316
XXXXY, S. de	70	Fraser, S. de	270
XXY, S. de	68	Freeman-Sheldon, S. de	242
		Fryns, S. de	236
<i>Ocasional en</i>		Johanson-Blizzard, S. de	106
Acrodisostosis	514	Lentiginoso múltiple, S.	620
Bardet-Biedl, S. de	676	Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
De Lange, S. de	82	Meckel-Gruber, S. de	198
Down, S. de	7	Meier-Gorlin, S. de	508
Duplicación 9p, S. de	46	Microgastria congénita-reducción	
Ectrodactilia-displasia		de extremidades, complejo de	744
ectodérmica-fisuración, S. de	330	Miller-Dieker, S. de	208
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362	Mowat-Wilson, S. de	686
Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568	Noonan, S. de	124
GAPO, S.	638	Obstrucción uretral temprana, secuencia de	718
Hallermann-Streiff, S. de	110	Opitz G/BBB, S. de	140
Hidantoína fetal, S. de	652	Otopalatodigital, tipo II, S.	310
Hipertermia, defectos inducidos	664	Pena-Shokeir, fenotipo de	188
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350	Peters-plus, S. de	682
Kabuki, S. de	118	Pfeiffer, S. de	472
Langer-Giedion, S. de	324	Pterigión múltiple letal, S. de	192
Marden-Walker, S. de	248	Pterigión poplíteo, S. de	344
Meier-Gorlin, S. de	508	Roberts-SC, focomelia de	334
Neu-Laxova, S. de	194	Robinow, S. de	136
Seckel, S. de	108	Rubinstein-Taybi, S. de	88
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114	Seckel, S. de	108
Toriello-Carey, S. de	684	Senter-KID, S. de	644
Walker-Warburg, S. de	206	Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Williams, S. de	120	Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178
YYY, S. de	66	Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
		Toriello-Carey, S. de	684
		Triploidía, S. de	28
		Trisomía 9, mosaico de, S. de	26
		Trisomía 13, S. de	18
		Trisomía 18, S. de	13
		Weaver, S. de	168
		XXXXY, S. de	70
		<i>Ocasional en</i>	
		1p36, delección, S. de	234
		Acrocalloso, S. de	252

Criptorquidia

Frecuente en

Aarskog, S. de	134
Acrodisostosis	514
α -talasemia/retraso mental ligado	
al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Artrogriposis distal, S. de	184
Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de	668

Adams-Oliver, S. de	356
Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de	180
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Apert, S. de	474
Artrogriposis distal, S. de	184
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Cardiofaciocutáneo (CFC), S.	131
Catel-Manzke, S. de	322
Cockayne, S. de	154
Coffin-Siris, S. de	666
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
De Lange, S. de	82
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 22q11.2, S. de	298
Displasia condroectodérmica	422
Displasia diastrófica	424
Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Distrofia miotónica, S. de	244
Down, S. de	7
Dubowitz, S. de	100
Duplicación 9p, S. de	46
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Gorlin, S. de	616
Greig, cefalopolisindactilia de	486
Hallermann-Streiff, S. de	110
Hidantoína fetal, S. de	652
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Jarcho-Levin, S. de	690
Langer-Giedion, S. de	324
Larsen, S. de	498
Marden-Walker, S. de	248
Marshall, S. de	282
McKusick-Kaufman, S. de	678
Miller, S. de	286
Neu-Laxova, S. de	194
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
Pfeiffer, S. de	472
Prader-Willi, S. de	223
Pterigión poplíteo, S. de	344
Rothmund-Thomson, S. de	157
Saethre-Chotzen, S. de	468
Smith-Magenis, S. de	210
Treacher Collins, S. de	280
Trisomía 8, S. de	22
XXY, S. de	68
XYY, S. de	66
Zellweger, S. de	238

Hipoplasia de los labios mayores

Frecuente en

Deleción 9p, S. de	44
Deleción 18q, S. de	62
Escobar, S. de	346

Meier-Gorlin, S. de	508
Prader-Willi, S. de	223
Pterigión poplíteo, S. de	344
Robinow, S. de	136
Schinz-Giedion, S. de	250
Trisomía 18, S. de	13

Ocasional en

Alcoholismo fetal, S. de	646
Amioplastia congénita disruptiva, secuencia de	180
Antley-Bixler, S. de	488
De Lange, S. de	82
Deleción 11q, S. de	54
Duplicación 15q, S. de	58
Hipoplasia femoral-facies inusual, S. de	350
Neu-Laxova, S. de	194
Peters-plus, S. de	682

Útero bicorne y/o vagina doble

Frecuente en

Extrofia de cloaca, secuencia de	722
Fraser, S. de	270
Fryns, S. de	236
Hidroletal, S.	204
Johanson-Blizzard, S. de	106
Trisomía 13, S. de	18

Ocasional en

Apert, S. de	474
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
Distiquiasis-linfedema, S. de	696
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Gorlin, S. de	616
Jarcho-Levin, S. de	690
McKusick-Kaufman, S. de	678
Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744
Neu-Laxova, S. de	194
Roberts-SC, focomelia de	334
Rubinstein-Taybi, S. de	88
Schinz-Giedion, S. de	250
Trisomía 18, S. de	13

Atresia vaginal

Frecuente en

Extrofia de cloaca, secuencia de	722
Fryns, S. de	236
Malformación del septo uorrectal, secuencia de	724
McKusick-Kaufman, S. de	678
MURCS, asociación	760
Sirenomelia, secuencia de	728

Ocasional en

Adams-Oliver, S. de	356
Antley-Bixler, S. de	488
Apert, S. de	474
Bardet-Biedl, S. de	676
Cubital-mamario, S. de	342
Fraser, S. de	270
Schinz-Giedion, S. de	250
Waardenburg, S. de	278

Defectos anales o malformaciones anorrectales

Frecuente en

Baller-Gerold, S. de (imperforado)	492
Costillas cortas-polidactilia, tipo I (tipo Saldino-Noonan), S. de (imperforado)	378
Extrofia de cloaca, secuencia de (imperforado)	722
FG, S. (anterior, imperforado)	316
Johanson-Blizzard, S. de (imperforado)	106
Malformación del septo uorrectal, secuencia de	724
McKusick-Kaufman, S. de	678
Ojo de gato, S. del (imperforado, atrésico)	64
Pallister-Hall, S. de (imperforado)	200
Sirenomelia, secuencia de	728
Townes-Brocks, S. de (imperforado)	290
VATERR asociación (imperforado)	756

Ocasional en

lp36, deleción, S. de (imperforado)	234
3C, S.	254
Apert, S. de (ectópico)	474
CHARGE, S.	276
Cubital-mamario, S. de	342
Deleción 3p, S. de	32
Deleción 13q, S. de	56
Deleción 22ql.2, S. de (imperforado)	298
DiGeorge, secuencia de (imperforado)	714
Displasia caudal, secuencia de (imperforado)	730
Displasia tanatofórica (imperforado)	382
Down, S. de	7
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Fraser, S. de (atresia)	270
Fryns, S. de	236
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales	748
Hidantoína fetal, S. de (atresia)	652
Jarcho-Levin, S. de (atresia)	690
Kabuki, S. de	118
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230
Lenz, microftalmía de, S. de	306
Meckel-Gruber, S. de (imperforado)	198

Microgastria congénita-reducción de extremidades, complejo de	744
Opitz G/BBB, S. de	140
Pfeiffer, S. de	472
Rieger, S. de	680
Rothmund-Thomson, S. de	157
Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Toriello-Carey, S. de	684
Trisomía 18, S. (ectópico, imperforado)	13
Waardenburg, S. de	278
Walker-Warburg, S. de (imperforado)	206

23. SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO

Hipogonadismo

Frecuente en

45X, S. de	76
Bardet-Biedl, S. de	676
Blefarofimosis, tipo I, S. de	260
Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de	668
Down, S. de	7
Prader-Willi, S. de	223
Werner, S. de	152
XXXX, S. de	72
XXXXX, S. de	74
XXXXY, S. de	70
XXY, S. de	68

Ocasional en

Acrodisostosis	514
Alagille, S. de	670
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Aniridia-tumor de Wilms, asociación	52
Ataxia-telangiectasia, S. de	213
Bloom, S. de	102
CHARGE, S.	276
Cubital-mamario, S. de	342
Displasia mandibuloacra	692
Distrofia miotónica, S. de	244
Duplicación 10q, S. de	49
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de	330
Ehlers-Danlos, S. de	558
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Gorlin, S. de	616
Lentiginoso múltiple, S.	620
Noonan, S. de	124
Orofaciodigital, tipo I, S. de	292
Robinow, S. de	136
Rothmund-Thomson, S. de	157
Williams, S. de	120
Xerodermia pigmentosa, S. de	642

Hipotiroidismo

Frecuente en

45X, S. de	76
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de	710
Johanson-Blizzard, S. de	106

Ocasional en

lp36, delección, S. de	234
Acrodisostosis	514
ALagille, S. de	670
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Delección 22ql1.2, S. de	298
Displasia metatrópica	416
Down, S. de	7
Esclerosis tuberosa, S. de	586
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Rothmund-Thomson, S. de	157
Smith-Magenis, S. de	210
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150
Williams, S. de	120

Otras anomalías endocrinas

Frecuente en

Aarskog, S. de (pubertad retrasada)	134
Alagille, S. de (pubertad retrasada)	670
Albright, osteodistrofia hereditaria de, S. de (insuficiencia pancreática)	516
Ataxia-telangiectasia, S. de (hipoplasia ovárica)	213
Beckwith-Wiedemann, S. de (citomegalia de la corteza suprarrenal fetal, hipoglucemia)	174
Berardinelli, lipodistrófico, S. de (virilización)	694
Displasia septoóptica, secuencia de (hipopituitarismo)	708
Dubowitz, S. de (hipoparatiroidismo)	100
Johanson-Blizzard, S. de (insuficiencia pancreática)	106
Kabuki, S. de, (telarquía prematura)	118
McCune-Albright, S. de (precocidad sexual)	594
Pallister-Hall, S. de (hipopituitarismo)	200
Progeria, S. de (maduración sexual ausente)	146
Shwachman, S. de (ausencia de páncreas exocrino)	436
X frágil, S. del (macroorquidismo)	160

Ocasional en

3C, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	254
Alagille, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento, aumento de testosterona)	670
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de (tiroiditis, macroorquidismo)	610

Bardet-Biedl, S. de (diabetes insípida)	676
Berardinelli, lipodistrofia de, S. de (ovarios poliquísticos)	694
Carpenter, S. de (precocidad sexual)	484
CHARGE, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	276
Coffin-Siris, S. de (hipoglucemia)	666
Cohen, S. de (pubertad retrasada, deficiencia de hormona del crecimiento)	228
Costillas cortas-polidactilia, tipo I, S. de (tipo Saldino-Noonan) (sexo inverso)	378
Delección 22ql1.2, S. de (enfermedad de Graves)	298
Dermopatía restrictiva (hipoplasia suprarrenal)	196
Displasia campomélica (disgenesia gonadal sexo inverso)	388
Distrofia miotónica, S. de (bocio)	244
Down, S. de (hipertiroidismo, bocio)	7
Duplicación 9p, S. de (pubertad retrasada)	46
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento, diabetes insípida)	330
Esclerosis tuberosa, S. de (precocidad sexual)	586
Fibrodiasplasia osificante progresiva, S. de (pubertad retrasada)	568
Floating-Harbor, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	144
Greig, cefalopolisindactilia, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	118
Langer-Giedion, S. de (pubertad precoz o retrasada)	324
Levy-Hollister, S. de (ovarios quísticos)	360
Marden-Walker, S. de (síndrome de Zollinger-Ellison)	248
McCuhe-Albright, S. de (hipertiroidismo, acromegalia)	594
Meier-Gorlin, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	508
Mulibrey, enanismo de, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento, pubertad retrasada, hipoadrenocorticismo)	98
Neurofibromatosis, S. de (precocidad sexual, acromegalia)	590
Peutz-Jeghers, S. de (tumor de las células granulosas del ovario)	608
Prader-Willi, S. de (precocidad sexual, deficiencia de hormona del crecimiento)	223
Proteus, S. de (bocio, macroorquidismo)	600
Rieger, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	680
Rothmund-Thomson, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	157
Russell-Silver, S. de (hipoglucemia, deficiencia de hormona del crecimiento)	92
Seckel, S. de (pubertad retrasada)	108
Shprintzen-Goldberg, S. de	554
Smith-Lemli-Opitz, S. de (células gigantes pancreáticas)	114

Townes-Brocks, S. de (ovario quístico)	290
Triploidia, S. de (hipoplasia suprarrenal)	28
Werner, S. de (hipertiroidismo, atrofia suprarrenal)	152
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de (hiperprolactinemia, resistencia a la insulina)	150
Williams, S. de (pubertad precoz)	120
XXXXY, S. de (deficiencia de hormona del crecimiento)	70

Diabetes mellitus

Frecuente en

Bernardinelli, lipodistrofia, S. de (resistencia a la insulina)	694
Werner, S. de	152

Ocasional en

45X, S. de	76
Acondroplasia (prueba de tolerancia a la glucosa anormal)	390
Ataxia-telangiectasia, S. de (resistencia a la insulina)	213
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Bardet-Biedl, S. de	676
Bloom, S. de	102
Displasia mandibuloacra (resistencia a la insulina)	692
Distrofia miotónica, S. de	244
Johanson-Blizzard, S. de	106
McCune-Albright, S. de	594
Prader-Willi, S. de	223
Sotos, S. de (prueba de tolerancia a la glucosa anormal)	163
XXY, S. de	68

Hipocalcemia

Ocasional en

Ácido retinoico, embriopatía por	660
Albright, osteodistrofia hereditaria de	516
Deleción 22q11.2, S. de	298
DiGeorge, secuencia de	714
Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453

Hipercalcemia

Ocasional en

Displasia metafisaria, tipo Jansen	434
Hipofosfatasa	442
Hipotiroidismo atiroideo, secuencia de	710
Williams, S. de	120

Calcificaciones

Frecuente en

Albright, osteodistrofia hereditaria de (subcutáneas, ganglios basales)	516
Cerebrooculofacioesquelético, S.	190
Condrodisplasia punteada autosómica recesiva	440
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Esclerosis tuberosa, S. de (subependimarias)	586
Fibrodisplasia osificante progresiva, S. de	568
Gorlin, S. de (hoz del cerebro, cerebelo)	616
Lipomatosis encefalocraneocutánea (craneales)	604
Nevus sebáceo lineal, secuencia de (cerebrales)	576
Sturge-Weber, secuencia de (cerebrales)	572
Warfarina fetal, S. de (epífisis)	656
Werner, S. de	152
Zellweger, S. de	238

Ocasional en

Acrodisostosis (epifisarias)	514
Cerebrocostomandibular, S. de (epifisarias)	688
CHILD, S. (epifisarias)	348
Cockayne, S. de (craneales)	154
Klippel-Trenaunay, S. de (craneales)	598
Oculoauriculovertebral, espectro de (hoz del cerebro)	738
Oculodentodigital, S. de (ganglios basales)	302
Smith-Lemli-Opitz, S. de (epifisarias)	114
Trisomía 9, mosaico de, S. de (cartílago en desarrollo)	26

Lipoatrofia (pérdida o falta de grasa subcutánea)

Frecuente en

Alcoholismo fetal, S. de	646
Bernardinelli, lipodistrófico, S. de	694
Cockayne, S. de	154
Lenz-Majewski, hiperostosis de, S. de	458
Progeria, S. de	146
Werner, S. de	152

Ocasional en

Displasia mandibuloacra	692
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Marfan, S. de	546

Hiperlipidemia

Frecuente en

Alagille, S. de (colesterol)	670
------------------------------	-----

Berardinelli, lipodistrófico, S. de	694
Rothmund-Thomson, S. de	157
Wiedemann-Rautenstrauch, S. de	150

Hipertermia

Frecuente en

Displasia ectodérmica hipohidrótica	628
-------------------------------------	-----

Ocasional en

Freeman-Sheldon, S. de (maligna)	242
Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro	742
Noonan, S. de (maligna)	124
Rapp-Hodgkin, displasia ectodérmica de	632
Schwartz-Jampel, S. de (maligna)	246

24. INMUNODEFICIENCIA

Deficiencia de inmunoglobulinas

Frecuente en

Ataxia-telangiectasia, S. de (IgA, IgE)	213
Shwachman, S. de	436

Ocasional en

3C, S.	254
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Bloom, S. de (IgA, IgM)	102
Deleción 18p, S. de (IgA)	60
Deleción 18q, S. de (IgA)	62
Mulibrey, enanismo de, S. de	98
Smith-Magenis, S. de	210

Inmunodeficiencia celular

Frecuente en

Ácido retinoico, embriopatía por	660
Ataxia-telangiectasia, S. de	213
Deleción 22q 11.2, S. de	298
DiGeorge, secuencia de	714
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432

Ocasional en

Aarskog, S. de	134
Beckwith-Wiedemann, S. de	174
CHARGE, S.	276
Fraser, S. de	270
Marshall-Smith, S. de	172
Paquioniquia congénita, S. de	640
Shwachman, S. de	436

Smith-Lemli-Opitz, S. de	114
Xerodermia pigmentosa, S. de	642

25. HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA

Anemia

Frecuente en

Aase, S. de	366
α -talasemia/retraso mental ligado al cromosoma X (ATR-X), S. de	314
Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453
Peutz-Jeghers, S. de	608
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	612

Ocasional en

Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610
Deleción 22q11.2, S. de (hemolítica inmune)	298
Displasia metafisaria, tipo McKusick	432
Dubowitz, S. de	100
Hipofosfatasa	442
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Langer-Giedion, S. de	324
Seckel, S. de	108
Shwachman, S. de	436
Trisomía 8, S. de	22

Trombocitopenia

Frecuente en

Aplasia radial-trombocitopenia, S. de	364
Fanconi, pancitopenia de, S. de	362
Osteopetrosis autosómica recesiva (letal)	453

Ocasional en

De Lange, S. de	82
Deleción 11q, S. de	54
Klippel-Trenaunay, S. de	598
Roberts-SC, focomelia de	334
Shwachman, S. de	436
Trisomía 13, S. de	18
Trisomía 18, S. de	13

Otras diátesis hemorrágicas

Ocasional en

Ehlers-Danlos, S. de	558
Noonan, S. de	124
Telangiectasia hemorrágica hereditaria	612

Leucocitosis

Ocasional en

Aplasia radial-trombocitopenia, S. de Down, S. de 364
7

Neoplasia linforreticular

Ocasional en

Ataxia-telangiectasia, S. de 213
Bloom, S. de 102
Down, S. de 7
Dubowitz, S. de 100
Fanconi, pancitopenia de, S. de 362
Noonan, S. de 124
Shwachman, S. de 436

Otras neoplasias

Frecuente en

Aniridia-tumor de Wilms, asociación (tumor de Wilms, gonadoblastoma) 52
Beckwith-Wiedemann, S. de 174
Bloom, S. de 102
Deleción 4p, S. de (síndrome mielodisplásico) 36
Gorlin, S. de 616
Hay-Wells, de displasia ectodérmica, S. de 332
Melanosis neurocutánea, secuencia de (melanoma) 574
Neoplasia endocrina múltiple, tipo 2b (carcinoma medular de trioides) 614
Pallister-Hall, S. de 200
(hamartoblastoma hipotalámico)
Peutz-Jeghers, S. de (carcinoma de colon) 608
Werner, S. de 151
Xerodermia pigmentosa, S. de 642

Ocasional en

Alagille, S. de (hepatocelular) 670
Ataxia-telangiectasia, S. de 213
Blefarofimosis, S. de 260
Cockayne, S. de (tumores basocelulares) 154
Costello, S. de 128
Deleción 13q, S. de (retinoblastoma) 56
Displasia metafisaria, tipo McKusick 432
Dubowitz, S. de 100
Esclerosis tuberosa, S. de 586
Exóstosis múltiple, S. de (sarcoma óseo) 500
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales (teratoma sacrococcígeo) 748
Incontinencia pigmentaria, S. de 580
(tumores queratósicos subungueales)
Maffucci, S. de 606
Melanosis neurocutánea, secuencia de 574

Mulibrey, enanismo de, S. de (tumor de Wilms, tumor ovárico) 98
Neurofibromatosis, S. de 590
Nevus sebáceo lineal, secuencia de (nefroblastoma, epiteloma basocelular) 576
Proteus, S. de 600
Rothmund-Thomson, S. de 157
Russell-Silver, S. de 92
Schinzel-Giedion, S. de (tumores embrionarios) 250
Seckel, S. de (osteosarcoma) 108
Senter-KID, S. de (carcinoma escamoso) 644
Simpson-Golabi-Behmel, S. de (tumores embrionarios) 178
Sotos, S. de 163
Trisomía 8, S. de 22
Trisomía 18, S. de (tumor de Wilms) 13
Weaver, S. de (neuroblastoma, tumor ovárico, teratoma sacrococcígeo) 168
XXY, S. de (tumores de células germinales, cáncer de mama, cáncer de pulmón) 68

26. PATRONES DE CRECIMIENTO INHABITUALES

Obesidad

Frecuente en

1p36, deleción, S. de 234
45X, S. de 76
Albright, osteodistrofia hereditaria de 526
Bardet-Biedl, S. de 676
Börjeson-Forssman-Lehmann, S. de 668
Carpenter, S. de 484
Cohen, S. de 228
Grebe, S. de (extremidades) 338
Killian/Teschler-Nicola, S. de 230
Prader-Willi, S. de 223

Ocasional en

Carpenter, S. de 484
Cubital-mamario, S. 342
Displasia metafisaria, tipo McKusick 432
Down, S. de 7
Kabuki, S. de 118
Williams, S. de 120
XXXXY, S. de 70
XXY, S. de 68

Hídrops fetal

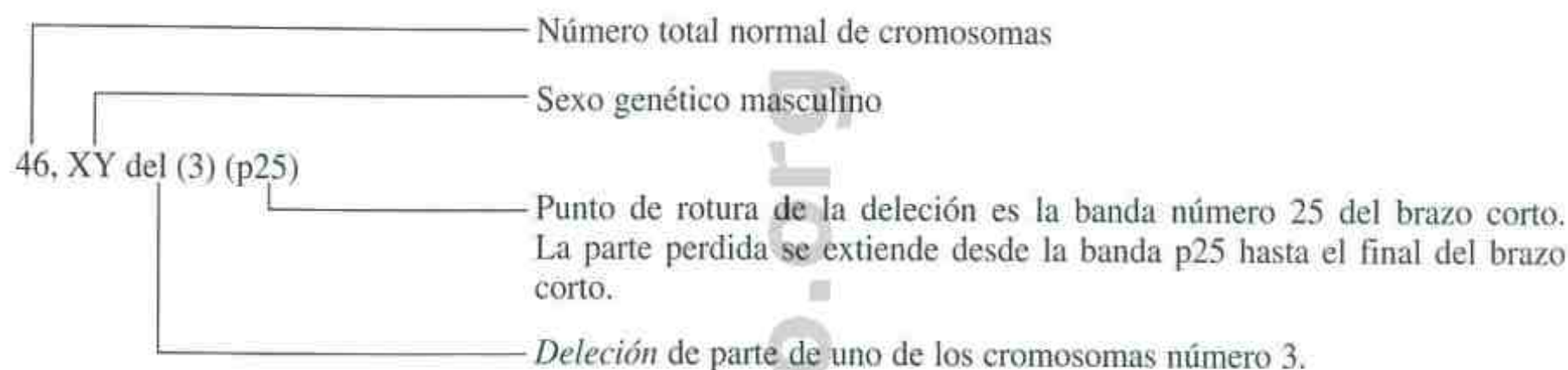
Frecuente en

45X, S. de 76
Acondrogenesis, tipo I 368

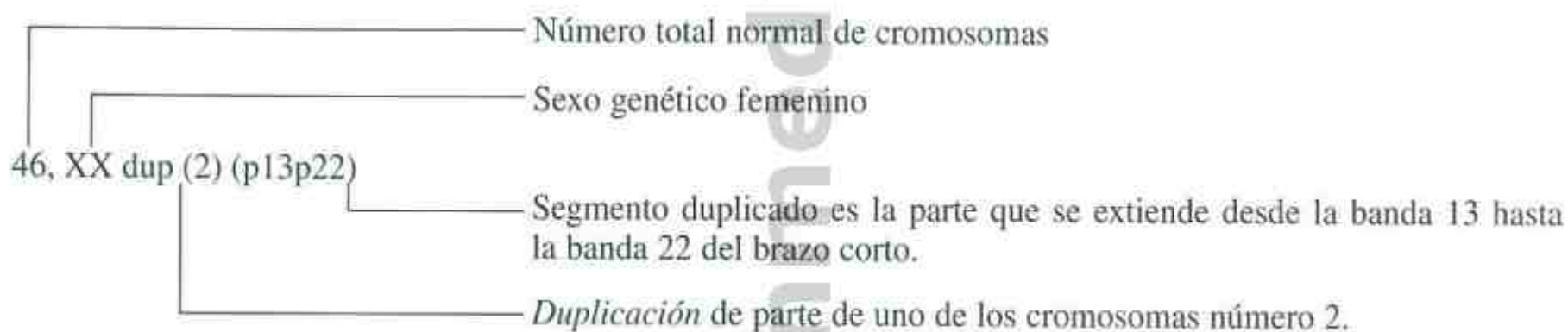
Fibrocondrogénesis	372	Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437
Gemelaridad monocigota y defectos estructurales	748	Displasia craneofrontonasal (craneofacial)	482
Osteogénesis imperfecta, tipo II, S. de	565	Esclerosteosis (mandíbula)	456
<i>Ocasional en</i>		Klippel-Feil, secuencia de (facial)	716
Acondrogénesis-hipocondrogénesis, tipo II	370	Klippel-Trenaunay, S. de (hemihipertrofia)	598
Condrodisplasia punteada de tipo dominante, ligada al cromosoma X	437	Lipomatosis encefalocraneocutánea (craneal)	604
Costillas cortas-polidactilia, tipo II (tipo Majewski), S. de	380	Mixoploidía diploide/triploide, S. de (extremidades)	28
Down, S. de	7	Nevus sebáceo lineal, secuencia de	576
Gangliosidosis generalizada, tipo I, S. de (tipo infantil grave)	518	Oculoauriculovertebral, espectro de (craneofacial)	738
Morquio, S. de	538	Proteus, S. de	600
Mucopolisacaridosis VII	544	Russell-Silver, S. de	92
Noonan, S. de	124	Saethre-Chotzen, S. de (facial)	468
Pterigión múltiple letal, S. de	192	<i>Ocasional en</i>	
Macrosomía precoz, sobrecrecimiento		Beckwith-Wiedemann, S. de (hemihipertrofia)	174
<i>Frecuente en</i>		Deleción 4p, S. de (craneal)	36
Beckwith-Wiedemann, S. de	174	Deleción 4q, S. de (facial)	38
Berardinelli, lipodistrofia de, S. de	694	Deleción 13q, S. de (facial)	56
Marshall-Smith, S. de	172	Fanconi, pancitopenia de, S. de (extremidades)	362
Simpson-Golabi-Behmel, S. de	178	Goltz, S. de	622
Sotos, S. de	163	Incontinencia pigmentaria, S. de (hemiatrofia)	580
Weaver, S. de	168	Maffucci, S. de (extremidades)	606
<i>Ocasional en</i>		McCune-Albright, S. de (facial)	594
Acrocalloso, S.	252	Miller, S. de (facial)	286
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, S. de	610	MURCS, asociación (facial)	760
Esclerosteosis	456	Neurofibromatosis, S. de (hipertrofia segmentaria)	590
Fryns, S. de	236	Noonan, S. de (craneal)	124
Killian/Teschler-Nicola, S. de	230	Opitz G/BBB, S. de (craneal)	140
Proteus, S. de	600	Oromandibular-hipogénesis de extremidades, espectro (facial)	742
X frágil, S. del	160	Rothmund-Thomson, S. de	157
Asimetría		Seckel, S. de (facial)	108
<i>Frecuente en</i>		Hidrocefalia ligada al cromosoma X, espectro de (facial)	202
Cervicooculoacústico, S. de (facial)	284	XYY, S. de (facial)	66
CHILD, S. (extremidades)	348		

APÉNDICE II

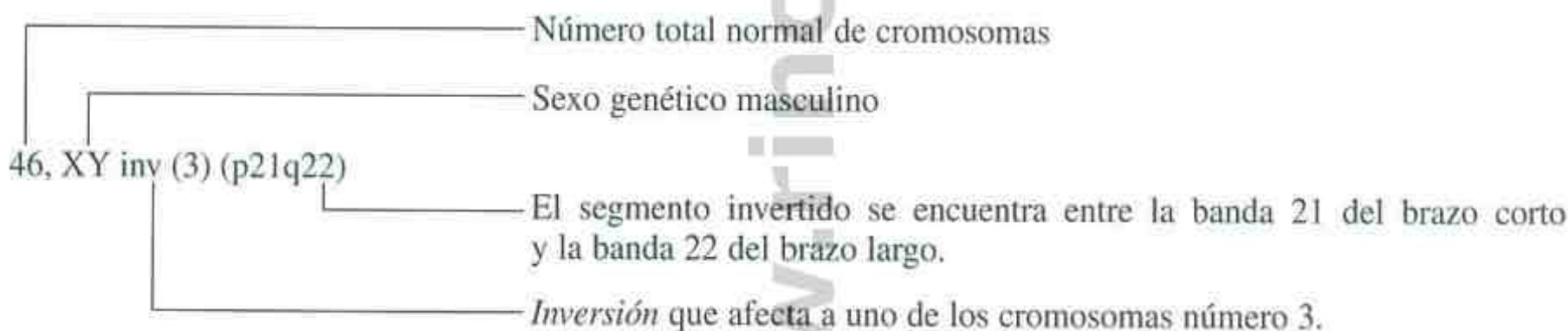
Nomenclatura de los síndromes cromosómicos



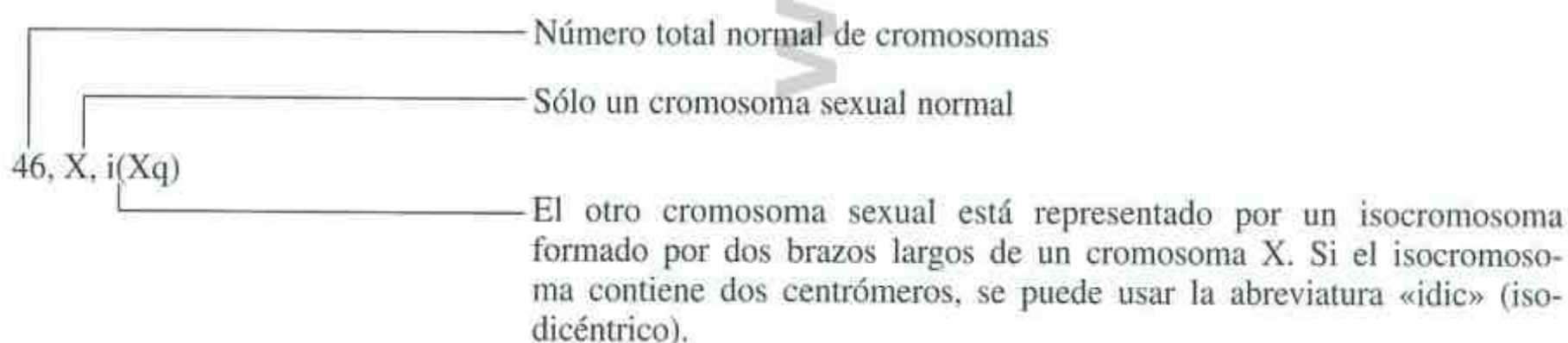
Interpretación: varón con monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 3.



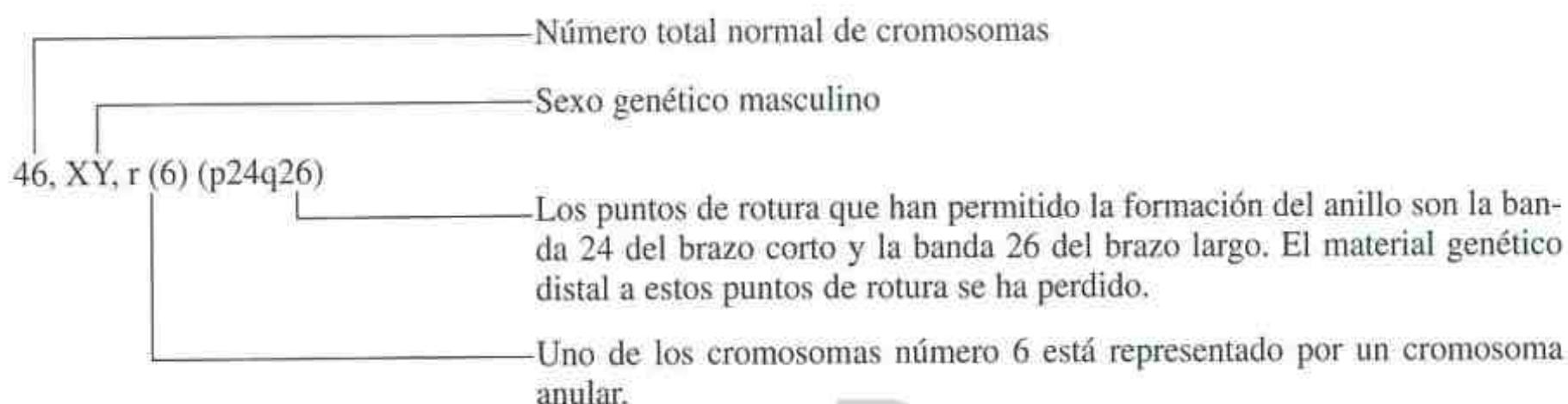
Interpretación: mujer con trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 2.



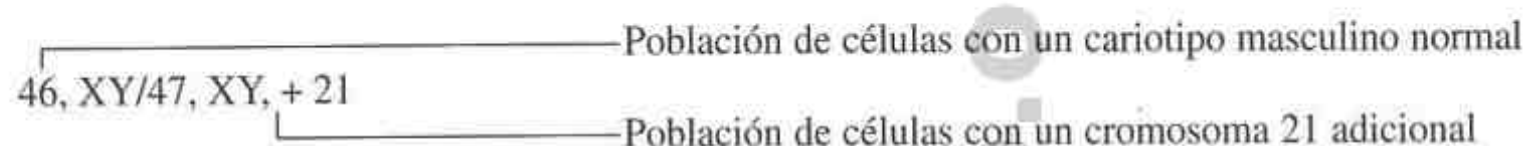
Interpretación: varón con un cromosoma número 3 estructuralmente alterado. El segmento medio del cromosoma está invertido.



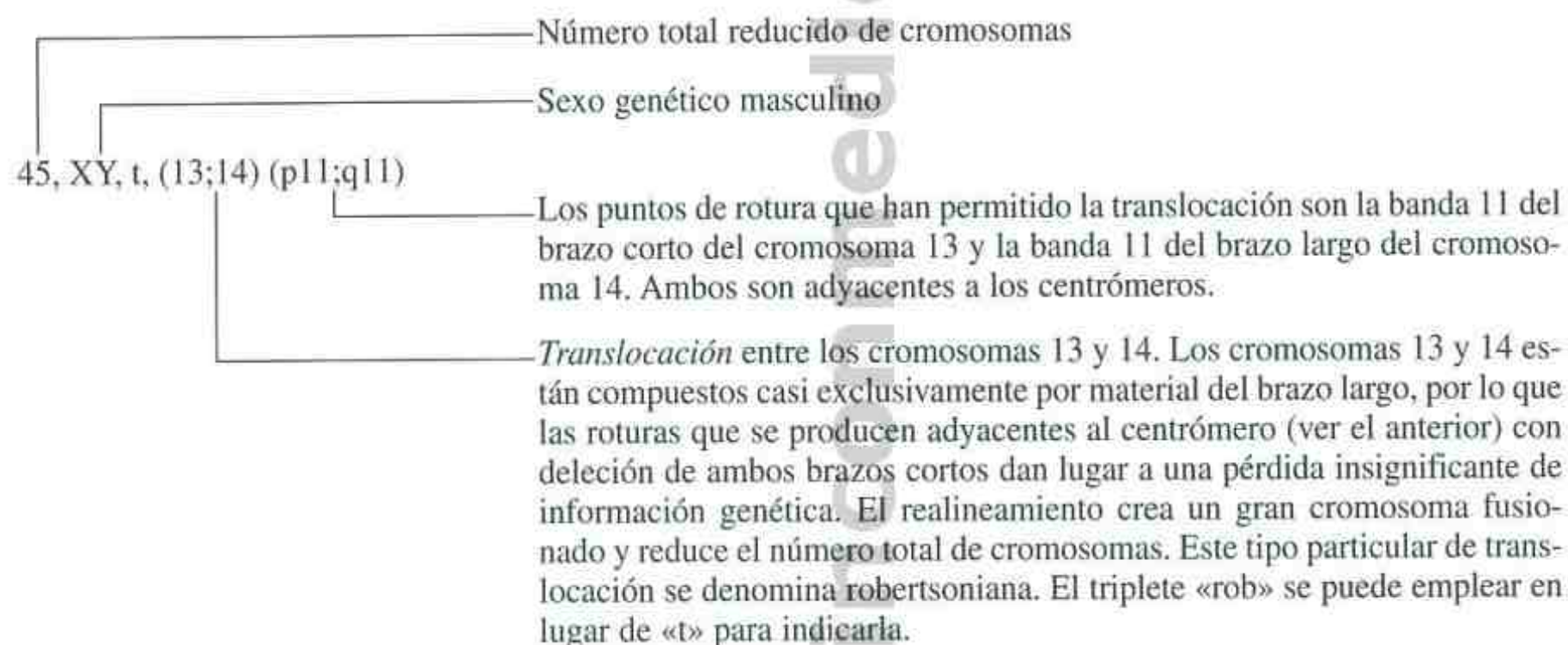
Interpretación: mujer con monosomía del brazo corto de X y trisomía del brazo largo de X.



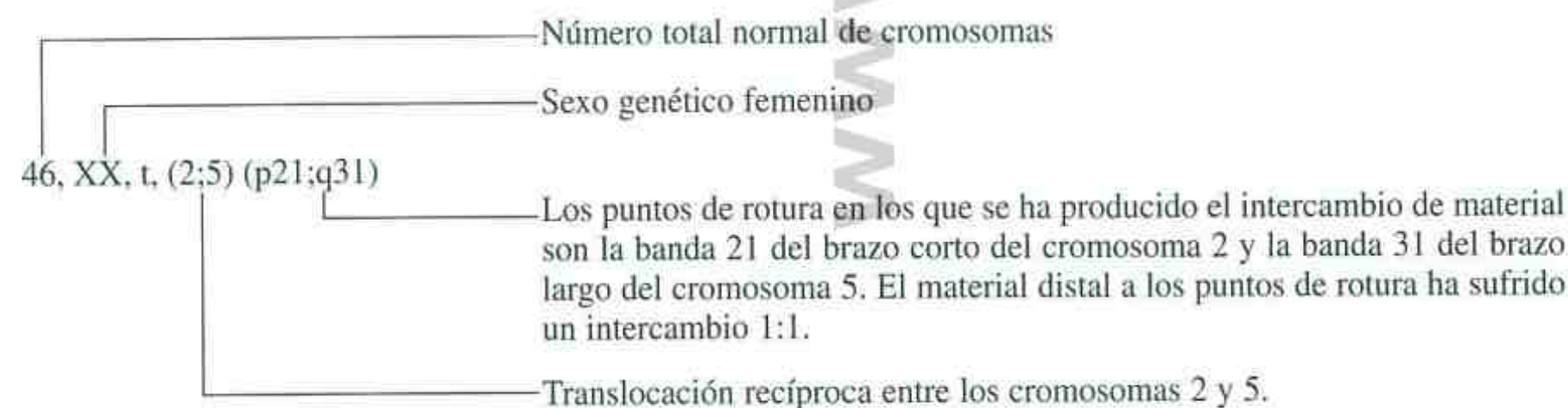
Interpretación: varón con monosomía parcial de ambos distales cortos y largos del cromosoma 6.



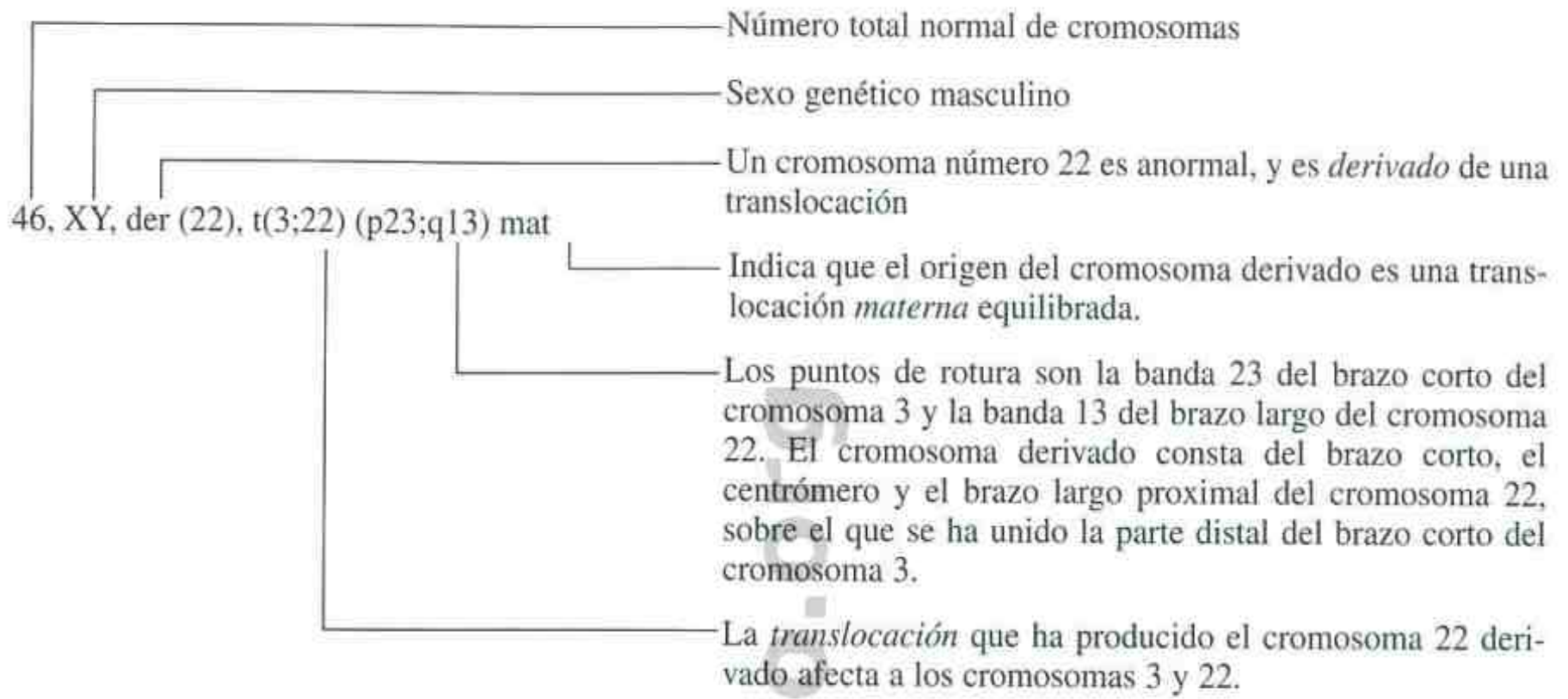
Interpretación: varón con trisomía 21 en mosaico.



Interpretación: varón con una cantidad normal de material genético pero con un número reducido de cromosomas. Uno de los cromosomas número 13 y uno de los cromosomas número 14 están representados por un gran cromosoma que es el producto de la fusión parcial del 13 y del 14.



Interpretación: mujer con translocación equilibrada en la que la parte distal del brazo corto del cromosoma 2 está unida al brazo largo del cromosoma 5, y la parte distal del brazo largo del cromosoma 5 está unida al brazo corto del cromosoma 2. No se ha perdido ni se ha ganado material genético.



Interpretación: varón con trisomía del brazo corto del cromosoma 3 y monosomía del brazo largo distal del cromosoma 22.

www.rinconmedico.org



Índice alfabético

Nota: Los números de página seguidos de f indican figuras, y de t, tablas.

A

- Abordaje dismorfología, evaluación defecto,
1-3, 2f, 3f
- Ácido valproico, síndrome ácido valproico fetal,
654, 655f
- Acinesia fetal, 188-189, 189f
- Aclasia diafisaria, 500-501, 502-503f
- Acné inhabitual, 919
- Acondrogénesis Langer-Saldino, 370, 371f
– tipos IA/IB, 368, 369f
- Acondrogénesis-hipocondrogénesis tipo II, 370, 371f
- Acondroplasia, 390-391, 392-397f
- Acrocefalosindactilia Apert, 474-475, 476-477f
– tipo Pfeiffer, 472, 473f
- Acrodisostosis, 514, 515f
- Aganglionosis Hirschsprung, 925
- Agentes ambientales, 646-665
- Alcohol, síndrome alcoholismo fetal, 646-647,
648-651f
- Almohadillas puntas dedos prominentes, 913
- Alopecia, 919-920
- Aminopterina, síndrome aminopterina/metotrexato
fetal, 658, 659f
- Amioplastia congénita secuencia disruptiva, 180-181,
182-183f
- Anemia, 934
- Anencefalia, 704, 704-705f, 794t, 868
- Anodoncia, 894
- Anomalías abdominales, 923-926
– articulares, artrodentoosteodisplasia, 444, 445-447f
- Anomalías articulares contracturas, 913-914
– – – congénitas. *Ver* Artrogriposis
– – hipermovilidad, 915-916
– – limitación, 913-914
– – luxación, 916
– – síndrome lacrimoauriculodentodigital, 360, 361f
- auriculares, malformaciones, 897-898
– cardíacas, 921-923
– – malformación, 921-922
– craneales, 871-873
– cutáneas, 916-921
– – menores, 833, 833f, 834f
– – piel fina, 917-918
– – – gruesa/ictiosis, 918
– – pigmentación alterada, 917
- dentales, 894-897
– – artrodentoosteodisplasia, 444, 445-447f
– – síndrome lacrimoauriculodentodigital, 360, 361f
- digitales. *Ver* Patrón pliegues dérmicos
– – síndrome lacrimoauriculodentodigital, 360, 361f
- endocrinas, 931-934
– extremidades, 905-916
– – con microgastria, 744, 745f
– – cortas, 906
– – hipogénesis oromandibular, 742, 743f
– – reducción moderada/importante, 906
- faciales, síndrome facies fetal, 136,
137-139f
– hematológicas, 934-935
– lengua, hendida/irregular, 893
– – síndrome aglosia-adactilia, 742, 743f

Anomalías, lengua síndrome anquilosis glosopalatina, 742, 743f

- hipoglosia-hipodactilia, 742, 743f
- mandibulares, 887-889
- maxilares, 887-889
- hipoplasia, 887-888
- mayores cerebro, 868-871
- menores, 817-825f, 817-834
- calvaria, 820, 833f, 834f
- cutáneas, 833, 833f, 834f
- genitales, 825f
- manos, 822-823f
- oculares, 819f
- orales, 820f
- patrón direccional pelo, 828f, 828-829, 829f
- patrones crecimiento pelo, 831-833, 832f, 833f
- pliegues dérmicos, 820, 826f, 826-828
- pies, 824f
- región auricular, 821f
- metabólicas, 931-934
- múltiples, evaluación, 3f, 3-4
- oculares, 875-884
- ojo, 880-884
- región ocular, 875-880
- orales, 889-894
- comisuras labiales vueltas hacia abajo, 891
- óseas. *Ver* Anomalías vertebrales
- pezón, 900
- renales, 926-928
- tejido conjuntivo, 922-923
- umbilicales, 924
- vertebrales, 899-905
- defectos segmentación, 904-905
- enfermedad ósea generalizada, 903-904

Apéndices preauriculares, 898-899

Aplasia radio, 794t, 908

- con craneosinostosis, 492, 493f
- trombocitopenia, 364, 365f

Aracnodactilia, 905

- contractural Beals, 552, 553f

Arco braquial, cuarto, defecto primario, 714, 715f

Área primer dedo pie, campo abierto, 826f, 827

Arrinencefalia, 701, 702-703f

Arritmia, 923

Arteria umbilical única, 926

Articulaciones hipermóviles, 915-916

Artrodentoosteodisplasia, 444, 445-447f

Artroftalmopatía hereditaria, 318-319, 320-321f

Artrogriposis, 774-777

- distal tipo I, 184-185, 186-187f
- métodos estudio, 775-777, 776f
- problemas causantes, 774-775, 775f
- tratamiento, 777

Artrooftalmopatía hereditaria, 318-319, 320-321f

Asesoramiento genético, anomalías cromosómicas, 804, 805

- trastornos debidos herencia multifactorial, 813-814
- monogénicos, 808-810

Asimetría (crecimiento), 936

Asociación aniridia-tumor Wilms, 52, 53f

- MURCS, 760, 761f

Asociación VATERR, 756-757, 758-759f

Aspecto senil, 146-159

Ataxia, 866

Atelosteogénesis tipo I, 374-375, 375-377f

Atresia coanas, 887

- duodenal, 794t, 925
- esofágica, 925
- con fístula traqueoesofágica, 794t
- rectal con fístula, 794t

B

Baja estatura familiar, 768, 768t

Blefarofimosis, 879

Blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, 260, 261f

Boca. *Ver* Dientes

Bolsas faríngeas, tercera/cuarta, defectos, 714, 715f

Braquidactilia, 907

C

Caja torácica pequeña, 901-902

Calcificaciones, 933

Calvaria, anomalías menores, 820, 825f

Canto interno, desplazamiento lateral, 876

Cara ancha, 874

- forma máscara, 874-875
- patrón disposición pelo, 873
- plana, 874
- redonda, 874

Cara tosca, 875
 – triangular, 874
 Carcinomas célula basal nevoide, 616-617, 618-619f
 Cardiomiopatía, 922
 Caries, 895
 Cataratas, 883-884
 Cebocefalia, 701, 702-703f
 Cefalopolisindactilia, Greig, 486, 487f
 Cejas extendidas línea media, 878
 – mechón anormal parte medial, 879
 Ciclopía, 701, 702-703f, 794t
 Clavículas, anomalías, 900-901
 – hipoplasia, 900
 Clinodactilia, 823f, 824f
 – quinto dedo mano, 907-908
 Cloaca, extrofia, 722, 723f
 Coloboma iris, 882
 – iris-atresia anal, 64, 65f
 Colon, rotación incompleta, 925
 Complejo extremidades-pared corporal, 736, 737f
 – microgastria congénita-reducción extremidades, 744, 745f
 Condrodisplasia células gigantes, 374-375, 375-377f
 – espondilometafisaria Kozlowski, 414, 415f
 – punteada autosómica recesiva, 440, 441f
 – – tipo dominante ligada cromosoma X, 437-438, 438-439f
 – – – rizomélico, 440, 441f
 Condromatosis externa, 500-501, 502-503f
 Conducto arterioso persistente, 794t
 Contracturas articulares, 913-914
 – congénitas. *Ver* Artrogriposis
 Convulsiones, 866-867
 Cordón umbilical corto, 926
 Córnea grande, 883
 – opacidades, 883
 Craneosinostosis, 468-493, 871-872
 – aplasia radial, 492, 493f
 Crecimiento anormal, 768t, 768-770
 – normal, 767
 – – variantes, 768, 768t
 – patrones inusuales, 935-936
 – testicular, estándares, 863f
 Crestas alveolares hipertróficas, 893-894
 – – secundarias anchas, 894

Crestas supraorbitarias prominentes, 878
 Criptorquidia, 794t, 929-930
 Cúbito valgo/displasia codo, 911
 Cuello corto, 899-900
 Cuero cabelludo, patrón pelo, 873
 Cuerpo calloso, agenesia, 869
 Cutis marmorata, 918

D

Dedo gordo pie ancho, 910
 Dedos, frecuencia/distribución inusual patrones
 dedos manos, 828, 913
 Defectos anales, 931
 – costales, 902
 – – costillas cortas-polidactilia tipo I (tipo Saldino-Noonan), 378, 379f
 – – – – II (tipo Majewski), 380, 381f
 – extremidades, manifestaciones principales, 338-367
 – extremidades/faciales como características mayores, 286-337
 – faciales como característica mayor, 258-285
 – faciales/extremidades como características mayores, 286-337
 – lagrimales, 879
 – pared abdominal, 924
 – primarios, mesoderma precordial, 701, 702-703f
 – – tubo neural, 704, 704-705f
 – tabique ventricular, 794t
 – tipos, 2, 2f
 – – nomenclatura, 4-5
 Deficiencia β -glucuronidasa, 544, 545f
 – inmunoglobulinas, 934
 Déficit crecimiento, 767-771, 768t
 – – abordaje clínico, 770-771
 – – esquelético primario, 768t, 768-769
 – – – secundario, 769t, 769-770, 770f
 – – prenatal, 770
 Deformidad equinovaro, 914-915
 Derivaciones vasculares placentarias, gemelos
 monocigotos, 749-750
 Dermatitis fotosensible, 919
 Dermatoglifos, 820, 826-828
 – frecuencia/distribución inusual patrones dedos
 manos, 828

Dermatoglifos, patrón aberrante, 826f, 827
 Dermopatía restrictiva, 196, 197f
 Diabetes mellitus, 933
 Diagnóstico prenatal, 814-815
 Diátesis hemorrágicas, 934
 Dientes. *Ver también* Anomalías dentales
 – caída precoz, 895
 – caries, 895
 – colocación irregular, 895-896
 – erupción tardía, 896
 – neonatales, 896
 – quistes dentarios, 896
 Dihidrotestosterona, desarrollo genital, 778
 Diplejía hipotónica inducida hipertermia, 664, 665f
 Discondrosteosis Leri-Weill, 510, 511f
 – homocigótica, 512, 513f
 Disencefalia esplancnocrística, 198-199, 199f
 Disomía uniparental, 807-808
 Disostosis cleidocraneal, 462-463, 464-465f
 – craneofacial, 478-479, 479f
 – mandibulofacial, 280-281, 281f
 – metafisaria tipo Jansen, 434, 435f
 Displasia acromesomélica (enanismo), 404, 405-406f
 – arteriohepática, 670-671, 672-673f
 – campomélica, 388, 389f
 – codo/cúbito valgo, 911
 – condroectodérmica, 422, 423f
 – craneofrontonasal, 482, 483f
 – craneometafisaria, 448, 449f
 – diastrófica, 424-425, 425f
 – ectodérmica, 628-645
 – hipohidrótica, 628-629, 630-631f
 – Rapp-Hodgkin, 632, 633f
 – síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, 330, 331f
 – Hay-Wells, 332, 333f
 – epifisaria múltiple, 428, 429f
 – espondiloepifisaria congénita, 407, 408-409f
 – recesiva tardía ligada cromosoma X, 426, 427f
 – pseudoacondroplásica, 400-401, 402-403f
 – espondilometafisaria tipo Kozlowski, 414, 415f
 – esquelética, 494-517
 – frontometafisaria, 450, 451-452f
 – geleafísica, 420, 421f
 – Kniest, 410, 411f
 – mandibuloacra, 692, 693f

Displasia mesomélica Langer, 512, 513f
 – metafisaria con insuficiencia
 pancreática/neutropenia, 436
 – tipo Jansen, 434, 435f
 – McKusick, 432-433, 433f
 – Schmid, 430, 431f
 – metatrópica (enanismo), 416, 417-419f
 – oculodentodigital, 302, 303-305f
 – patelar, 911
 – tanatofórica, 382-383, 384-385f
 – vascular, malformación intestinal, 746, 747f
 Distrafismo columna dorsal, 706, 707f
 Distrofia miotónica, 244-245, 245f
 – torácica asfixiante, 386, 387f
 – Jeune, 386, 387f
 – (asfixiante), 386, 387f
 Divertículo Meckel, 794t

E

Eccema, 918
 Edema manos/pies, 917
 Efectos progenitor origen, 807-808
 Electrocardiograma anormal, 923
 Electroencefalograma, retraso mental, 774
 Embriopatía ácido retinoico, 660-661, 661f
 – por warfarina, 656-657, 657f
 Enanismo acromesomélico, 404, 405-406f
 – diastrófico, 424-425, 425f
 – metatrópico, 416, 417-419f
 Encefalocele, 868
 – inducido hipertermia, 664, 665f
 Enfermedad infecciosa, estudios prenatales
 retraso mental, 774
 – Vrolik, 565, 566-567f
 Errores innatos metabolismo, comprobación,
 pacientes retraso mental, 773t, 774
 Esclerosteosis, 456, 457f
 Escleróticas azules, 881
 Escoliosis, 902-903
 Escroto bífido, 928
 – en chal, 825f
 Espectro disruptivo facial-extremidades, 742, 743f
 – malformación intestinal-displasia vascular, 746, 747f
 – oculoauriculovertebral, 738-739, 740-741f
 Estándares normales, 835-863

Estándares normales, crecimiento testicular, 863f
 -- índice masa corporal, chicas, 847f
 ----- chicos, 848f
 -- longitud oreja, 861f
 --- pene, 862f
 --- pie, 855f
 -- medidas faciales, 856-857f
 --- mano, 852-854f
 --- ojos, 858-859f
 --- tórax, 850-851f
 -- perímetro craneal, 849f
 ----- niñas, 839f
 ----- niños, 842f
 -- peso, 835-836
 --- niñas/chicas, 837f, 843f
 --- niños/chicos, 840f, 845f
 -- proporción media segmentos superior-inferior, 860f
 -- talla, 835-836
 --- niñas/chicas, 838f, 844f
 --- niños/chicos, 841f, 846f
 -- perímetro craneal, 849f
 --- niñas/chicas, 839f, 844f
 --- niños, 842f
 Estatura baja moderada, anomalías faciales/genitales, 114-145
 -- muy baja, displasia no ósea, 82-113
 Estenosis pilórica, 924
 Esternón corto, 901
 Estrabismo, 879-880
 Estudios cromosoma X frágil, 772
 -- cromosómicos, retraso mental, 772
 -- hibridización fluorescente in situ, 799
 ----- retraso mental, 773
 -- tiroideos, retraso mental, 774
 Etiología, diagnóstico, 4
 Exostosis múltiple, 500-501, 502-503f
 Extrofia vesical, 720, 721f, 794t

F

Falo. *Ver también* Pene, longitud, estándares
 -- genitales externos ambiguos, 780
 Fenitoína, síndrome fenitoína fetal, 652-653, 653f
 Fenotipo Pana-Shokeir, 188-189, 189f

Fibrocondrogénesis, 372, 373f
 Filtro nasal anormal, 890
 Fístula traqueoesofágica, 925
 -- con atresia esofágica, 794t
 Fisura palatina inducida hipertermia, 664, 665f
 -- labio leporino, 889-890
 -- maxilar, 794t
 -- sin labio leporino, 891-892
 Fontanelas, cierre retrasado, 872-873
 Fosas nasales, hipoplasia, 886-887
 Foseta sacra profunda, 919
 Fosetas, 919
 Fositas preauriculares, 821f
 Fracturas, 905-906
 Frenillo lengua, ausencia, 820f
 -- oral, 893
 Frente prominente, 873

G

Gangliosidosis generalizada tipo I (tipo infantil grave), 518-519, 519f
 Gemelos monocigotos, defectos estructurales, 748-751, 751-755f
 -- muerte intraútero otro gemelo, 750
 -- unidos, 749
 Genitales externos ambiguos, 777-781, 928
 --- con anomalías no genitales asociadas, 780
 --- sin anomalías no genitales asociadas, 780
 -- anomalías, 928-930
 --- menores, 825f
 -- desarrollo normal, 777-778, 778f
 -- individuos XX masculinizados, 781
 --- XY masculinizados inadecuadamente, 781
 -- métodos estudio, 778-781, 779f
 Glaucoma, 882-883
 Gónadas, genitales externos ambiguos, 780

H

Hallazgos cerebrales con defectos asociados, 180-257
 -- neuromusculares con defectos asociados, 180-257
 Hamartosis, 572-627
 Hard \pm E síndrome, 206, 207f
 Hemangiomas, 918-919
 -- faciales, hipomelia/hipotricosis, 334-335, 336-337f

Hendidura palpebral corta, 876
 -- inclinada, 877-878
 Hepatomegalia, 924
 Herencia multifactorial, 810-813, 811f, 811t
 -- asesoramiento genético, 813, 814
 -- diagnóstico prenatal, 814
 Hernia diafragmática, 794t, 925-926
 -- inguinal, 923-924
 -- umbilical, 923-924
 Heterogeneidad, defectos, 4
 Hibridización genómica comparativa, 799
 --- retraso mental, 773-774
 Hidantoína, síndrome hidantoína fetal, 652-653, 653f
 Hidrocefalia, agenesia, 869-870
 -- ligada cromosoma X, 202, 203f
 Hídrops fetal, 935-936
 Hiperlipidemia, 933-934
 Hiperoostosis Lenz-Majewski, 458, 459f
 Hipertelorismo, 875-876
 -- ocular, 819f
 -- inducido hipertermia, 664, 665f
 Hipertensión renal, 927-928
 Hipertermia, 934
 -- defectos inducidos, 664, 665f
 Hipertonía, 866
 Hipocalcemia, 933
 Hipocondrogénesis, 370, 371f
 Hipocondroplasia, 398, 399f
 Hipodoncia, 894-895
 Hipofosfatasa, 442-443, 443f
 -- letal perinatal, 442-443, 443f
 Hipogenitalismo, 928-929
 Hipogonadismo, 931
 Hipomelanosia Ito, 584, 585f
 Hipoplasia cara media inducida
 -- hipertermia, 664, 665f
 -- esmalte, 895
 -- malar, 887-888
 -- metatarso, 909
 -- odontoides, 905
 -- radio, 908
 Hipospadias, 794t, 928
 Hipotelorismo, 875
 Hipotiroidismo, 710, 711-713f, 932
 Hipotonía, 865-866

Hipotricosis, hipomelia/hemangioma
 facial, 334-335, 336-337f
 Hirsutismo, 919
 Holoprosencefalia, 701, 702-703f, 794t, 820f, 868
 Hormonas. *Ver también* Anomalías endocrinas
 -- regulación morfogénesis, 783
 Hoyuelos, 833, 833f
 -- preauriculares, 898-899
 Hueso metacarpiano, cuarto/quinto,
 -- acortamiento, 823f
 -- metatarsiano, cuarto, corto, 824f
 -- hipoplasia, 909

I

Ictiosis, 918
 Impronta genómica, 807
 Incontinencia pigmentaria acrómica, 584, 585f
 Inespecificidad defectos individuales, 3
 Inestabilidad columna cervical, 905
 Iniencefalia, 704, 704-705f
 Inmunodeficiencia, 934
 -- celular, 934
 Insuficiencia pancreática, con displasia
 -- metafisaria/neutropenia, 436
 -- renal, 927
 Intestino, malrotación, 794t, 925
 Iris, coloración inusual, 882
 Isotretinoína, embriopatía, 660, 661, 661f

L

Labio, hipoplasia, 825f, 930
 -- inferior, hoyuelos, 890-891
 -- leporino, 264, 264-265f, 794t, 889-890
 -- síndrome fosillas labiales, 266, 267f
 -- lleno/prominente, 890-891
 Laringe, anomalías, 894
 Leucocitosis, 935
 Ligamentos laxos, 915-916
 Linfedema-distiquiasis, 696, 697f
 Lipidosis neurovisceral familiar, 518-519, 519f
 Lipoatrofia, 933
 Lipodistrofia generalizada congénita,
 -- 694-695, 695f
 Lipomatosis encefalocraneocutánea, 604, 605f

Lisencefalia, 208-209, 209f, 868-869

Luxación cristalino, 884

M

Macrocefalia, 871

Macroglosia, 893

Macrosomía precoz, 936

Macrostomía, 891

Malformación Dandy-Walker, 869

– renal, 926-927

Malformaciones anorrectales, 931

– vasculares, piel, 918-919

Mama, síndrome cubital-mamario, 342, 343f

Manchas Brushfield, 819f

Mano. *Ver también* Patrón pliegues dérmicos

– anomalías menores, 822-823f

– cerrada, índice tendente superposición

tercero/quinto dedo tendente superposición
cuarto, 915

– edema, 917

– pequeña, 907

Melanoma, 917

Melanosis neurocutánea, 574-575, 575f

Mesodermo, defecto primario, 722, 723f

– infraumbilical, déficit primario, 720, 721f

– precordial, defecto primario, 701, 702-703f

Metacarpo, hipoplasia primer metacarpiano

con situación proximal pulgar, 909

– – tercero/cuarto/quinto metacarpiano, 909

– – todos metacarpianos, 908

Metatarso aducto, 914-915

– hipoplasia, 909

Metotrexato, síndrome aminopterina/metotrexato

fetal, 658, 659f

Microcefalia, 870-871

Microcórnea, 883

Microftalmía, 881

– inducida hipertermia, 664, 665f

– síndrome microftalmía Lenz, 306, 307f

Microglosia, 894

Micrognatia, 888-889

– inducida hipertermia, 664, 665f

Micropene, 928-929

– inducido hipertermia, 664, 665f

Microsomía hemifacial, 738-739, 740-741f

Microstomía, 891

Mielomeningocele, 704, 704-705f, 794t, 868

Migración celular, 783

Miopía, 880-881

Miotonía condrodistrófica, 246-247, 247f

Monosomía 9p, 44, 45f

Morfogénesis anormal, 793-795

– – tipos malformación, 793, 795

– calendario malformaciones, 794t, 795

– estadios, 784, 784-793f, 793

– incompleta, 793, 795

– normal, 783-784

■ Mosaicismo normal con trisomía 8, 22, 23-25f

Mosaico, trisomía 9, 26, 27f

MPS I S, 528, 529f

Mucopolidosis tipo II, 520-521, 521f

– – III, 522, 523f

Mucopolisacaridosis I H/S, 530, 531f

– II, 532-533, 534-535f

– III, tipos A/B/C/D, 536, 537f

– IV, tipos A/B, 538-539, 540-541f

– tipo I H, 524-525, 526-527f

– – – S, 528, 529f

– VI (Maroteaux-Lamy), 542, 543f

– VII, 544, 545f

Muerte celular controlada, 783

– intraútero, gemelo monocigoto, 750

Mutaciones inestables ADN, 808

– mitocondriales, 808

– – asesoramiento genético, 810

N

Nariz, anomalías, 885-887

– – hipoplasia orificios nasales/alas nariz, 886-887

– – nariz pequeña/corta con/sin anteversión orificios
nasales, 886

– – – prominente, 887

Neoplasia, 935

– endocrina múltiple tipo 2b, 614, 615f

– linforreticular, 935

Neuroimagen, retraso mental, 774

Neuromas múltiples, 614, 615f

Neutropenia, con displasia metafisaria/insuficiencia
pancreática, 436

Nevus sebáceo Jadassonh, 576-577, 578-579f

Nevus sebáceo lineal, 576-577, 578-579f

Nistagmo, 880

Nomenclatura, 4-5

- malformaciones aisladas, 4
- patrones malformaciones, 4-5
- síndromes cromosómicos, 5

O

Obesidad, 935

Obstrucción uretral temprana, 718, 719f

Occipucio plano/prominente, 872

Oído, anomalías. *Ver también* Anomalías auriculares, malformaciones

- inducidas hipertermia, 664, 665f
- orejas implantación baja, 897
- pabellones auriculares, 897-899
- sordera, 867-868
- presenil, 562-563, 564f

Onfalocele, 794t

Opacidades lenticulares, 883-884

Orificios nasales, hipoplasia, 886

Osteocondrodisplasias, 368-452

- con osteopetrosis, 453-467

Osteodisgénesis multisinostótica, 488-489, 490-491f

Osteodistrofia hereditaria Albright, 516-517, 517f

Osteólisis, con artrodentoosteodisplasia, 444, 445-447f

Osteoncodisplasia hereditaria, 504-505, 506-507f

Osteopetrosis autosómica recesiva (letal), 453-454, 454-455f

P

Paladar estrecho/ojival, hipoplasia maxilar, 887-888

- hendido, inducido hipertermia, 664, 665f
- labio leporino, 889-890

Pancitopenia Fanconi, 362-363, 363f

Párpados, ptosis, 879

Patrón pelo, defectos línea media cuero cabelludo posterior, 873

- direccional, 828-829, 828-830f
- levantado cuero cabelludo anterior, 873
- patrones crecimiento, 831-833
- naturaleza/importancia patrones crecimiento vello facial, 831, 832f, 833, 833f

Párpados, pliegues dérmicos, 820, 826-828

- aberrante, 826f, 826-827
- arco bajo mayoría pulpejos dedos, 913
- espiral mayoría pulpejos dedos, 913
- frecuencia/distribución inusual patrones dedos manos, 827-828

Pectus carinatum, 901

- *excavatum*, 901

Pelo, anomalías, 920-921

- escaso/ausente, 919-920
- excesivo, 919

Pene, longitud, estándares, 862f

- pequeño, 928-929

Peso, estándares niñas/chicas, 837f, 843f

- niños/chicos, 840f, 845f
- normales, 835-836

Picnodisostosis, 460, 461f

Pie. *Ver también* Anomalías digitales

- anomalías menores, 824f
- edema, 917
- pequeño, 907

- zambo, 914-915

Piel laxa, 916-917

- redundante, 899, 916-917

Pigmentación retiniana, 884

Pliegues epicánticos, 819f

- internos, 876-877
- palatinos prominentes, 820f

Polidactilia, 909-910

- tipo Majewski-costillas cortas, 380, 381f
- Saldino-Noonan-costillas cortas, 378, 379f

Pólipos preauriculares, 821f

Prognatismo, 889

Proporción media segmentos superior-inferior, estándares, 860f

Pterigión cervical, 899

- múltiple, 346, 347f

Ptoxis palpebral, 879

Puente nasal ancho, 885

- bajo, 884-885
- prominente, 885

Pulgar, hipoplasia/aplasia, 908

- mano ancho, 910
- situación proximal, primer metacarpiano, 909
- trifalángico, 908

Q

- Queratocono, 883
- Quistes dentarios, 896
- pilonidales, 919

R

- Radiografías esqueleto, retraso mental, 774
- Rafe medio, 825f
- Raíz nasal ancha, 885-886
- Retraso madurativo familiar, 768, 768t
- mental, 771t, 771-774
- – estudios diagnósticos, 772-774
- – – auxiliares, 774
- – – evaluación clínica, 772
- Rótula, displasia, 911
- síndrome ungueorrotuliano, 504-505, 506-507f

S

- Secuencia cadena defectos, 2, 2f
- DiGeorge, 714, 715f
- displasia, 2, 2f
- – caudal, 730, 731f
- – frontonasal, 268, 269f
- – septoóptica, 708, 709f
- disrafismo columna dorsal, 706, 707f
- disrupción, 2, 2f
- – conexión arteria-arteria gemelos, 749-750
- extrofia cloaca, 722, 723f
- hipocinesia/acinesia fetal, 188-189, 189f
- hipotiroidismo atiroideo, 710, 711-713f
- holoprosencefalia, 701, 702-703f
- Klippel-Feil, 716, 717f
- lateralidad, 698-699, 700f
- – bilateral lado derecho, 698, 700f
- – – izquierdo, 698, 700f
- malformación, 2, 2f
- – espinal, fijación, 706, 707f
- – septo uorrectal, 724, 725f
- melanosis neurocutánea, 3, 574-575, 575f
- Moebius, 258, 259f
- nomenclatura, 4-5
- nevus sebáceo lineal, 576-577, 578f
- obstrucción uretral temprana, 718, 719f
- Secuencia oligohidramnios, 726, 727f
- Poland, 340, 341f
- Robin, 262, 263f
- rotura amnios, 732, 733-735f
- sirenomelia, 728, 729f
- Sturge-Weber, 572-573, 573f
- transfusión arteria-vena gemelos, 750
- Seno urogenital, genitales externos
- ambiguos, 780-781
- Seno/quiste branquial, 794t
- Seudocondroplasia, 400-401, 402-403f
- Seudohipoparatiroidismo, 516-517, 517f
- Seudoseudohipoparatiroidismo, 516-517, 517f
- Sindactilia, 824f
- cutánea/ósea, 910-911
- grave, 794t
- Síndrome 3C, 254, 255f
- 3-M, 96, 97f
- 5p, 40-41, 42-43f
- 45X, 76-78, 78-81f, 804
- talasemia- α ligada cromosoma X/retraso mental, 314-315, 315f
- Aarskog, 134, 135f
- Aase, 366, 367f
- ácido valproico fetal, 654, 655f
- acrocalloso, 252, 253f
- acroosteólisis, 444, 445-447f
- Adams-Oliver, 356, 357f
- AEC, 332, 333f
- aglosia-adactilia, 742, 743f
- Alagille, 670-671, 672-673f
- alcoholismo fetal, 646-647, 648-651f
- aminopterina/metotrexato fetal, 658, 659f
- Angelman, 220-221, 222f
- anquilobléfaron-displasia ectodérmica-fisuración, 332, 333f
- anquilosis glosopalatina, 742, 743f
- Antley-Bixler, 488-489, 490-491f
- Apert, 474-475, 476-477f
- aplasia tibial-ectrodactilia, 354, 355f
- arcnodactilia contractural Beals, 552, 553f
- artrogriposis distal tipo I, 184-185, 186-187f
- asplenia, 698, 700f
- ataxia-telangiectasia, 213-214, 215f
- Baller-Gerold, 492, 493f
- Bannayan, 610-611, 611f

- Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, 610-611, 611f
- Bardet-Biedl, 676-677, 677f
 - Beals (aracnodactilia contractural), 552, 553f
 - Beckwith-Wiedemann, 174-175, 175-177f
 - blefarofimosis familiar, 260, 261f
 - blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, 260, 261f
 - Bloch-Sulzberger, 580-581, 582-583f
 - Bloom, 102-103, 104-105f
 - Börjeson-Forssman-Lehman, 668, 669f
 - Brachmann-De Lange, 82-83, 84-87f
 - braquiooculofacial, 274, 275f
 - braquiootorrenal, 272, 273f
 - cara con hendidura media, 268, 269f
 - – silbante, 242, 243f
 - carcinoma basocelular nevoide, 616-617, 618-619f
 - cardiofaciocutáneo, 131, 132-133f
 - Carpenter, 484, 485f
 - Catel-Manzke, 322, 323f
 - cefalopolisindactilia Greig, 486, 487f
 - célula-I Leroy, 520-521, 521f
 - cerebrocostomandibular, 688, 689f
 - cerebrohepatorrenal, 238-239, 240-241f
 - cerebrooculofacioesquelético (COFS), 190, 191f
 - cervicooculoacústico, 284, 285f
 - CHARGE, 276-277, 277f
 - Cheney, 444, 445-447f
 - CHILD, 348, 349f
 - Clouston, 636, 637f
 - Cockayne, 154-155, 156f
 - Coffin-Lowry, 312-313, 313f
 - Coffin-Siris, 666, 667f
 - COFS, 190, 191f
 - Cohen, 228, 229f
 - condromatosis externa, 500-501, 502-503f
 - Conradi-Hünemann, 437-438, 438-439f
 - corazón-mano, 358, 359f
 - Cornelia de Lange, 82-83, 84-87f
 - Costello, 128, 129-130f
 - costillas cortas-polidactilia tipo I (tipo Saldino-Noonan), 378, 379f
 - – – – II (tipo Majewski), 380, 381f
 - criptoftalmía, 270, 271f
 - cromosoma X frágil, 160-161, 162f
 - Crouzon, 478-479, 479f
 - cubital-mamario, 342, 343f
 - cumarina fetal, 656-657, 657f
 - Síndrome De Lange, 82-83, 84-87f
 - defectos cutáneos lineales-microftalmía, 626, 627f
 - delección 1p36, 234, 235f
 - – 3p, 32, 33f
 - – 4p, 36-37, 37f
 - – 4q, 38, 39f
 - – 5p, 40-41, 42-43f
 - – 9p, 44, 45f
 - – 11q, 54, 55f
 - – 13q (síndrome 13q), 56, 57f
 - – 18p, 60, 61f
 - – 18q, 62, 63f
 - – – (síndrome 18q), 62, 63f
 - – 22q11.2, 298-299, 300-301f
 - – 22q13, 218, 219f
 - – brazo corto cromosoma 4, 36-37, 37f
 - – – largo 18, 62, 63f
 - – parcial brazo corto cromosoma 5, 40-41, 42-43f
 - DiGeorge, 298-299, 300-301f
 - dilantina fetal, 652-653, 653f
 - discondrosteosis Leri-Weill, 512, 513f
 - disostosis acrofacial postaxial, 286, 287f
 - distiquiasis-linfedema, 696, 697f
 - distrofia miotónica (tipo I), 244-245, 245f
 - Down, 7-9, 10-12f
 - Dubowitz, 100, 101f
 - duplicación 3q, 34, 35f
 - – 9p, 46, 47-48f
 - – 10q, 49, 50-51f
 - – 15q, 58, 59f
 - Dyggve-Melchior-Clausen, 412, 413f
 - ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisuración, 330, 331f
 - EEC, 330, 331f
 - Ehlers-Danlos, 558-559, 560-561f
 - Ellis-Van Creveld, 422, 423f
 - enanismo diastrófico, 424-425, 425f
 - – mulibrey, 98, 99f
 - esclerosis tuberosa, 586-587, 588-589f
 - Escobar, 346, 347f
 - exoftalmos-macroglosia-gigantismo, 174-175, 175-177f
 - exostosis múltiple, 500-501, 502-503f
 - facies fetal, 136, 137-139f
 - faciogenitopoplíteo, 344, 345f
 - FG, 316, 317f

- Síndrome fibrodisplasia osificante progresiva, 568-569, 570-571f
- Floating-Harbor, 144, 145f
 - fosillas labiales, labio leporino, 266, 267f
 - Franceschetti-Klein, 280-281, 281f
 - Fraser, 270, 271f
 - Freeman-Sheldon, 242, 243f
 - Fryns, 236, 237f
 - gangliosidosis generalizada tipo I (tipo infantil grave), 518-519, 519f
 - GAPO, 638, 639f
 - gigantismo cerebral, 163-164, 164-167f
 - Goldenhar, 738-739, 740-741f
 - Goltz, 622, 623-625f
 - Grebe, 338, 339f
 - Hajdu-Cheney, 444, 445-447f
 - Hallermann-Streiff, 110-111, 112-113f
 - Hay-Wells displasia ectodérmica, 332, 333f
 - Hecht, 256, 257f
 - hidantoina fetal, 652-653, 653f
 - hidroletal, 204, 205f
 - hiperostosis Lenz-Majewski, 458, 459f
 - hipertelorismo-hipospadias, 140-141, 142-143f
 - hipogénesis oromandibular, 742, 743f
 - hipoglosia-hipodactilia, 742, 743f
 - hipomelia-hipotricosis-hemangioma facial, 334-335, 336-337f
 - hipoplasia femoral-facies inusual, 350, 351-353f
 - – pelo-cartilago, 432-433, 433f
 - Holt-Oram, 358, 359f
 - Hunter, 532-533, 534-535f
 - Hurler, 524-525, 526-527f
 - Hurler-Scheie, 530, 531f
 - Hutchinson-Gilford, 146-147, 147-149f
 - incontinencia pigmentaria, 580-581, 582-583f
 - Jarchi-Levin, 690, 691f
 - Johanson-Blizzard, 106, 107f
 - Kabuki, 118, 119f
 - Killian/Teschler-Nicola, 230-231, 232-233f
 - Klinefelter, 68-69, 69f
 - Klippel-Trenaunay, 598, 599f
 - lacrimoauriculodentodigital, 360, 361f
 - LADD, 360, 361f
 - Langer-Giedion, 324-325, 326-327f
 - Larsen, 498, 499f
 - lentiginosis múltiple, 620, 621f
 - Síndrome LEOPARD, 620, 621f
 - Levy-Hollister, 360, 361f
 - lipodistrofia Berardinelli, 694-695, 695f
 - Louis-Bar, 213-214, 215f
 - Maffucci, 606, 607f
 - marcador X, 160-161, 162f
 - Marden-Walker, 248, 249f
 - Marfan, 546-547, 548-551f
 - Marshall, 282, 283f
 - Marshall-Smith, 172, 173f
 - Martin-Bell, 160-161, 162f
 - MASA, 202, 203f
 - maullido gato, 40-41, 42-43f
 - McCune-Albright, 594, 595-597f
 - McKusick-Kaufman, 678, 679f
 - Meckel-Gruber, 198-199, 199f
 - Meier-Gorlin, 508, 509f
 - Melnick-Fraser, 272, 273f
 - Melnick-Needles, 674, 675f
 - Menkes (pelo ensortijado), 216, 217f
 - microftalmía Lenz, 306, 307f
 - microftalmía-defectos cutáneos lineales, 626, 627f
 - MIDAS, 626, 627f
 - Miller, 286, 287f
 - Miller-Dieker, 208-209, 209f
 - mixoploidía diploide/triploide, 28-29, 29-31f
 - Mohr, 296, 297f
 - Morquio, 538-539, 540-541f
 - mosaico Pallister, 230-231, 232-233f
 - Mowat-Wilson, 686, 687f
 - mucopolisacaridosis Maroteaux-Lamy (tipos leve/moderado/grave), 542, 543f
 - Muenke, 480, 481f
 - muñeca feliz, 220-221, 222f
 - Nager (disostosis acrofacial), 288, 289f
 - Neu-Laxova, 194, 195f
 - neurofibromatosis, 590-591, 592-593f
 - neuromas múltiples, 614, 615f
 - nevus epidérmico, 576-577, 578-579f
 - Noonan, 124-125, 126-127f
 - oculodentodigital, 302, 303-305f
 - oculogenitolaríngeo Opitz, 140-141, 142-143f
 - oculomandibulodiscefalia con hipotricosis, 110-111, 112-113f
 - OFD, tipo I, 292-293, 294-295f
 - – II, 296, 297f

- Síndrome ojo gato, 64, 65f
- Opitz G/BBB, 140-141, 142-143f
- Opitz-Frías, 140-141, 142-143f
- orofaci digital, 292-293, 294-295f
- osteogénesis imperfecta tipo I
 - (autosómica dominante), 562-563, 564f
 - – – II (congénita), 565, 566-567f
- otopalatodigital tipo I, 308, 309f
- – – II, 310, 311f
- Pallister-Hall, 200-201, 201f
- pancitopenia Fanconi, 362-363, 363f
- paquioniquia congénita, 640, 641f
- penta-X, 74, 75f
- Perheentupa, 98, 99f
- Peters-plus, 682, 683f
- Peutz-Jeghers, 608, 609f
- Pfeiffer (acrocefalosindactilia), 472, 473f
- Phelan-McDermid, 218, 219f
- Pierre Robin, 262, 263f
- poi quiloderma congénita, 157-158, 159f
- polidistrofia pseudo-Hurler, 522, 523f
- poliesplenía, 698, 700f
- Potter, 726, 727f
- Prader-Willi, 223-224, 225-227f
- primer/segundo arcos branquiales, 738-739, 740-741f
- progeria, 146-147, 147-149f
- Proteus, 600-601, 602-603f
- pterigión múltiple, 346, 347f
- – – letal, 192, 193f
- – – poplíteo, 344, 345f
- regresión caudal, 730, 731f
- Rieger, 680, 681f
- Riley-Smith, 610-611, 611f
- Ritscher-Schinzel, 254, 255f
- Roberts, 334-335, 336-337f
- Robinow, 136, 137-139f
- Rothmund-Thompson, 157-158, 159f
- Rubinstein-Taybi, 88-89, 90-91f
- Russell-Silver, 92-93, 94f
- Ruvalcaba-Myhre, 610-611, 611f
- Saethre-Chotzen, 468, 469-471f
- Sanfilippo, 536, 537f
- Scheie, 528, 529f
- Schinzel-Giedion, 250, 251f
- Schwachman-Diamond, 436
- Síndrome Schwartz-Jampel, 246-247, 247f
- Seckel, 108, 109f
- Senter-KID, 644, 645f
- pseudo-Hurler Caffey, 518-519, 519f
- pseudotalidomídico, 334-335, 336-337f
- SHORT, 95, 95f
- Shprintzen, 298-299, 300-301f
- Shprintzen-Goldberg, 554, 555-557f
- Silver, 92-93, 94f
- Simpson-Golabi-Behmel, 178-179, 179f
- sinfalangismo, 494, 495f
- sinostosis coronal asociado FGFR3, 480, 481f
- – espondilocarpotarsal, 496, 497f
- Sly, 544, 545f
- Smith-Lemli-Opitz, 114-115, 116-117f
- Smith-Magenis, 210-211, 212f
- Sotos, 163-164, 164-167f
- Steinert, 244-245, 245f
- Stickler, 318-319, 320-321f
- TAR, 364, 365f
- Taybi, 308, 309f
- TDO, 634, 635f
- Toriello-Carey, 684, 685f
- Townes-Brocks, 290, 291f
- Treacher-Collins, 280-281, 281f
- trico dentooseo, 634, 635f
- tricorinofalángico tipo I (TRP I), 328, 329f
- – – II, 324-325, 326-327f
- triploidía, 28-29, 29-31f
- trismo-seudocamptodactilia, 256, 257f
- trisomía 8, 22, 23-25f
- – 9, 26, 27f
- – 13, 18-19, 20-21f
- – 18, 13-15, 15-17f
- – 21, 7-9, 10-12f
- – D₁, 18-19, 20-21f
- Turner, 76-78, 78-81f, 804
- ungueorrotuliano, 504-505, 506-507f
- Van der Woude, 266, 267f
- varicela fetal, 662, 663f
- velocardiofacial, 298-299, 300-301f
- Waardenburg, tipos I/II, 278-279, 279f
- WAGR, 52, 53f
- Walker-Warburg, 206, 207f
- warfarina fetal, 656-657, 657f
- Weaver, 168, 169-171f

Síndrome Werner, 152, 153f
 – Wiedemann-Rautenstrauch, 150, 151f
 – Wildervanck, 284, 285f
 – Williams, 120-121, 122-123f
 – xerodermia pigmentosa, 642-643, 643f
 – XO, 76-78, 78-81f
 – XXX, 72
 – XXXX, 72, 73f
 – XXXXX, 74, 75f
 – XXXXY, 70-71
 – XXXY, 70-71, 71f
 – XXY, 68-69, 69f
 – XYY, 66, 67f
 – Yunis-Varon, 466, 467f
 – Zellweger, 238-239, 240-241f
 Síndromes anomalías cromosómicas, 7-81, 796, 797-803f
 – cribado, 814
 – diagnóstico prenatal, 814
 – mecanismos, 799, 800-802f, 801-802, 804
 – nomenclatura, 5
 – prevalencia, 803
 – craneosinostosis, 468-493
 – delección, 804
 – duplicación, 804
 – malformación, 3
 – microdelección, 804-805
 – translocación no equilibrada, 804
 – trisomía 9p, 46, 47-48f
 Sinofridia, 878
 Sinostosis coronal asociada FGFR3, 480, 481f
 – múltiple, 494, 495f
 – trapecioide-cefálica, 488-489, 490-491f
 Sistema nervioso central, crecimiento normal, 771, 772f
 – disfunción distinta deficiencia mental, 865-867
 Sobrecrecimiento precoz con defectos asociados, 160-179
 Sordera, 867-868
 – presenil, 562-563, 564f
 Sudoración anómala, 921
 Surco palmar/pliegue simiesco, 912

T

Talla baja familiar, 768, 768t
 – estándares niñas, 838f

Tejido accesorio, 795
 – subcutáneo, amplitud periorbitaria, 878
 Telangiectasia hemorrágica hereditaria, 612, 613f
 – (Osler), 612, 613f
 Testosterona, desarrollo genital, 777-778, 778f
 Tetrasomía 12p, 230-231, 232-233f
 Transposición grandes vasos, 794t
 Trastornos autosómicos dominantes, 806f, 806-807
 – asesoramiento genético, 809
 – osteogénesis imperfecta tipo I, 562-563, 564f
 – recesivos, 807
 – asesoramiento genético, 809
 – condrodisplasia punteada, 440, 441f
 – dominantes ligados sexo, asesoramiento genético, 810
 – genéticos, diagnóstico prenatal, 814-815
 – cribado sistemático población general embarazadas, 814
 – trastornos específicos, 815
 – multifactoriales, 810-813, 811f, 811t
 – ligados sexo, 807
 – dominantes, condrodisplasia punteada, 437-438, 438-439f
 – recesivos, displasia espondiloepifisaria tardía, 426, 427f
 – síndrome α -talasemia/retraso mental, 314-315, 315f
 – oncológicos, 935
 – por depósito, 518-545
 – cardíaco, 922-923
 – recesivos ligados sexo, asesoramiento genético, 809-810
 – tejido conjuntivo, 546-571
 – único gen, 805f, 805-808
 – asesoramiento genético, 808-810
 – autosómicos dominantes, 806f, 806-807
 – recesivos, 807
 – cribado, 814
 – diagnóstico prenatal, 814-815
 – efectos progenitor origen, 807-808
 – mutaciones inestables ADN, 808
 – mitocondriales, 808
 – unido X, 807
 Trirradio axial palmar distal, 912-913

Trombocitopenia, 934
– con aplasia radial, 364, 365f
TRP I, 328, 329f
– II, 324-325, 326-327f
Tumores, 935

U

Uña bífida, 823f
– displasia, 911-912
– hipoplasia, 823f, 824f, 911-912
Uretra, genitales externos ambiguos, 780-781
Útero bicorne, 794t, 930

Útero genitales externos ambiguos, 781
Úvula bífida sin labio leporino, 891-892

V

Vagina, atresia, 930-931
– doble, 930
– genitales externos ambiguos, 780-781
Variabilidad intraindividual, expresión, 4
Variación, expresión, 3-4
Varicela, síndrome varicela fetal, 662, 663f
Vejiga, extrofia, 720, 721f, 794t
Velocidad mitosis, control, 783

www.rinconconmedico.org