



ZITELLI Y DAVIS



Incluye
VERSIÓN
DIGITAL
en inglés

Zitelli
McIntire
Nowalk
Garrison

ATLAS DE diagnóstico físico en Pediatría

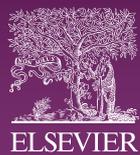
OCTAVA EDICIÓN

OCTAVA EDICIÓN

ZITELLI Y DAVIS
ATLAS DE diagnóstico
físico en Pediatría

Basil J. Zitelli
Sara C. McIntire
Andrew J. Nowalk
Jessica Garrison

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta



ZITELLI Y DAVIS

ATLAS DE diagnóstico físico en Pediatría

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

ZITELLI Y DAVIS

ATLAS DE diagnóstico físico en Pediatría

OCTAVA EDICIÓN

Basil J. Zitelli, MD

Paul C. Gaffney Division of Pediatric Hospital Medicine, Retired
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Professor Emeritus of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Sara C. McIntire, MD

Professor of Pediatrics
Paul C. Gaffney Division of Pediatric Hospital Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Andrew J. Nowalk, MD, PhD

Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Program Director
Department of Pediatrics
UPMC Medical Education
Clinical Director
Division of Infectious Diseases
Department of Pediatrics
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Jessica Garrison, MD

Assistant Professor of Pediatrics
Paul C. Gaffney Division of Pediatric Hospital Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, 8th edition
Copyright © 2023 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2018, 2012, 2007, 2002, 1997, 1992, 1987 by Elsevier, Inc.
ISBN: 978-0-323-77788-9

This translation of *Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*, 8th edition, by Basil J. Zitelli, Sara C. McIntire, Andrew J. Nowalk and Jessica Garrison, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*, 8.ª edición, de Basil J. Zitelli, Sara C. McIntire, Andrew J. Nowalk y Jessica Garrison, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Zitelli y Davis. Atlas de diagnóstico físico en Pediatría, 8.ª ed., de Basil J. Zitelli, Sara C. McIntire, Andrew J. Nowalk y Jessica Garrison
© 2023 Elsevier España, S.L.U. 5.ª ed., 2009.
ISBN: 978-84-1382-408-6
eISBN: 978-84-1382-527-4

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Revisión científica:

M.ª Mercedes Bueno Campaña

Jefe de la Unidad de Pediatría y Neonatología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

María García Barba

Unidad de Neonatología, Urgencias pediátricas y Hospitalización pediátrica
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid
Instructor RCP

Gonzalo Botija Arcos

Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid
Profesor Honorífico. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos I

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B.1.485-2023
Impreso en España

COLABORADORES

DEBORAH ALBRIGHT, MD

Assistant Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Allergy and Immunology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

GEORGIANNE ARNOLD, MD

Professor of Pediatrics
Division of Genetic and Genomic Medicine
Department of Pediatrics
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

GAURAV ARORA, MD

Associate Professor of Pediatrics
Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Associate Director of Electrophysiology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Associate Vice-Chair of Pediatrics for Clinical Affairs
Ambulatory Care
Pittsburgh, Pennsylvania

ARCANGELA L. BALEST, MD

Assistant Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Department of Pediatric
Division of Newborn Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

HEATHER BAUMHARDT, DDS

Program Director
Division of Pediatric Dentistry
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

GLENN M. CANNON, MD

Associate Professor
University of Pittsburgh School of Medicine
Chief
Division of Pediatric Urology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

MARY M. CARRASCO, MD, MPH

Director
A Child's Place PA
Pittsburgh, Pennsylvania

ELAINE CASSIDY, MD

Division of Pediatric Rheumatology
Janet Weis Children's Hospital
Geisinger Medical Center
Danville, Pennsylvania

MARY CHAPMAN, DDS

Attending
Division of Pediatric Dentistry
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

RAJEEV CHAUDHRY, MD

Assistant Professor
University of Pittsburgh School of Medicine
Pediatric Urology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

DIEGO CHAVES-GNECCO, MD, MPH, FAAP

Associate Professor
Divisions General Academic Pediatrics–Developmental Behavioral
Pediatrics
Department of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
SALUD PARA NIÑOS Program Director & Founder
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

DAVID H. CHI, MD

Associate Professor
Department of Otolaryngology
Clinical Director of the Division of Pediatric Otolaryngology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

HEY JIN CHONG, MD, PHD

Associate Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Allergy and Immunology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

CATALINA CLEVES-BAYON, MD

Assistant Professor
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

JAMES D. COOPER, MD

Associate Professor of Pediatrics
Pediatric Hematology/Oncology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

ALENE D'ALESIO, DMD

Chief
Division of Pediatric Dentistry
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

ALEXANDER J. DAVIT III, MD, FAAP

Assistant Professor
University of Pittsburgh
Director
Pediatric Hand Clinic
Director
Pediatric Wound Clinic
Pediatric Melanoma/Melanocytic Tumor Clinic
Cleft and Craniofacial Center
Pittsburgh, Pennsylvania

MARK DeBRUNNER, MD

Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Cardiology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Director
Pediatric Cardiology Fellowship Program
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

OZGUR DEDE, MD

Associate Professor of Orthopaedic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

ADELAIDE L. EICHMAN, MD

Assistant Professor
Department of Pediatrics
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

OSCAR ESCOBAR, MD

Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology & Diabetes
University of Pittsburgh School of Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

HEIDI M. FELDMAN, MD, PHD

Ballinger-Swindells Professor
Developmental and Behavioral Pediatrics
Department of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

CASSANDRA L. FORMECK, MD, MS

Instructor of Pediatrics
Division of Pediatric Nephrology
University of Pittsburgh School of Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

JENNA GAESSER, MD

Assistant Professor
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

ROBIN P. GEHRIS, MD

Department of Dermatology
University of Pittsburgh Medical Center
Chief
Pediatric Dermatology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

DANIEL GLASER, MD, MPH

Assistant Professor of Clinical Pediatrics
Yale University School of Medicine
Pediatric Rheumatology
Yale–New Haven Children's Hospital
New Haven, Connecticut

JESSE A. GOLDSTEIN, MD, FAAP, FACS

Associate Professor
Craniofacial Fellowship Director
Associate Program Director
Department of Plastic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

LORELEI J. GRUNWALDT, MD

Associate Professor of Plastic Surgery
University of Pittsburgh School of Medicine
Surgical Director of UPMC Vascular Anomaly Center
Pittsburgh, Pennsylvania

ANGELA M. GUERRERO, MD

Department of Dermatology
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

NURSEN GURTUNCA, MD

Associate Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Endocrinology & Diabetes
University of Pittsburgh School of Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

JEREMY S. LANDEO GUTIERREZ, MD, MPH

Assistant Clinical Professor
Pediatrics
Respiratory Medicine Division
University of California, San Diego
Rady Children's Hospital
San Diego, California

ELLEN KOCH, MD

Department of Dermatology
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

ALLYSON LARKIN, MD

Associate Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Division of Allergy and Immunology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

XIAOXIAO LI, MD, PHD

Department of Dermatology
University of Pittsburgh Medical Center
Pittsburgh, Pennsylvania

JOSEPH E. LOSEE, MD, FACS, FAAP

Dr. Ross H. Musgrave Endowed Chair in Pediatric Plastic Surgery
Associate Dean for Faculty Affairs
University of Pittsburgh School of Medicine
Professor and Executive Vice Chair
Department of Plastic Surgery
Division Chief
Pediatric Plastic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

SUNEETA MADAN-KHETARPAL, MD

Assistant Professor of Pediatrics
Division of Genetic and Genomic Medicine
Department of Pediatrics
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

MARCUS MALEK, MD

Division of Pediatric General and Thoracic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

MICHAEL P. McCLINCY, MD

Assistant Professor of Orthopaedic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

ANDREW A. McCORMICK, MD, FAAP

Associate Professor of Pediatrics
University of Pittsburgh School of Medicine
Medical Director of UPMC Vascular Anomaly Center
Pittsburgh, Pennsylvania

MARIAN G. MICHAELS, MD, MPH

Professor Pediatrics and Surgery
University of Pittsburgh School of Medicine
Pediatric Infectious Diseases
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

YOSUKE MIYASHITA, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics
Division of Pediatric Nephrology
University of Pittsburgh School of Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

KEVIN MOLLEN, MD

Division of Pediatric General and Thoracic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

GERALD T. MONTANO, DO, MS

Assistant Professor of Pediatrics
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Adolescent Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

MACKENZIE MOON, BS

Medical Student
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

MICHAEL L. MORITZ, MD

Professor of Pediatrics
Clinical Director
Pediatric Nephrology
Medical Director
Pediatric Dialysis and Kidney Transplant Program
Division of Pediatric Nephrology
University of Pittsburgh School of Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

SRIKALA NARAYANAN, MD

UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Department of Pediatric Radiology
University of Pittsburgh School of Medicine
Department of Radiology
Pittsburgh, Pennsylvania

KEN K. NISCHAL, MD, FAAP, FRCOphth

Professor
School of Medicine University of Pittsburgh
Division Chief
Pediatric Ophthalmology and Strabismus
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

BRIGHID O'DONNELL, MD

Assistant Professor
University of Pittsburgh School of Medicine
Department of Pediatrics
Division of Newborn Medicine
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Z. DENIZ OLGUN, MD

Assistant Professor of Orthopaedic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

DAMARA ORTIZ, MD

Assistant Professor of Pediatrics
Division of Genetic and Genomic Medicine
Department of Pediatrics
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

CATHERINE H. POHOLEK, MD, PhD

Pediatric Rheumatology Fellow
Department of Pediatrics
Division of Pediatric Rheumatology
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

WARD RICHARDSON, MD

Division of Pediatric General and Thoracic Surgery
UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

MELISSA M. RILEY, MD

Associate Professor of Pediatrics
Washington University School of Medicine
Department of Pediatrics
Division of Newborn Medicine
St. Louis Children's Hospital
St. Louis, Missouri

JEFFREY A. RUDOLPH, MD

UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

ROBERT A. SAFIER, MD

Associate Professor
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

JUDY H. SQUIRES, MD

UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Department of Pediatric Radiology
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Department of Radiology
 Pittsburgh, Pennsylvania

ARVIND SRINATH, MD, MS

UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Pittsburgh, Pennsylvania

ERICA L. STEVENS, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics
 Division of Pediatric Pulmonology, Allergy and Immunology
 University of Louisville
 Norton Children's Hospital Medical Group
 Louisville, Kentucky

SAMEH TADROS, MD, MSc

UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Department of Pediatric Radiology
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Department of Radiology
 Pittsburgh, Pennsylvania

JEAN M. TERSAK, MD

Professor of Pediatrics and Clinical and Translational Science
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Division of Pediatric Hematology/Oncology
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

ALLISON TOBEY, MD

Assistant Professor of Otolaryngology
 Director
 Aerodigestive and Airway Disorders Clinic
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 University of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

ORQUIDIA A. TORRES, MD, MEd

Assistant Professor of Pediatrics
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Adolescent Medicine
 Pittsburgh, Pennsylvania

SARA M. TRUCCO, MD

Associate Professor of Pediatrics
 Division of Cardiology
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

PUSHPA VISWANATHAN, MD

Associate Professor of Pediatrics
 Division of Pediatric Endocrinology & Diabetes
 University of Pittsburgh School of Medicine
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

DANIEL J. WEINER, MD

Director
 Antonio J. and Janet Palumbo Cystic Fibrosis Center
 Medical Director
 Pulmonary Function & Exercise Laboratories
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Professor of Pediatrics
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Pittsburgh, Pennsylvania

JOHN V. WILLIAMS, MD

Professor of Pediatrics, Microbiology & Molecular Genetics
 Henry L. Hillman Professor of Pediatric Immunology
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Chief
 Division of Pediatric Infectious Diseases
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

SELMA FELDMAN WITCHEL, MD

Professor of Pediatrics
 Division of Pediatric Endocrinology & Diabetes
 University of Pittsburgh School of Medicine
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

JENNIFER E. WOLFORD, DO, MPH

Assistant Professor
 Department of Pediatrics
 University of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

KATELYN WOODS, DMD

Attending
 Division of Pediatric Dentistry
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

JENNIFER S. ZARIT, MD, IBCLC

Assistant Professor of Pediatrics
 University of Pittsburgh School of Medicine
 Department of Pediatrics
 Division of General Academic Medicine
 UPMC Children's Hospital of Pittsburgh
 Pittsburgh, Pennsylvania

A nuestros padres, que fueron nuestros primeros maestros:

Hannah L. Zitelli y Patsy A. Zitelli

Thomas P. Nowalk y Lourdes W. Nowalk

George M. McIntire y Charlotte M. McIntire

Evann G. Garrison y Roman Garrison

A mi mujer, Suzanne, y a mis hijos,

Matthew, Daniel, Benjamin y Anne Zitelli

A mi esposa, Amy Brinkos, y a mis hijos,

James, Max y Peter Nowalk

A mi hermano, John, y a mis hijos,

Frances y Madeline Marcelle

A mi hija, Ellis Garrison

*A los excepcionales profesores que hemos tenido,
cuya dedicación, entusiasmo y creatividad ayudaron a que la adquisición,
la aplicación y la puesta en común de los conocimientos resultaran una
tarea más divertida que ardua, ellos nos inspiraron no solo para rendir al
máximo, sino también para convertirnos en profesores además de médicos:*

Henry Furrie, Paul C. Gaffney, MD, William H. Zinkham,

MD, J.R. Zuberbuhler, MD, Crystie Halsted, MD, Ronald Lemire,

MD, J. Carlton Gartner, Jr., MD, William I. Cohen, MD

A nuestros residentes y estudiantes,

*cuyo afán por aprender y poner en práctica sus conocimientos
nos permite seguir aprendiendo y hace que la enseñanza sea tan gratificante*

PRÓLOGO

p0010 El diagnóstico físico pediátrico es una de las habilidades esenciales que necesita cualquier clínico pediátrico, generalista o subespecialista, a lo largo de su vida profesional. Es una de las mejores herramientas en las que puede confiar un clínico para proporcionar una atención pediátrica segura y eficaz, ya que alcanzar el diagnóstico correcto permite adoptar los abordajes más adecuados para investigar y tratar las enfermedades pediátricas. El perfeccionamiento de las propias habilidades de diagnóstico físico pediátrico está impulsado por el continuo deseo de aprendizaje, pero también depende de una base sólida de conocimientos médicos, combinada con experiencia en el diagnóstico visual y un perspicaz razonamiento clínico: todo ello lo proporciona el presente atlas.

p0015 La nueva edición de *Zitelli y Davis. Atlas de diagnóstico físico en Pediatría*, exhaustivamente revisada, ha resistido el paso del tiempo como uno de los recursos más fiables para los clínicos pediátricos que desean continuar refinando sus habilidades de diagnóstico físico pediátrico. Este atlas combina fotografías clínicas de alta calidad, de gran valor educativo para el aprendizaje visual, con valiosos contenidos clínicos que proporcionan una base excelente para desarrollar sólidos conocimientos médicos y perspicacia diagnóstica. Recuerdo perfectamente lo útil que fue para mí este volumen en mis días de formación en la facultad de medicina y durante mi residencia. Hasta el día de hoy he seguido confiando en las sucesivas ediciones actualizadas de este excelente atlas, para apoyar tanto mi aprendizaje personal como mi labor docente en Pediatría.

p0020 Independientemente de si es usted un estudiante de medicina de primer año, un residente o un becario, un clínico novel o experimentado, o un docente, *Zitelli y Davis. Atlas de diagnóstico físico en Pediatría* sigue siendo uno de los mejores recursos para enfrentarse a un dilema

diagnóstico o simplemente a un cuadro clínico común, una erupción o una radiografía. También es una excelente herramienta de enseñanza, referencia obligada de todo educador de la especialidad, y un repositorio de magníficas imágenes que sirven como herramienta de enseñanza, de estudio y de preparación de exámenes, para perfeccionar las habilidades de examen visual y mejorar la precisión del diagnóstico. Esta nueva edición también da acceso al libro electrónico y a un conjunto de excelentes videos educativos [contenidos electrónicos en inglés]. Disfrute de este maravilloso recurso, plenamente actualizado, que ha contribuido y sigue contribuyendo a la educación y el aprendizaje continuado de sucesivas generaciones de estudiantes, residentes y profesionales en sus años de formación y más allá, para avanzar en el cuidado del paciente pediátrico.

«El valor de la experiencia no está en ver mucho, sino en ver sabiamente» p0025
Sir WILLIAM OSLER p0030

Rani S. Gereige, MD, MPH, FAAP p0035
Director of Medical Education and p0040
Designated Institutional Official (DIO) p0045
Clinical Professor, Department of Pediatrics p0050
Vice Chair of Research and Graduate Education p0055
Florida International University p0060
Herbert Wertheim College of Medicine p0065
Nicklaus Children's Hospital p0070
Department of Medical Education p0075
Miami, Florida p0080

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

PREFACIO

p0010 En pediatría, el reconocimiento visual de los diversos trastornos es a menudo un factor clave para el diagnóstico. Los clínicos experimentados que han tratado un amplio espectro de enfermedades pueden aportar una gran cantidad de información para el diagnóstico y la enseñanza. A pesar de la creciente dependencia de la tecnología para realizar un diagnóstico, la anamnesis y la exploración física siguen siendo las bases de la evaluación clínica del paciente. *Zitelli y Davis. Atlas de diagnóstico físico en Pediatría* fue creado para mejorar la experiencia clínica de estudiantes, residentes, enfermeras y todos los profesionales que atienden a niños y niñas.

p0015 Estamos muy satisfechos con la acogida de las siete ediciones anteriores de este atlas, pero a menudo los lectores nos piden información nueva y actualizada. Todos los capítulos de la octava edición han sido revisados a fin de incorporar la información más reciente. Esta edición también es la primera de nuestra nueva coeditora, la Dra. Jessica Garrison. Todos los autores, tanto los antiguos como las nuevas incorporaciones, han aportado mayor profundidad y nuevas dimensiones, mientras que algunas secciones se han reescrito en gran medida. Se han incluido nuevas fotografías e imágenes diagnósticas en muchos capítulos y, en la medida de lo posible, se han ofrecido referencias cruzadas para que los lectores exploren temas relacionados. La adición de temas como la infección por

COVID-19 (en el capítulo «Enfermedades infecciosas») atestigua nuestro compromiso de mantener la relevancia de esta obra en nuestra cambiante práctica clínica.

Este volumen no es en absoluto enciclopédico, sino que presenta p0020 una visión general de los trastornos clínicos que se prestan al diagnóstico visual. Hemos intentado seleccionar los trastornos más comunes o importantes y, cuando es pertinente, describir el espectro de los hallazgos clínicos. El texto acompañante hace hincapié deliberadamente en los aspectos pertinentes del historial médico, las técnicas de examen, los hallazgos visuales y los métodos de diagnóstico, más que en la terapia. Creemos firmemente que una historia clínica y una exploración física cuidadosas son las mejores herramientas de las que dispone el clínico para el diagnóstico y el tratamiento. Esperamos que la octava edición de *Zitelli y Davis. Atlas de diagnóstico físico en Pediatría* siga siendo una obra de referencia, útil y práctica para cualquier profesional de la pediatría.

Basil J. Zitelli, MD p0025
Sara C. McIntire, MD p0030
Andrew J. Nowalk, MD, PhD p0035
Jessica Garrison, MD p0040

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

- 1** TRASTORNOS GENÉTICOS Y SÍNDROMES DISMÓRFICOS, 1
Suneeta Madan-Khetarpal | Georgianne Arnold | Damara Ortiz
- 2** NEONATOLOGÍA, 43
Arcangela L. Balest | Melissa M. Riley | Brigid O'Donnell | Jennifer S. Zarit
- 3** PEDIATRÍA DEL DESARROLLO/CONDUCTUAL, 71
Diego Chaves-Gnecco | Heidi M. Feldman
- 4** ALERGIA E INMUNOLOGÍA, 100
Deborah Albright | Allyson Larkin | Hey Jin Chong
- 5** CARDIOLOGÍA, 140
Gaurav Arora | Mark DeBrunner | Sara M. Trucco
- 6** MALTRATO Y ABANDONO INFANTIL, 176
Mary M. Carrasco | Jennifer E. Wolford | Adelaide L. Eichman
- 7** REUMATOLOGÍA, 237
Daniel Glaser | Catherine H. Poholek | Elaine Cassidy
- 8** DERMATOLOGÍA, 276
Mackenzie Moon | Angela M. Guerrero | Xiaoxiao Li | Ellen Koch | Robin P. Gehris
- 9** ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA, 342
Oscar Escobar | Nursen Gurtunca | Pushpa Viswanathan | Selma Feldman Witchel
- 10** ANOMALÍAS VASCULARES, 382
Andrew A. McCormick | Lorelei J. Grunwaldt
- 11** NUTRICIÓN Y GASTROENTEROLOGÍA, 399
Arvind Srinath | Jeffrey A. Rudolph
- 12** HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA, 424
James D. Cooper | Jean M. Tersak
- 13** ENFERMEDADES INFECCIOSAS, 459
Marian G. Michaels | John V. Williams
- 14** NEFROLOGÍA, 511
Yosuke Miyashita | Cassandra L. Forneck | Michael L. Moritz
- 15** TRASTORNOS UROLÓGICOS, 540
Rajeev Chaudhry | Glenn M. Cannon
- 16** NEUROLOGÍA, 562
Robert A. Safier | Catalina Cleves-Bayon | Jenna Gaesser
- 17** TRASTORNOS PULMONARES, 593
Erica L. Stevens | Jeremy S. Landeo Gutierrez | Daniel J. Weiner
- 18** CIRUGÍA, 615
Marcus Malek | Kevin Mollen | Ward Richardson
- 19** GINECOLOGÍA PEDIÁTRICA Y DE LA ADOLESCENCIA, 657
Gerald T. Montano | Orquidia A. Torres
- 20** OFTALMOLOGÍA, 689
Ken K. Nischal
- 21** TRASTORNOS BUCALES, 741
Heather Baumhardt | Mary Chapman | Alene D'Alesio | Katelyn Woods
- 22** ORTOPEDIA, 766
Michael P. McClincy | Z. Deniz Olgun | Ozgur Dede
- 23** CIRUGÍA PLÁSTICA PEDIÁTRICA, 850
Jesse A. Goldstein | Alexander J. Davit III | Joseph E. Losee
- 24** OTORRINOLARINGOLOGÍA, 873
David H. Chi | Allison Tobey
- 25** FUNDAMENTOS DE RADIOLOGÍA PEDIÁTRICA, 923
Judy H. Squires | Srikala Narayanan | Sameh Tadros
- ÍNDICE ALFABÉTICO, 1007

ÍNDICE DE VÍDEOS

Los siguientes videos complementarios están disponibles en inglés en Elsevier Ebooks+.

13 ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- 13.1 Kernig and Brudzinski Signs

16 NEUROLOGÍA

- 16.1 Athetosis
- 16.2 Breath Holding Spell
- 16.3 Dystonia
- 16.4 Hemifacial Spasms
- 16.5 Childhood Onset Shuddering Attacks
- 16.6 Rett Syndrome
- 16.7 Sydenham Chorea
- 16.8 Atonic Seizures
- 16.9 Extensor Infantile Spasms
- 16.10 Gelastic Seizures
- 16.11 Generalized Tonic-Clonic Seizures
- 16.12 Juvenile Myoclonic Seizures
- 16.13 Non-epileptiform Seizure
- 16.14 Absence Seizure
- 16.15 Complex Partial Seizure With Secondary Generalization
- 16.16 Flexor Infantile Spasms

17 TRASTORNOS PULMONARES

- 17.1 Anterior Tracheal Compression
- 17.2 Bronchial Stenosis
- 17.3 Layngomalacia
- 17.4 Obstructive Apnea
- 17.5 Vocal Cord Dysfunction Paradoxical Movement

19 GINECOLOGÍA PEDIÁTRICA Y DE LA ADOLESCENCIA

- 19.1 Urination Through Prolapsed Urethra

20 OFTALMOLOGÍA

- 20.1 Marcus Gunn Jaw Wink Phenomenon

24 OTORRINOLARINGOLOGÍA

- 24.1 Infected Preauricular Cyst
- 24.2 Choanal Atresia
- 24.3 Subglottic Stenosis
- 24.4 Submucous Cleft Palate

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

TRASTORNOS GENÉTICOS Y SÍNDROMES DISMÓRFICOS

Suneeta Madan-Khetarpal | Georgianne Arnold | Damara Ortiz

El campo de la genética y la dismorfología pediátrica es complejo e interesante y evoluciona rápidamente. Nuestra base de conocimientos procede de las cuidadosas observaciones de importantes médicos y científicos que han reconocido las características clínicas y los patrones de malformación en individuos con problemas genéticos, teratogénicos, de desarrollo y metabólicos. Nos han proporcionado un marco para la investigación de los pacientes desde las perspectivas clínica y de laboratorio. Además de la citogenética clásica, los métodos de citogenética molecular se han ido incorporando cada vez más al ámbito clínico y han ayudado en gran medida a la evaluación, permitiendo una comprensión mucho mayor de las bases moleculares y fisiológicas de estos trastornos, y han aumentado enormemente la tasa de diagnóstico de los niños con trastornos genéticos y metabólicos. Sin embargo, incluso con la disponibilidad de una gama cada vez más amplia de pruebas confirmatorias, la evaluación clínica de los pacientes sigue siendo un componente esencial en la valoración completa de los niños y adultos con enfermedades genéticas y afecciones dismórficas. Esto se debe a que una evaluación cuidadosa puede reducir sustancialmente el número de posibilidades de diagnóstico diferencial y, por tanto, el número de pruebas diagnósticas y el gasto total.

La identificación visual de los rasgos dismórficos, la antropometría basal combinada con mediciones seriadas, el reconocimiento de los patrones de malformación y los fenotipos de comportamiento, sigue siendo una parte fundamental del algoritmo diagnóstico. Al igual que en la pediatría en general, los trastornos genéticos deben investigarse sobre la base de una historia cuidadosa, con un estudio genealógico familiar y una exploración física completa que incluya la evaluación de la presencia de anomalías mayores y menores, y pruebas de laboratorio bien enfocadas. Este capítulo está diseñado para presentar a los médicos que atienden a niños los principios generales de la genética y la dismorfología, así como información actualizada sobre los avances importantes en nuestro campo. Aunque no es exhaustivo, proporciona un marco para las categorías generales de enfermedades genéticas y describe un abordaje para la evaluación del niño dismórfico. Se describen definiciones y ejemplos de los tipos de trastornos que dan lugar a anomalías genéticas y/o congénitas en los niños, incluyendo malformaciones, deformaciones, alteraciones, asociaciones y secuencias. Se incluyen ejemplos de trastornos que se heredan siguiendo los patrones clásicos de herencia mendeliana, incluyendo mutaciones monogénicas, como el síndrome de Marfan, o el síndrome de Lange, trastornos metabólicos como la fenilcetonuria (FCU) o el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, así como ejemplos de trastornos no mendelianos, como la exposición a teratógenos en el útero y alteraciones o deformaciones de estructuras fetales previamente normales. Se presentan los mecanismos etiológicos de las enfermedades, como las anomalías de la impronta genómica, las expansiones de repeticiones de trinucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear, el ADN mitocondrial, la secuenciación panexómica y pangenómica, así como los campos de las «-ómicas» (metabolómica, proteómica, etc.). A medida que aumentan las opciones de estudio se reconoce el papel cada vez más importante de la correlación entre el genotipo y el fenotipo y su importancia en la era genómica.

APROXIMACIÓN A LA EVALUACIÓN DE UN NIÑO DISMÓRFICO

Aproximadamente entre el 2 y el 3% de los niños nacidos vivos presentan una anomalía estructural física observable (anomalía *mayor*). Esta cifra se eleva a entre el 4 y el 5% cuando el niño tiene edad escolar. Las diferencias estructurales pueden ser de carácter mayor o menor (tabla 1.1; figs. 1.1 y 1.2). Las anomalías estructurales mayores tienen un significado funcional. Algunos ejemplos son la polidactilia, los colobomas del iris (v. cap. 20), el mielomeningocele y el labio leporino. Las anomalías menores suelen tener solo importancia estética. Algunos ejemplos son los pliegues epicánticos de los ojos, los pliegues palmares transversales únicos y los pezones supernumerarios. La incidencia de anomalías mayores aisladas en la población general de recién nacidos es de aproximadamente el 1%, y la incidencia de anomalías menores es de aproximadamente el 14%. Ambas son más frecuentes en los recién nacidos prematuros.

La probabilidad de que un lactante tenga una anomalía mayor aumenta con el número de anomalías menores encontradas. Por tanto, en todos los niños con múltiples anomalías menores está justificada una evaluación clínica cuidadosa para encontrar anomalías mayores potencialmente significativas. Una vez que se identifica una anomalía, la evaluación de su importancia comienza con la determinación de si la anomalía en cuestión es un único error localizado en la morfogénesis o un componente de un síndrome de malformación múltiple. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que producen anomalías o diferencias estructurales ofrece la oportunidad de definir los tipos de anomalías estructurales observadas. Esto también ayuda al proceso de identificar la etiología y llegar a un diagnóstico específico, que luego puede ser útil para determinar el pronóstico y estimar el riesgo de recurrencia de un problema similar en futuros embarazos.

Las definiciones de las diferentes anomalías estructurales facilitan la comunicación entre médicos y ayudan al proceso de evaluación, y se resumen a continuación:

1. **Malformación.** Una malformación es una anomalía de la morfogénesis embrionaria de los tejidos. Suele deberse a influencias genéticas, cromosómicas o teratogénicas, pero puede ser de etiología multifactorial. Las malformaciones se dividen en dos categorías principales: 1) las que constituyen un único defecto primario en el desarrollo, y 2) las que representan un único componente de un síndrome polimalformativo. Un *síndrome polimalformativo* puede definirse como aquel en el que se observan varios defectos estructurales en el desarrollo que afectan a múltiples sistemas orgánicos y que comparten la misma etiología conocida o sospechosa. Las malformaciones suelen requerir una intervención quirúrgica.
2. **Deformación.** Una deformación representa una alteración (a menudo un moldeado) de un tejido intrínsecamente normal causada por la exposición a fuerzas extrínsecas inusuales. Un ejemplo clásico es el pie zambo, que puede deberse a la restricción uterina por el hacinamiento asociado a una gestación múltiple. Un ejemplo más grave son los rasgos faciales comprimidos («facies de Potter») de un niño expuesto

a la grave restricción uterina asociada al oligohidramnios debido a agenesia renal (v. cap. 14). La gran mayoría de las deformaciones responden únicamente al tratamiento médico y tienen un pronóstico relativamente bueno, en contraste con las malformaciones, que con frecuencia requieren una intervención quirúrgica.

3. **Disrupción.** Una disrupción representa una rotura del tejido normalmente formado; la rotura puede deberse a accidentes vasculares o a la exposición a fuerzas mecánicas adversas que suelen ser más intensas que las que producen la deformación. Un ejemplo clásico es la combinación de hendiduras, bandas de constricción y defectos de reducción de extremidades asociados a la presencia de bandas amnióticas (v. cap. 2). Cuanto antes se produzcan estos accidentes vasculares o fuerzas anormales durante la embriogénesis, más graves serán los defectos resultantes (fig. 1.3).
4. **Displasia.** La displasia se caracteriza por una organización anormal de las células dentro del tejido, y suele tener una base genética. Un ejemplo es la acondroplasia, la forma más frecuente de displasia esquelética.
5. (*Nota:* cada una de las categorías anteriores puede tener una secuencia asociada.)
6. **Secuencia.** El término *secuencia* se refiere a un patrón reconocible de múltiples anomalías que se ocasiona cuando un único problema en la morfogénesis produce un efecto en cascada, dando lugar a errores secundarios y terciarios en la morfogénesis y a la correspondiente serie de alteraciones estructurales. Un ejemplo clásico es la malformación de Robin o secuencia de Pierre Robin, en la que la única malformación primaria es la microrretrognatia (v. cap. 23). La glosoptosis resultante, o colocación posterior de la lengua en la orofaringe, interfiere en el cierre normal del paladar si el desplazamiento lingual se produce antes de las 9 semanas de gestación. El paladar hendido resultante tiene forma de U, en lugar de tener la forma de V que se suele ver en el paladar hendido clásico, un hallazgo que facilita su reconocimiento.
7. **Asociación.** Una asociación es un patrón de malformaciones que se presentan juntas con demasiada frecuencia como para deberse únicamente al azar, pero para las que aún no se reconoce una etiología específica.

El abordaje de la evaluación de un niño con una anomalía dismórfica es similar a la evaluación diagnóstica cuidadosa de la mayoría de los problemas pediátricos, empezando por una anamnesis completa y una exploración física cuidadosa. Al obtenerlas es útil recordar que hay seis categorías etiológicas generales que deben considerarse en el diagnóstico diferencial: 1) un síndrome conocido; 2) un síndrome desconocido; 3) una anomalía cromosómica; 4) un teratógeno; 5) una infección congénita, y 6) una enfermedad materna y/o una anomalía placentaria.

La anamnesis debe incluir lo siguiente:

- Evolución del embarazo, complicaciones, incluyendo posibles infecciones o exposiciones ambientales, medicación/abuso de sustancias.
- Embarazos anteriores, abortos espontáneos, mortinatos o muertes de lactantes/niños de esta pareja.
- Problemas en el trabajo de parto, parto y perinatal.
- Antecedentes médicos.
- Crecimiento y desarrollo.
- Historia familiar meticulosa con un árbol genealógico que se remonta a tres generaciones y que incluye lo siguiente:
 - Rasgos familiares y características de crecimiento.
 - Trastornos físicos o del desarrollo familiares.
 - Abortos espontáneos, mortinatos, muertes de lactantes/niños en la familia ampliada.

La exploración física debe incluir lo siguiente:

- Exploración general completa.
- Búsqueda de anomalías mayores y/o menores.
- Evaluación del neurodesarrollo.

Además, puede ser útil la evaluación específica de los miembros de la familia inmediata para conocer las características físicas y los parámetros de crecimiento, así como la revisión de los álbumes de fotos familiares.

Es importante determinar cómo encaja el niño en los parámetros normales de crecimiento y desarrollo de la población general, del grupo o grupos étnicos de la familia y de la familia ampliada. Un reto continuo es determinar si los parámetros normales de la familia están realmente en el intervalo normal de la población general y del grupo étnico, o si constituyen la variabilidad de un rasgo genético presente en su expresión grave en el niño o miembro de la familia evaluado.

La identificación de un patrón reconocible de anomalías mayores y menores proporciona al dismorfólogo clínico un diagnóstico o una breve lista de posibilidades de diagnóstico diferencial. Por tanto, la detección de las anomalías mayores y menores es fundamental en el proceso diagnóstico. La identificación de malformaciones específicas e inusuales que no son frecuentes y que solo se dan en unos pocos síndromes puede ser especialmente útil. Por ejemplo, encontrar que un niño tiene una hendidura palpebral larga y un gran tamaño de las almohadillas grasas de los dedos, en combinación con el patrón de anomalías típico del síndrome de Kabuki, hace extremadamente probable que el diagnóstico sea el síndrome de Kabuki. La formación en dismorfología hace hincapié en el reconocimiento de los componentes clave de los patrones de malformación, así como en los hallazgos específicos útiles para distinguir síndromes similares. Los textos que describen los patrones de malformación reconocidos actualmente pueden ser útiles para ayudar al médico a identificar los rasgos específicos que pueden descartar un diagnóstico. Existen programas informáticos comerciales para la identificación de síndromes; sin embargo, los expertos en la materia son quienes pueden utilizarlos con más eficiencia debido a la complejidad de la terminología y a la necesidad de realizar descripciones exactas de las anomalías presentes en un niño determinado.

Deben realizarse estudios citogenéticos y/o moleculares en todos los niños que tengan un conjunto de anomalías congénitas. Dichos estudios pueden establecer o confirmar el diagnóstico de un trastorno genético

Tabla 1.1 Ejemplos de anomalías congénitas

Categoría	Graves	Leves
Craneofacial	Atresia de coanas	Plagiocefalia Occipucio plano
Ojos	Coloboma del iris	Pliegues epicánticos
Orejas	Microtia	Fosa preauricular
Manos	Polidactilia Ausencia de pulgares	Pliegue palmar transversal único Clinodactilia



Fig. 1.1 Fotografías clínicas que muestran varias anomalías leves observadas al nacer. (A) Acrocordón preauricular. (B) Clinodactilia del quinto dedo. (C) Macroglosia. (D) Microrretrognatia. (Por cortesía de Christine L. Williams, MD.)



Fig. 1.2 Fotografías clínicas que muestran varias anomalías graves observadas al nacer. (A) Encefalocele. (B) Labio y paladar hendidos. (C) Mielomeningocele. (D) Ectrodactilia (anteriormente denominada *deformidad en pinza de langosta*). (E) Polidactilia (posaxial). (F) Pie zambo bilateral. (G) Hipospadias. (H) Labios fusionados con clítoris agrandado. (I) Ano imperforado. (Por cortesía de Christine L. Williams, MD.)

subyacente y su posible carácter hereditario, y posiblemente ayuden a determinar la localización cromosómica o los genes candidatos para los síndromes conocidos como trastornos mendelianos simples.

PRINCIPIOS GENERALES

La naturaleza de los cromosomas

Los resultados del Proyecto del Genoma Humano han cambiado radicalmente nuestra comprensión del funcionamiento del genoma humano. Los factores hereditarios humanos se encuentran en los *genes* (el

genoma). Aproximadamente el 10% son genes que codifican proteínas que se ensamblan para formar estructuras de tejidos, o enzimas que catalizan reacciones químicas dentro de las células. El 90% restante tiene funciones que actualmente no están claras (v. también «La naturaleza de los genes y los trastornos monogénicos», más adelante). Los genes están compuestos de ADN y se almacenan en orgánulos celulares intranucleares llamados *cromosomas*. Cada cromosoma contiene una molécula de ADN lineal plegada sobre sí misma varias veces, así como ácido ribonucleico (ARN) y proteínas. Dado que todos los genes existen en pares, todos los cromosomas deben existir igualmente en pares. Los miembros de cada par de genes se llaman *alelos*, y los miembros de cada par de cromosomas



Fig. 1.3 Síndrome de bandas amnióticas; obsérvense el anillo de constricción en el tobillo y la amputación de los dedos del pie, una secuela de las bandas amnióticas.

se conocen como *homólogos*. La representación convencional de la constitución de los homólogos en el núcleo se denomina *cariotipo* celular (fig. 1.4). Si en algún locus génico los alelos son idénticos, ese locus génico es *homocigoto*. Si los alelos no son idénticos, el locus génico es *heterocigoto*.

A excepción de los gametos, las células humanas normales contienen 23 pares de cromosomas, 46 en total. Uno de estos pares se ocupa en parte de inducir el sexo primario de las gónadas embrionarias. Estos cromosomas sexuales se denominan *cromosomas X e Y*, y no son genéticamente homólogos salvo en algunas zonas. Las hembras genóticas tienen dos cromosomas X, mientras que los machos genotípicos tienen un cromosoma X y otro Y. Los 22 pares restantes se denominan *autosomas* y determinan las características no relacionadas con el sexo (somáticas).

Durante la mayor parte del ciclo vital de una célula, los cromosomas están repartidos de forma difusa por el núcleo y no pueden identificarse por métodos morfológicos. Solo cuando la célula se divide se hace evidente la morfología de los cromosomas (fig. 1.5). El ciclo vital *in vitro* y la división celular, o *mitosis*, de una célula somática se ilustran en las figuras 1.6 y 1.7, respectivamente. El ciclo vital y las divisiones, o *meiosis*, de una célula germinal son mucho más complejos y no son adecuados para la evaluación clínica habitual.

Cualquier célula somática que pueda dividirse en un cultivo de tejidos puede utilizarse para realizar análisis cromosómicos (citogenéticos) para la cariotipificación. La fuente tisular más adecuada es la sangre periférica, cuyos linfocitos se pueden estimular para que se dividan durante 2 o 3 días de incubación en un medio de cultivo tisular. Los fibroblastos obtenidos de la piel siguen siendo una alternativa utilizada frecuentemente cuando los linfocitos de sangre periférica no son clínicamente adecuados, pero los fibroblastos requieren un periodo de incubación de 4 a 6 semanas. Después de la muerte, el tejido pulmonar es el mejor para cultivar de cara a realizar análisis cromosómicos, seguido de los fibroblastos de la piel, aunque ambos requieren un periodo de incubación de 4 a 6 semanas. En situaciones de urgencia, la evaluación cromosómica preliminar puede realizarse en un plazo de 4 a 24 horas.

A menudo el cariotipo se complementa en un plazo de 48 a 72 horas con una técnica de citogenética molecular, ya sea hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en interfase o metafase, y una cariotipificación molecular de alta resolución mediante hibridación genómica comparativa basada en micromatrices (array-CGH [*comparative genomic hybridization*]). La técnica de array-CGH utiliza sondas moleculares para detectar cambios submicroscópicos en el número de copias con alta resolución, y se ha convertido en el método estándar como primer paso en la evaluación de pacientes con retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y múltiples anomalías congénitas. Se trata de un área en constante evolución, por lo que se aconseja a los pediatras que consensúen las pruebas clínicas y de laboratorio con los genetistas clínicos y/o directores de laboratorio antes de la recogida de muestras.

Incidencia de las anomalías cromosómicas

Los datos de Hook (1992) sugieren que más del 50% de los embarazos humanos terminan en un aborto espontáneo, normalmente en fases tan tempranas de la gestación que el embarazo no se llega a detectar. Cuanto antes se produzca el aborto, más probable es que el embrión abortado tenga una anomalía cromosómica. De los abortos detectados en el primer

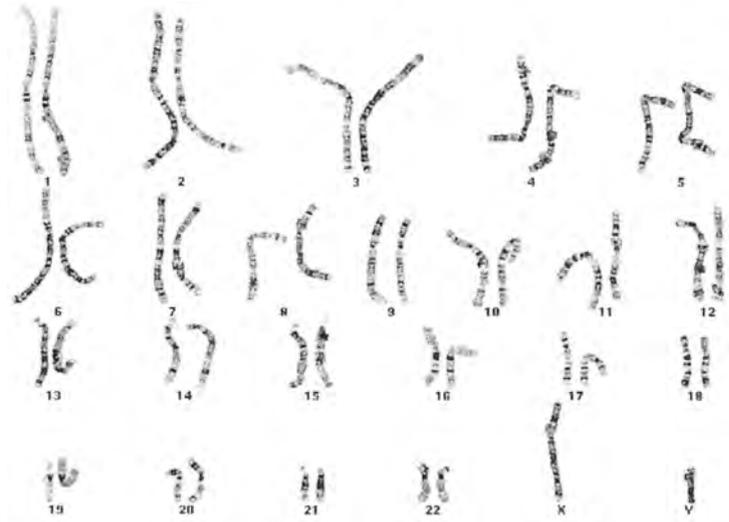


Fig. 1.4 Cariotipo masculino con tinción cromosómica de Giemsa. Una mujer tendría dos cromosomas X y ningún cromosoma Y. Las bandas horizontales producidas por la técnica de tinción de Giemsa permiten identificar con precisión los cromosomas homólogos. (Por cortesía de Urvashi Surti, PhD, Laboratorio de Citogenética de Pittsburgh.)

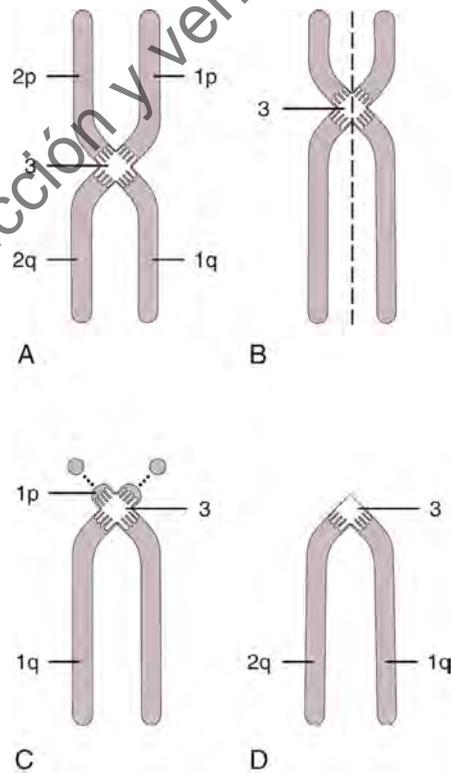


Fig. 1.5 Morfología de un cromosoma durante la metafase. (A) Cromosoma metacéntrico con el centrómero (3) en el centro. (B) Cromosoma submetacéntrico con el centrómero excéntrico. (C) Cromosoma acrocéntrico con el centrómero cerca de un extremo. (D) Cromosoma telocéntrico (que no se encuentra en los seres humanos) con el centrómero en un extremo. El ácido desoxirribonucleico del cromosoma se ha replicado para formar dos cromátidas: 1p y 1q representan una cromátida completa, 2p y 2q la otra cromátida completa (p se refiere al brazo corto y q al brazo largo). Después el cromosoma se dividirá longitudinalmente, como se muestra en (B).

trimestre, el 50% son cromosómicamente anormales, en comparación con el 5% de los embriones más tardíos. Entre los embriones abortados con anomalías cromosómicas, las más frecuentes son la triploidia (69 cromosomas), la trisomía 16 y la dotación 45,X (síndrome de Turner) (tabla 1.2). En general, la triploidia y la trisomía 16 no son compatibles con la vida y solo se observan en raras ocasiones en los lactantes nacidos vivos. A pesar de que el síndrome de Turner es relativamente frecuente en los lactantes nacidos vivos, la mayoría de los embriones con 45,X también sufren un aborto espontáneo. La incidencia de anomalías cromosómicas

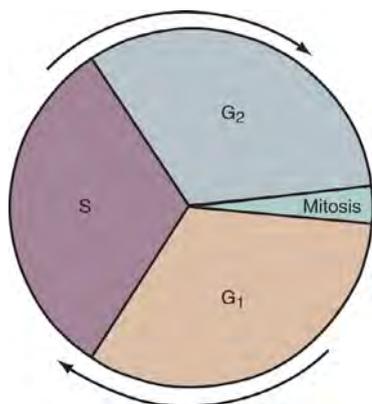


Fig. 1.6 Ciclo vital *in vitro* de una célula somática. La interfase dura 21 horas y puede dividirse en las tres fases siguientes: G_1 (7 horas): la célula realiza sus funciones; S (7 horas): el ácido desoxirribonucleico se replica; G_2 (7 horas): la célula se prepara para dividirse. A continuación se produce la mitosis.

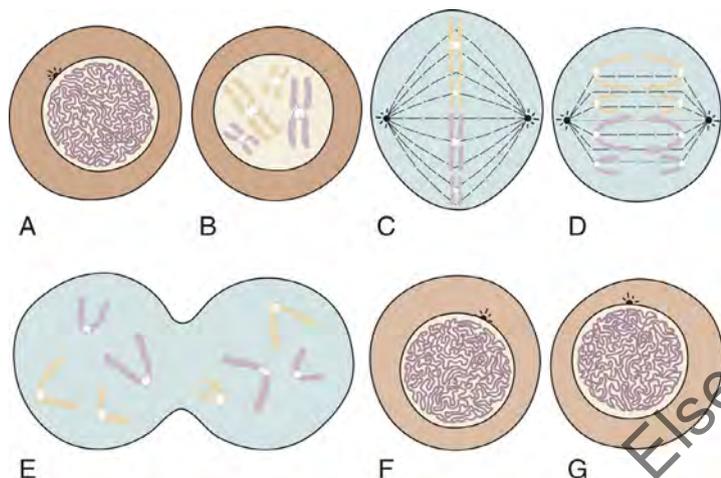


Fig. 1.7 La mitosis dura aproximadamente una hora, durante la cual la célula se divide. (A) Célula en interfase al final de G_2 . (B) Profase: el ADN replicado se condensa y es visible. (C) Metafase: los 46 cromosomas duplicados se alinean aleatoriamente en el huso mitótico y pueden fotografiarse para la cariotipificación. (D) Anafase: los cromosomas se dividen longitudinalmente y la mitad de cada uno se desplaza al polo opuesto de la célula. (E) Telofase: la pared celular se divide. (F y G) Interfase en G_1 : dos células hijas, cada una con 46 cromosomas.

en los lactantes nacidos vivos en general es de aproximadamente 6 de cada 1.000, pero en el caso de los lactantes que nacen muertos o que mueren en el periodo perinatal inmediato la cifra aumenta hasta aproximadamente 50 de cada 1.000.

Anomalías del número de cromosomas: aneuploidía

La *aneuploidía* se refiere a una anomalía en el número de cromosomas, en los seres humanos implica un número de cromosomas diferente de un múltiplo par de 23 (el número haploide) (fig. 1.8). En la aneuploidía, suele haber 45 o 47 cromosomas en lugar de los 46 habituales. En raras ocasiones, los múltiplos del cromosoma X o Y dan lugar a individuos con 48 o 49 cromosomas.

Si se produce aneuploidía en un gameto como resultado de un error de división cromosómica (ausencia de disyunción o retraso en la anafase) durante la meiosis, están afectadas todas las células del embrión fecundado. En embarazos posteriores, el riesgo de otra aneuploidía (igual o diferente) aumenta aproximadamente entre un 1 y un 2% por encima del riesgo de la población general. El riesgo de ausencia de disyunción aumenta de forma independiente con la edad materna (tabla 1.3). Aunque se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo, se recomienda el asesoramiento genético preconcepcional en aquellas personas con antecedentes familiares de aneuploidía, abortos múltiples o edad materna elevada.

Estados de aneuploidía en mosaico

El *mosaicism*, la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente diferentes en un individuo, puede deberse a un error en la división

Tabla 1.2 Frecuencia de las anomalías cromosómicas^a

Entre los abortos espontáneos	Incidencia
Incidencia total	32,0%
Primer trimestre	52,0%
Después del primer trimestre	5,8%
Tipo de anomalía observada en los abortos espontáneos	
Trisomía 16	
Otras trisomías	
Triploidia	
45,X	
Varios	
Entre los nacidos vivos	Número de casos por 1.000
Incidencia total	6,20
Anomalía de los autosomas	4,19 (hombres y mujeres)
Trisomías	
Reorganizaciones equilibradas	
Reorganizaciones desequilibradas	
Anomalía de los cromosomas sexuales	2,03 (hombres y mujeres)
En los hombres: XXY, XYY, mosaicos	
En las mujeres: 45,X (0,08), XXX, mosaicos (1,43)	

^aAproximadamente una cuarta parte de los embriones son anormales desde el punto de vista cromosómico. Alrededor de 50 de cada 1.000 mortinatos presentan una anomalía cromosómica.

durante la meiosis (antes de la concepción) o la mitosis (después de la concepción). Cuando la aneuploidía está presente en la concepción, en algunos casos el cromosoma adicional se elimina de una o más células durante la división celular posterior a la concepción, dando lugar a mosaicismo en el feto para las líneas celulares normales y aneuploides. En otros casos de mosaicismo, el embrión unicelular (cigoto) es cromosómicamente normal y se produce un error de división después de la fecundación, durante la mitosis de una célula somática embrionaria, que da lugar a la aneuploidía. En este contexto se pueden encontrar aberraciones cromosómicas equilibradas y desequilibradas y disomía uniparental (DUP). En general, si los padres tienen un hijo con aneuploidía, el riesgo de recurrencia en futuros hijos es del 1 al 2%; no se conoce por completo la razón del aumento del riesgo de recurrencia, pero puede reflejar una línea celular en mosaico aneuploide indetectable en una gónada parental (fig. 1.9).

En algunos casos el mosaicismo cromosómico puede tener efectos visibles. Por ejemplo, en la hipomelanosis de Ito la piel presenta áreas marmóreas o moteadas de espirales hipopigmentadas a lo largo de las líneas de Blaschko (fig. 1.10). La cariotipificación de las regiones normales, hipo- o hiperpigmentadas puede revelar anomalías cromosómicas en mosaico en cada región. Además, los pacientes con hipomelanosis de Ito pueden presentar múltiples anomalías congénitas, rasgos dismórficos, discapacidad intelectual variable y otros hallazgos neurológicos.

Anomalías de la estructura cromosómica: inversiones, supresiones y translocaciones

Los cromosomas pueden ser normales en número (diploides) pero a pesar de ello pueden tener una estructura anómala. Las inversiones (fig. 1.11), las deleciones (eliminaciones cromosómicas parciales) (fig. 1.12) y las translocaciones (fig. 1.13) de material genético son ejemplos de anomalías cromosómicas estructurales, que pueden surgir como mutaciones nuevas (esporádicas) en el óvulo o el espermatozoide a partir del cual se formó el embrión, en cuyo caso el riesgo de que los padres vuelvan a tener un hijo con una anomalía cromosómica es de nuevo del 1 al 2%. Sin embargo, la anomalía también puede heredarse de un progenitor fenotípicamente normal que sea «portador» de una anomalía cromosómica estructural equilibrada (fig. 1.14). Aproximadamente 1 de cada 520 individuos normales es portador de una dotación cromosómica equilibrada pero estructuralmente anormal, lo que se denomina *translocación cromosómica*. El término *equilibrado*, en este contexto, significa que en el análisis citogenético la anomalía estructural no parece haber provocado ninguna pérdida o ganancia neta de material genético, simplemente su reubicación en un lugar diferente del genoma. Una translocación equilibrada familiar



Fig. 1.8 El cariotipo de un paciente con trisomía 13 demuestra la aneuploidía. Obsérvese el cromosoma 13 adicional, que hace que la célula tenga 47 cromosomas en lugar de 46. (Por cortesía de Urvashi Surti, PhD, Laboratorio de Citogenética de Pittsburgh.)

puede transmitirse en múltiples generaciones, pero en algunos casos el material genético translocado se transmite de forma desigual durante la mitosis, dando lugar a un feto con aneuploidía.

Las familias con translocaciones cromosómicas aparentemente equilibradas suelen solicitar atención médica cuando un niño nace con malformaciones estructurales y en el cariotipo se descubre que tiene una translocación cromosómica desequilibrada. Los datos sugieren que un pequeño porcentaje de individuos con translocaciones aparentemente «equilibradas» *de novo* están realmente afectados clínicamente por grados variables de déficit cognitivo y físico leve. Por tanto, pueden estar indicados los análisis cromosómicos de alta resolución y las técnicas de citogenética molecular, sobre todo cuando se evalúan translocaciones nuevas (*de novo*) en un niño. Los cariotipos de los padres se utilizan para distinguir la etiología y son cruciales para ofrecer un asesoramiento genético preciso en relación con los futuros embarazos de esa pareja.

Cuándo sospechar una anomalía cromosómica

Las anomalías cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, pueden tener un efecto perjudicial en el fenotipo del individuo afectado. La aneuploidía de un autosoma, o cromosoma no sexual, suele perjudicar significativamente al desarrollo físico y cognitivo. Sin embargo, la aneuploidía de un cromosoma sexual puede tener poco o ningún efecto aparente en el fenotipo. Se debe buscar la agrupación de anomalías en los miembros de la familia para sugerir un problema, aunque su ausencia no descarta una anomalía cromosómica.

Los portadores de una translocación recíproca heredada o de nueva aparición suelen estar genéticamente equilibrados y en consecuencia son normales. Sin embargo, sus embriones pueden estar genéticamente desequilibrados y pueden sufrir abortos espontáneos o nacer con anomalías congénitas importantes. Los antecedentes de infertilidad inexplicable, los abortos espontáneos múltiples (tres o más) y, sobre todo, el nacimiento previo en la pareja o en un familiar cercano de un niño con hallazgos dismórficos y/o anomalías graves pueden ser un indicio de que uno de los padres es portador de una translocación o reordenación cromosómica equilibrada. Por tanto, está indicado realizar un estudio cromosómico en la pareja y, si se encuentra una translocación, se debe solicitar asesoramiento genético prenatal. Esto también puede ser aconsejable para los miembros de la familia ampliada. El riesgo de que un individuo portador de una translocación equilibrada tenga un hijo nacido vivo con una translocación desequilibrada varía entre el 4 y el 20%, dependiendo de los antecedentes reproductivos del individuo y de otros miembros de la familia portadores de la translocación equilibrada.

Aneuploidías autosómicas clásicas

Síndrome de Down. La incidencia mundial del síndrome de Down entre los lactantes nacidos vivos es de aproximadamente 1 de cada 660, y el 45% de los individuos afectados nacen de mujeres mayores de 35 años. La incidencia del síndrome de Down entre los embriones es mucho mayor que entre los nacidos vivos porque la mayoría de los fetos afectados sufren

Tabla 1.3 Fenotipo de la trisomía 21 y tratamiento

Anomalía	Frecuencia	Manejo
SNC:		
Hipotonía, DI (cociente intelectual medio, 20-80)	Frecuente, 80-100%	De apoyo y sintomático
Aparición temprana de cambios similares al Alzheimer	60-80%	
Convulsiones	Infrecuentes, 3%	
Cardiopatía congénita: DTAV, defecto de los cojines endocárdicos, CIV, anomalía vascular	45%	Colaboración de cardiología
Inicio de prolapso valvular en la edad adulta		
Rasgos faciales característicos: Hendiduras palpebrales inclinadas hacia arriba, nariz pequeña con puente nasal bajo, pliegues epicánticos, orejas pequeñas	Frecuentes	De apoyo y sintomático
Ojos:	Frecuentes	Sintomático
Manchas de Brushfield (iris moteado), estrabismo, opacidades lenticulares, errores de refracción, obstrucción de los conductos lagrimales, problemas dentales		
Cuello:	Frecuente	Detectado durante la vida intrauterina y en el periodo posnatal
Corto con pliegue redundante		Controles de estabilidad del cuello debido a inestabilidad de C1-C2
GI:	5-12%	Reparación quirúrgica
Atresia duodenal, enfermedad de Hirschsprung, onfalocele, ano imperforado, colelitiasis		
Endocrino:	Frecuentes	Detección y tratamiento tempranos
Hipotiroidismo, bocio, hipertiroidismo, deficiencia gonadal primaria, fertilidad		Embarazo ocasional en mujeres (aprox. 30%). Se ha documentado la paternidad de tres varones
Hematología/oncología: leucemia, reacción leucemoide neonatal	Infrecuentes (1%)	
Musculoesquelético:	Frecuentes	Cuidados de apoyo y cirugía cuando sea necesario
Inestabilidad de la columna cervical, hipoplasia de la pelvis, manos pequeñas con quintos dedos cortos y pliegues palmares únicos, amplia separación entre los dos primeros dedos de los pies (separación de la sandalia)		
Genitales: hipogenitalismo	Frecuente	
Piel:	Frecuentes	
Seca, hiperqueratosis, infecciones frecuentes, cabello fino y ralo, encanecimiento precoz		
Alergia e inmunología:	Frecuentes	
recuentos bajos de linfocitos T y B, timo pequeño, disminución de la respuesta humoral a las vacunaciones, disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos		

CIV, comunicación interventricular; DTAV, defecto del tabique auriculoventricular; GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central.

un aborto espontáneo. No existe un único estigma físico del síndrome de Down, sino que el diagnóstico clínico se basa en el hallazgo de un conjunto reconocible de características clínicas, que incluyen una combinación de anomalías mayores y menores (fig. 1.15; v. fig. 1.9 y tabla 1.3).



Fig. 1.9 Niño de 1 año con facies sugestiva de síndrome de Down. Obsérvense la facies, los quintos dedos cortos y la clinodactilia. El tono muscular y los parámetros de crecimiento eran normales. Los estudios citogenéticos mostraron un 2% de células con 47,XY+21; los estudios de hibridación fluorescente *in situ* en interfase con un recuento celular adicional mostraron trisomía 21 en el 1,3% de 523 linfocitos periféricos analizados.



Fig. 1.10 Hipomelanosis de Ito. El cariotipo al nacer era normal: 46,XX. A los 4 meses de edad se observaron las características estrías y espirales de hiperpigmentación e hipopigmentación de la piel. Un cariotipo con mayor número de células mostró mosaïcismo para la trisomía 14.

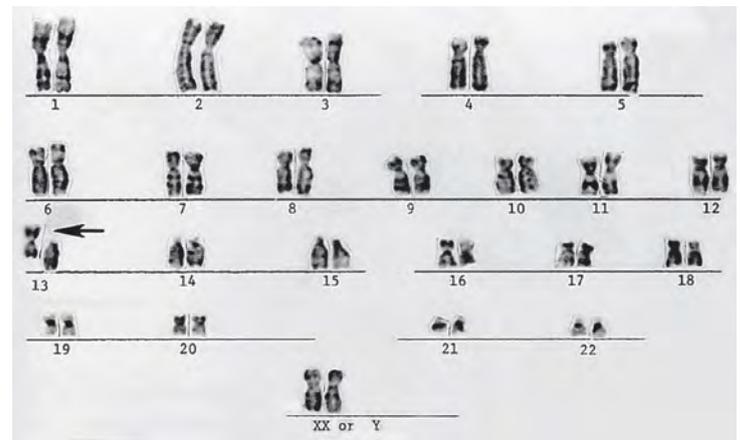


Fig. 1.11 Inversión pericéntrica (flecha) del cromosoma 13.

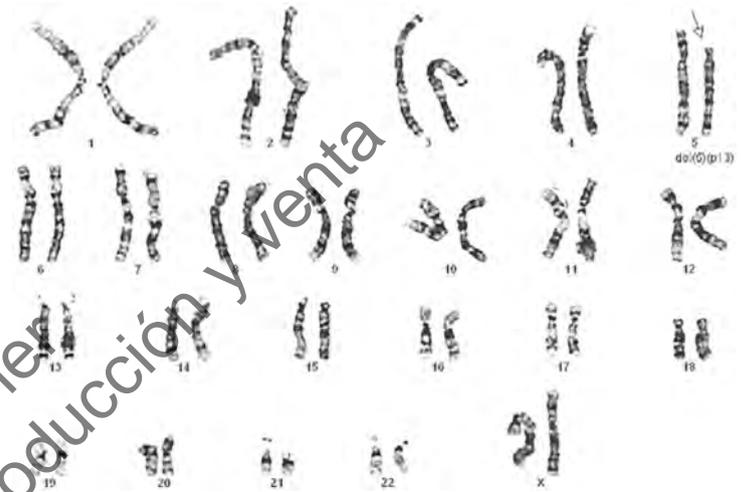


Fig. 1.12 Deleción (flecha) del brazo p del cromosoma 5 (síndrome del maullido). (Por cortesía de Urvashi Surti, PhD, Laboratorio de Citogenética de Pittsburgh.)



Fig. 1.13 Translocación desequilibrada. El ácido desoxirribonucleico adicional se translocó al brazo q del cromosoma 5 (flecha). La anomalía se heredó de un padre portador normal (v. fig. 1.14) con una translocación recíproca equilibrada entre los brazos q de los cromosomas 3 y 5. La paciente murió de múltiples defectos congénitos y efectivamente tenía una trisomía parcial de la porción distal del brazo q del cromosoma 3.

La etiología del síndrome de Down es la trisomía 21, es decir, la presencia de un cromosoma 21 adicional, ya sea como trisomía simple o como parte de un cromosoma 21 fusionado (translocado) con otro cromosoma. Por tanto, deben realizarse estudios cromosómicos a los padres y a los familiares adecuados de un individuo con síndrome de Down por translocación. También existen casos de mosaïcismo, en los que las líneas celulares con trisomía 21 coexisten con líneas celulares con los cromosomas 46 estándar, y su fenotipo puede variar desde un fenotipo normal hasta el típico de la trisomía 21 completa. Está clara la asociación entre la trisomía 21 y la edad materna avanzada (tabla 1.4).

Trisomía 13 y trisomía 18. La trisomía 13 es una enfermedad genética relativamente rara (1 de cada 5.000) causada por la presencia de material cromosómico adicional de todo o de gran parte del cromosoma 13. La gran mayoría de los embriones con trisomía clásica de un cromosoma 13 completo sufren un aborto espontáneo, pero aproximadamente el 5%

sobreviven hasta nacer vivos. De ellos, alrededor del 5% sobrevive los primeros 6 meses de vida, y es poco frecuente una supervivencia más larga. Presentan un patrón de malformación grave y reconocible que permite a los médicos sospechar inmediatamente esta etiología (fig. 1.16 y tabla 1.5). Los rasgos más reconocibles son la holoprosencefalia con deformidades de la línea media, la aplasia cutánea y la polidactilia posaxial.

La trisomía 18 es un trastorno cromosómico que se da en aproximadamente 3 de cada 10.000 recién nacidos, y las mujeres tienen más probabilidades de nacer vivas. Los lactantes afectados presentan algunos

rasgos característicos, como manos cerradas con dedos superpuestos, y suelen ser pequeños para la edad gestacional, con un aspecto frágil y retraso del desarrollo (fig. 1.17; v. tabla 1.5). Anteriormente se pensaba que la trisomía 18 era casi siempre mortal en el periodo neonatal; sin embargo, datos más recientes sugieren que un pequeño porcentaje de niños puede vivir más tiempo; entre el 5 y el 10% sobreviven al menos 1 año, y se han descrito algunos supervivientes a largo plazo (frecuentemente

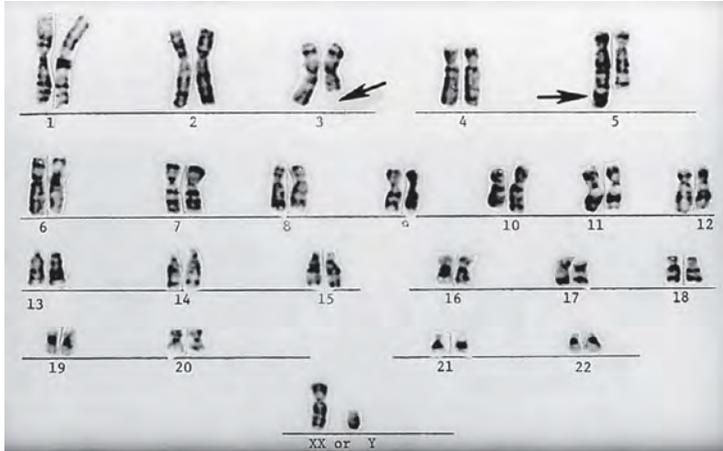


Fig. 1.14 Una translocación recíproca «equilibrada» de los cromosomas 3 (flecha) a 5 (flecha) en un hombre normal (el padre de la recién nacida con alteraciones cromosómicas cuyo cariotipo se muestra en fig. 1.13).

mujeres con menos anomalías estructurales de los órganos principales). Los cánceres embrionarios, como el tumor de Wilms, parecen ser más frecuentes en los supervivientes.

Las anomalías cromosómicas parciales que implican la presencia de material adicional que procede del cromosoma 13 o 18 deben identificarse y distinguirse de las trisomías clásicas, porque el fenotipo clínico y el pronóstico pueden ser diferentes y, en algunos casos, menos graves. Los niños con mosaicismo, es decir, con una línea celular normal y una línea celular con trisomía, así como los que presentan trisomía de parte del cromosoma 13 o 18, pueden identificarse mediante un análisis cromosómico y suelen tener una evolución menos grave.

Incluso con un tratamiento neonatal, pediátrico y quirúrgico óptimo y una excelente atención domiciliar, los niños con trisomías 13 y 18 clásicas a menudo tienen retraso del crecimiento y presentan importantes deficiencias cognitivas y de desarrollo. La información a los padres sobre las intervenciones debe tener en cuenta la escasa posibilidad de supervivencia a largo plazo y requiere sensibilidad hacia las necesidades del niño y la familia. Se debe proporcionar una imagen real a la familia cuando se discuten las opciones de tratamiento. Según nuestra experiencia, las organizaciones de apoyo a los padres pueden ser extremadamente útiles para los familiares en el largo proceso de adaptación a tener un hijo con un problema cromosómico, o para proporcionar una fuente de apoyo durante el proceso de duelo y recuperación si el niño muere.

Anomalías de los cromosomas sexuales

Síndrome de Turner. El síndrome de Turner es una de las tres anomalías cromosómicas más frecuentes que se encuentran en los abortos espontáneos tempranos. El fenotipo es femenino. Aproximadamente



Fig. 1.15 Síndrome de Down. Estas fotografías clínicas muestran varias anomalías menores asociadas a este trastorno. (A) Rasgos faciales característicos con hendiduras palpebrales inclinadas hacia arriba, pliegues epicánticos y puente nasal plano. (B) Manchas de Brushfield. (C) Pliegue palmar único, observado en algunos niños afectados. Dos pliegues palmares transversales están conectados por una línea diagonal. (D) Espacio amplio entre el primer y el segundo dedo del pie. (E) Quinto dedo corto. (F) Orejas pequeñas y occipucio plano.

1 de cada 2.000 mujeres nacidas vivas tiene síndrome de Turner. La amenorrea primaria, la esterilidad, el vello púbico y axilar escaso, las mamas poco desarrolladas y la baja estatura (de 1,3 a 1,5 m) son las manifestaciones habituales. Otros rasgos físicos externos pueden ser: cuello alado, cúbito valgo, línea de nacimiento del cabello posterior baja, tórax en forma de escudo con pezones muy separados y orejas malformadas, a menudo sobresalientes (fig. 1.18). Internamente pueden presentarse anomalías renales junto con cardiopatías congénitas, en particular válvula aórtica bicúspide (en el 30% de los casos) y coartación aórtica (en el 10% de los casos). Las mujeres afectadas tienen un útero poco desarrollado y sus ovarios están formados únicamente por cintas de tejido conectivo fibroso. Las recién nacidas suelen presentar linfedema en los pies y/o las manos (v. fig. 1.18C), que puede reaparecer brevemente durante la adolescencia. El desarrollo mental suele ser normal. Los problemas escolares y de comportamiento parecen ser los mismos que en los niños sanos de la misma edad, aunque pueden tener dificultad con la orientación espacial (como la lectura de mapas). Los hallazgos físicos clásicos del síndrome de Turner pueden estar ausentes, o las anomalías pueden ser tan mínimas en la recién nacida que el diagnóstico se pasa por alto. El primer indicio puede ser la baja estatura inexplicable en la infancia tardía o la falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios al final de la adolescencia. Por tanto, está indicado realizar un estudio cromosómico como parte de la evaluación diagnóstica de las adolescentes con estos problemas.

El cariotipo en la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner es 45,X. La mayoría de veces, el cromosoma sexual que falta es de origen

paterno; el riesgo de síndrome de Turner no aumenta con la edad materna o paterna. Otro 15% de las pacientes con síndrome de Turner presenta mosaicismo (X/XX, X/XX/XXX o X/XY). Los estigmas físicos pueden ser menos marcados en el mosaicismo, y en algunos casos se conserva la fertilidad. El brazo corto (p) del cromosoma X parece ser el más importante; la delección del brazo largo (q) suele producir solo cintillas gonadales (fibro-

Tabla 1.5 Anomalías físicas y frecuencia de aparición en los síndromes de trisomía 13 y 18

Anomalia	Trisomía 13	Trisomía 18
Retraso grave del desarrollo/ discapacidad intelectual grave	++++	++++
Aproximadamente el 90% muere durante el primer año	++++	++++
Criptorquidia en varones	++++	++++
Orejas bajas y malformadas	++++	++++
Múltiples anomalías congénitas importantes	++++	++++
Occipucio prominente	+	++++
Labio y/o paladar hendido	+++	+
Micrognatia	++	+++
Microftalmia	+++	++
Coloboma del iris	+++	+
Esternón corto	+	+++
Pies en mecedora	++	+++
Cardiopatía congénita	++	++++
Defectos del cuero cabelludo	+++	+
Deformidades en flexión de los dedos	++	++++
Polidactilia	+++	+
Hipoplasia de las uñas	++	+++
Hipertonía en la infancia	+	+++
Espasmos apneicos en la infancia	+++	+
Defectos cerebrales en la línea media	+++	+
Riñones en herradura	+	+++

Simbolos: la frecuencia relativa de aparición va de ++++ (habitual) a + (infrecuente).

Tabla 1.4 Riesgo de trisomía 21 en recién nacidos vivos en función de la edad materna

Edad materna	Prevalencia al nacer vivo
25 años	1/1.350
30 años	1/890
35 años	1/355
40 años	1/97
45 años	1/23



Fig. 1.16 Diversas manifestaciones físicas de la trisomía 13. (A) La facies muestra un defecto en la línea media. (B) Mano cerrada con dedos superpuestos. (C) Polidactilia posaxial. (D) Deformidad en equinovaro. (E) Lesiones típicas en el cuero cabelludo de la aplasia cutánea congénita. (A, Por cortesía de T. Kelly, MD, Centro Médico de la Universidad de Virginia, Charlottesville. B-E, Por cortesía de Kenneth Garver, MD, Pittsburgh, PA.)



Fig. 1.17 Diversas manifestaciones físicas de la trisomía 18. (A) El perfil típico revela un occipucio prominente y pabellones auriculares malformados de implantación baja y rotación posterior. (B) Mano cerrada que muestra el típico patrón de dedos superpuestos. (C) Pies en mecedora. (Por cortesía de Kenneth Garver, MD, Pittsburgh, PA.)



Fig. 1.18 Las fotografías clínicas muestran varias manifestaciones físicas asociadas al síndrome de Turner. (A) En esta recién nacida se observa cuello alado con línea del cabello baja, tórax en escudo con pezones separados, orejas anormales y micrognatia. (B) En esta vista frontal son evidentes un cuello ligeramente alado y pezones pequeños muy separados, junto con una cicatriz en la línea media de una operación cardíaca previa. Las orejas tienen implantación baja y son prominentes, sobresaliendo hacia delante. (C) La recién nacida mostrada en (A) también tenía linfedema prominente en las manos y los pies.

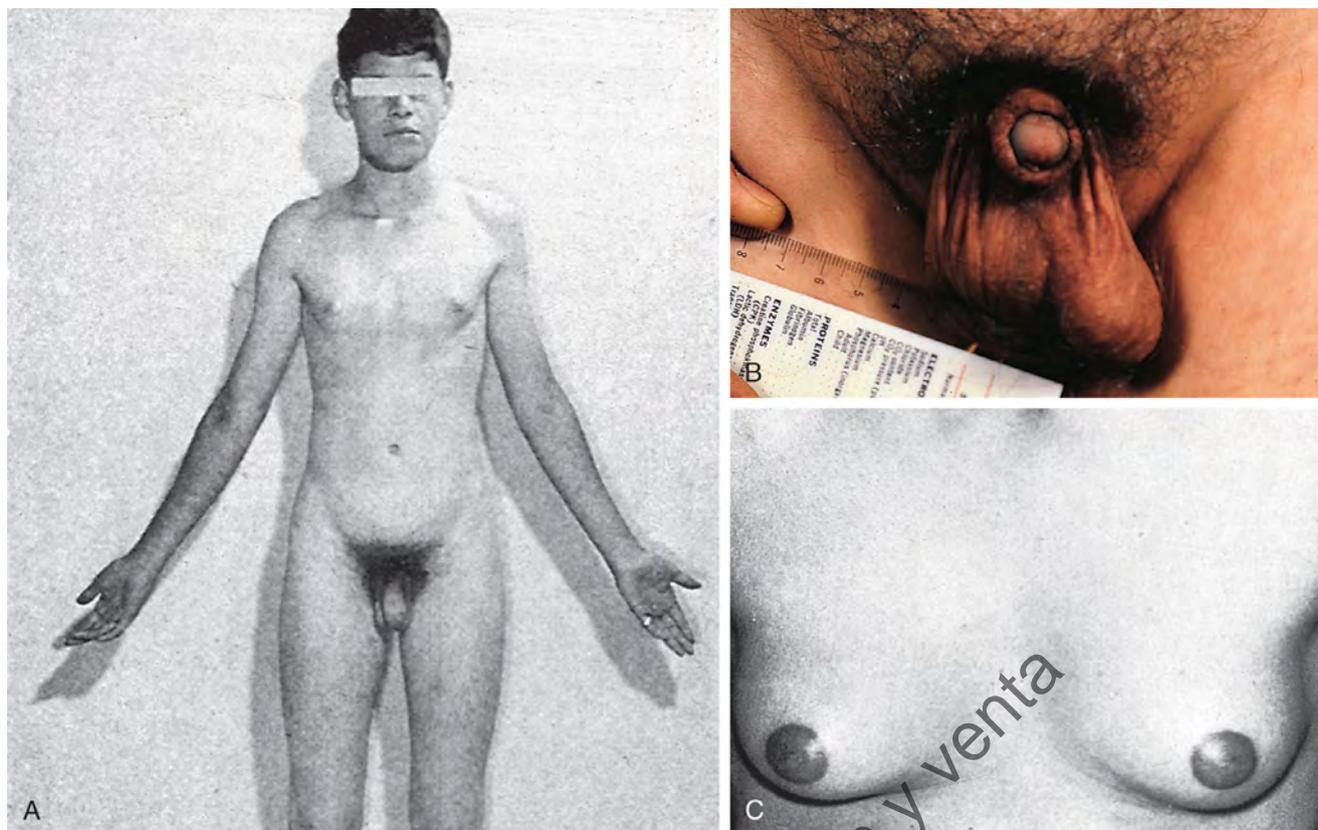


Fig. 1.19 Fotografías clínicas que muestran varias manifestaciones físicas del síndrome de Klinefelter. (A) Hombres relativamente estrechos, ángulo de transporte de los brazos aumentado, distribución femenina del vello púbico y pene normal pero con escroto pequeño debido al pequeño tamaño testicular. (B) Testículos y pene pequeños. (C) Ginecomastia. (B, Por cortesía de Peter Lee, MD, Hershey Medical Center, Hershey, PA. C, Tomado de Gardner LI, editor: *Endocrine and genetic diseases of childhood*, ed 2, Philadelphia, 1975, WB Saunders.)

sas), con la consiguiente aparición de esterilidad, amenorrea y caracteres sexuales secundarios inmaduros, pero sin los demás estigmas somáticos del síndrome de Turner. Un porcentaje menor de casos de síndrome de Turner tiene 46 cromosomas, con un X normal más uno estructuralmente anormal (frecuentemente un brazo corto [p] acortado o ausente). Estos casos son más propensos a tener otras anomalías importantes más graves, incluyendo déficits cognitivos. Un cromosoma X estructuralmente anormal puede conducir a una inactivación anormal del cromosoma X, lo que da como resultado un efecto de dosis deletéreo para los genes ligados a X. En ocasiones la paciente tendrá un cariotipo 46,XY, pero se han eliminado segmentos vitales del brazo p del cromosoma Y. Si existe una línea celular XY, se deben extirpar las gónadas intraabdominales, ya que son propensas a la transformación maligna.

Si el diagnóstico se sospecha clínicamente, debe solicitarse un cariotipo cromosómico. Si la niña afectada tiene una dotación 45,X o un mosaico, el riesgo que tienen los padres de que se repita una anomalía cromosómica en un recién nacido vivo es del 1 al 2%, pero puede ser mayor si uno de los padres es portador de un cromosoma X estructuralmente anormal. El diagnóstico prenatal de los fetos con anomalías cromosómicas debe debatirse con los padres, y no debe pasarse por alto el pronóstico relativamente bueno de las nacidas vivas con síndrome de Turner. Las niñas con síndrome de Turner deben recibir un tratamiento hormonal adecuado durante la adolescencia para permitir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y estimular la menstruación. En raras ocasiones las mujeres con síndrome de Turner han sido fértiles durante un número limitado de años.

Síndrome de Klinefelter. Uno de cada 500 varones recién nacidos tiene un cariotipo 47,XXY, también conocido como síndrome de Klinefelter. Los estigmas físicos son sutiles y no suelen ser evidentes hasta la pubertad, momento en el que el inicio normal de la espermatogénesis queda bloqueado por la presencia de dos cromosomas X. En consecuencia, las células germinales mueren, los túbulos seminíferos se hialinizan y cicatrizan, y los testículos se vuelven pequeños. Las concentraciones de testosterona están por debajo de los valores normales de los hombres adultos, aunque la concentración varía de unos casos a otros (la media es

aproximadamente la mitad de lo normal). De ahí que exista una amplia gama de grados de virilización. La presentación puede variar desde el clásico varón alto con pene pequeño y ginecomastia (fig. 1.19), hasta un varón sexualmente funcional con infertilidad inexplicable. Puede desarrollarse escoliosis durante la adolescencia. El cociente intelectual (CI) medio de los hombres con síndrome de Klinefelter es de 98, que es aproximadamente el mismo que el de la población general. Sin embargo, los problemas de comportamiento pueden ser más frecuentes que en la población general.

El cariotipo del síndrome de Klinefelter es XXY en el 80% de los casos y mosaicismo (XY/XXY) en el 20% restante. En raras ocasiones, este último tipo puede ser fértil. Alrededor del 60% de los casos reflejan un error cromosómico en la ovogénesis, y en el 40% se produce un error en la espermatogénesis. El riesgo de tener un hijo afectado aumenta con la edad materna. Los varones con más de dos cromosomas X (XXXY, XXXXY) suelen tener problemas cognitivos y son más propensos a presentar anomalías esqueléticas y otras anomalías congénitas importantes, como paladar hendido, cardiopatías congénitas (en particular conducto arterioso persistente) y microcefalia. El riesgo de que los padres vuelvan a tener un hijo vivo con anomalías cromosómicas es del 1 al 2%; es posible el diagnóstico prenatal en embarazos posteriores.

XXX y XYY. Las mujeres con un cariotipo 47,XXX tienen el síndrome de triple X. La incidencia es de aproximadamente 1 de cada 1.000 mujeres nacidas vivas. Las pacientes afectadas no presentan rasgos físicos anormales característicos. Aunque suelen estar dentro del intervalo normal de inteligencia, sus puntuaciones de CI pueden ser inferiores a las de sus hermanos normales. Son frecuentes los retrasos en el desarrollo de las habilidades motoras y la coordinación, y aproximadamente el 60% requiere algún tipo de educación especial. Los problemas de comportamiento se dan en aproximadamente el 30% y suelen ser leves. Las mujeres XXX son fértiles y sus hijos suelen ser cromosómicamente normales. La presencia de cromosomas X adicionales (48,XXXX o 49,XXXXX) suele provocar cierto grado de deterioro cognitivo.

Los varones XYY tienen un cariotipo 47,XYY. La incidencia es de 1 de cada 840 varones nacidos vivos. Estos varones tienden a ser altos en

comparación con los miembros de su propia familia, pero por lo general su aspecto fenotípico es normal. En cuanto a las mujeres 47,XXX, su CI suele estar dentro del intervalo normal, pero puede ser inferior al de sus hermanos. Las niñas afectadas suelen solicitar atención médica por problemas de coordinación motora fina, trastornos del habla y problemas de aprendizaje. Las primeras descripciones planteaban la preocupación de que se produjeran problemas de comportamiento importantes; sin embargo, los estudios prospectivos a largo plazo sugieren en el momento actual que estas niñas no tienen mayor incidencia de problemas de comportamiento que la población general.

El riesgo de recurrencia para una pareja con un hijo con un cariotipo XXX o YYY depende de muchos factores, incluidos los resultados del cariotipo de los propios padres y la edad materna avanzada. Por tanto, se recomienda que se les derive a un asesoramiento genético individualizado cuando se planteen futuros embarazos.

Tecnologías citogenéticas adicionales

Hibridación fluorescente *in situ*

La técnica FISH es una tecnología de laboratorio que ha revolucionado la capacidad de diagnóstico de los laboratorios de citogenética clínica. En esta técnica, se marca una sonda de ADN con un marcador que emite fluorescencia cuando se observa con un microscopio especial. Se puede obtener una mezcla de muchas sondas de ADN repetitivas que abarcan un cromosoma específico de extremo a extremo. Utilizando filtros microscópicos especiales, un médico puede teñir simultáneamente un portaobjetos con sondas fluorescentes en dos o tres colores diferentes. Esta técnica específica de FISH que utiliza múltiples colores de sonda se utiliza para problemas específicos (p. ej., identificación de cromosomas marcadores en células cancerosas). En la actualidad, la FISH y otras técnicas moleculares se utilizan principalmente para confirmar los desequilibrios detectados con las pruebas basadas en micromatrices (v. siguiente sección).

Algunos de los síndromes bien conocidos descritos inicialmente con el uso de sondas de FISH para detectar síndromes de microdelección cromosómica son los siguientes: síndrome de Prader-Willi/Angelman; del 15q11-13, secuencia de DiGeorge/síndrome velocardiofacial; del 22q11.2, síndrome de Williams; del 7q11.23 y otros (figs. 1.20-1.23 y tabla 1.6).

Tecnología basada en micromatrices: micromatrices para la evaluación de las variaciones del número de copias

Además de la citogenética clásica, los métodos de citogenética molecular se están incorporando a los entornos clínicos a una velocidad cada vez mayor. La citogenética convencional está siendo mejorada recientemente con la cariotipificación molecular de alta resolución utilizando array-CGH. Los análisis de array-CGH son muy útiles para la detección de desequilibrios en el genoma y permiten la detección de cambios en el número de copias con alta resolución. El grado de detección de variantes del número de copias para diversas técnicas citogenéticas se muestra en la tabla 1.7. El American College of Medical Genetics (ACMG) ha recomendado la técnica array-CGH como primer paso en el estudio de pacientes con discapacidad intelectual idiopática, retraso del desarrollo, trastornos del espectro autista y múltiples anomalías congénitas, y tiene un rendimiento diagnóstico mucho mayor (aproximadamente del 15 al 28%) que la cariotipificación tradicional en bandas con tinción de Giemsa (alrededor del 3%, excluyendo el síndrome de Down y otros síndromes cromosómicos reconocibles). Además, las técnicas de citogenética molecular, como array-CGH, han demostrado que aproximadamente el 20% de las translocaciones cromosómicas aparentemente equilibradas, de novo o familiares, tienen ganancia o pérdida de material genético en los puntos de rotura. Así, los estudios citogenéticos moleculares pueden caracterizar de forma más completa la localización de los puntos de rotura cromosómica y permitirían identificar material genético adicional que puede estar duplicado o eliminado y que de otra forma no sería detectado por los métodos citogenéticos tradicionales. Combinando la técnica de array-CGH con la citogenética clásica, la FISH y otros análisis moleculares apropiados como confirmación, podemos no solo identificar alteraciones genómicas crípticas, sino también analizar más a fondo las alteraciones genómicas más evidentes, incluyendo los cromosomas marcadores u otros reordenamientos identificados por el análisis citogenético clásico.

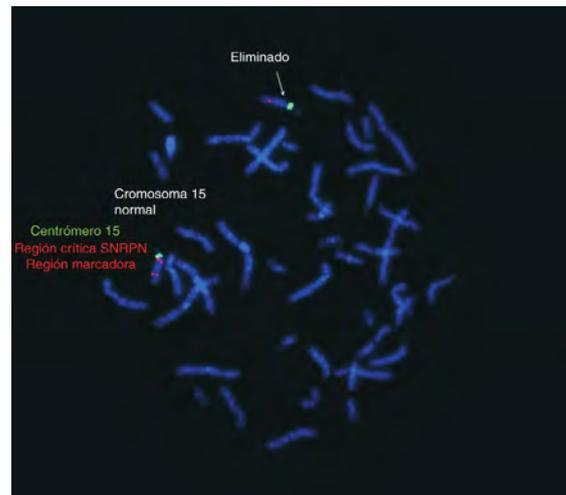


Fig. 1.20 Imágenes en metafase e interfase teñidas con 4',6'-diamidino-2-fenilindol que muestran una duplicación de la región crítica de Prader-Willi/Angelman (locus D15S10) (rojo). El centrómero del cromosoma 15 se utiliza como control (verde). Adyacente al centrómero en rojo está el patrón normal de D15S10. SNRPN, polipéptido N asociado a la ribonucleoproteína nuclear pequeña. (Por cortesía de Urvashi Surti, PhD, Laboratorio de Citogenética de Pittsburgh.)

La aplicación del estudio pangenómico mediante array-CGH para establecer el defecto genético específico tiene importantes consecuencias para el asesoramiento genético de las familias y el seguimiento de los pacientes. El análisis molecular detallado de las regiones reordenadas puede ayudar a identificar el gen o genes asociados a una presentación fenotípica específica. Con las pruebas de micromatrices han surgido muchos nuevos síndromes de microdelección y microduplicación (p. ej., los síndromes de delección de 1p36, 1q21.1 y 16p13.11) (figs. 1.24-1.26; v. fig. 2). Estos diagnósticos influyen en el tratamiento clínico inmediato y a largo plazo de los pacientes.

Las matrices de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se están utilizando en entornos clínicos, normalmente junto con array-CGH, y mejoran el análisis del número de copias en todo el genoma. La identificación de regiones de homocigosidad «neutras en cuanto al número de copias» puede revelar la consanguinidad y sugerir genes de interés en las regiones homocigotas. Por tanto, esta prueba de citogenética molecular analiza simultáneamente y no solo identifica las variaciones del número de copias, sino que también es capaz de detectar regiones con tramos largos o cortos de homocigosidad («regiones de homocigosidad») conocidas como *alteraciones neutras en cuanto al número de copias del ADN*. El asesoramiento genético es útil para la interpretación, especialmente en el caso de variantes de significado incierto, y para la identificación imprevista de no paternidad o posible consanguinidad.

Siguen descubriéndose más utilidades para estas nuevas metodologías, y su uso para proporcionar información clave para el pronóstico clínico se está haciendo claramente evidente. La cariotipificación molecular y las matrices de SNP son, en última instancia, pruebas más coste-efectivas y han sido extremadamente útiles para los médicos a la hora de identificar la vigilancia médica necesaria y las opciones de tratamiento, y proporcionan información sobre los riesgos de recurrencia y las opciones prenatales para las familias. Las recomendaciones incluyen, entre otras, la vigilancia específica, el tratamiento farmacológico, el cribado relacionado con el cáncer o la exclusión del cribado, las contraindicaciones y la derivación para una evaluación adicional.

Trastornos por delección/duplicación de genes contiguos

Las técnicas de citogenética molecular han identificado un grupo de trastornos que suelen tener una presentación bien definida y reconocible, debido a delecciones o duplicaciones submicroscópicas que afectan a una serie de genes secuenciales. Algunos de ellos se pueden reconocer habitualmente en el ámbito clínico, como el síndrome de DiGeorge (v. también cap. 4), el síndrome de Williams (v. también cap. 5) y los síndromes de Angelman y Prader-Willi (tratados más adelante en este capítulo). Los demás síndromes se describen brevemente en la tabla 1.6 y en las figuras 1.20-1.22.



Fig. 1.21 (A-D) Síndrome de Williams en cuatro pacientes diferentes. Los rasgos distintivos incluyen estenosis aórtica supraavalvular, hipercalcemia, personalidad amigable, anomalías del tejido conectivo y facies característica. Obsérvense la plenitud periorbitaria, los pliegues epicánticos, los labios prominentes, el largo surco nasolabial y el patrón del iris estrellado. Todos los casos con características clínicas se confirmaron mediante hibridación fluorescente *in situ* sola o por micromatrices.

Trastornos de expansión de repeticiones de nucleótidos: síndrome del cromosoma X frágil

Desde hace tiempo se reconoce que existe un exceso significativo de varones con discapacidad intelectual. Gran parte de esta desmesurada representación masculina se debe a alteraciones en genes recesivos ligados al cromosoma X. Estas alteraciones pueden representar nuevas mutaciones o la herencia de un gen anormal de madres heterocigotas normales (portadoras). Aproximadamente 1 de cada 150 individuos, por lo general varones, tiene alguna forma de discapacidad intelectual ligada al cromosoma X. De ellos, se estima que entre el 30 y el 50% tienen el síndrome del cromosoma X frágil, lo que se traduce en una incidencia de 1 de cada 4.000 varones.

En 1969, Herbert Lubbs observó en cultivos de linfocitos con bajo contenido de folato una aparente rotura (un «sitio frágil») en el brazo largo del cromosoma X (Xq27) (v. fig. 1.23). El síndrome del cromosoma X frágil es el primer ejemplo reconocido de un trastorno de repetición de trinucleótidos, y la importancia clínica del «sitio frágil» se confirmó en 1977. El gen implicado, situado en Xq27.3, se denomina *FMRI* y es activo en las células cerebrales y en los espermatozoides. Al principio del gen hay una secuencia trinucleotídica de ADN citosina-guanina-guanina (CGG), que en la población general se repite normalmente entre 5 y 50 veces (la media es de 30). Cuando hay más de 55 repeticiones, la región puede volverse inestable durante la ovogénesis, de modo que el número de repeticiones aumenta durante esta. En presencia de entre 55 y 200 repeticiones de CGG, el individuo tiene una *premutación* del

cromosoma X frágil. Los individuos con una premutación parecen clínica y cognitivamente normales en los primeros años de vida, pero pueden desarrollar ataxia en la edad adulta (síndrome de ataxia del cromosoma X frágil, también conocido como FRAXTAS). Cuando la premutación se expande a más de 200 repeticiones, la expresión del gen se ve afectada y el individuo tiene una *mutación completa*, lo que da lugar al síndrome del cromosoma X frágil en los varones y en un subgrupo poco frecuente de mujeres (fig. 1.27).

No se han encontrado casos de nuevas mutaciones para estas expansiones o repeticiones de trinucleótidos CGG en el gen *FMRI*. Es decir, todas estas expansiones se heredan de uno de los padres, aunque parece que la expansión del número de repeticiones se produce durante la ovogénesis, pero no en la espermatogénesis. Las hijas de los hombres con premutaciones son portadoras obligadas de estas y corren el riesgo de tener hijos con mutaciones completas. El riesgo relativo de que una mujer transmita una premutación o una mutación completa se muestra en la tabla 1.8.

Los varones afectados por el síndrome del cromosoma X frágil presentan un deterioro cognitivo que oscila entre el grado grave y el límite. La mayoría tiene un CI entre 20 y 49, y el resto se sitúa en el intervalo de CI de 50 a 70. Además, el CI puede disminuir con la edad. La mayoría tiene retraso en el habla, poca capacidad de atención, hiperactividad, persistencia del acto de llevar objetos a la boca y mala coordinación motora. Muchos muestran diversos trastornos del comportamiento, como problemas de disciplina, rabietas, poco contacto visual, habla perseverante, aleteo de manos, evitación de la socialización y balanceo. Los estigmas físicos pueden incluir orejas largas, anchas o prominentes; cara larga; mandíbula



Fig. 1.22 Niño de 8 años con microdelección del22q.11 y 1p31.1. El paciente tiene estatura baja, cayado aórtico derecho, fosita sacra, criptorquidia izquierda, retraso generalizado del desarrollo y retrasos cognitivo y del habla significativos; y no sabe ir al baño. Se le ha realizado reparación quirúrgica del paladar por incompetencia velofaríngea. Obsérvense las orejas de implantación baja, ahuecadas y rotadas hacia atrás, y la hipoplasia de las alas de la nariz. El síndrome DiGeorge se diagnosticó durante la vida intrauterina mediante FISH prenatal en amniocitos: 46,XY, ish del(22)(q11.2q11.2) (TUPLE1-); se confirmó a los 6 años de edad mediante matrices de oligonucleótidos. Además, se detectó la microdelección 1p31.1, heredada por vía materna.

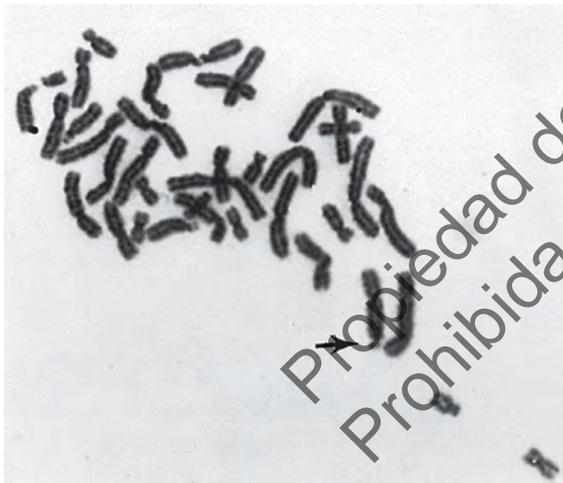


Fig. 1.23 Marcador del cromosoma X frágil en un cultivo de linfocitos. La imagen en metafase parcial muestra la rotura cromosómica en Xq27 (flecha) característica del síndrome del cromosoma X frágil (tinción de Giemsa sólida).

prominente; puente nasal aplanado; piel «aterciopelada»; articulaciones hiperextensibles y prolapso de la válvula mitral. La macrocefalia relativa es más probable que la microcefalia. En la mayoría de los varones maduros se encuentra macroorquidia.

Aproximadamente el 50% de las mujeres afectadas por la mutación completa del cromosoma X frágil son clínicamente normales. El 50% de las afectadas suele tener deterioro cognitivo menos grave que el de los varones; alrededor del 35% se sitúa en el intervalo de CI de 20 a 49, y el resto en el intervalo de discapacidad intelectual leve con un CI de 50 a 70. Sin embargo, son frecuentes los problemas de aprendizaje, los trastornos del estado de ánimo, la personalidad esquizoide y las alteraciones significativas del afecto, la socialización y la comunicación. Las características físicas que suelen observarse en los varones con síndrome de X frágil son menos frecuentes en las mujeres.

Las pruebas de laboratorio para detectar las mutaciones del cromosoma X frágil se realizan mediante técnicas de genética molecular, por medio del análisis del ADN mediante inmunotransferencia de Southern

o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estas técnicas también pueden aplicarse a las células fetales con fines de diagnóstico prenatal. Sin embargo, si el feto es una mujer con una mutación completa es imposible predecir si la niña estará afectada clínicamente por el síndrome del cromosoma X frágil debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X.

En raras ocasiones puede parecer que un individuo tiene una forma leve del síndrome del cromosoma X frágil, pero las pruebas son negativas con estas técnicas de laboratorio de genética molecular. Otro sitio del gen X frágil (*FRAXE*) distal al gen X frágil en Xq se asocia con una discapacidad intelectual leve y prueba de X frágil positiva.

El número de trastornos por expansión trinucleotídica conocidos está aumentando (tabla 1.9). Otros tres ejemplos son la enfermedad de Huntington, causada por una expansión trinucleotídica de CAG intragénica; la distrofia miotónica de tipo 1, debida a expansión de CTG en la región no traducida 3'; y la ataxia de Friedreich causada por una expansión de GAA intrónica.

Trastornos de la impronta genómica: síndromes de Prader-Willi y Angelman

Mecanismos etiológicos

El concepto de *impronta genómica* se refiere al hecho de que la función de ciertos genes depende de su origen parental: materno o paterno. Un ejemplo destacado es la región 15q11-q13 del cromosoma 15, una región que contiene varios genes sometidos a impronta genómica que, cuando son anormales, dan lugar a un conjunto de problemas físicos y de comportamiento reconocibles. Los síndromes de Prader-Willi y Angelman son trastornos derivados de anomalías de estos genes silenciados mediante impronta genómica. La ausencia de la región paterna de este cromosoma da lugar al síndrome de Prader-Willi, mientras que la ausencia de la región materna de este cromosoma da lugar al síndrome de Angelman.

Los mecanismos que pueden producir el fenotipo de Prader-Willi son los siguientes:

- Una delección cromosómica de 15q11-q13, incluida la región crítica de Prader-Willi del cromosoma 15 derivado del padre (la mayoría de los casos).
- Una anomalía cromosómica estructural que afecta a la región crítica de Prader-Willi de 15q11-q13 (translocación, etc.).
- DUP materna en la que el niño tiene dos cromosomas 15 derivados de la madre y ningún cromosoma 15 aportado por el padre (un 25% de los casos).
- Mutaciones de los genes del centro de control de la impronta genómica (un 1% de los casos).

La región crítica del cromosoma 15 para el síndrome de Angelman está situada junto a la región crítica de Prader-Willi. Sin embargo, es el segmento cromosómico derivado de la madre el que está ausente. Los seis mecanismos etiológicos del síndrome de Angelman actualmente identificados son los siguientes:

1. Una gran delección cromosómica de 15q11-q13 que incluye la región crítica de Angelman del cromosoma 15 de origen materno (un 68% de los casos).
2. Una anomalía cromosómica estructural que afecta a la región crítica de Angelman de 15q11-q13 (translocación, etc.).
3. DUP paterna del cromosoma 15 (un 7% de los casos).
4. Mutaciones de los genes del centro de control de la impronta genómica (un 3% de los casos).
5. Mutaciones del gen de la ubiquitina-proteína ligasa (*UBE3A*) (un 11% de los casos).
6. Fenotipo clásico, sin mecanismos etiológicos identificables pero con antecedentes familiares positivos de otros individuos afectados (un 11% de los casos).

Debido a la variabilidad etiológica y a la complejidad del proceso diagnóstico, se debe derivar a las familias de los niños con sospecha de padecer alguno de estos trastornos para su evaluación genética y para la realización de pruebas diagnósticas que garanticen la determinación más precisa del mecanismo etiológico y, por tanto, del riesgo de recurrencia.

Las pruebas diagnósticas actuales para estos trastornos incluyen las siguientes:

- Estudios de metilación, que determinan si los genes de la región crítica 15q11-q13 están correctamente marcados (metilados) por su proge-

Tabla 1.6 Algunos síndromes identificables con sondas de hibridación fluorescente *in situ*

Síndrome	Principales resultados	Comentarios
Lejeune (delección de 5p15.2)	Microcefalia, cara redonda, hendiduras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegues epicanáticos, hipertelorismo, llanto similar a un maullido en la lactancia	
Lisencefalia aislada	Lisencefalia (desarrollo incompleto del encéfalo con superficie lisa)	Aproximadamente el 30% tiene delección de 17p13.3
Fenotipo de Miller-Dieker con lisencefalia	Microcefalia, lisencefalia, frente alta variable, surco vertical central en la frente, orejas de implantación baja, nariz pequeña con fosas nasales en anteversión, cardiopatía congénita, problemas para alimentarse	Delección de 17p13.3 en la gran mayoría
Delección de 22q11.2	Fenotipos: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome velocardiofacial • Secuencia de DiGeorge • Algunos casos de síndrome de Opitz • Cardiopatía congénita del troncocono (en un lactante con rasgos dismórficos) 	Parece ser una delección frecuente y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los niños con anomalías múltiples, incluso si las manifestaciones no son clásicas de ningún fenotipo
Wolf-Hirschhorn (delección de 4p16.3)	Deterioro cognitivo de moderado a grave, hipertelorismo, fosa o acrocordón preauricular, puente nasal ancho, micrognatia, paladar hendido, surco nasolabial corto, retraso del crecimiento	
Smith-Magenis (delección de 17p11.2)	Braquicefalia, facies plana, puente nasal ancho, estatura baja	Comportamientos de autoabrazo, trastornos del sueño

Tabla 1.7 Resolución de varios métodos de diagnóstico

Método	Resolución
Análisis cromosómico de bandas con tinción de Giemsa en metafase (500 bandas)	5,0-10 Mb
Análisis cromosómico de bandas con tinción de Giemsa en prometafase (1.000 bandas)	3,0-5,0 Mb
Hibridación fluorescente <i>in situ</i> (FISH)	100 Kb
Matrices citogenómicas, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> • Hibridación genómica comparativa en matrices (array-CGH) • Matriz de SNP 	Tan solo 10 Kb
Datos genómicos	
Genoma nuclear	3,1 Gb (20.000 genes; 1 gen por cada ~120 Kb)
Tamaño del cromosoma	48-249 Mb
Tamaño medio del gen	10-15 Kb (varían entre 0,2 y 2.500 Kb)
Genoma mitocondrial	16.569 Kb (37 genes)

SNP, polimorfismo de un solo nucleótido.

nitor de origen (detecta aproximadamente el 99% de los casos de PW y el 80% de los del síndrome de Angelman).

- Micromatrices cromosómicas o sondas FISH de la región cromosómica (detectan aproximadamente entre el 65 y el 75% de los casos de PW y el 68% de los casos de síndrome de Angelman).
- Matriz de SNP (detecta entre el 80 y el 90% de los casos de síndrome de Prader-Willi y entre el 68 y el 78% de los casos de síndrome de Angelman).

- En algunos casos de síndrome de Angelman, el análisis de la secuencia del gen *UBE3A* (11%).

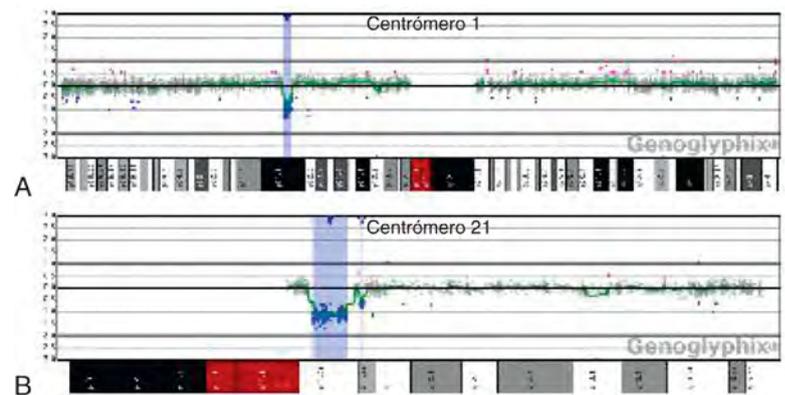
Nota: otros ejemplos de trastornos de la impronta genómica son el síndrome de Beckwith-Wiedemann (fig. 1.28) y el síndrome de Silver-Russell.

Hallazgos clínicos en el síndrome de Prader-Willi

Los recién nacidos afectados por el síndrome de Prader-Willi suelen estar muy hipotónicos, con llanto débil, succión y deglución deficientes, disminución de los reflejos tendinosos profundos y, a menudo, tienen antecedentes de disminución de los movimientos fetales en el útero y posición fetal de nalgas, y son pequeños para su edad gestacional. La hipotonía puede predisponer a episodios de asfixia que pueden causar problemas respiratorios. El retraso en el crecimiento se da prácticamente en todos los casos. Posteriormente, hay retraso del desarrollo motor, el habla, y la mayoría de los pacientes presentan deterioro cognitivo de leve a moderado. La hipotonía disminuye durante los primeros 2 o 3 años, y los pacientes desarrollan un apetito insaciable que rápidamente da lugar a obesidad mórbida (fig. 1.29). La distribución del exceso de grasa es particularmente prominente en la parte inferior del tronco, las nalgas y las partes proximales de las extremidades. Los rasgos faciales sutiles pueden incluir diámetro bifrontal estrecho, ojos «almendrados» y estrabismo. Otros rasgos son rascado excesivo de la piel, manos y pies pequeños, estatura baja, hipogonadismo e hipogonadismo. En los pacientes con deleciones cromosómicas es frecuente la hipopigmentación, con pelo rubio a castaño claro, ojos azules y piel clara sensible al sol.

Los niños mayores con síndrome de Prader-Willi pueden mostrar labilidad emocional extrema y rabietas. Estos trastornos y la sobrealimentación a menudo pueden mejorarse parcialmente mediante programas intensivos de modificación de la conducta en régimen de hospitalización, seguidos de apoyo longitudinal de los padres y seguimiento en el hogar. El tratamiento con hormona del crecimiento puede empeorar la apnea del sueño, pero mejora significativamente el control del peso y reduce

Fig. 1.24 Caracterización por micromatrices de una delección de 1p31 y 22q11.21 en un único probando. (A) Gráfico de micromatrices que muestra la pérdida de una sola copia de 89 sondas de oligonucleótidos del brazo corto del cromosoma 1 en 1p31. Las sondas están ordenadas en el eje x según las posiciones físicas de mapeo, con las sondas más distales del brazo p a la izquierda y las sondas más distales del brazo q a la derecha. Los valores a lo largo del eje y representan los logaritmos en base 2 de los cocientes de las intensidades de las señales del paciente y del control. (B) Gráfico de micromatrices que muestra la pérdida de una sola copia de 205 sondas de oligonucleótidos del brazo largo del cromosoma 21 en 21q11.21. Las sondas están dispuestas como en (A), con las sondas más proximales del brazo q a la izquierda y las sondas más distales del brazo q a la derecha. Los resultados se visualizan utilizando el programa informático Genoglyphix (Signature Genomics, Spokane, WA). (Por cortesía de Urvashi Surti, PhD, Laboratorio de Citogenética de Pittsburgh.)



las enfermedades asociadas, como la diabetes y el riesgo de síndrome de Pickwick. Curiosamente, a pesar de tener una tasa metabólica basal normal, la reducción de peso requiere una restricción calórica significativamente más severa de lo habitual. En los individuos no tratados, las complicaciones cardiorrespiratorias de la obesidad mórbida pueden reducir la esperanza de vida, por lo que el diagnóstico y el tratamiento tempranos son cruciales.

Hallazgos clínicos en el síndrome de Angelman

El síndrome de Angelman, reconocido por primera vez en 1956, tiene una incidencia de 1 de cada 15.000 a 1 de cada 20.000 nacidos vivos.

Excepto por la tendencia compartida a la hipopigmentación, los fenotipos clínicos de los síndromes de Prader-Willi y Angelman son bastante diferentes. Estos últimos presentan graves déficits cognitivos, el habla está deteriorada o ausente, y son frecuentes los paroxismos de risa inapropiados. Las características físicas incluyen microbraquicefalia, hipoplasia maxilar, boca grande, prognatismo y estatura baja (en los adultos). La marcha es atáxica, con movimientos de los dedos de los pies y de los brazos. Las convulsiones acinéticas y las convulsiones motoras mayores son frecuentes y pueden comenzar en el periodo neonatal. Aunque es posible que sobrevivan hasta la edad adulta, hasta la fecha solo se conoce un paciente con síndrome de Angelman que se haya reproducido.

Tabla 1.8 Riesgo relativo de transmisión materna de una premutación del cromosoma X frágil a su descendencia como mutación completa

Número de repeticiones de CGG en la premutación de la madre	Riesgo de expansión a la mutación completa en la descendencia (%)
55-59	3,7
60-69	5,3
70-79	31,1
80-89	57,8
90-99	80,1
100-109	100
110-119	98,1
120-129	97,2

CGG, citosina-guanina-guanina. Tomado de Saul RA, Tarleton JC. *FMR1*-related disorders. *GeneReviews*. Disponible en: www.genetests.org. Consultado el 26 de agosto de 2016.

La naturaleza de los genes y los trastornos monogénicos

Un gen consiste en una secuencia de ADN que contiene el código para la producción de un «producto funcional» junto con las secuencias que garantizan la correcta expresión del gen. El producto génico puede ser una molécula de ARN, una cadena polipeptídica o una proteína que en última instancia se convierte en un componente estructural de una célula o tejido, o una enzima. Esta última puede catalizar un paso en la formación o modificación de otro producto, un paso en el metabolismo de la célula o uno de los varios pasos implicados en la descomposición o degradación de moléculas que ya no son necesarias. La expresión génica adecuada incluye la producción del producto en el momento correcto (p. ej., durante la embriogénesis frente a la expresión posnatal), en la cantidad necesaria, en el tipo de célula correcto, y asegura su transporte a su sitio adecuado de acción biológica.

Aproximadamente 20.000 genes están dispuestos de forma lineal en los cromosomas, todos ellos con su propio locus (ubicación) específico.

Tabla 1.9 Trastornos por expansión de repeticiones de nucleótidos

Enfermedad	Expansión de repeticiones de nucleótidos	Herencia	Gen	Síntomas
Enfermedad de Huntington	(CAG) _n	AD	<i>HTT</i>	Coreoatetosis, demencia
Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular bulboespinal)	(CAG) _n	Ligado a X	<i>AR</i>	Debilidad muscular, calambres, fasciculaciones en la cara, dificultad para tragar
Atrofia dentatorrubropalidolusiana	(CAG) _n	AD	<i>ATN1</i>	Epilepsia mioclónica, coreoatetosis, demencia, degeneración cerebral
Enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa, tipo 3)	(CAG) _n	AD	<i>ATXN3</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, neuropatía periférica, disfagia, oftalmoplejía, manifestaciones parkinsonianas
Ataxia espinocerebelosa, tipo 1	(CAG) _n	AD	<i>ATXN1</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, neuropatía periférica, disfagia, oftalmoplejía
Ataxia espinocerebelosa, tipo 2	(CAG) _n	AD	<i>ATXN2</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, disfagia, enfermedad retiniana, oftalmoplejía, neuropatía periférica
Ataxia espinocerebelosa, tipo 6	(CAG) _n	AD	<i>CACNA1A</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, disfagia, migraña hemipléjica
Ataxia espinocerebelosa, tipo 7	(CAG) _n	AD	<i>ATXN7</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, disfagia, enfermedad retiniana, oftalmoplejía
Ataxia espinocerebelosa, tipo 17	(CAG) _n	AD	<i>TBP</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, disfagia, nistagmo, oftalmoplejía, manifestaciones psiquiátricas
Distrofia miotónica, tipo 1	(CTG) _n	AD	<i>DMPK</i>	Debilidad, miotonía, cataratas, alopecia, arritmias cardíacas, hipotonía infantil, insuficiencia respiratoria, DI
Ataxia espinocerebelosa, tipo 8	(CTG) _n	AD	<i>ATXN8</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, nistagmo
Distrofia corneal de Fuchs, tipo 3	(CTG) _n	AD	<i>TCF4</i>	Opacificación progresiva de la córnea, pérdida de visión
Ataxia de Friedreich	(GAA) _n	AR	<i>FXN</i>	Ataxia progresiva, disfagia, arritmias cardíacas
Distrofia muscular oculofaríngea	(GCG) _n	AD	<i>PABPN1</i>	Disfagia progresiva y tos, ptosis
Distrofia miotónica, tipo 2	(CCTG) _n	AD	<i>ZNF9</i>	Debilidad, miotonía, cataratas, alopecia, arritmias cardíacas, hipotonía infantil, insuficiencia respiratoria, DI, endocrinopatías
Ataxia espinocerebelosa, tipo 10	(ATTCT) _n	AD	<i>ATXN10</i>	Ataxia cerebelosa lentamente progresiva, convulsiones
Ataxia espinocerebelosa, tipo 31	(TGGAA) _n	AD	<i>HABA</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, nistagmo, hipoacusia
Ataxia espinocerebelosa, tipo 36	(GGCCTG) _n	AD	<i>NOP56</i>	Ataxia cerebelosa progresiva, nistagmo, hipoacusia, fasciculaciones de la lengua
Demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica	(GGGGCC) _n	AD	<i>C9orf72</i>	Demencia con disfunción ejecutiva y comportamientos anormales, debilidad
Epilepsia mioclónica progresiva, 1A	(CCCCGCCG) _n	AR	<i>EPM1</i>	Ataxia, disartria, convulsiones (mioclonía, TCG, ausencia)

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; DI, discapacidad intelectual; TCG, convulsiones tonicoclónicas generalizadas.

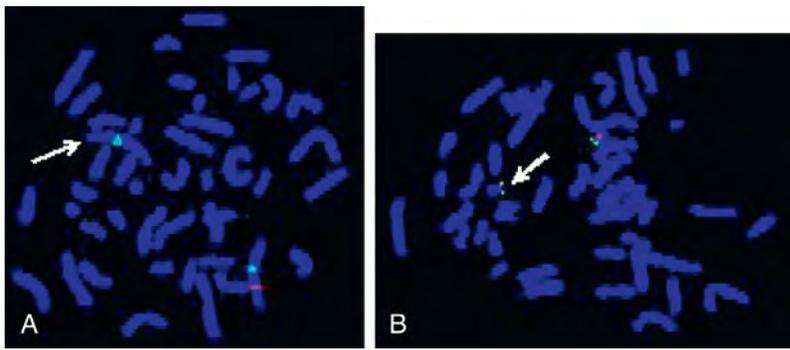


Fig. 1.25 (A) Hibridación fluorescente *in situ* (FISH) que muestra una delección en 1p31.1. La sonda 1p31.1 está marcada en rojo y la sonda D1Z1 del centrómero del cromosoma 1 está marcada en verde como control. La presencia de una sola señal roja indica la delección de 1p31.1 en un homólogo (flecha). (B) FISH que muestra una delección en 22q11.21. La sonda 22q11.21 está marcada en rojo, y el clon BAC RP11-676E13 de 22q13.33 está marcado en verde como control. La presencia de una sola señal roja indica la delección de 22q11.21 en un homólogo (flecha). (A, Por cortesía de Urvashi Surti, PhD, Laboratorio de Citogenética de Pittsburgh.)

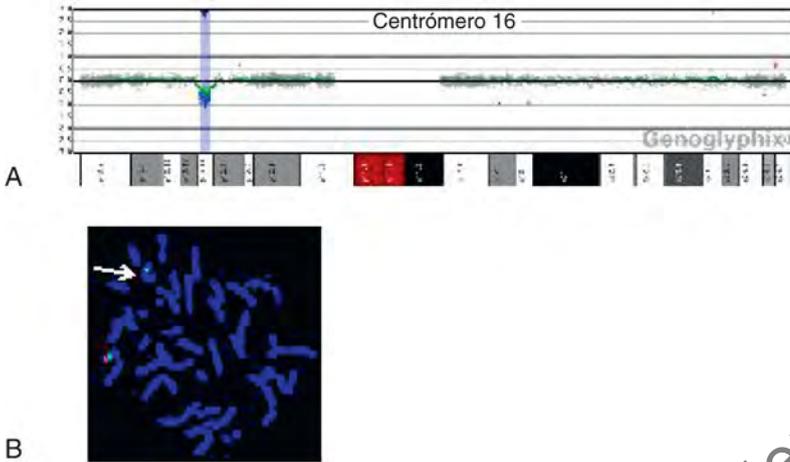


Fig. 1.26 (A) Caracterización por micromatrices de la delección de 16p13.11. El gráfico de micromatrices muestra pérdida de una sola copia de 170 sondas de oligonucleótidos del brazo corto del cromosoma 16 en 16p13.11. Las sondas están ordenadas en el eje x de acuerdo con las posiciones físicas de mapeo, con las sondas más distales del brazo p a la izquierda y las sondas más distales del brazo q a la derecha. Los valores a lo largo del eje y representan los logaritmos en base 2 de los cocientes de las intensidades de las señales del paciente y del control. Los resultados se visualizan con el programa informático Genoglyphix (Signature Genomics, Spokane, WA). (B) Hibridación fluorescente *in situ* que muestra una delección en 16p13.11. La sonda 16p13.11 está marcada en rojo, y la sonda del centrómero del cromosoma 16 D16Z2 está marcada en verde como control. La presencia de una sola señal roja indica la delección de 16p13.11 en un homólogo (flecha). (A, Por cortesía de Urvashi Surti, PhD, Laboratorio de Citogenética de Pittsburgh.)

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X

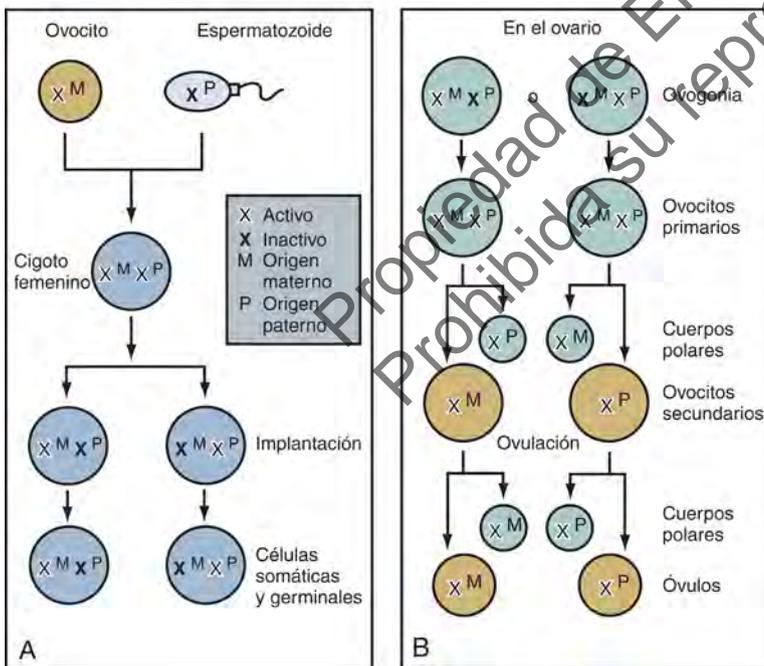


Fig. 1.27 Comportamiento funcional del cromosoma X en las mujeres XX. (A) Células germinales somáticas y premeióticas. La implantación se produce 5 días después de la concepción, momento en el que en cada célula femenina el cromosoma XM o el XP se desactiva genéticamente de forma aleatoria y permanece así en todos los descendientes de esa célula. Como el proceso es aleatorio, la determinación de la proporción de células con XM inactivo o XP inactivo en una gran población de mujeres permite generar una distribución gaussiana de la población de mujeres. Es decir, la mayoría de las mujeres de la población tendrán una mezcla aproximada de 50:50 de células, en la que cada célula expresa o bien XM o bien XP. Sin embargo, algunas mujeres tendrán por azar más células con un XM inactivo y viceversa. (B) Células germinales meióticas. Cuando una célula germinal femenina entra en la primera profase de la meiosis, se revierte la inactivación del cromosoma X; ambos cromosomas X pasan a ser genéticamente activos durante la fecundación y continúan así hasta la implantación del embrión en el útero. Entonces, como en (A), se produce de nuevo la inactivación aleatoria de un cromosoma X en las mujeres XX.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La longitud de los genes oscila entre unas 1.000 bases y cientos de miles de bases (cualquiera de las cuales puede sufrir una mutación). Los genes se componen de secuencias alternas de ADN codificante, denominadas *exones*, intercaladas con secuencias de ADN no codificante, denominadas *intrones*. Los exones se subdividen a su vez en tripletes de bases, denominados *codones*, cada uno de los cuales codifica un aminoácido específico del producto polipeptídico. Dado que existen 64 posibles combinaciones de tripletes de las cuatro bases nucleotídicas (adenina, guanidina, timina y citosina) y 20 aminoácidos, la mayoría de los aminoácidos tienen más de un codón que puede especificarlos, siendo las excepciones la metionina y el triptófano, que solo tienen un codón espe-

cífico cada uno. Además, tres tripletes codifican codones finalizadores en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que señalan la finalización de la traducción del ARNm.

El proceso de pasar del código de ADN al producto polipeptídico tiene muchos pasos y comienza con la *transcripción*, durante la cual el ADN del gen sirve de plantilla para la formación de una molécula de ARNm. Este proceso requiere la ARN sintetasa, las proteínas denominadas *factores de transcripción* y los elementos reguladores, así como las secuencias de ADN que señalan dónde iniciar y detener la transcripción. A continuación, los dos extremos de la molécula de ARNm se modifican y se eliminan los intrones y se empalman los exones. A continuación se transporta el



Fig. 1.28 (A) Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Obsérvense la macrosomía, la macroglosia y la asimetría con hemihipertrofia y onfalocelo y/o hernia umbilical ocultos. Los rasgos craneofaciales también incluyen pliegues auriculares inusuales. (B) A los 3 meses de edad, obsérvense la macroglosia, la prominencia facial derecha y los pliegues de las orejas. (C) A los 27 meses de edad, obsérvense que la hernia umbilical se ha resuelto. Las concentraciones elevadas de alfa-fetoproteína (AFP) de la lactancia se han normalizado. El paciente tiene nefromegalia y está bajo vigilancia para la detección de tumores embrionarios mediante AFP sérica y ecografías abdominales y renales cada 4 meses. Los cromosomas correspondían a una dotación masculina normal, 46,XY. El patrón de metilación anormal del gen *LIT1* en la región 11p15 confirmó el diagnóstico clínico de síndrome de Beckwith-Wiedemann.



Fig. 1.29 Síndrome de Prader-Willi. (A) Este paciente muestra la marcada obesidad característica del síndrome de Prader-Willi. El exceso de grasa se distribuye por el tronco, las nalgas y las partes proximales de las extremidades. (B y C) Las manos (y los pies) pequeños y el pene y el escroto hipoplásicos son otras características típicas. (A, Por cortesía de Jeanne M. Hanchett, MD, Pittsburgh, PA.)

ARNm al retículo endoplásmico rugoso dentro del citoplasma, donde se une a los ribosomas, y comienza el proceso de *traducción* de la plantilla de ARNm a la cadena polipeptídica. Durante la traducción, las moléculas de ácido ribonucleico de transferencia (ARNt), cada una de las cuales está diseñada específicamente para unirse a un aminoácido concreto, encuentran sus moléculas objetivo y las colocan en el momento correcto sobre un codón del ARNm que especifica su aminoácido concreto.

Tras el ensamblaje, la cadena polipeptídica se libera de su plantilla y puede someterse a una *modificación postraduccional*. Los pasos pueden incluir el plegado, la unión en una conformación tridimensional, la combinación con otra u otras cadenas polipeptídicas como parte de un complejo proteínico, la división en segmentos más pequeños y la adición de restos de fosfato o hidratos de carbono. A continuación, se transporta a su lugar de acción a través de secuencias terminales

direccionales, que luego se escinden del producto final. La mutación de un gen que codifica el producto polipeptídico o de cualquier molécula utilizada en cualquier paso de todo el proceso puede influir negativamente en el producto final.

Una variante monogénica produce un cambio permanente en la secuencia de ADN de un gen y puede implicar desde uno hasta varios miles de nucleótidos. La mutación más sencilla es el cambio de un solo par de bases, pero también se producen mutaciones más complejas, como el cambio de más de un par de bases o la supresión o la inserción de pares de bases. Algunos ejemplos de mutaciones son las *variantes de aminoácido*, en las que una sustitución de bases cambia un codón específico para un aminoácido por otro que especifica otro; las *variantes de desplazamiento del marco de lectura*, en las que una supresión o inserción no es un múltiplo exacto de tres bases y, por tanto, desplaza el marco de lectura para

la transcripción (y posterior traducción) a partir de ese punto; y las mutaciones *finalizadoras*, en las que una sustitución de bases cambia un codón para un aminoácido por otro que especifica uno de los tres posibles codones finalizadores del ARNm, deteniendo así la traducción de forma prematura. En algunos casos, una mutación en un intrón puede alterar el ajuste (corte y empalme) y la eliminación del intrón, dando lugar también a una molécula de ARNm aberrante.

Algunas variantes no tienen ningún efecto sobre el fenotipo o la función celular. Se denominan *variantes benignas*. Un ejemplo es una sustitución de base dentro de un codón para un aminoácido que lo cambia por otro codón que especifica el mismo aminoácido. Otras variaciones no tienen efectos adversos, sino que codifican variaciones normales en las características humanas (p. ej., el color de los ojos o del pelo). Otras variantes sí tienen efectos adversos y son causantes de enfermedades. Aunque habitualmente se denomina mutación, el término clínicamente preciso es *variante patogénica* para aquellos cambios del código genético que dan lugar a resultados con importancia médica. La secuenciación genética puede revelar nuevos cambios genéticos con un significado patológico incierto, denominados *variantes de significado incierto*. Los programas informáticos intentan predecir el posible efecto sobre la proteína final, lo que se denomina *análisis «in silico»*, y el ACMG trabaja con los laboratorios para proporcionar una clasificación actualizada de las variantes. Sin embargo, en algunos casos el efecto de una variante del ADN puede seguir siendo incierto hasta que se hayan registrado suficientes casos.

Tecnologías de secuenciación molecular

Las metodologías de secuenciación de nueva generación (SNG) se están convirtiendo rápidamente en un pilar del diagnóstico clínico de los trastornos hereditarios. La primera aplicación clínica de la SNG fue el descubrimiento de genes causantes de enfermedades en el cáncer, con el análisis de muestras de tejido de pacientes con sospecha de aberraciones monogénicas heredadas en el genoma nuclear y mitocondrial. Las aplicaciones más recientes de la SNG, que son muy prometedoras para el diagnóstico clínico, incluyen la *secuenciación pangénómica (del genoma completo)* (SPG) y la *secuenciación panexómica (del exoma completo)* (SPE). La SPE permite la evaluación simultánea e imparcial de las regiones codificantes, o exones, y de los límites de los exones de aproximadamente 20.000 genes mediante secuenciación paralela masiva y, por tanto, es una potente herramienta para realizar un diagnóstico en casos clínicos complejos con sospecha de etiología hereditaria que se está aplicando cada vez más en el ámbito clínico. La mayoría de los cambios que causan enfermedades en la secuencia del ADN se encuentran en los exones (exoma), que constituyen aproximadamente el 3% del genoma. La SPE debe interpretarse en el contexto de la segregación familiar de cualquier cambio detectado en la secuencia del paciente, los antecedentes personales y familiares del paciente y el conocimiento detallado de las manifestaciones clínicas, incluyendo otras pruebas de laboratorio. La SPE tiene limitaciones tecnológicas en el sentido de

que no detecta ciertos tipos de cambios genéticos deletéreos, como deleciones, duplicaciones, repeticiones de trinucleótidos o defectos de metilación, y puede carecer de sensibilidad cerca de regiones altamente repetitivas, como el primer exón de un gen. Aunque el mapeo de los genes está completo, nuestro conocimiento de la función de la mayoría de los genes está en sus primeras fases. En última instancia, la SPE ofrece grandes ventajas diagnósticas y económicas en el diagnóstico de enfermedades hereditarias pediátricas y del adulto que acuden a la consulta de genética médica. Las consecuencias de hacer un diagnóstico definitivo e identificar la etiología hereditaria ayudan a racionalizar las necesidades médicas multidisciplinarias y las implicaciones para el paciente y su familia. El diagnóstico en pacientes con comorbilidades y fenotipos combinados solo puede ser posible mediante la utilización de SPE. Del mismo modo, la SPG y la SPE son fundamentales para la identificación de nuevas mutaciones y de las causas genéticas de nuevas presentaciones fenotípicas (fig. 1.30).

Secuenciación genómica

La secuenciación molecular puede identificar muchos trastornos genéticos, especialmente si se conoce el gen sospechoso o el trastorno en cuestión. La secuenciación del exoma se utiliza cada vez más para el diagnóstico de trastornos genéticos cuando no se ha identificado claramente el defecto genético específico subyacente. Esta técnica secuencia los *exones* (regiones codificantes) de aproximadamente 20.000 genes a la vez, con una tasa de diagnóstico estimada del 40%. Algunos laboratorios clínicos han iniciado la tecnología combinada para la secuenciación del exoma con matrices cromosómicas, o para sustituir las matrices cromosómicas como prueba de primera línea para individuos con discapacidad intelectual, autismo o anomalías congénitas. Las técnicas de secuenciación ampliadas, incluida la SPG, pueden ser más eficientes para detectar variantes en el número de copias simultáneamente con la detección de mutaciones genéticas en partes altamente repetitivas del genoma, en los primeros exones de un gen y en regiones profundamente intrónicas (p. ej., que pueden afectar al ajuste, etc.), pero todavía está en sus fases iniciales de aplicación clínica.

Trastornos monogénicos

Una mutación (variante patogénica) en un gen suele dar lugar a una alteración en la cantidad de producto génico que se produce, a que no se produzca el producto en absoluto o a que se altere su integridad funcional. La pérdida del producto o de la función del gen también se denomina *haploinsuficiencia*. Cuanto mayor sea el grado de pérdida funcional, más graves serán las manifestaciones clínicas del trastorno y, a menudo, más temprana será su aparición. Un trastorno monogénico se debe a una mutación que altera la secuencia de ADN de un único gen en un cromosoma. Si la mutación del gen en un solo cromosoma es suficiente para causar la enfermedad, el trastorno es *dominante*. Si se requiere la mutación del gen en ambos cromosomas para que se manifieste la enfermedad, el trastorno es *recesivo*. Los genes del cromosoma X se denominan *ligados*



Fig. 1.30 Uso de la secuenciación panexómica (SPE) en el diagnóstico. (A) Niña de 3 años y 5 meses con discapacidad intelectual, manifestación neuroconductual que sugiere síndrome de Rett. La SPE reveló una variante patogénica *de novo* en *SMC1A* (c.2394dupA; p.R799fs), una forma rara del síndrome de Cornelia de Lange ligado al cromosoma X. (B) Niña de 10 meses con retraso del desarrollo, microcefalia, hipoacusia congénita, defecto cardíaco complejo con mesocardia, y morfología superficial alterada. A la paciente se le realizó una serie de pruebas diagnósticas antes de la WES. La SPE definió una variante patogénica *de novo* con cambio de aminoácido (c.418G>A p.G140R) en el gen *HDAC8*, otra causa infrecuente de un tipo de síndrome de Cornelia de Lange ligado al cromosoma X.



Fig. 1.31 Presentación clásica de las manifestaciones de la displasia ectodérmica hipohidrótica recesiva ligada al cromosoma X entre el mes y los 20 meses de vida. Al mes, la lactante fue ingresada para «descartar sepsis» con fiebre alta, pero el estudio fue negativo. (A) Obsérvese el pelo fino, ralo y delicado. (B) Hipodoncia grave y dientes cónicos anteriores. (C) Puente nasal bajo, arrugas periorbitarias, frente llena, labios prominentes y crestas supraorbitarias prominentes. La secuenciación del gen *EDA1* mostró una variante patogénica con cambio de aminoácido y confirmó el diagnóstico clínico. La madre y las mujeres de la familia en la rama materna tienen características clínicas variables y más leves.

al cromosoma X, y su expresión puede depender de cuántos cromosomas X activos expresen el gen. Las figuras 1.30 a 1.49 son representativas de trastornos monogénicos.

Las variantes patogénicas de los genes del genoma nuclear también se denominan trastornos mendelianos. La aparición y/o reaparición están en proporciones fijas (leyes de Mendel). Estos trastornos se recopilan en un catálogo, el Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>), que es un recurso excelente. Las correlaciones fenotipo/genotipo se desvelan mediante una evaluación clínica detallada, el reconocimiento a nivel clínico y la confirmación mediante diagnósticos moleculares que confirman el genotipo.

Los análisis del árbol genealógico suelen ser útiles para reconocer patrones autosómicos, ligados al cromosoma X, recesivos y dominantes. La penetrancia del gen, la expresividad de la enfermedad, la heterogeneidad genética (del locus) y la heterogeneidad alélica son algunas de las complejidades bien reconocidas que caracterizan a los trastornos mendelianos.

Anomalías de las proteínas enzimáticas

Cuando el producto génico es una enzima o un componente de una enzima, se interrumpe el paso que cataliza en una cadena de reacciones que puede estar implicada en la formación o modificación de un producto, en un paso del metabolismo celular o en la degradación de moléculas que la célula ya no necesita. El paso omitido da lugar a acumulación de sustrato del paso que precede a aquel en el que actúa la enzima afectada. En algunos casos este sustrato acumulado puede ser tóxico, como en la fenilcetonuria. En otros el almacenamiento creciente de sustrato puede afectar negativamente a la función celular, como en las enfermedades por almacenamiento lisosómico. Dado que muchos

trastornos enzimáticos dan lugar a errores congénitos del metabolismo, estos se estudiarán con más detalle en la sección «Errores congénitos del metabolismo».

Trastornos de las proteínas estructurales

La familia de trastornos conocida como *osteogénesis imperfecta* (OI; v. cap. 22 y fig. 1.40) constituye un buen ejemplo de los efectos de las variantes patogénicas que alteran los precursores de una proteína estructural, en este caso el colágeno de tipo I. El colágeno de tipo I es una triple hélice formada por dos cadenas pro- α 1 y una cadena pro- α 2. Las cadenas de procolágeno están compuestas por cientos de repeticiones de tripletes de aminoácidos; la glicina (el aminoácido más pequeño) es el primer miembro de cada triplete y forma el vértice de cada curva de la estructura helicoidal. La sustitución de una base en un codón que especifique la glicina en cualquiera de los cientos de puntos de este tipo a lo largo del gen *COL1A1* o del gen *COL1A2* puede llevar a la producción de un colágeno inadecuado o inestable de varias maneras. En algunos casos la variación genética da lugar a la producción de una molécula de ARNm inestable que se degrada en el núcleo, o de cadenas de colágeno estructuralmente anormales que son degradadas, lo que da lugar a una producción insuficiente de colágeno con estructura normal pero reducida en un 50% (haploinsuficiencia). Como el tipo I es la forma más leve de OI, demuestra el hecho de que en muchos casos de mutaciones que implican a genes que codifican polipéptidos o proteínas estructurales puede ser mejor no tener ningún producto génico que tener uno anormal, un concepto que se está explorando en el tratamiento de los trastornos que afectan a proteínas estructurales intentando silenciar el gen mutado.

En otros casos, la variante conduce a la producción de cadenas pro- α 1 o pro- α 2 estructuralmente anormales que experimentan una



Fig. 1.32 Síndrome de incontinencia pigmentaria. (A-C) A las 7 semanas de edad esta paciente presentó eritema y ampollas en el tronco y las extremidades. Las lesiones hiperqueratósicas ya han comenzado. Esta enfermedad dominante ligada al cromosoma X suele ser letal en los varones. Un tercio de las pacientes presentan retraso psicomotor, microcefalia y convulsiones, que no se observaron en esta paciente. En la mayoría de las pacientes se encuentran variantes patogénicas del gen *NEMO* en Xq28. A los 5 meses de edad, la erupción ya se estaba resolviendo. (D) La erupción ha sido sustituida por hiperpigmentación en el tronco y manchas o estrías pálidas lampiñas posteriormente en las extremidades inferiores. Se confirmó que la paciente tenía una microdelección intragénica del gen *NEMO*, que afectaba a los exones 4 a 10.

modificación postraduccional aberrante, o a la incapacidad de asociarse adecuadamente con las otras cadenas de procógeno para formar una hélice fuerte. Cuando una sola mutación en un solo alelo da lugar a una proteína estructuralmente anormal que realmente interfiere en el funcionamiento de las proteínas normales residuales, esto se denomina efecto «negativo dominante». Como regla general, cuanto antes aparezca el codón de ARNm alterado en el proceso de traducción, más anormal será la estructura de la cadena resultante y mayor será el grado de reducción de la resistencia y la función del colágeno en los tejidos conectivos. Este tipo de mutaciones, que dan lugar a la síntesis de productos estructuralmente anormales que interfieren en la estructura y la función del colágeno, son la base de las anomalías clínicas encontradas en los tipos II a IV de la OI. El fenómeno de modificación postraduccional excesiva de un producto génico estructuralmente anormal también se observa en algunos tipos de síndrome de Ehlers-Danlos (SED; v. sección sobre el síndrome de Ehlers-Danlos, más adelante).

Trastornos del tejido conectivo de origen genético

Véase la [tabla 1.10](#) para ver ejemplos de algunos trastornos hereditarios del tejido conectivo.

Síndrome de Marfan

El *síndrome de Marfan* es un trastorno genético del tejido conectivo que se hereda como rasgo autosómico dominante, aunque aproximadamente entre el 25 y el 30% de los casos representan nuevas mutaciones. El lugar de la anomalía o mutación genética es el gen de la fibrilina (*FBN1*) situado en la banda 15q21.1 del cromosoma 15. Como consecuencia, la

estructura molecular de la proteína fibrilina, un componente intrínseco del tejido conectivo, es anormal. Las consecuencias clínicas son más notables en los sistemas musculoesquelético, cardiovascular y ocular y en la duramadre. Aproximadamente el 70% de los casos son familiares. Los hallazgos fenotípicos clásicos incluyen aracnodactilia (v. [figs. 1.35A y B](#)); contracturas del codo con hiperextensibilidad de otras articulaciones debido a la laxitud ligamentosa (v. [cap. 5](#)); estatura alta con extremidades largas y delgadas (denominado hábito «marfanoide»); disminución de la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo; relación entre la envergadura del brazo y la estatura superior a 1,05; y tórax en embudo o en quilla moderado o grave (v. [fig. 1.35C](#)). El pie plano y la cifoescoliosis toracolumbar son otras manifestaciones esqueléticas comunes (v. [fig. 1.35D](#)). Un defecto en los ligamentos suspensorios del ojo es responsable de la subluxación del cristalino (observada en el 50 al 60% de los casos a los 10 años), que suele estar desplazado hacia arriba. La miopía y el astigmatismo son frecuentes, y los individuos afectados también corren el riesgo de desarrollar glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina en la edad adulta. El prolapso de la válvula mitral puede evolucionar hacia insuficiencia mitral (a veces asociada a arritmias). Es muy preocupante la dilatación aneurismática progresiva de la aorta ascendente y, con menor frecuencia, de la aorta torácica o abdominal. Esta última es la principal causa de morbilidad y mortalidad, ya que puede provocar una disección aguda y la muerte. La ectasia dural en la región lumbosacra, evaluada mediante tomografía computarizada o resonancia magnética de la columna vertebral, se observa en el 65% de los casos. Es frecuente la presencia de paladar ojival. La incidencia de hernias, tanto inguinales como femorales, está aumentada, y los pacientes suelen presentar estrías



Fig. 1.33 Niña de 3 años y 3 meses con macrocefalia, macrosomía y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE). Se encontró una variante patogénica del gen *PTEN* con cambio de aminoácido.



Fig. 1.34 Varón de 4 meses con manifestaciones clásicas del síndrome de Treacher Collins. Obsérvense las hendiduras palpebrales inclinadas hacia abajo, la hipoplasia malar, la malformación del pabellón auricular y la hipoplasia mandibular. La variante patogénica se identificó como una única variación de secuencia (c.2897insC) del gen *TCOF1* que inserta un codón finalizador prematuro.

en la piel en lugares poco habituales, como el hombro. Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de Marfan tienen una inteligencia normal, algunos pueden tener problemas de aprendizaje, lo que debería llevar a una investigación adicional.

En la actualidad, el trastorno se sospecha principalmente por motivos clínicos, pero los antecedentes familiares y las manifestaciones multiorgánicas son variables y pueden tener una expresividad dependiente de la edad. Se ha intentado desarrollar criterios diagnósticos estableciendo manifestaciones mayores y menores (establecidos por primera vez en Berlín; Beighton et al., 1988) y revisados como criterios de Gante, cuya última revisión se realizó en 2010 (Loeys et al., 2010). Los criterios diagnósticos se basan en las manifestaciones cardiovasculares, oculares y esqueléticas, la presencia de ectasia dural y los antecedentes familiares, y tienen una sensibilidad de aproximadamente el 92% en adultos. Estas revisiones han puesto un énfasis cada vez mayor en las manifestaciones cardinales del síndrome de Marfan. Debido a que varias de las anomalías mayores tardan en desarrollarse o en hacerse clínicamente evidentes, un diagnóstico firme por lo general es imposible en la primera infancia sin pruebas moleculares, especialmente si no hay antecedentes familiares positivos. Las pruebas moleculares se utilizan con mayor frecuencia en niños con un fenotipo clínico de nueva aparición, especialmente si no

Tabla 1.10 Diagnósticos diferenciales de los trastornos del tejido conectivo

Diagnóstico	Herencia	Bases moleculares
Síndrome de Stickler	AD	Gen <i>COL2A1</i> Gen <i>COL11A1</i> Gen <i>COL11A2</i> Gen <i>COL9A1</i>
SEDv	AD	Gen <i>COL3A1</i>
SEDce- <i>PLOD1</i>	AR	Gen <i>PLOD1</i>
Aracnodactilia contractural de Beals	AD	Gen <i>FBN2</i>
Homocisteinemia	AR	Defecto en la síntesis de cobalamina
Síndrome de tortuosidad arterial	AR	Gen <i>SLC2A10</i>
Fenotipo MASS	AD	Gen <i>FBN1</i>
Síndrome de Loeys-Dietz	AD	Gen <i>TGFBR1</i> Gen <i>TGFBR2</i>
Aneurisma aórtico familiar	AD	Gen <i>ACTA2</i> Gen <i>MYH11</i>
Síndrome de Klinefelter (47,XXY) o síndrome de triple X (47,XXX)	Cromosoma	Cromosoma
Síndrome de X frágil	Ligado a X	Gen <i>FMR1</i>
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	AD	Gen <i>SKI</i>

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; MASS, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica no progresiva, estrías y rasgos esqueléticos marfanoides, que se solapan con los observados en el síndrome de Marfan; SED, síndrome de Ehlers-Danlos; SEDce, SED cifoescolótico; SEDv, SED vascular.

tienen antecedentes familiares, y para evaluar las correlaciones genotipo-fenotipo. El diagnóstico molecular también permite diagnosticar a los miembros de la familia que podrían tener una expresividad variable y no cumplir los criterios diagnósticos. El riesgo de que los individuos afectados lo transmitan a su descendencia es del 50%; el diagnóstico prenatal es posible si se conoce la mutación subyacente. Las embarazadas con síndrome de Marfan requieren un tratamiento de alto riesgo por las complicaciones cardiovasculares y la posible teratogénesis de algunos tratamientos farmacológicos.

El diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan incluye el síndrome de Loeys-Dietz (SLD); la aracnodactilia contractural congénita de Beals (v. figs. 1.36 a 1.38); la homocistinuria; el fenotipo MASS; la ectopia del cristalino familiar; el síndrome de Klinefelter (47,XXY), el síndrome de triple X (47,XXX), y muchos síndromes caracterizados por hiper movilidad articular, como el síndrome de Stickler (v. figs. 1.41 y 1.42), el SED clásico (SEDc) (v. fig. 1.39) y el SED vascular (SEDv); el aneurisma de la aorta torácica y la disección aórtica familiar; los trastornos neuromusculares; el síndrome del cromosoma X frágil y algunas de las entidades dismórficas raras como el síndrome de Shprintzen-Goldberg.

Cuando se sospecha o se confirma el diagnóstico de síndrome de Marfan, se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante los periodos de crecimiento para detectar signos de aparición y progresión de cifoescoliosis; además, deben realizarse evaluaciones oftalmológicas periódicas y ecocardiogramas y electrocardiogramas regulares. Cuando se detecta dilatación aórtica, la administración de betabloqueantes puede ralentizar la progresión al disminuir la presión arterial y la fuerza de las contracciones miocárdicas. Se ha descubierto que el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) está implicado en la formación de aneurismas aórticos. El losartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II de tipo 1, inhibió el TGF- β en un modelo murino de síndrome de Marfan y se ha convertido ahora en el tratamiento estándar para los pacientes pediátricos y adultos con síndrome de Marfan y SLD. La profilaxis de la endocarditis bacteriana subaguda puede o no estar indicada en pacientes con datos de afectación cardiovascular. También debe advertirse a los pacientes que eviten el levantamiento de pesas y los deportes de contacto.

Síndrome de Loeys-Dietz

El SDL es un trastorno del tejido conectivo más grave que el síndrome de Marfan; se caracteriza por manifestaciones craneofaciales, cutáneas, esqueléticas y vasculares, así como aneurismas y disección de la aorta (de la raíz, torácica y/o abdominal) y de los vasos cerebrales



Fig. 1.35 Síndrome de Marfan. (A y B) Este joven tiene marcada aracnodactilia de los dedos de las manos y los pies. Obsérvense las acropaquias debido a los problemas cardiopulmonares asociados, y el aplastamiento del arco del pie. También tiene un tórax en quilla muy marcado (C) y cifosis y contracturas articulares graves (D). Obsérvense también los brazos largos.

(v. fig. 1.36). Puede observarse tortuosidad de los vasos sanguíneos y defectos cardíacos, que incluyen válvula aórtica bicúspide y comunicación interauricular. La úvula bífida es un hallazgo frecuente. Se han descrito casos de piel translúcida y rotura de órganos, específicamente en puérperas. Las variantes patogénicas del receptor del TGF- β tipo 1, *TGFBR1* y *TGFBR2*, dan lugar al SLD. Las estrategias y recomendaciones de tratamiento son muy similares a las del síndrome de Marfan descritas anteriormente.

Síndrome de Ehlers-Danlos

El SED está compuesto por un grupo de trastornos hereditarios del tejido conectivo, cuyas características principales son hiperextensibilidad, fragilidad de la piel y laxitud ligamentosa con hipermovilidad articular secundaria. Cada tipo se debe a un defecto en la síntesis del colágeno de tipo I, III o V, lo que reduce la resistencia a la tracción de los tejidos conectivos. Anteriormente se dividía en los tipos I a XI, pero se ha reclasificado en seis subgrupos principales (grupos A a F) en función de su mecanismo patogénico, sus características clínicas predominantes y su patrón de herencia. La tabla 1.11 los presenta junto con su incidencia estimada. También nos centraremos brevemente en las manifestaciones clínicas de los cuatro tipos más comunes.

Diagnóstico. El diagnóstico de SED debe sospecharse en niños que presentan una piel excesivamente distensible, especialmente cuando se observan cicatrices atróficas, y en los que tengan grados excesivos de

hipermovilidad articular que sufren luxaciones articulares recurrentes. La presencia de hiperextensibilidad de la piel se comprueba mejor en la cara volar del antebrazo tomando la piel y tirando hasta que se sienta resistencia. La evidencia de hipermovilidad articular significativa se evalúa en la escala de Beighton e incluye lo siguiente:

- Capacidad de tocar con las palmas de las manos en el suelo en una flexión hacia delante (1 punto).
- Hiperextensibilidad de las rodillas y los codos superior a 10 grados (1 punto por extremidad, máximo 4 puntos).
- Capacidad de oponer el pulgar a la cara volar del antebrazo (un punto por cada pulgar).
- Flexión dorsal pasiva de los quintos dedos más allá de los 90 grados (un punto por cada mano).
- La hipermovilidad incluye una puntuación de 6 o más en niños y adolescentes, de 5 o más en adultos hasta los 50 años, y de 4 o más después de los 50 años.

El hallazgo de estas y otras manifestaciones clínicas descritas anteriormente en un niño con antecedentes familiares positivos es especialmente útil. Dependiendo del tipo, las consideraciones de diagnóstico diferencial pueden incluir el síndrome de Marfan y la piel hiperelástica. La facilidad para la formación de hematomas puede confundirse con maltrato infantil.

Clásico. En el SEDc (antes conocidos como subtipos I y II), las manifestaciones cutáneas son especialmente prominentes, aunque pueden



Fig. 1.36 La madre tiene manifestaciones clínicas del síndrome de Loey-Dietz. Tiene una variante patogénica en el gen *TGFBR1*. Su hijo, que se ve aquí con 5 meses de edad, está clínicamente afectado y ya tiene la aorta dilatada. A su madre se le realizó una intervención urgente para reparación de la raíz aórtica con preservación de la válvula, debido a una posible disección complicada por una lesión de la arteria coronaria derecha y una operación de derivación arterial.

tener un amplio espectro de gravedad. La hiperextensibilidad de la piel es llamativa (v. fig. 1.39A), la textura es suave y «aterciopelada», y la piel es excesivamente frágil, con facilidad para la aparición de hematomas y desgarros. La cicatrización de las heridas está deteriorada y es más lenta que la media, lo que a menudo da lugar a la formación de cicatrices atróficas excesivamente anchas que tienen una textura de papel fino, a veces comparado con el papel de fumar (v. fig. 1.39B).

Cuando estos niños sufren laceraciones que requieren el cierre de la herida, es preferible utilizar pegamento o cinta adhesiva en lugar de suturas, ya que estas últimas tienden a desgarrar la frágil piel. Las grapas se toleran mejor para el cierre de las incisiones quirúrgicas, y la aparición en el postoperatorio de hernias incisionales no es infrecuente.

Dos características específicas de este tipo son la tendencia a formar pseudotumores bajo las cicatrices situadas sobre las eminencias óseas y a desarrollar tumores grasos subcutáneos en los antebrazos y las espinillas.

Aunque normalmente no es tan grave como en el SED hiper móvil (SEDh), la laxitud ligamentosa y la hiper movilidad articular también son características (v. fig. 1.39C y D) y predisponen a esguinces, subluxaciones y luxaciones, y a la aparición temprana de dolor musculoesquelético crónico. En algunos lactantes y niños pequeños con SEDc se observa hipotonía y retraso en la motricidad gruesa.

Hiper móvil. En el SEDh, el tipo más frecuente, la laxitud ligamentosa y la hiper movilidad articular que conlleva son los principales síntomas. Todas las articulaciones, grandes y pequeñas, están afectadas, y los pacientes son propensos a subluxaciones y luxaciones frecuentes y recurrentes, especialmente de la rótula, el hombro y las articulaciones temporomandibulares. El dolor crónico de las extremidades y las articulaciones, que se debe a la excesiva presión ejercida sobre las estructuras periarticulares y a las luxaciones, se desarrolla precozmente y puede



Fig. 1.37 (A-C) Arachnodactilia contractual de Beals. Obsérvense las orejas arrugadas, la arachnodactilia y las contracturas articulares. Se confirmó que el paciente tenía una variante patogénica del gen de la fibrilina II (*FBN2*) con sustitución de aminoácido.

Fig. 1.38 Variante del síndrome de Beals. En esta niña se encontró una anomalía en la secreción de la fibrilina 2 en los fibroblastos. (A) Era alta y tenía arachnodactilia con contracturas. (B) La frente ancha y el hipertelorismo son características físicas que ayudan a distinguir su caso del síndrome de Beals clásico y del síndrome de Marfan.





Fig. 1.39 Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) de tipo clásico. (A) Obsérvese la marcada hiperextensibilidad de la piel en el brazo de este niño. (B) Estas cicatrices atróficas ensanchadas tienen la textura de papel fino característica del SED. (C y D) También se observa la hiperextensibilidad de las articulaciones del codo y de los dedos.

Tabla 1.11 Clasificación de los tipos de síndrome de Ehlers-Danlos

Tipo	Tipo anterior	Patrón de herencia	Incidencia aproximada	Genes
Grupo A: trastornos de la estructura primaria y el procesamiento del colágeno				
Clásico (SEdc)	I y II	AD	1 por cada 20.000-40.000	<i>COL5A1, COL5A2, COL1A1</i>
Artrocalasia (SEda)	VIA y VIIB	AD	Muy infrecuente	<i>COL1A1, COL1A2</i>
Vascular (SEdv)	IV	AD	1 por cada 100.000-200.000	<i>COL3A1, COL1A1</i>
Dermatosparaxis (SEdd)		AR		<i>ADAMTS2</i>
Cardiovalvular (SEdcv)		AR		<i>COL1A2</i>
Grupo B: trastornos del plegado y la reticulación del colágeno				
Cifoesciolítico (SEdc)	W	AD	Infrecuente	<i>PLOD1, FKBP14</i>
Grupo C: trastornos de la estructura y la función de la matriz muscular				
Tipo clásico (SEdtc)		AR		<i>TNXB</i>
Miopático (SEdm)		AD/AR		<i>COL12A1</i>
Grupo D: trastornos de la biosíntesis de glucosaminoglucanos				
Espondilodisplásico (SEded)	SED progeroide	AR		<i>B4GALT7, B3GALT6</i>
Musculocontractural (SEdmc)	Kosho	AR		<i>CHST14, DSE</i>
Grupo E: trastornos de la vía del complemento				
Periodontal (SEdp)	VIII	AD		<i>C1R, C1S</i>
Grupo F: trastornos de procesos intracelulares				
Espondilodisplásico (SEded)	Espondilodisplasia	AR		<i>SLC39A13</i>
Síndrome de córnea frágil (SCF)		AD/AR	Muy infrecuente	<i>ZNF469, PRDM5</i>
Formas no resueltas de SED				
Hipermovilidad (SEdh)	III	AD	1 por cada 5.000 ^a	n/d

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; SED, síndrome de Ehlers-Danlos.

^aPrevalencia mínima estimada basada en la prevalencia calculada de todos los demás tipos de SED.

ser cada vez más debilitante con el tiempo. Las manifestaciones cutáneas varían mucho en cuanto a su gravedad e incluyen textura suave y «aterciopelada», hiperextensibilidad y facilidad para la formación de hematomas.

La hiperextensibilidad articular también es frecuente en los niños, especialmente con hipotonía, y puede ser un rasgo familiar benigno, lo

que da lugar a un sobrediagnóstico del SEDh. Se han desarrollado criterios formales para facilitar el diagnóstico (<https://www.ehlers-danlos.com/heds-diagnostic-checklist/>).

Vascular. El SEDv es la forma más grave de SED porque la fragilidad de los tejidos vasculares y viscerales acompaña a las anomalías cutáneas y articulares. Muchos niños afectados nacen con pies zambos y suelen



Fig. 1.40 Características clínicas que sugieren una osteogénesis imperfecta (OI) de tipo III; los resultados del cribado del colágeno en los fibroblastos de la piel son compatibles con una OI de tipo III o IV. El paciente rechazó el diagnóstico molecular. Va en silla de ruedas pero vive de forma independiente.



Fig. 1.41 Síndrome de Stickler: estatura baja, miopía de aparición temprana, hipoplasia mediofacial, paladar hendido submucoso, hipoacusia neurosensorial, displasia esquelética leve y dolor articular. La detección de una variante patogénica con cambio de aminoácido en el gen *COL2A1* confirmó el diagnóstico clínico y es compatible con el síndrome de Stickler de tipo I.

tener unos rasgos faciales bastante característicos que incluyen ojos prominentes y mejillas hundidas (debido a la disminución de la grasa facial subcutánea), nariz fina, mentón pequeño y orejas sin lóbulos. El pelo del cuero cabelludo es escaso en algunos.

La piel es delgada y parece translúcida, lo que da protagonismo al patrón venoso subyacente, especialmente en el tórax y el abdomen. La facilidad para la formación de hematomas y la fragilidad de la piel son características significativas, y la dehiscencia de las heridas postoperatorias no es infrecuente. También se observa envejecimiento prematuro de la piel de las partes distales de las extremidades y la aparición temprana de venas varicosas. La hiper movilidad articular está presente, pero se limita a las pequeñas articulaciones de los dedos de las manos y de los pies.

Como se ha señalado anteriormente, la característica que hace que este tipo de SED sea tan grave desde el punto de vista clínico es la fragilidad de las paredes de las arterias de tamaño medio, los intestinos y el útero. Esto predispone a la rotura de las paredes con resultados potencialmente catastróficos. Las roturas arteriales e intestinales están precedidas por la aparición súbita de dolor abdominal y/o de costado intenso, que va seguido rápidamente de signos de *shock*. El riesgo de

rotura uterina es mayor durante el parto y se asocia a hemorragia grave. Otros problemas señalados son los neumotórax y el desarrollo de fistulas arteriovenosas.

Dado que las principales complicaciones de esta forma de SED tienden a producirse en la tercera o la cuarta década, el diagnóstico exacto en la primera infancia puede ser difícil en pacientes sin antecedentes familiares positivos o en aquellos cuyos otros hallazgos clínicos son sutiles.

Cifoescoliosis. Los recién nacidos con la forma cifoescoliotica del SED (SEDce-*PLOD1* o SEDce-*FKBP14*) suelen tener hipotonía grave con retraso del desarrollo motor grueso y escoliosis congénita, que es progresiva. Algunos pacientes desarrollan un hábito corporal marfanoides con el crecimiento. La laxitud ligamentosa generalizada y la hiper movilidad articular pueden ser tan graves que la capacidad de deambulación se pierde en la adolescencia o en la tercera década de la vida. En las radiografías se observa osteopenia, quizás en parte por desuso.

Otras características son la facilidad para la aparición de hematomas, la fragilidad de la piel y la formación de cicatrices atróficas. A diferencia de otras formas de SED, los niños con este tipo tienen fragilidad escleral, lo que les pone en riesgo de rotura del globo ocular tras un traumatismo, incluso leve. En algunos se observa miopía magna y microcórnea. Solo existe una prueba diagnóstica confirmatoria en orina para el SEDce-*PLOD1*.

Osteogénesis imperfecta

La OI es una familia de trastornos genéticos del tejido conectivo que se caracteriza principalmente por fragilidad ósea. La gran mayoría de los pacientes tienen OI de tipo I, II, III o IV, todas ellas con mutaciones del gen *COL1A1* y/o el gen *COL1A2*, que reducen la cantidad o alteran la estructura del colágeno de tipo I. Una descripción de algunas de las muchas mutaciones causantes y sus consecuencias estructurales se presenta en una sección anterior, «La naturaleza de los genes y los trastornos monogénicos». Las manifestaciones clínicas se presentan en el capítulo 22. Otras formas menos frecuentes de OI incluyen los tipos V a VIII. De estas, la OI tipo V es un trastorno autosómico dominante, y la OI tipo VII es autosómica recesiva; el modo de herencia de la OI tipo VI no está claro, pero los pacientes con OI tipo VI presentan acortamiento rizomélico de las extremidades.

Las figuras 1.39 a 1.42 muestran ejemplos de defectos en la síntesis de colágeno.

Síndromes de malformaciones múltiples reconocibles

Síndrome de Lange, de Cornelia de Lange o de Brachmann-de Lange

El síndrome de Lange se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, retraso persistente del desarrollo posnatal, deterioro cognitivo de



Fig. 1.42 Un abuelo y una nieta con síndrome de Stickler de tipo II. El abuelo tiene miopía magna y secuelas de desprendimiento de retina unilateral. Se confirmó que el abuelo tiene una variante patogénica con desplazamiento del marco de lectura en el gen del colágeno II, lo que confirma el síndrome de Stickler tipo II. La variante patogénica se confirmó en su nieta de 5 años de edad; obsérvense la miopía magna de aparición temprana y la hipoplasia mediofacial. También tenía laxitud articular generalizada. Se la operó de paladar hendido y está bajo seguimiento por audiología por hipoacusia de conducción.



Fig. 1.43 Síndrome de Cornelia de Lange. (A y B) Los rasgos faciales que se observan en un lactante y en un niño mayor incluyen cejas pobladas finamente arqueadas, pestañas largas, nariz pequeña y respingona, surco nasolabial largo y liso, y boca en arco de Cupido. (C) Las manos pequeñas, el pulgar hipoplásico en posición proximal y el quinto dedo corto con clinodactilia leve son ejemplos de anomalías de las extremidades asociadas con frecuencia. (A y C, Por cortesía de A. H. Urbach, MD, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.)



Fig. 1.44 Síndrome de Noonan. Obsérvense las hendiduras palpebrales inclinadas hacia abajo, la ptosis y las orejas giradas hacia atrás. La paciente tiene pliegues palmares únicos bilaterales y se le realizaron operaciones cardíacas por estenosis pulmonar grave y comunicación interauricular. Tiene baja estatura, retraso en el desarrollo, esotropía alternante, excavación de la papila óptica y pelvicaliectasia unilateral. Una variante patogénica del exón 3 del gen *PTPN11* que producía una mutación de aminoácido dio lugar a las manifestaciones clásicas del síndrome de Noonan.



Fig. 1.45 Síndrome cardiofaciocutáneo. Al paciente se le reparó quirúrgicamente una comunicación interventricular y una estenosis pulmonar durante la lactancia. Consultó a los 8 años con estatura baja por la que recibía inyecciones de hormona de crecimiento; también tenía convulsiones y discapacidad intelectual. El paciente tiene hipoplasia del nervio óptico, macrocefalia relativa, pelo rizado, pliegues palmares profundos y almohadillas de los dedos prominentes. Obsérvense la frente prominente, el hipertelorismo, la ptosis y la rotación posterior baja de las orejas. El paciente tenía un diagnóstico clínico de síndrome de Noonan y dio negativo en las pruebas de los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* y *KRAS*. El análisis mediante Chip Noonan confirmó la variante patogénica del gen *BRAF* con sustitución de un aminoácido, que es compatible con el síndrome cardiofaciocutáneo.

moderado a grave y microcefalia con occipucio plano y línea de nacimiento del cabello baja. Los rasgos faciales son bastante característicos e incluyen pestañas largas; aspecto fino, casi «cepillado», del arco de las cejas; sinofridia ocasional debido al hirsutismo; nariz pequeña con fosas nasales en anteversión; surco nasolabial largo; labio superior vuelto hacia abajo con forma de arco de Cupido y micrognatia (v. fig. 1.43A y B). Las extremidades son notables por las manos y los pies pequeños, y las anomalías variables pueden incluir pulgares colocados proximalmente



Fig. 1.46 Síndrome de Costello. Obsérvense la macrocefalia, el pelo rizado y ralo, el cuello corto y la hipotonía. Al paciente se le ha realizado una traqueotomía, y utiliza una sonda de gastrostomía para alimentarse; ha tenido retraso generalizado con algo de comunicación por lenguaje de signos a los 4 años. La piel era muy laxa y suave y de un color algo más oscuro que el de la familia. Una variante patogénica en el exón 2 del gen *HRAS* era la causa clásica del síndrome de Costello.

(v. fig. 1.43C), contracturas en flexión de los codos, extremidades hipoplásicas e incluso focomelia manifiesta. El hirsutismo es generalizado y distintivo, y la piel marmórea es una característica frecuente. En los varones es frecuente la hipospadias con criptorquidia, y las mujeres pueden tener un útero bicorne. La mayoría de los adultos afectados son de estatura baja.

En general, se cree que la mayoría de los casos se deben a nuevas mutaciones autosómicas dominantes, y se han identificado mutaciones en el gen *NIPBL* del cromosoma 5p13 como responsables de aproximadamente el 50% de los casos del síndrome de Lange clásico, con un subconjunto más pequeño de genes implicados en este trastorno (*RAD21*, *SMC3*, *HDAC8* y *SMC1A*). En la evaluación de los casos, debe realizarse una exploración física cuidadosa de los miembros de la familia para determinar el riesgo de recurrencia en las familias individuales. Evidentemente, este trastorno puede tener una expresión tan leve que muchos casos pueden pasar desapercibidos. Se han identificado familias con niños gravemente afectados en cuyos padres se ha detectado una afectación sutil. En esas familias el patrón de herencia sería autosómico dominante,



Fig. 1.47 Niña de 10 años con síndrome de Noonan con lentigos (antes síndrome LEOPARD: /lentigos, anomalías de la conducción electrocardiográfica, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, genitales anormales, retraso del crecimiento, sordera [deafness] neurosensorial. No es necesario que estén presentes todas las manifestaciones para hacer el diagnóstico).

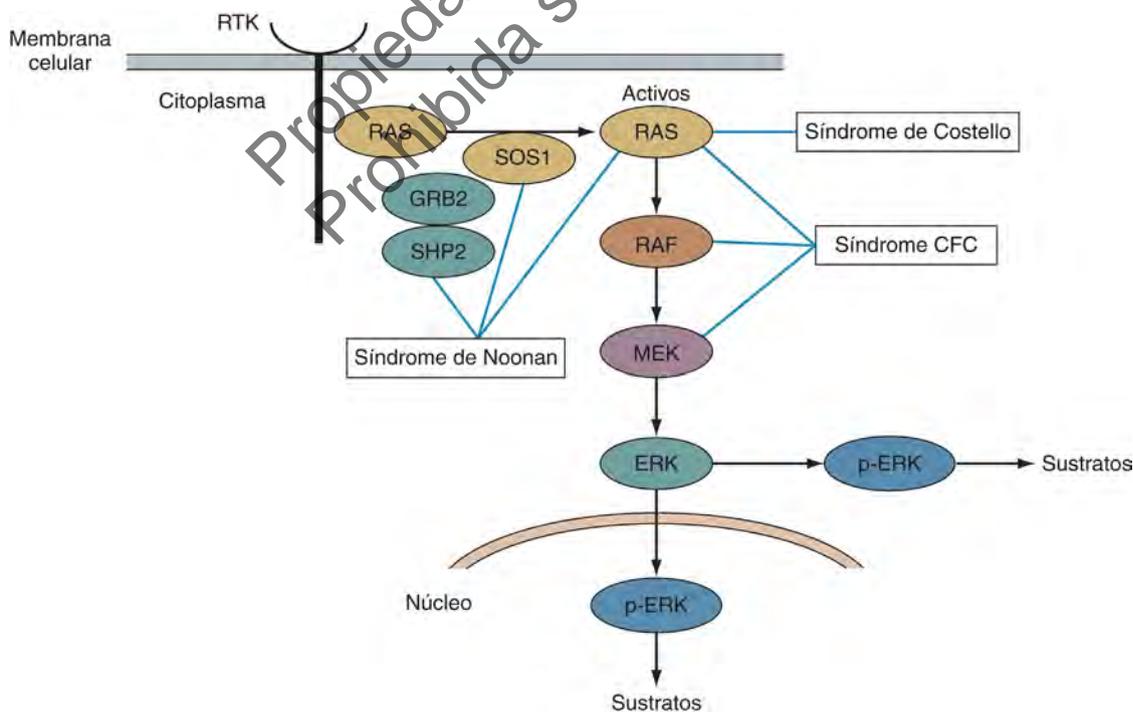


Fig. 1.48 Cascada de transducción de señales de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), también conocida como *cascada de transducción de señales de RAF/MEK/ERK*. Las variantes patogénicas de la línea germinal que afectan a los componentes de la vía de RAS-MAPK están implicadas en la patogenia del síndrome de Noonan y de trastornos afines (fenotipo de Noonan con manifestaciones superpuestas: CFC, Costello y neurofibromatosis 1). CFC, cardiofaciocutáneo; ERK, cinasa regulada por señales extracelulares; GRB2, proteína unida al receptor del factor de crecimiento 2; MEK, cinasa MAPK/ERK; p-ERK, ERK fosforilada; RAF, oncogén vírico del sarcoma murino; RAS, oncogén vírico del sarcoma de rata; RTK, tirosina cinasa de receptor; SHP2, fosfatasa 2 de la región de homología src; SOS1, hijo de *sevenless* 1. (Por cortesía de Partners Health Care, Laboratorio de Medicina Molecular, Facultad de Medicina de Harvard.)

con un riesgo de recurrencia del 50% de que cualquier individuo afectado tenga un hijo con el mismo trastorno. Si se cree que los padres no están afectados, se ha demostrado que el riesgo de recurrencia oscila entre el 1 y el 5%. Algunos individuos presentan rasgos algo similares, sobre todo la sinofridia, y se ha descubierto que tienen una anomalía del brazo corto del cromosoma 3; por tanto, están indicados los estudios cromosómicos cuidadosos de alta resolución.

Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan es un trastorno genético mendeliano simple, autosómico dominante, que comparte una serie de características clínicas con el síndrome de 45,X (síndrome de Turner). Se ha descubierto que el trastorno está asociado a mutaciones en el gen *PTPN11* (en el 50% de los casos clásicos) y en el gen *KRAS* en el 5 al 10% de los casos que son negativos para la mutación *PTPN11*. Es relativamente frecuente y se cree que está presente en 1 de cada 1.000 a 1 de cada 2.500 individuos. Al igual que muchos otros trastornos autosómicos dominantes, se observa tanto en hombres como en mujeres, y existe una importante variabilidad en la expresión clínica. Por tanto, debe realizarse un estudio cromosómico en cualquier individuo en el que se sospeche este diagnóstico. Un examen cuidadoso de los familiares cercanos de un caso índice puede identificar a otros individuos afectados dentro de la familia, lo cual es útil cuando se intenta determinar los riesgos de recurrencia, ya que ese riesgo sería del 50% para la descendencia de un individuo afectado. En los casos en los que se considera que el niño es el primero de la familia con síndrome de Noonan, el riesgo de recurrencia empírico para los padres aparentemente no afectados es del 5%.

El patrón de malformaciones en el síndrome de Noonan se caracteriza por cuello alado, anomalías esternas, estenosis pulmonar y criptorquidia en los varones. Las características faciales incluyen ojos muy separados con hendiduras palpebrales inclinadas hacia abajo, ptosis y retrognatia (v. fig. 1.44) (v. cap. 5). Las orejas suelen ser de implantación baja y pueden estar giradas hacia atrás. El pelo puede ser áspero y rizado, y la línea de implantación posterior suele ser baja. Las anomalías esternas incluyen tanto el tórax en embudo como el tórax en quilla, y a menudo hay diferencias en el número de centros de osificación del esternón. Muchos tienen cardiopatías congénitas, siendo la estenosis pulmonar valvular la más frecuente, seguida de hipertrofia septal o defectos septales. La miocardiopatía hipertrófica se encuentra en aproximadamente el 20% y puede ser lo suficientemente grave como para necesitar un trasplante cardíaco. Las anomalías de la coagulación se encuentran en aproximadamente un tercio de los casos. El riesgo de leucemia mielomonocítica juvenil y algunas otras leucemias puede aumentar en los trastornos del espectro de Noonan, con riesgos que se correlacionan con el gen implicado.

La pubertad puede retrasarse en los individuos con síndrome de Noonan. La criptorquidia, cuando está presente en los varones, puede provocar

esterilidad. Las mujeres son fértiles. La estatura suele ser inferior al percentil 3, pero el perímetro cefálico y la inteligencia suelen ser normales.

Varios patrones de malformación reconocibles comparten características con el síndrome de Noonan. El síndrome cardiofaciocutáneo tiene manifestaciones adicionales que sugieren un desarrollo anormal de los tejidos derivados del ectodermo, y los individuos afectados suelen presentar anomalías significativas del sistema nervioso central (SNC) (v. fig. 1.45). Las características fenotípicas del síndrome de Noonan y de la neurofibromatosis de tipo I pueden solaparse (síndrome de Watson). En el síndrome de Costello se observa macrocefalia, rasgos faciales toscos, papilomas en las zonas oral, nasal y anal, laxitud cutánea y alteraciones cognitivas, además de los hallazgos compartidos con el síndrome de Noonan (v. fig. 1.46). El síndrome de Watson se caracteriza por una mutación del gen de la neurofibromatosis, pero también muestra solapamiento fenotípico con el síndrome de Noonan. Además de estatura baja, estenosis pulmonar, manchas café con leche y discapacidades cognitivas, también se observan pecas y neurofibromas. Los pacientes con síndrome de Noonan con lentigos, antes conocido como LEOPARD (v. fig. 1.47) (LEOPARD es un acrónimo de los rasgos cardinales: lentigos, anomalías de la conducción electrocardiográfica, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, genitales anormales, retraso del crecimiento, sordera [deafness] neurosensorial), cardiofaciocutáneo o síndrome de Costello (v. figs. 1.44 a 1.47, respectivamente) se demuestran por el estudio de las vías patogénicas.

La interacción de los numerosos genes respectivos a nivel genético da lugar a solapamiento clínico entre estas entidades de «trastornos del espectro de Noonan». Por tanto, son excelentes ejemplos de heterogeneidad de locus o genética. Se observa heterogeneidad alélica entre el fenotipo de Noonan clásico y el cuadro clínico del síndrome de Noonan con lentigos (v. figs. 1.44 y 1.47). La heterogeneidad genética es enorme; al menos 25 genes están implicados en los trastornos del espectro de Noonan, es decir, los síndromes de Noonan, cardiofaciocutáneo y de Costello. Actualmente se dispone de estudios moleculares a nivel clínico para varios genes mediante pruebas de panel, incluyendo *PTPN11*, *RAF1*, *SOS1*, *KRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *MEK1*, *MEK2*, *NRAS*, *LZTR1* y *SHOC2* (v. fig. 1.48).

El diagnóstico diferencial también incluye la exposición a varios teratógenos bien conocidos, como el síndrome fetal por hidantoína y el síndrome alcohólico fetal (v. fig. 1.51) y otros trastornos monogénicos (como el síndrome de Kabuki). Por tanto, está indicada una evaluación dismórfica cuidadosa de todos los individuos sospechosos de tener síndrome de Noonan antes de hacer un diagnóstico definitivo.

Síndrome CHARGE

CHARGE es un acrónimo que designa una asociación no aleatoria de características que incluyen coloboma de la retina y, con menor frecuen-



Fig. 1.49 Síndrome CHARGE. (A) Obsérvense las hendiduras palpebrales cortas y la ptosis; las orejas bajas y displásicas; y el mentón pequeño. La atresia de coanas requirió una traqueotomía. (B) Otro ejemplo de un lactante con síndrome CHARGE tiene manifestaciones clínicas que incluyen frente prominente, hipertelorismo, hendiduras palpebrales estrechas, hipoplasia de la fosa nasal izquierda, orejas de implantación baja y boca en arco de Cupido. (A, Por cortesía de W. Tunnessen, MD. B, Por cortesía de Timothy McBride, MD, Fairfax, VA.)

cia, del iris; anomalías cardíacas (*heart*); atresia de coanas; retraso del crecimiento y del desarrollo mental; hipoplasia genital en los varones; y anomalías del oído (*ear*) que pueden incluir sordera. Los criterios diagnósticos mínimos deben incluir anomalías en cuatro de las seis categorías, de las cuales al menos una debe ser coloboma o atresia de coanas. A veces se encuentra labio y/o paladar hendido y anomalías renales. El patrón común incluye cardiopatías congénitas, en particular anomalías del cayado aórtico, de la arteria subclavia derecha o comunicación interventricular; agenesia o hipoplasia del timo con disminución de la producción de linfocitos T y alteración de la inmunidad celular; ausencia parcial o, con menos frecuencia, completa de las glándulas paratiroides, que se manifiesta con hipocalcemia y tetania neonatal; y, a menudo, una facies caracterizada por hendiduras palpebrales muy espaciadas y ligeramente inclinadas hacia abajo, narinas antevertidas, un surco nasolabial corto y orejas pequeñas y dismórficas (v. [fig. 1.49](#)). Los niños con síndrome de CHARGE suelen morir pronto como consecuencia de sus anomalías congénitas, pero muchos de ellos sobreviven hasta la edad adulta. Aunque existe un retraso en el desarrollo, el intervalo de CI es amplio (de <30 a 80).

Se ha descubierto que el síndrome CHARGE se debe a variantes patogénicas en el gen *CHD7*. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se han descrito casos de hermanos afectados y de un padre y su descendencia afectados. El riesgo de recurrencia debe determinarse tras la evaluación genética y oscila entre el 4 y el 6% hasta un 50%. En el neonato, el síndrome CHARGE debe diferenciarse de otros trastornos cromosómicos, como la delección de 22q11.2 o la trisomía 13 o 18, y de la asociación no cromosómica VATER, más benigna.

Asociaciones

Como se ha señalado anteriormente, una *asociación* es un patrón de malformaciones que se presentan juntas con demasiada frecuencia como para deberse a la mera casualidad, pero para las que aún no se ha identificado una causa unificadora específica. Esto da lugar a una serie de anomalías con un espectro clínico amplio y variable.

Espectro oculoauriculovertebral

Las anomalías oculoauriculovertebrales (OAV) abarcan un espectro de síndromes de microsomía hemifacial y síndrome de Goldenhar debidos a defectos del desarrollo del primer y el segundo arcos branquiales. Los diversos defectos faciales observados incluyen hipoplasia de maxilar y/o la mandíbula, hendidura lateral en el ángulo de la boca que da lugar a macrostomía, microtia y acrocordones y/o fosas preauriculares, sordera y afectación de la lengua y el paladar con un funcionamiento anormal de este.

Los defectos vertebrales se encuentran predominantemente en la región cervical, y se manifiestan como cuello corto y/o torticolis. Las

imágenes radiológicas pueden detectar las hemivértebras subyacentes y la hipoplasia de las vértebras en la región cervical, pero puede afectar a las regiones torácica y lumbar. La microftalmia y/o el coloboma palpebral epibulbar se observan como rasgos infrecuentes. Los defectos cardíacos congénitos incluyen comunicación interventricular, tetralogía de Fallot y coartación de la aorta. Los defectos renales son características ocasionales y pueden manifestarse como riñón ectópico o fusionado o agenesia renal, así como riñón displásico multiquistico. También pueden asociarse aberraciones ureterales. La afectación del SNC es una característica ocasional. La inteligencia suele estar preservada, pero puede estar reducida si se asocia a microftalmia y anomalías del SNC. La determinación genética de la etiología está en investigación, y los casos clínicos no se confirman mediante análisis de mutaciones. Las anomalías OAV pueden solaparse con los hallazgos clínicos de la asociación VATER (v. más adelante) y el síndrome branquio-otorrenal, también conocido como *síndrome de Melnick-Fraser*.

Asociación VATER

VATER es otro acrónimo para una asociación no aleatoria de anomalías vertebrales y anales, fístula traqueoesofágica con atresia esofágica y anomalías radiales y/o renales. La mayoría de los recién nacidos afectados presentan anomalías en las cinco categorías. El acrónimo puede ampliarse a VACTERL para incluir las cardiopatías congénitas (especialmente la comunicación interventricular) y, con menor frecuencia, otros defectos de las extremidades (*limbs*). Las anomalías vertebrales incluyen hemivértebras y anomalías del sacro. Las deformidades de las extremidades consisten en anomalías de los radios, como aplasia o hipoplasia radial, pulgares anormales, polidactilia preaxial y sindactilia ([fig. 1.50](#)). Las anomalías renales incluyen agenesia unilateral y, con menor frecuencia, riñón ectópico o en herradura. La etiología de la asociación VATER es desconocida. Prácticamente todos los casos son esporádicos. La detección de un cariotipo anormal descarta este trastorno. El pronóstico de crecimiento y desarrollo de los recién nacidos que sobreviven a la infancia es bueno. La mayoría tiene una inteligencia normal y acaba alcanzando una estatura normal. Por consiguiente, para tomar decisiones óptimas de tratamiento es importante distinguir el síndrome VATER de otras anomalías cromosómicas más graves (como la trisomía 18) o de trastornos no cromosómicos (como el síndrome CHARGE).

A efectos de asesoramiento genético, la asociación VATER también debe diferenciarse del síndrome de Townes-Brocks, un trastorno genético mendeliano simple autosómico dominante con características que representan una combinación de los hallazgos observados para las asociaciones OAV y VATER. Sin embargo, en el síndrome de Townes-Brocks suele haber antecedentes familiares de herencia autosómica dominante de anomalías en las orejas, el pulgar y el ano, mientras que las anomalías vertebrales y la fístula traqueoesofágica son inusuales. El pronóstico de crecimiento y desarrollo de los pacientes con síndrome de Townes-

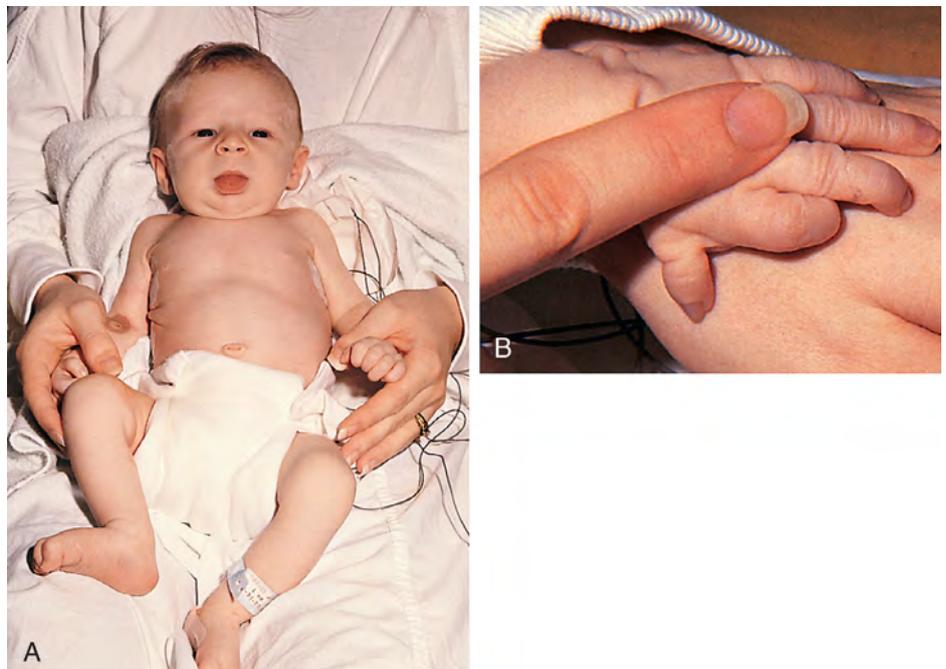


Fig. 1.50 Este niño con asociación VATER (A) tiene rasgos faciales que no son dismórficos, pero tiene polidactilia preaxial del pulgar (B), que se asoció a displasia del radio.



Fig. 1.51 Síndrome alcohólico fetal. Obsérvense la hendidura palpebral corta, la ptosis leve y el surco nasolabial largo y único.

Brocks es bueno. Sin embargo, el riesgo de recurrencia del síndrome de Townes-Brocks con antecedentes familiares positivos puede ser de hasta el 50%, mientras que en el caso de la asociación VATER el riesgo puede ser inferior al 2%. El diagnóstico prenatal de ambas enfermedades depende de la detección de anomalías estructurales en el feto mediante una ecografía de alta resolución.

Otros trastornos de la lista de posibilidades de diagnóstico diferencial son la anemia de Fanconi y el síndrome de Holt-Oram (v. cap. 5). Una vez que se han realizado los estudios cromosómicos y han sido normales, cuando se consideran menos probables otros trastornos, y un niño tiene el patrón de malformación característico de la asociación VATER, se puede hacer el diagnóstico (que sigue siendo de exclusión).

Patrones de malformación asociados a la exposición a teratógenos en el útero

Síndrome alcohólico fetal

El efecto de la exposición a concentraciones elevadas de alcohol en suero durante la gestación da lugar a un patrón de microcefalia, deficiencia de crecimiento prenatal y posnatal, hendiduras palpebrales cortas, surco nasolabial largo y liso, y labio superior delgado (fig. 1.51). Otros rasgos incluyen nariz corta e hipoplasia de las uñas y las falanges distales (especialmente del quinto dedo). En ocasiones los lactantes afectados presentan ptosis palpebral, pliegues epicánticos, estrabismo, hemangiomas pequeños y elevados, anomalías en las vértebras cervicales y cardiopatías congénitas.

Los recién nacidos con síndrome alcohólico fetal son pequeños para su edad gestacional y tienen un crecimiento deficiente después del parto. Pueden tener un tono muscular aumentado o disminuido y pueden estar irritables y temblorosos. La mayoría de los niños mayores tienden a ser delgados e hiperactivos, y más del 80% tienen algún retraso en el desarrollo, especialmente en la función motora fina.

El diagnóstico del síndrome alcohólico fetal debe reservarse para aquellos niños con antecedentes de exposición a grandes cantidades de alcohol durante la vida intrauterina y que presentan los rasgos físicos característicos del trastorno. Debe abandonarse la práctica anterior de diagnosticar síndrome alcohólico fetal a niños con trastornos del desarrollo que no presentan los estigmas clínicos. Se han publicado criterios diagnósticos más específicos para facilitar el diagnóstico (Hemingway et al., 2019).

Aunque es posible que no exista un nivel absolutamente seguro de consumo de alcohol por parte de la madre a lo largo del embarazo (sobre todo en el primer trimestre), el riesgo de teratogénesis aumenta drásticamente con el aumento del grado de consumo de etanol por parte de la madre. Se observan indicios importantes de síndrome alcohólico fetal en el 30-50% de los hijos de madres que son alcohólicas crónicas graves,

mientras que la ingestión de cantidades menores de alcohol produce efectos más sutiles. El riesgo para el feto de los consumos ocasionales de alcohol de la madre no está claro, pero es mejor evitar ese tipo de consumo. Tampoco está claro por qué algunos lactantes se ven afectados y otros no, a pesar de grados equivalentes de alcoholismo materno.

Otros ejemplos de trastornos inducidos por teratógenos son el síndrome fetal por hidantoína y la embriopatía fetal por ácido retinoico (isotretinoína).

TRASTORNOS GENÉTICOS DEL METABOLISMO

Los errores congénitos del metabolismo abarcan una amplia gama de trastornos hereditarios. Entre ellos se encuentran los trastornos del metabolismo intermediario, los trastornos de la función de los orgánulos (lisosómicos, peroxisómicos o mitocondriales), los trastornos de la biosíntesis del colesterol, los trastornos de la glucosilación de las proteínas, los trastornos de los metales y los trastornos del transporte, entre otros. Aunque la mayoría son deficiencias enzimáticas que se heredan con un patrón autosómico recesivo debido a haploinsuficiencia, se encuentran varias formas de herencia (dominante, recesiva, ligada al cromosoma X y materna) en los trastornos metabólicos. Esta breve revisión se limita a algunos de los trastornos metabólicos más frecuentes, y debe complementarse con un texto más detallado sobre los trastornos metabólicos cuando sea necesario. En la sección «Bibliografía» se enumeran varios textos de este tipo.

Trastornos del metabolismo intermediario

El metabolismo intermediario implica la conversión de los nutrientes (proteínas, hidratos de carbono y grasas) en energía (fig. 1.52). El punto final común del metabolismo de los tres nutrientes pasa por el ciclo de Krebs y luego por la cadena de transporte de electrones, donde se produce la fosforilación oxidativa, que consume oxígeno y produce adenosina trifosfato (ATP). Un número considerable de errores del metabolismo intermediario se detecta mediante el cribado ampliado de los recién nacidos, pero algunos no son detectables o pueden pasar desapercibidos en algunos casos.

El ciclo de alimentación/ayuno se refiere a los patrones cambiantes del metabolismo en función de las fuentes de energía disponibles. Después de comer, el cuerpo utiliza los combustibles circulantes, que se agotan con bastante rapidez en el periodo posprandial. A continuación el cuerpo depende en gran medida del glucógeno almacenado hasta que estas reservas se agotan (aproximadamente entre 4 y 8 horas, dependiendo de la edad y las circunstancias clínicas). Una vez agotadas las reservas de glucógeno, el catabolismo de las proteínas y la oxidación de los ácidos grasos se convierten en las fuentes de energía más importantes, y la gluconeogénesis es necesaria para mantener las reservas de glucosa. Por tanto, los trastornos del metabolismo del glucógeno tienden a manifestarse tras un breve intervalo de ayuno. Sin embargo, la mayoría de los trastornos del metabolismo de la gluconeogénesis o de la oxidación de los ácidos grasos tienden a manifestarse tras un periodo de ayuno más largo, después de que se agoten las reservas normales de glucógeno.

Trastornos del metabolismo de las proteínas

Las proteínas se descomponen en sus componentes básicos, los aminoácidos. Los aminoácidos esenciales no pueden ser sintetizados por el organismo y deben ser consumidos en la dieta. Los aminoácidos pueden utilizarse para favorecer el crecimiento o el mantenimiento de los tejidos, pueden convertirse en otros aminoácidos (transaminación, hidroxilación, etc.), pueden excretarse en la orina o pueden catabolizarse para obtener energía (v. fig. 1.52). Algunos hallazgos físicos característicos de los trastornos del metabolismo de las proteínas se indican en la tabla 1.12.

Transaminación y trastornos relacionados

Fenilcetonuria. Un trastorno frecuente de la conversión de aminoácidos es la fenilcetonuria (FCU), en la que la hidroxilación de la fenilalanina en tirosina está alterada. La FCU es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de las proteínas relativamente frecuente (afecta a entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 15.000 personas) y se suele diagnosticar mediante pruebas de cribado neonatal. Los pacientes afectados siguen una dieta con restricción de fenilalanina (que contiene solo la cantidad suficiente de

VÍAS COMUNES DEL METABOLISMO INTERMEDIO

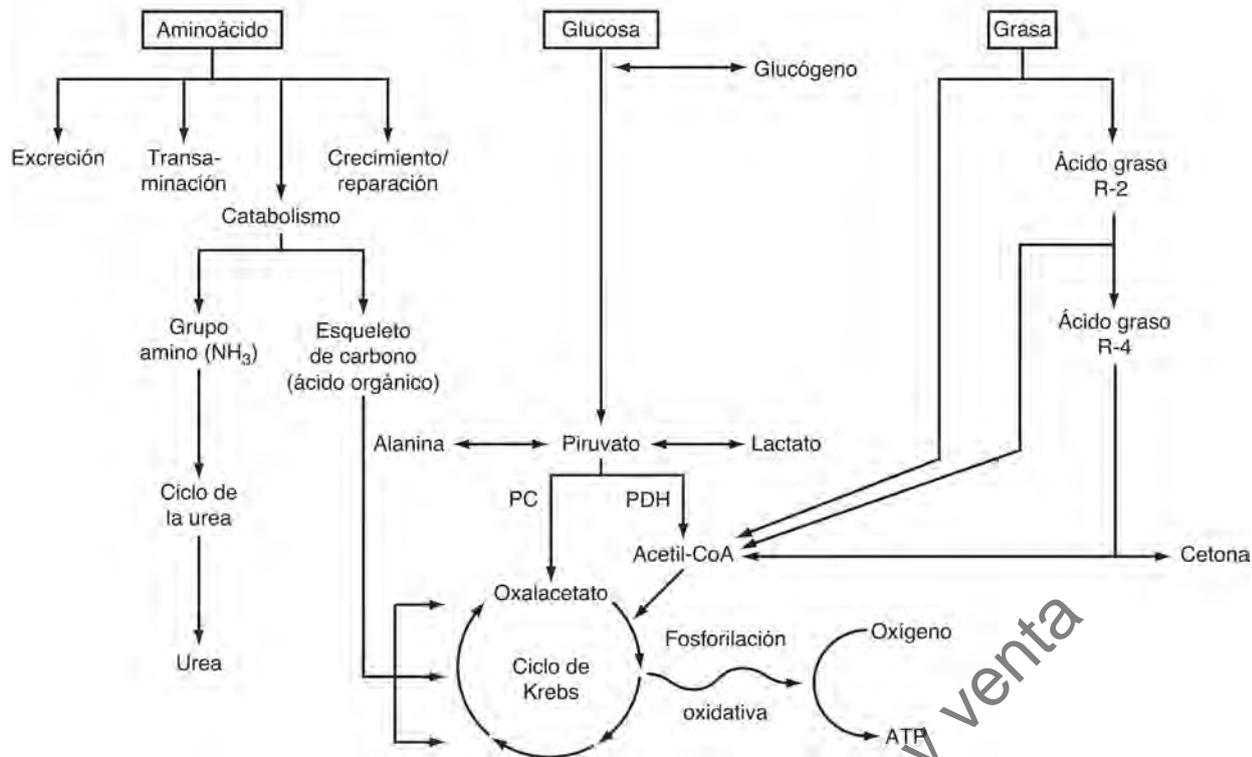


Fig. 1.52 Conversión de proteínas, hidratos de carbono y grasas en energía. *ATP*, adenosina trifosfato; *NH₃*, amoníaco; *PC*, piruvato carboxilasa; *PDH*, piruvato deshidrogenasa; *R-2* y *R-4*, ácidos grasos acortados en unidades sucesivas de dos carbonos, resultado de la β-oxidación.

Trastorno	Hallazgos habituales
FCU	Sin tratamiento: DI, eccema, olor a ratón, coloración clara Tratada: temblor mínimo o leve, déficit de la función ejecutiva
Homocistinuria	Sin tratamiento: DI variable, ectopía del cristalino, hábito marfanoide, trombosis vascular Tratada: problemas vasculares persistentes variables
EOJA	Sin tratamiento: cetosis, acidosis, coma, muerte, DI, olor a jarabe de arce, algunos de aparición tardía con síntomas intermitentes Tratada: cetosis/acidosis intermitente durante enfermedades intercurrentes, retraso variable del desarrollo o cognición normal
Acidemia orgánica (AMM, AP, AIV)	Sin tratamiento: cetosis, acidosis, muerte, neutropenia, hiperamonemia, hipotonía, algunos de aparición tardía con retraso en el crecimiento, hipotonía Tratada: cetoacidosis intermitente durante enfermedades intercurrentes, accidentes cerebrovasculares metabólicos, tono bajo o normal, retraso o cognición normal
Defecto del ciclo de la urea	Sin tratamiento: hiperamonemia, coma, muerte, hiperreflexia, RM, acidosis variable, algunos de aparición tardía con síntomas intermitentes Tratado: hiperamonemia intermitente con enfermedades intercurrentes, retraso en el desarrollo variable o cognición normal

AIV, acidemia isovalérica; *AMM*, acidemia metilmalónica; *AP*, acidemia propiónica; *DI*, discapacidad intelectual; *EOJA*, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; *FCU*, fenilcetonuria.

proteínas naturales procedentes de frutas, verduras y una cantidad escasa de almidones para satisfacer las necesidades esenciales de fenilalanina para el crecimiento y el mantenimiento), complementada con una «fórmula» alimenticia médica que contiene tirosina y otros aminoácidos y nutrientes esenciales, y alimentos especialmente formulados con bajo contenido de fenilalanina. Si no se trata, el trastorno provoca discapacidad intelectual, cambios eczematosos en la piel, olor «a ratón» y otros cambios. Los pacien-

tes bien tratados pueden presentar temblores leves, pero la exploración física es por lo demás normal. Aunque los resultados cognitivos son normales en la mayoría de los pacientes que siguen la dieta, algunos pacientes experimentan dificultades leves o moderadas en el funcionamiento ejecutivo (atención, organización y memoria de trabajo). Cuando una mujer con FCU está embarazada, debe seguir su dieta con especial cuidado para prevenir la discapacidad intelectual, la microcefalia y los defectos congénitos (en particular, defectos del corazón y del esófago) en el feto.

El tratamiento de la FCU se basaba tradicionalmente en una dieta pobre en fenilalanina, que es muy restrictiva y difícil de mantener. Aunque antes se creía que la dieta podía relajarse a los 6 años, ahora se recomienda el tratamiento de por vida. Los nuevos tratamientos incluyen los suplementos de cofactores enzimáticos (sapropterina) y la sustitución enzimática con fenilalanina amonio liasa inyectada, y hay tratamientos experimentales como la terapia génica en fase de ensayo clínico.

La mayor parte de los casos de FCU se deben a un defecto de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Una pequeña proporción de pacientes con FCU tiene la enzima fenilalanina hidroxilasa normal, pero tiene un defecto en la síntesis o el reciclaje del cofactor biopterina de la enzima. Dado que este cofactor de la biopterina se comparte con otras dos enzimas (tirosina hidroxilasa [precursora de la dopamina, la epinefrina y la norepinefrina] y triptófano hidroxilasa [precursora de la serotonina]), los pacientes con defectos de la biopterina tienen déficits de neurotransmisores además de la FCU. Estos pacientes requieren suplementos de biopterina y/o aporte de neurotransmisores, además de una dieta pobre en fenilalanina, y el desenlace neurológico no siempre es normal.

Homocistinuria. La homocisteína es un intermediario en el metabolismo de varios pasos de la metionina a cisteína. En la homocistinuria, el metabolismo de la homocisteína está bloqueado a nivel de la enzima cistationina β-sintasa. Cuando no se trata, además de los retrasos en el desarrollo, los hallazgos físicos incluyen varios grados de ectopía del cristalino, hábito marfanoide, y en la edad adulta joven trombosis vascular (v. tabla 1.12). La homocistinuria se suele diagnosticar mediante cribado neonatal (por la detección de metionina elevada), pero la sensibilidad del cribado no es completa. La homocisteína no es estable en el análisis estándar de aminoácidos en plasma/suero, por lo que deben cuantificarse las concentraciones específicas de homocisteína. La homocistinuria puede estar presente en niños mayores y adultos que nacieron antes de que este trastorno se añadiera al actual panel de cribado neonatal. Un subgrupo

de pacientes responde a la suplementación con el cofactor enzimático vitamina B₆. El tratamiento actual consiste en la restricción dietética de metionina, con suplementos de cisteína, además de suplementos dietéticos que ayudan a la remetilación de la homocisteína a metionina (como la betaina). Existen formas menos frecuentes de homocistinuria causadas por la incapacidad de volver a transformar la homocisteína en metionina, normalmente debido a defectos en el metabolismo de la vitamina B₁₂.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) comparten un paso inicial común en el catabolismo, catalizado por la descarboxilasa de cetos de cadena ramificada. Un defecto genético en esta enzima provoca la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA), llamada así por el olor característico de la orina. Los individuos afectados desarrollan elevaciones de estos tres aminoácidos de cadena ramificada que provocan cetosis y, si no se tratan, acidosis, coma y muerte. La exploración física puede identificar el olor a jarabe de arce en el cerumen y la orina concentrada. El paciente puede mostrar diversos grados de espasticidad o retraso en el desarrollo, especialmente si se trata tarde o mal (v. tabla 1.12). Las cetonas en orina están elevadas. Las concentraciones elevadas de leucina son tóxicas y pueden afectar crónicamente al aprendizaje y las interacciones sociales cuando están mal controladas. Los pacientes deben seguir una dieta restringida en estos tres aminoácidos esenciales, complementada con otros aminoácidos y nutrientes esenciales, y el trasplante de hígado está cada vez más aceptado. El componente más importante del tratamiento dietético es la prevención del ayuno, ya que este conduciría a un mayor catabolismo de los aminoácidos para obtener energía y, por tanto, a una mayor formación de metabolitos tóxicos. Se sabe que existen variantes con síntomas más leves, como la alteración del estado mental o la cetosis durante enfermedades intercurrentes. La EOJA se diagnostica con mayor frecuencia mediante el cribado neonatal, pero se desconoce la sensibilidad del cribado para las variantes más leves o intermitentes, y un lactante puede ser ya sintomático antes de que los resultados del cribado estén disponibles.

Trastornos del ciclo de la urea. Los aminoácidos se catabolizan aún más por desaminación. El grupo amino se elimina y forma amoníaco, y el esqueleto de carbono residual es un ácido orgánico, habitualmente metabolizado en el ciclo de Krebs (v. fig. 1.52). El amoníaco es tóxico cuando se acumula y normalmente se desintoxica en el ciclo de la urea. Se han descrito errores metabólicos en todos los pasos enzimáticos del ciclo de la urea. Los lactantes afectados presentan clásicamente coma hiperamonémico en el periodo neonatal, que en su evolución causa alimentación deficiente, alcalosis respiratoria, disminución del nivel de conciencia, vómitos e irritabilidad neurológica, hasta llegar al coma (v. tabla 1.12). La presencia de alcalosis respiratoria inexplicable o de irritabilidad neurológica, incluyendo hiperreflexia, aumento del reflejo de sobresalto o clonus en un lactante con estado mental reducido, siempre debe llevar a buscar un error congénito del metabolismo (aunque estos hallazgos acabarán por atenuarse a medida que se profundiza el coma). Puede desarrollarse acidosis (raramente incluso cetoacidosis) a medida que el estado clínico del lactante se deteriora. *En todo paciente de cualquier edad al que se le practique una punción lumbar por cambios inexplicables en el estado mental se debe medir la concentración de amoníaco en plasma.* El análisis de los aminoácidos plasmáticos y del ácido orótico es clave para definir el defecto específico del ciclo de la urea, y hay información adicional al respecto en los libros de texto dedicados a los trastornos metabólicos.

Un porcentaje significativo de pacientes con defectos del ciclo de la urea puede consultar en fases posteriores de la vida con retraso del crecimiento, retrasos del desarrollo, cabello quebradizo (tricurris nudosa, en la deficiencia de argininosuccinato liasa) o, en algunos casos, de forma aguda con hiperamonemia durante enfermedades intercurrentes o el destete de la leche materna a la fórmula láctea (que es más rica en proteínas). Algunos pacientes han consultado en la edad adulta durante una agresión metabólica intensa (como después de cirugía bariátrica o un parto); por tanto, la edad no es un obstáculo para el diagnóstico. El tratamiento implica una cuidadosa titulación de la ingesta de proteínas para satisfacer las necesidades de crecimiento y mantenimiento sin aportar un exceso, con suplementos de productos intermediarios esenciales del ciclo de la urea (citrulina o arginina, según la posición del bloqueo enzimático), y con fármacos que forman complejos con la glutamina o la glicina para formar complejos nitrogenados solubles en la orina y proporcionar una vía de excreción alternativa para el nitrógeno. Es especialmente importante ofrecer un aporte energético

alternativo durante el ayuno para evitar el catabolismo de los aminoácidos para obtener energía y la liberación de amoníaco. El trasplante de hígado es un método de primera línea cada vez más recomendado.

Acidemias orgánicas

Una vez eliminado el amoníaco de un aminoácido, el esqueleto de carbono restante es un *ácido orgánico*. La mayoría de los ácidos orgánicos se catabolizan a intermediarios específicos del ciclo de Krebs (v. fig. 1.52). Diversos errores en el catabolismo conducen a trastornos específicos de los ácidos orgánicos.

Acidemia propiónica y acidemia metilmalónica. La serie de errores más común es en el catabolismo de los esqueletos de carbono de la valina, los ácidos grasos de cadena impar (*odd*), la metionina, la isoleucina y la treonina (VOMIT), que pasan por los pasos de propionil-CoA, metilmalonil-CoA y luego succinil-CoA (un producto intermedio del ciclo de Krebs). Los errores congénitos de la propionil-CoA carboxilasa conducen a acidemia propiónica, y los errores de la metilmalonil-CoA mutasa conducen a acidemia metilmalónica. Pueden manifestarse en el periodo neonatal con cetoacidosis aguda, hiperamonemia y mielodistrofia (por inhibición secundaria del ciclo de la urea y de la médula ósea); a una edad más avanzada con síntomas agudos durante una enfermedad intercurrente; o en cualquier momento con retraso crónico del crecimiento, hipotonía o retraso del desarrollo. En la exploración física destaca la hipotonía central, a menudo con hiperreflexia o irritabilidad neurológica (v. tabla 1.12). El tratamiento del paciente incluye una cuidadosa valoración de las proteínas de la dieta para satisfacer las necesidades de los aminoácidos esenciales valina, metionina, isoleucina y treonina, complementados con otros aminoácidos y nutrientes esenciales. Las formas alternativas de suplementación calórica son importantes durante el ayuno y las enfermedades intercurrentes para prevenir el catabolismo proteico. Cada vez se reconoce más el papel del trasplante de hígado en la mejora de los resultados al moderar la gravedad de la enfermedad, aunque no es curativo.

Trastornos del catabolismo de la leucina. Otras acidemias orgánicas son relativamente frecuentes, como la acidemia isovalérica (IVA), un error congénito del catabolismo de la leucina (cuya revisión completa está fuera del alcance de este capítulo). La incidencia de este trastorno en el cribado neonatal es algo mayor de lo esperado. El cribado neonatal ampliado también ha identificado una incidencia inesperadamente alta de la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC), otro error congénito del catabolismo de la leucina. Aunque hasta ahora se creía que se asociaba fundamentalmente a retrasos en el desarrollo, retraso en el crecimiento y otros problemas, se está debatiendo la importancia clínica de la deficiencia de 3-MCC, así como de la «variante de cribado neonatal» del IVA. La mayoría de las acidemias orgánicas se pueden detectar mediante cribado neonatal, aunque todavía no se conoce la sensibilidad para las formas de aparición tardía o más leves.

Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

La unidad básica del metabolismo de los hidratos de carbono es la glucosa. La glucosa se metaboliza para obtener energía mediante la glucólisis. Los hidratos de carbono complejos y los alternativos (como la galactosa o la fructosa) se convierten en glucosa o en intermediarios glucolíticos para su catabolismo. Algunos de los trastornos frecuentes del metabolismo de los hidratos de carbono se enumeran en la tabla 1.13.

Metabolismo del glucógeno

Cuando la ingesta de hidratos de carbono supera las necesidades inmediatas, la glucosa se almacena en forma de glucógeno, predominantemente en el hígado pero también en el músculo. Durante el ayuno interprandial se utiliza preferentemente glucógeno para satisfacer las necesidades energéticas convirtiéndolo de nuevo en glucosa. Una vez agotadas las reservas de glucógeno, se potencia el catabolismo de las proteínas y las grasas.

Enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo 0. En el caso de la enfermedad por almacenamiento de glucógeno (EAG) de tipo 0 no se puede fabricar glucógeno. Los pacientes suelen tener hiperglucemia posprandial e hipoglucemia interprandial, pero no hay otros hallazgos físicos específicos. El hígado no está agrandado porque no se almacena glucógeno. En algunos casos la hiperglucemia interprandial puede ser leve o pasarse por alto, y el trastorno se manifiesta como hipoglucemia durante el ayuno o las enfermedades intercurrentes.

Tabla 1.13 Hallazgos frecuentes en los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

Trastorno	Enzima	Hallazgos
EAG 0	Glucógeno sintetasa	Hiper glucemia posprandial, hipoglucemia interprandial
EAG I	Glucosa-6-fosfatasa; glucosa-6-fosfato translocasa	Hipoglucemia interprandial, hepatomegalia, mejillas de «querubín», neutropenia (tipo 1b), ácido úrico elevado, lactato
EAG II	Alfa-1,4-glucosidasa ácida	Enfermedad de Pompe, miocardiopatía (forma del lactante), debilidad esquelética y respiratoria progresiva, CK elevada
EAG III	Enzima desramificadora del glucógeno	Hipoglucemia, hepatomegalia, miopatía variable, trastorno de la desramificación del glucógeno
EAG IV	Enzima ramificadora del glucógeno	Hepatomegalia, cirrosis, trastorno de la ramificación del glucógeno
EAG VI	Glucógeno fosforilasa	Hipoglucemia de leve a moderada, cetosis leve, retraso del crecimiento y hepatomegalia intensa
EAG VII	Fosfofructocinasa muscular	Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, miopatía de esfuerzo, hemólisis compensada, mioglobinuria
EAG IX	Fosforilasa cinasa hepática	Hepatomegalia con hipoglucemia leve variable, miopatía variable
Deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa	Fructosa-1,6-bisfosfatasa	Hipoglucemia con enfermedad intercurrente rápida/prolongada, puede ser sensible a la fructosa, los ácidos orgánicos en orina pueden revelar acidosis cetoláctica con glicerol elevado
Galactosemia	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Sin tratamiento: hepatomegalia, cataratas, retraso del desarrollo, disfunción hepática, DI Tratada: déficits cognitivos variables
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa B	Con ingestión de fructosa: hipoglucemia, hipofosfatemia, <i>shock</i> Sin tratamiento: enfermedad hepática crónica y retraso del desarrollo

CK, creatina cinasa; DI, discapacidad intelectual; EAG, enfermedad por almacenamiento de glucógeno.

Otras formas de enfermedad por almacenamiento de glucógeno. Otras formas de EAG afectan al metabolismo del glucógeno en el hígado o el músculo. Las formas más frecuentes de EAG hepática son los tipos I, III, VI y IX, en los que el glucógeno puede almacenarse en el hígado pero no se convierte en glucosa de forma eficiente. El paciente suele desarrollar hepatomegalia (por el glucógeno almacenado), y la hipoglucemia interprandial comienza a las pocas horas de comer, cuando se agotan los combustibles circulantes. El paciente también puede presentar «mejillas de querubín» por el almacenamiento de glucógeno. Otros hallazgos pueden incluir elevaciones de triglicéridos, ácido úrico y lactato. Hay una serie de enzimas que intervienen en la formación, ramificación, desramificación y catabolismo del glucógeno, y varios subtipos de EAG se asocian a defectos en los distintos pasos enzimáticos. Algunos trastornos del glucógeno se manifiestan predominantemente en el músculo con debilidad, rabdomiólisis y otros hallazgos predominantemente musculares, pero sin hipoglucemia significativa. La enfermedad de Pompe de inicio infantil (EAG de tipo II) se manifiesta con debilidad progresiva en los músculos esqueléticos y respiratorios, así como con miocardiopatía. El electrocardiograma muestra un patrón característico de alto voltaje. La mayoría de los pacientes responden a la terapia de sustitución enzimática (TRE), pero pueden necesitar inmunomodulación para conseguirlo.

Defectos en la glucólisis, la gluconeogénesis y el metabolismo de otros hidratos de carbono

Los defectos en la glucólisis, el proceso por el que la glucosa se metaboliza a piruvato, tienden a manifestarse como trastornos de deficiencia energética en el músculo (que depende de la glucólisis), a menudo con rabdomiólisis. En algunos casos está alterada la conversión de los hidratos de carbono alternativos (como la galactosa o la fructosa) en un sustrato glucolítico.

Galactosemia. Los pacientes incapaces de metabolizar la galactosa padecen galactosemia. Tras la ingestión de galactosa (uno de los azúcares de la lactosa), los pacientes pueden presentar en la infancia hepatomegalia, enfermedad hepática, sepsis por gramnegativos, cataratas o, más tarde, retraso en el desarrollo y excreción de galactosa (una sustancia reductora) en la orina. El tratamiento incluye la exclusión de la galactosa de la dieta. El trastorno se puede detectar en el cribado de los recién nacidos en Estados Unidos y en muchos otros países; sin embargo, al tratarse de una prueba enzimática de los eritrocitos, los resultados pueden verse afectados por la transfusión antes del cribado.

Intolerancia hereditaria a la fructosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa son incapaces de metabolizar la fructosa (un azúcar habitual de la fruta y uno de los componentes de la sacarosa). Pueden presentar una descompensación aguda con hipoglucemia e hipofosfatemia por la ingesta de fructosa, pero también pueden tener manifestaciones crónicas, como retraso del desarrollo y enfermedad hepática.

Gluconeogénesis. El reverso de la glucólisis (la gluconeogénesis, la producción de glucosa a partir de sustratos metabólicos distales) puede verse afectado por errores metabólicos. La deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa es una deficiencia enzimática gluconeogénica que provoca hipoglucemia en ayunas. Los pacientes suelen tolerar un ayuno interprandial porque el metabolismo del glucógeno está intacto, pero corren el riesgo de sufrir una hipoglucemia una vez agotadas las reservas de glucógeno. La mayoría de los pacientes consultan en la infancia durante una enfermedad intercurrente con hipoglucemia y grados variables de elevación de cetonas, lactato y glicerol.

Otros defectos de la gluconeogénesis, así como los trastornos de la síntesis y el uso de cetonas, se describen en textos más detallados, como se indica al principio de esta sección.

Defectos de la oxidación de los ácidos grasos

La oxidación de los ácidos grasos es una fuente importante de energía cuando se agotan las reservas de glucógeno del hígado. Los ácidos grasos son esencialmente cadenas de átomos de carbono. La β -oxidación de los ácidos grasos de hasta 18 carbonos tiene lugar en las mitocondrias. Un ciclo de β -oxidación elimina dos carbonos de la grasa, liberando un fragmento de dos átomos de carbono en forma de acetyl-CoA (un sustrato primario para el ciclo de Krebs), que también puede convertirse en un cuerpo cetónico que puede exportarse a tejidos más distales para generar energía (v. fig. 1.52). El ácido graso acortado pasa por sucesivos ciclos de oxidación en cada uno de los cuales se eliminan dos unidades de carbono a la vez hasta que se metaboliza por completo. Las enzimas utilizadas en la oxidación de los ácidos grasos cambian a medida que el ácido graso se acorta sucesivamente. La ausencia de cetosis en un paciente de más de 3 meses de edad que tiene hipoglucemia o está sometido a un ayuno estresante debe hacer pensar en un posible defecto de la oxidación de los ácidos grasos. Algunos de los defectos más comunes de la oxidación de los ácidos grasos se enumeran en la tabla 1.14.

Trastornos de la carnitina

Trastorno de la captación de carnitina y deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I, carnitina-acilcarnitina translocasa y carnitina palmitoiltransferasa II. Los ácidos grasos de cadena larga (es decir, los que tienen ≈ 12 a 18 carbonos) deben esterificarse primero con carnitina para poder atravesar la membrana mitocondrial para su oxidación. Los pacientes con trastornos de la captación de carnitina tienen alteraciones en el transporte de carnitina y desarrollan una profunda deficiencia de carnitina. Los síntomas pueden incluir miocardiopatía, debilidad o simplemente muerte súbita. Las concentraciones de carnitina en el plasma son muy bajas, mientras que la carnitina en orina suele estar elevada. Los pacientes con deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I (CPT I) son incapaces de esterificar los ácidos grasos con carnitina. Por tanto, los ácidos grasos no pueden penetrar en las mitocondrias para

Tabla 1.14 Hallazgos frecuentes en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos

Trastorno	Hallazgos
Trastorno de la captación de carnitina	Miocardopatía, debilidad variable, muerte súbita
CPT I	Inicio en la lactancia: hipoglucemia, acidosis Comienzo más tardío: intolerancia al ayuno, intolerancia al ejercicio
CPT II	Inicio en la lactancia: hipoglucemia, acidosis Aparición más tardía: intolerancia al ayuno o al ejercicio, rbdomiólisis
Deficiencia de SCAD	Posible hipotonía, retraso en el desarrollo, anomalías neurológicas. Actualmente se cuestiona el fenotipo
Deficiencia de MCAD	Hipoglucemia potencialmente mortal con el ayuno prolongado
Deficiencia de VLCAD	Inicio en la lactancia: miocardopatía. Inicio juvenil: intolerancia al ayuno
Deficiencia de LCHAD	Inicio más tardío: intolerancia al ejercicio Hipoglucemia, rbdomiólisis, retinopatía pigmentada, intolerancia al ayuno

CPT I, carnitina palmitoiltransferasa I; *CPT II*, carnitina palmitoiltransferasa II; *LCHAD*, 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga deshidrogenasa; *MCAD*, acil-CoA de cadena media deshidrogenasa; *SCAD*, acil-CoA de cadena corta deshidrogenasa; *VLCAD*, acil-CoA de cadena muy larga deshidrogenasa.

su oxidación. El trastorno tiene una presentación variable que incluye hipoglucemia y acidosis neonatales potencialmente mortales, o aparición posterior de intolerancia o rbdomiólisis al ejercicio. Desde el punto de vista bioquímico, el paciente tiene concentraciones bajas de acilcarnitinas en el plasma. Los defectos en la enzima carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT) (que transporta los ésteres de ácido graso y carnitina a través de la membrana mitocondrial) son infrecuentes pero se han descrito y pueden poner en peligro la vida; a menudo se parecen a la deficiencia de CPT II. Los pacientes con defectos en la carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II) son incapaces de liberar la carnitina del ácido graso después de que haya pasado al interior de la mitocondria. Al igual que la deficiencia de CPT I, tiene una gravedad variable y puede manifestarse a cualquier edad. Desde el punto de vista bioquímico, los pacientes tienen elevadas las acilcarnitinas en el plasma. En la actualidad, la mayoría de los trastornos de la carnitina se diagnostican mediante el cribado neonatal (mediante la medición de las acilcarnitinas), y los pacientes más levemente afectados a menudo no parecen estar enfermos en el período neonatal, pero siguen necesitando seguimiento y tratamiento. La carnitina no es necesaria para que los ácidos grasos de cadena media y corta penetren en la mitocondria, por lo que los pacientes con trastornos graves de la carnitina pueden beneficiarse de la restricción dietética de las grasas de cadena larga y de los suplementos con grasas de cadena media.

Deficiencias de acil-CoA deshidrogenasa

Deficiencias de acil de cadena muy larga, cadena media y cadena corta-CoA deshidrogenasa, y deficiencia de 3-hidroxiacil de cadena larga-CoA deshidrogenasa. En el interior de la mitocondria, el proceso de β -oxidación elimina progresivamente dos átomos de carbono, formando cetonas o acetil-CoA (v. fig. 1.52). Muchas de las enzimas de este proceso tienen especificidad de longitud de cadena, prefiriendo las grasas de cadena larga (12 a 18 carbonos), de cadena media (6 a 10 carbonos) o de cadena corta. El primer paso de la β -oxidación lo realiza una acil-CoA deshidrogenasa con especificidad de longitud de cadena. Los déficits de la enzima que actúa sobre ácidos grasos de cadena larga (deficiencia de acil de cadena muy larga-CoA deshidrogenasa, también conocida como ACMLCAD) se manifiestan con una gravedad variable, desde miocardopatía neonatal hasta la aparición posterior de intolerancia al ayuno o al ejercicio. Están surgiendo correlaciones genotipo/fenotipo entre la actividad enzimática residual y la gravedad. El tratamiento incluye los suplementos de grasas de cadena media y evitar el ayuno. Los defectos de la enzima que actúa sobre las grasas de cadena media (deficiencia de acil de cadena media-CoA deshidrogenasa, también conocida como ACMCAD) se encuentran entre los trastornos metabólicos más comunes (aproximadamente 1 de cada 15.000 nacimientos). Los pacientes afectados suelen presentar en el periodo de lactancia hipoglucemia hipocetósica potencialmente mortal o síntomas

similares a los del síndrome de Reye durante el ayuno asociados a una enfermedad intercurrente. El tratamiento consiste principalmente en evitar el ayuno, aunque algunos pacientes requieren suplementos de carnitina. Originalmente se creía que los defectos en la enzima que actúa sobre las grasas de cadena corta (deficiencia de acil de cadena corta-CoA deshidrogenasa, también conocida como ACCCAD) causaban hipotonía, hipoglucemia y anomalías en el desarrollo. Sin embargo, en la actualidad se cuestiona la importancia clínica de este trastorno. También se han descrito defectos en el tercer paso de la β -oxidación, otra enzima acil-CoA deshidrogenasa con especificidad de longitud de cadena. La deficiencia enzimática más común en este paso es la deficiencia de 3-hidroxiacil de cadena larga-CoA deshidrogenasa (HACLCAD). Este trastorno también puede tener una presentación variable, desde hipoglucemia hipocetósica temprana hasta aparición posterior de intolerancia al ayuno o al ejercicio. Los pacientes más afectados presentan retinopatía pigmentada y episodios de rbdomiólisis. En las gestantes de feto afectado se ha observado mayor incidencia de síndrome HELLP (acrónimo de las tres manifestaciones de la enfermedad: hemólisis, concentraciones elevadas de enzimas hepáticas y trombopenia). Algunos pacientes tienen una deficiencia de una proteína trifuncional que provoca defectos en múltiples pasos de la vía de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

La mayoría de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos se detectan actualmente en el cribado neonatal. Sin embargo, algunos recién nacidos padecen una morbilidad o mortalidad significativas rápidamente (presentación temprana), antes de que estén disponibles los resultados del cribado neonatal. Por tanto, este grupo de trastornos debe sospecharse siempre en los neonatos enfermos.

Disfunción de orgánulos

En varios orgánulos tienen lugar importantes procesos metabólicos. Estos incluyen los peroxisomas, los lisosomas y las mitocondrias (tablas 1.15 a 1.17). Se describen los defectos en cada uno de estos orgánulos.

Trastornos peroxisómicos

En el peroxisoma tienen lugar varios procesos metabólicos, como la oxidación de las grasas de cadena muy larga (más de 20 carbonos), el metabolismo del ácido fitánico (presente en los alimentos), el inicio de la formación del plasmalógeno (el fosfolípido más abundante en la mielina), la peroxidación/desintoxicación y otros procesos. Las enfermedades peroxisómicas se dividen en dos grandes categorías: 1) las que interfieren en el ensamblaje del propio peroxisoma (afectando así a todas las funciones enzimáticas), y 2) las que afectan a una sola enzima.

Trastornos de la biogénesis del peroxisoma

Se han identificado varias mutaciones en 14 genes diferentes responsables del ensamblaje de los peroxisomas (*PEX*), que dan lugar a un espectro continuo de fenotipos. El más grave de estos trastornos es el síndrome de Zellweger (fig. 1.53). Los lactantes con el síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal) suelen tener rasgos dismórficos que a menudo recuerdan al síndrome de Down, hepatomegalia con disfunción hepática e hipotonía profunda (v. tabla 1.15). El trastorno suele ser mortal en la lactancia o en la niñez temprana. La adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad de Refsum infantil son fenotipos menos graves. Se manifiestan con una gravedad variable de retraso del desarrollo, hipoacusia, deterioro de la visión, disfunción hepática, coagulopatía e hipotonía, y pueden ser lentamente progresivos (v. tabla 1.15). Las mutaciones de *PEX7* pueden dar lugar a un fenotipo específico de acortamiento de las porciones proximales de las extremidades (rizomelia), condrodisplasia punteada (punteado epifisario) y retraso del crecimiento y discapacidad intelectual graves, conocido como *condrodisplasia punteada rizomélica (CDPR)*.

Trastornos monoenzimáticos

Se han descrito numerosos trastornos de genes únicos que actúan en el peroxisoma. Uno de los más frecuentes es la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Este trastorno afecta predominantemente a los varones y se manifiesta en la primera década de la vida como una leucodistrofia progresiva, o en la edad adulta como un trastorno desmielinizante (adrenomielopatía) o enfermedad de Addison. La película *El aceite de la vida (Lorenzo's Oil)* aumentó el reconocimiento público de este trastorno y la búsqueda de un tratamiento. En los casos más graves, el tratamiento presintomático de elección es el trasplante de células progenitoras

Tabla 1.15 Hallazgos frecuentes en las enfermedades peroxisómicas

Trastorno	Hallazgos
Síndrome de Zellweger	Hepatomegalia, hipotonía profunda, facies de síndrome de Down, disfunción hepática
Adrenoleucodistrofia neonatal; enfermedad de Refsum del lactante	Retraso del desarrollo, hipoacusia, deterioro de la visión, disfunción hepática, coagulopatía, hipotonía de gravedad decreciente; a menudo lentamente progresiva
CDPR	Rizomelia, condrodiasplasia punteada, retraso profundo del crecimiento y DI
Adrenoleucodistrofia	Regresión del desarrollo, leucodistrofia progresiva; inicio más tardío con desmielinización o enfermedad de Addison
ERA	Retinitis pigmentada, ataxia, ictiosis y anosmia

CDPR, condrodiasplasia punteada rizomélica; DI, discapacidad intelectual; ERA, enfermedad de Refsum del adulto.



Fig. 1.53 Lactante con síndrome de Zellweger. Obsérvense la hipotonía, el retraso del desarrollo y la frente grande.

hematopoyéticas. El tratamiento con restricción de ácidos grasos de cadena muy larga en la dieta y los suplementos de ácido erúrico y ácido oleico (también conocido como «aceite de Lorenzo») pueden ser algo beneficiosos si se administran en el periodo presintomático. Este trastorno se ha añadido recientemente a muchos paneles de cribado neonatal. Otro trastorno monogénico, la enfermedad de Refsum del adulto (ERA), se manifiesta con retinitis pigmentada, ataxia, ictiosis y anosmia, y está causado por un defecto en el metabolismo del ácido fitánico.

Diagnóstico

La mayoría de los trastornos del ensamblaje de los peroxisomas y de los trastornos monogénicos de los peroxisomas pueden diagnosticarse evaluando los ácidos grasos de cadena muy larga del plasma, preferiblemente complementando las pruebas con plasmalógenos eritrocíticos, ácido fitánico, ácido piperólico o ácido pristánico. (Nota: el ácido fitánico procede de la dieta, por lo que los lactantes pequeños o los que siguen dietas elementales pueden tener concentraciones falsamente normales). Es importante tener en cuenta que en algunos trastornos monoenzimáticos, como la CDPR y la ERA, las concentraciones de ácidos grasos de cadena muy larga pueden ser normales. Sin embargo, los plasmalógenos son anormales en la CDPR, y el ácido fitánico está elevado en la ERA. Por tanto, es razonable analizar al menos dos metabolitos peroxisómicos cuando se buscan estos trastornos. El análisis de ADN está disponible para una serie de trastornos de la biogénesis de los peroxisomas y monoenzimáticos.

Trastornos lisosómicos

Los lisosomas son orgánulos citoplásmicos unidos a la membrana que sirven como plantas digestivas o de reciclaje de las células, siendo sus principales objetivos descomponer los productos de desecho y los residuos celulares y degradar las macromoléculas que ya no son necesarias en componentes más pequeños. Realizan esta función con una serie de enzimas hidrolíticas que degradan de forma escalonada las moléculas sobre las que actúan. Una vez completado el proceso de degradación, el

Tabla 1.16 Clasificación de los trastornos del almacenamiento lisosómico

Clase de trastorno	Defecto subyacente	Síndromes asociados
Mucopolisacaridosis	Metabolismo defectuoso de los glucosaminoglucanos	Hurler, Hurler-Scheie, Scheie (MPSI) ^a Hunter (MPSII) ^a Sanfilippo (MPSIII) Morquio A y B (MPSIV) ^a Maroteaux-Lamy (MPSVI) ^a Sly (MPSVII) ^a
Esfingolipidosis y sulfatidosis	Degradación defectuosa de los esfingolípidos y sus componentes	Gangliosidosis GM1 Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2) Leucodistrofia metacromática (LDM) Enfermedad de Krabbe Niemann-Pick, tipos A, B y C Gaucher
Oligosacáridos	Degradación defectuosa de la porción de glucanos de las glicoproteínas	Alfa-manosidosis Beta-manosidosis Sialidosis Fucosidosis Enfermedad de Schindler
Mucolipidosis	Degradación defectuosa de mucopolisacáridos, ácidos, esfingolípidos y/o glucolípidos	Enfermedad de las células I (ML-II) Distrofia de pseudo-Hurler (ML-III) Mucolipidosis, tipo IV
Defectos del transporte y el tráfico lisosómicos	Defectos en la degradación o el transporte de colesterol, ésteres de colesterol y otros lípidos complejos	Cistinosis ^a Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico

^aHay tratamientos aprobados por la FDA.

material residual es transportado al citoplasma para su reciclaje (como nuevos bloques de construcción molecular) o a la membrana celular para su eliminación. Una mutación que provoque el mal funcionamiento de una enzima lisosómica conduce a la acumulación de sustrato en el medio intracelular y extracelular, dando lugar a los denominados *trastornos por almacenamiento*. Con el tiempo el volumen del sustrato almacenado sin degradar aumenta, distendiendo progresivamente el lisosoma, y en última instancia esto perjudica la función celular, incluyendo interrupciones en la autofagia y activación aberrante del sistema inmunitario.

Trastornos del tráfico o de las enzimas lisosómicas individuales

Tras la translocación y las modificaciones postraduccionales, las enzimas lisosómicas se dirigen al lisosoma gracias a secuencias marcadoras específicas. Los defectos del tráfico de enzimas hacia el lisosoma, o de enzimas lisosómicas individuales, dan lugar a trastornos por almacenamiento lisosómico. Los trastornos se clasifican según la naturaleza del material acumulado. Se han descrito más de 40 trastornos lisosómicos cuya característica unificadora es la incapacidad de degradar un componente específico de los residuos celulares. Los defectos se clasifican como defectos de la degradación de mucopolisacáridos, oligosacáridos, esfingolipidosis, mucolipidosis y otros (v. tabla 1.16). El material lisosómico almacenado en los tejidos puede dar lugar a engrosamiento de los rasgos faciales, hepatomegalia, esplenomegalia, deformidades óseas (disostosis múltiple), leucodistrofia y otras características. Entre los trastornos lisosómicos más graves se encuentra la enfermedad de las células I, en la que muchas enzimas lisosómicas carecen de la secuencia adecuada para dirigirse al lisosoma, de modo que ciertas enzimas lisosómicas están elevadas en el plasma pero no están presentes en el lisosoma. Este trastorno se manifiesta durante la vida prenatal o al comienzo de la lactancia y se asocia a mortalidad precoz.

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis se encuentran entre los trastornos por almacenamiento lisosómico más conocidos. Son un grupo de trastornos de la degradación de los glucosaminoglucanos, largas cadenas de unidades de disacáridos repetidas que son sintetizadas por las células del tejido conectivo como componentes estructurales del tejido conectivo, el hueso,

el cartilago, el líquido sinovial, la piel, la córnea y el sistema reticuloendotelial. Se han identificado siete tipos principales, algunos con múltiples subtipos dependiendo de la actividad enzimática residual. El síndrome de Hurler (MPSI-H) es el trastorno prototípico (fig. 1.54). En la forma más grave los síntomas aparecen entre los 6 y los 24 meses, con retraso del crecimiento, rasgos faciales toscos, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, valvulopatía cardíaca y otros hallazgos. La TRE proporciona beneficios a largo plazo, aunque la enfermedad ósea y articular sigue siendo prominente y el daño a las válvulas cardíacas puede seguir avanzando. La TRE puede ayudar a ralentizar el proceso de la enfermedad, pero el único tratamiento realmente útil para la enfermedad de inicio infantil es el trasplante de médula ósea, que atenúa el trastorno pero no mejora las anomalías óseas y del neurodesarrollo preexistentes. Las formas progresivamente menos graves incluyen los síndromes de Hurler-Scheie y Scheie (MPSI-HS, MPSI-S), con actividad enzimática residual creciente y afectación sistémica y del SNC decreciente. El síndrome de Morquio (MPSIVA y B) y el síndrome de Maroteaux-Lamy (MPSVI) se asocian a una cognición conservada, pero presentan la típica displasia ósea (fig. 1.55). La investigación de nuevas estrategias de tratamiento se ha ampliado en el campo de los trastornos por almacenamiento lisosómico e incluye tratamientos novedosos como la terapia de reducción del sustrato, la terapia con chaperonas moleculares y varias formas de terapia génica.

Diagnóstico

El diagnóstico de los trastornos lisosómicos suele comenzar con la sospecha clínica, a menudo con el análisis de mucopolisacáridos u oligosacáridos en la orina, ensayos enzimáticos específicos en plasma o fibroblastos, o estudios de ADN. La MPSI se recomienda en el panel de cribado neonatal ampliado recientemente, pero solo algunos estados lo han puesto en práctica (v. más adelante). Una descripción completa de todas las mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis y mucolipidosis está fuera del alcance de este capítulo, pero está disponible en textos dedicados a los trastornos metabólicos.

Trastornos del metabolismo energético

Trastornos mitocondriales

Las mitocondrias son los lugares en los que se realiza el metabolismo energético. Se han descrito numerosos trastornos del metabolismo energético cuya patogenia subyacente es la disponibilidad insuficiente de energía para los tejidos. Así, los tejidos y órganos más afectados por la disfunción mitocondrial son los que tienen una alta demanda energética, en particular los neuronales, los musculares y los oculares.

Las mitocondrias son orgánulos citoplasmáticos unidos a la membrana que, en esencia, sirven como centrales eléctricas de las células. Dado que todas las mitocondrias de una persona proceden de las presentes en el ovocito (las del espermatozoide han sido destruidas en la fecundación), prácticamente todo el ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) se hereda de la madre. Sin embargo, la mayoría de las proteínas que actúan en las mitocondrias son de origen nuclear; son transportadas a las mitocondrias, donde llevan a cabo su función prevista. Por tanto, la mayoría de los trastornos «mitocondriales» siguen en realidad un patrón de herencia mendeliana.

Sin embargo, como cada mitocondria también contiene su propio genoma separado con un código de ADN único heredado por la vía materna (que incluye 13 genes que intervienen en la fosforilación oxidativa, así como su propio ARNt y el mecanismo de replicación para un total de 37 genes), unos pocos trastornos mitocondriales tienen herencia materna, no nuclear.

Acidosis láctica. En circunstancias normales el piruvato entra en el ciclo de Krebs, bien a través de su conversión en acetil-CoA por la piruvato deshidrogenasa (PDH), bien a través de su conversión en oxalacetato por la piruvato carboxilasa (PC) (v. fig. 1.52). El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) creado en el ciclo de Krebs pasa a la cadena de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa y la producción de ATP. El metabolismo de una molécula de glucosa crea una red de 36 moléculas de ATP. Cuando la fosforilación oxidativa es insuficiente para satisfacer las necesidades energéticas del organismo, el piruvato se desvía a lactato, una conversión que da lugar a una red de solo dos moléculas de ATP. Se produce acidosis láctica cuando se acumula lactato, y suele ser secundaria a *shock*, hipoxia o ejercicio que supera la capacidad aeróbica del cuerpo. La acidosis láctica secundaria también puede deberse a hipoxia tisular secundaria al uso de un torniquete o al llanto excesivo, o por el almacenamiento prolongado



Fig. 1.55 Niño de 5 años con síndrome de Morquio. Los análisis de orina para detectar mucopolisacaridosis mostraron elevación del sulfato de queratano.



Fig. 1.54 Síndrome de Hurler. (A) Los rasgos faciales toscos característicos de este trastorno incluyen prominencia de la frente, puente nasal aplanado, nariz corta y ancha y ensanchamiento de los labios. Los rasgos aparecen tumefactos debido al engrosamiento de la piel. (B) La rigidez y las contracturas articulares progresivas conducen a que la mano adquiera la forma de una garra.

de muestras de sangre a temperatura ambiente en un recipiente Vacutainer, y puede evitarse mediante el uso de muestras de flujo libre o arteriales, evitando los intentos de extracción múltiples y con el transporte rápido al laboratorio de la muestra introducida inmediatamente en hielo. El piruvato también puede convertirse en el aminoácido alanina. La presencia de alanina elevada indicada por el análisis de aminoácidos en plasma o suero, y/o la presencia de lactato o piruvato elevados en el análisis de ácidos orgánicos en orina, es sugestiva de acidosis láctica crónica, incluso si la medición de lactato en plasma está dentro de los límites normales.

En algunos casos la acidosis láctica no es secundaria a factores externos, sino que está causada por un trastorno primario de la producción de energía. Los trastornos que cursan con acidosis láctica primaria suelen afectar al metabolismo del piruvato, el ciclo de Krebs o la fosforilación oxidativa, y suelen denominarse en general *trastornos mitocondriales*.

Trastornos del metabolismo del piruvato

Deficiencia de piruvato deshidrogenasa. El piruvato se convierte en acetil-CoA por la acción del complejo enzimático de la piruvato deshidrogenasa (PDC o PDH) (v. *fig. 1.52*). La PDC está compuesta por al menos cuatro proteínas: E1 α , E1 β , E2 y E3. Los defectos son más comunes en el componente E1 α . El gen que codifica este componente de la enzima está ligado al cromosoma X, pero los defectos en la enzima se heredan habitualmente con un patrón dominante, por lo que el número de niñas afectadas con mutaciones *de novo* es casi igual al número de niños afectados; por tanto, el sexo femenino no debe descartar este diagnóstico. La deficiencia de PDC da lugar a una amplia variedad de efectos de gravedad variable que en algunos casos se manifiestan como ataxia y convulsiones o retraso del desarrollo de leve a moderado. Sin embargo, en las formas más graves puede haber acidosis láctica severa y anomalías estructurales del SNC atribuibles a la muerte celular prenatal por deficiencia energética, que van desde agenesia del cuerpo calloso hasta hidrocefalia grave.

Deficiencia de piruvato carboxilasa. La deficiencia de PC puede manifestarse con acidosis cetoláctica de leve a grave, hiperamonemia y otros problemas, y puede ser mortal en los primeros años de vida, o puede manifestarse de forma más crónica con acidosis cetoláctica intermitente durante el ayuno. Tanto la deficiencia de PDC como la de PC (así como otros trastornos de la fosforilación oxidativa) pueden manifestarse como enfermedad de Leigh, un fenotipo de degeneración quística progresiva de los ganglios basales y los centros respiratorios que refleja un profundo deterioro de la producción de energía en el encéfalo. Los lactantes con trastornos graves del metabolismo del piruvato a veces presentan rasgos dismórficos inespecíficos, como un surco nasolabial largo y un labio superior hundido, probablemente debido a la hipotonía facial.

Trastornos del ciclo de Krebs

Los trastornos primarios del ciclo de Krebs son infrecuentes, pero suelen estar asociados a hallazgos específicos en el análisis de ácidos orgánicos en orina. La presencia de cantidades pequeñas o moderadas de intermediarios del ciclo de Krebs en el análisis de ácidos orgánicos en orina puede ser normal en el primer año de vida. La presencia de grandes elevaciones o la excreción persistente de productos intermedios del ciclo de Krebs en la orina puede indicar un trastorno de la fosforilación oxidativa.

Trastornos de la fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa (también conocida como *cadena de transporte de electrones*) se refiere al proceso de producción de energía (ATP). Tiene lugar en las mitocondrias utilizando enzimas codificadas a nivel tanto nuclear como mitocondrial. Las funciones enzimáticas se agrupan en complejos. El complejo I está compuesto por más de 40 enzimas diferentes, de las cuales siete están codificadas en la mitocondria. Aunque la gran mayoría de las proteínas de otros complejos también están codificadas en el núcleo, también hay proteínas codificadas en las mitocondrias en el complejo III (una), el complejo IV (tres) y el complejo V (dos). Una serie de defectos en los distintos complejos, codificados tanto en el núcleo como en las mitocondrias, se manifiestan con diversos síntomas que incluyen retraso del desarrollo, retraso del crecimiento, miopatía, hipotonía, ptosis, oftalmoplejía, hepatopatía, encefalopatía, nefropatía, retinopatía pigmentada y/o enfermedad de Leigh.

Mutaciones nucleares. La mayoría de los trastornos mitocondriales se deben a mutaciones de las proteínas codificadas por el núcleo y se heredan con un patrón mendeliano. Existen pruebas de ADN para muchos de estos

trastornos, en particular para la deficiencia de los complejos I y IV y para varias mutaciones genéticas responsables de la enfermedad de Leigh.

También hay algunos genes nucleares implicados en la replicación mitocondrial que conducen a una replicación mitocondrial aberrante y/o a agotamiento mitocondrial (p. ej., síndrome de Alpers, causado por defectos en el gen que codifica la subunidad γ de la ADN polimerasa [PolG1], que da lugar a agotamiento mitocondrial y se asocia a enfermedad hepática y degeneración cerebral).

El gen *TAZ* es un gen ligado al cromosoma X que codifica la cardiolipina, un componente de la membrana mitocondrial interna. Las mutaciones de *TAZ* causan el síndrome de Barth, un trastorno ligado al cromosoma X que provoca miopatía cardíaca-esquelética del lactante (normalmente sin compactación) y neutropenia.

Variantes patógenas puntuales mitocondriales. Las variantes patógenas en el genoma mitocondrial también son una causa de disfunción mitocondrial y se heredan por vía materna. Estas variantes pueden producirse en cualquiera de los 13 genes mitocondriales que intervienen en la fosforilación oxidativa, o también pueden producirse en los genes que codifican el ARNt, el ARN ribosómico o la maquinaria replicativa. Hay que tener en cuenta que, mientras que cada célula contiene solo un núcleo que alberga dos copias del genoma, cada célula contiene múltiples mitocondrias, y cada mitocondria contiene múltiples copias del genoma mitocondrial; por ello, los patrones de herencia nuclear y mitocondrial son diferentes. Por tanto, los individuos pueden tener múltiples copias de los genomas mitocondriales de tipo natural y mutado coexistiendo en una única mitocondria o en una única célula; esto se conoce como *heteroplasmia*. Existe un *efecto umbral* en el que el número de mitocondrias mutadas es suficiente para afectar a la función de la célula, el tejido o el órgano. Por tanto, es posible que las variantes patógenas mitocondriales sindrómicas se hereden por vía materna en múltiples miembros de la familia, pero sean sintomáticas solo en aquellos en los que se alcanza el umbral.

Las variantes patógenas mitocondriales pueden manifestarse con una gravedad variable. En los adultos suelen aparecer en patrones sindrómicos reconocibles. En los niños pueden seguir un fenotipo específico, pero también pueden ser multisistémicas y menos predecibles. Un ejemplo de un fenotipo reconocible es el síndrome MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica [*lactic acidosis*] y episodios similares a un accidente cerebrovascular [*stroke*]), que se debe habitualmente a una mutación puntual específica en el ácido ribonucleico de transferencia mitocondrial para la leucina (ARNt^{Leu}; v. *tabla 1.17*). En la *tabla 1.17* también se enumeran otros síndromes mitocondriales frecuentes asociados a variantes de secuenciación. A diferencia de los accidentes cerebrovasculares, los accidentes encefálicos debidos a enfermedades mitocondriales no suelen seguir un patrón de la zona marginal. Por el contrario, representan la muerte celular por insuficiencia energética, más que por anomalías del flujo sanguíneo. Los accidentes encefálicos metabólicos pueden producirse en cualquier parte del encéfalo, aunque las partes del encéfalo que más energía requieren (como los ganglios basales) son localizaciones habituales.

Evaluación de un paciente con sospecha de enfermedad mitocondrial

Tradicionalmente se realizaba una biopsia de un órgano aparentemente afectado (normalmente músculo) de un paciente del que se sospechaba que tenía una enfermedad mitocondrial para analizar los complejos de la fosforilación oxidativa. Sin embargo, la creciente disponibilidad de pruebas para detectar mutaciones en los genes nucleares y mitocondriales ha creado una estrategia de estudio que está evolucionando. Una guía de la Mitochondrial Medicine Society para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos mitocondriales se puede encontrar en <http://www.nature.com/gim/journal/v17/n9/abs/gim2014177a.html> (Parikh et al., 2015). Actualmente se puede consultar el algoritmo completo en el sitio web de los Laboratorios de genética médica del Baylor College of Medicine (<https://www.bcm.edu/research/medical-genetics-labs/index.cfm?pmid=14213>). En algunos casos se puede llegar al diagnóstico mediante el estudio guiado de muestras de sangre, evitando a los pacientes una biopsia invasiva.

Otros errores congénitos del metabolismo

Se han identificado otros errores congénitos del metabolismo, entre los que se encuentran los trastornos del metabolismo de los metales (p. ej.,

Tabla 1.17 Síndromes mitocondriales comunes

Complejo de síntomas	Hallazgos	Patología
MERRF MELAS	Encefalopatía mitocondrial, fibras rojas rasgadas Epilepsia mioclónica, acidosis láctica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares	ARNt ^{Lys} Se han descrito más de 15 mutaciones; la más frecuente afecta a ARNt ^{Leu}
NARP	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentada, ± enfermedad de Leigh	Mutaciones puntuales en el componente mitocondrial del complejo V
MNGIE	Trastorno mioneurogastrointestinal y encefalopatía	Mutación nuclear en la timidina fosforilasa; altera los mecanismos de reparación del ADNmt
LHON Síndrome de Pearson	Neuropatía óptica hereditaria de Leber Disfunción de la médula ósea y el páncreas, de inicio en la lactancia; los supervivientes pueden desarrollar síndrome de Kearns-Sayre	Mutaciones en el componente mitocondrial del complejo I Múltiples deleciones del ADNmt
Síndrome de Kearns-Sayre Diabetes-sordera Toxicidad de aminoglucósidos	Ptosis, retinopatía pigmentada, defectos de conducción cardíaca, ataxia, diabetes, OEPC	Múltiples deleciones del ADNmt
Enfermedad de Leigh	Diabetes tipo 2, hipoacusia Ototoxicidad por antibióticos aminoglucósidos	ARNt ^{Leu} mitocondrial Mutaciones del ADN ribosómico mitocondrial
	Cambios necrotizantes en los ganglios basales y el mesencéfalo, hipotonía, retraso del desarrollo, pérdida de los centros respiratorios; fenotipo causado por numerosos trastornos genéticos subyacentes	Defectos en los genes nucleares o mitocondriales de los complejos I, II y IV; PDH; PC; NARP y otros

ADNmt, ácido desoxirribonucleico mitocondrial; ARNt^{Lys}, ácido ribonucleico de transferencia para lisina; ARNt^{Leu}, ácido ribonucleico de transferencia para leucina; MERRF, mioclonias epilépticas con rasgos de retinopatía pigmentada; MELAS, mioclonias epilépticas con lactacidemia y acidosis láctica; NARP, neuropatía, ataxia y retinitis pigmentada; OEPC, oftalmoplejia externa progresiva crónica; PC, piruvato carboxilasa; PDH, piruvato deshidrogenasa.

enfermedad de Menkes, enfermedad de Wilson y otras), los defectos de transporte (p. ej., cistinuria, enfermedad de Hartnup), los trastornos de la biosíntesis del colesterol/metabolismo de los esteroides (p. ej., síndrome de Smith-Lemli-Opitz y otros), los trastornos de la biotina y otras vitaminas, los trastornos de las purinas y pirimidinas (p. ej., síndrome de Lesch-Nyhan) y otros.

Trastornos congénitos de la glucosilación

Los trastornos congénitos de la glucosilación (TCG) son un grupo de trastornos que dan lugar a una glucosilación postraduccional anormal de las proteínas. El número de subtipos está creciendo rápidamente y es probable que siga aumentando, dado el gran número de genes que intervienen en la glucosilación de las proteínas. El más frecuente afecta a la fosfomanomutasa 2 (PMM2), antes llamado TCG de tipo Ia. Los rasgos típicos incluyen almohadillas grasas anormales en el pubis y las nalgas, pezones invertidos, estrabismo, atrofia cerebelosa y retraso del crecimiento. En algunos casos puede observarse una enfermedad sistémica mortal que incluye enfermedad hepática; otros pacientes tienden a desarrollar ataxia y episodios similares a un accidente cerebrovascular con el paso del tiempo. Los síntomas varían según el defecto enzimático específico, pero los problemas habituales incluyen disfunción hepática, enteropatía con pérdida de proteínas, coagulopatía, defectos inmunitarios, retinopatía pigmentada, miocardiopatía, insuficiencia ovárica y disfunción cognitiva variable, y pueden afectar a cualquier sistema corporal. El diagnóstico de las formas más habituales (ligadas al N) se consigue observando un patrón de isoelectroenfoco de la ferritina anormal (causado por anomalías en los residuos de ácido siálico postraduccionales), y se están desarrollando pruebas actualizadas. Es probable que este trastorno esté infravalorado y debe sospecharse en cualquier caso de síntomas genéticos multisistémicos (fig. 1.56). El TCG-MPI (isomerasa de fosfato de manosa) puede responder al tratamiento con manosa, y el TCG-SLC35C1 puede tener una respuesta parcial a los suplementos de fucosa. Las formas más raras (defectos de la O-glucosilación) se suelen manifestar como distrofias musculares neonatales, incluyendo la enfermedad músculo-óculo-cerebral.

Trastornos de la síntesis de creatina

La creatina es importante para la producción de ATP, y se almacena en los tejidos que requieren mucha energía, especialmente el encéfalo y los músculos. Se conocen tres defectos en la síntesis o el transporte de la creatina, cada uno de los cuales se manifiesta con diversos grados de convulsiones, discapacidad intelectual y, a menudo, retraso en el habla, autismo y/o trastornos del movimiento. Las deficiencias de arginina:glutamina amidinotransferasa (AGAT) y de guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) se asocian a defectos en la síntesis de creatina y puede haber cierta mejora con creatina y otros tratamientos. La deficiencia del transportador de creatina es un trastorno ligado al cromosoma X que provoca la incapacidad de transportar creatina al encéfalo. Se está convirtiendo

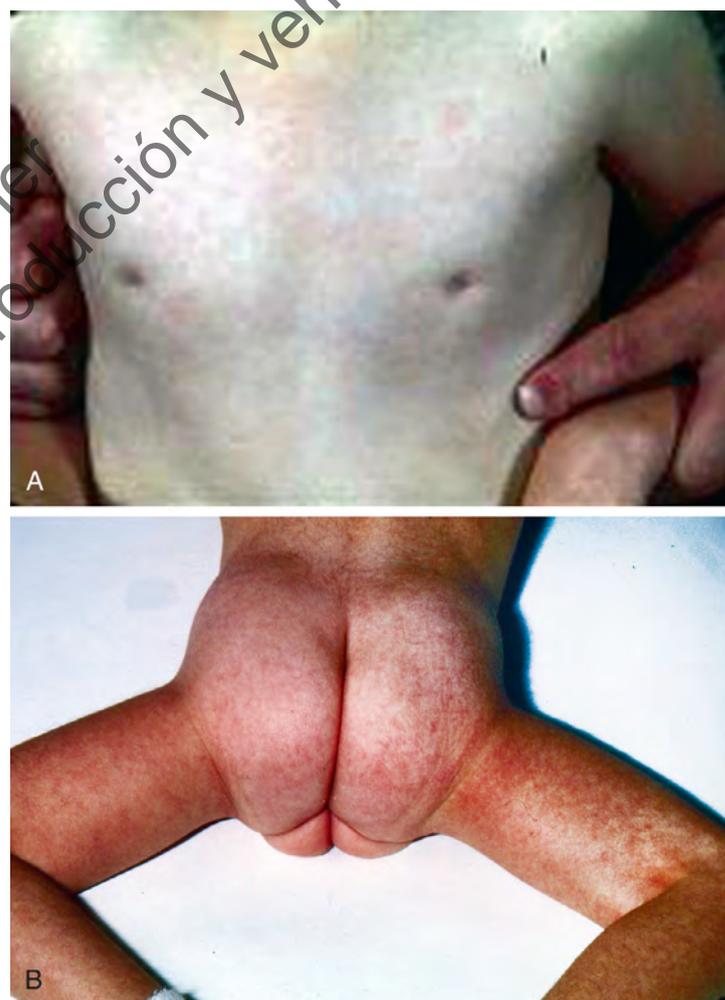


Fig. 1.56 Pezones invertidos (A) y distribución anómala de la grasa en las nalgas (B), que se observan en algunos pacientes con trastornos congénitos de la glucosilación.

en uno de los trastornos más frecuentes que causan discapacidad intelectual y convulsiones. La exploración física no es específica, aunque las convulsiones y los trastornos del movimiento son indicios importantes. El diagnóstico implica la realización de pruebas bioquímicas para la GAMT y el cociente creatina/creatinina, la disminución del pico de creatinina en la espectroscopia por resonancia magnética o el estudio genético.



Fig. 1.57 (A y B) Síndrome de Menkes asociado a convulsiones, hipotonía, hipopigmentación, retraso generalizado y concentraciones séricas bajas de cobre y ceruloplasmina. Los análisis del ácido desoxirribonucleico mostraron un defecto del ajuste en el gen *ATP7A* de la región Xq13.3, lo que confirmó el hallazgo clínico.

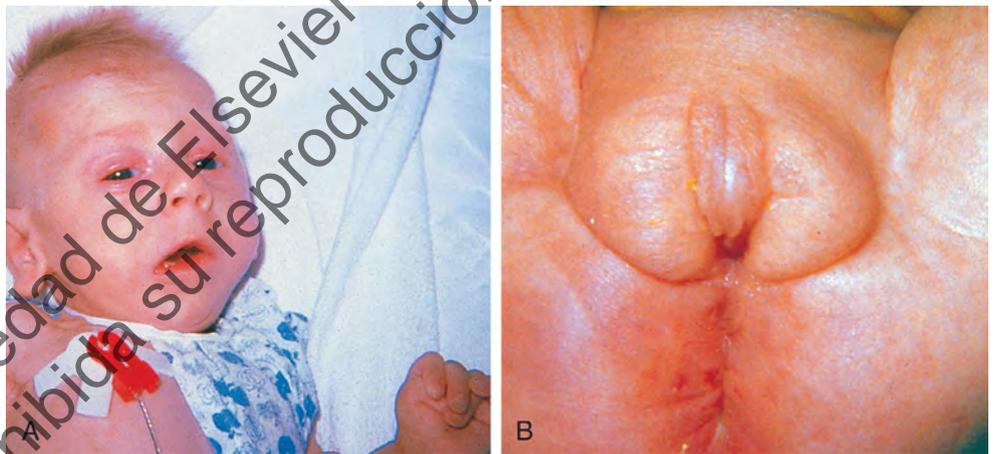


Fig. 1.58 Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. (A) Obsérvense las fosas nasales en anteversión, las orejas de implantación baja, el mentón pequeño y la mano cerrada. (B) También pueden observarse hipospadias, criptorquidia o genitales ambiguos, como en este caso. (Por cortesía de W. Tunnessen, MD.)

Enfermedad de Menkes

La enfermedad de Menkes es un trastorno del metabolismo de los metales. La falta de absorción de cobre en el intestino conduce a deficiencia sistémica de cobre y alteración de las enzimas mitocondriales dependientes del cobre. El trastorno está ligado al cromosoma X (el gen *ATP7A* se encuentra en el brazo largo del cromosoma X), por lo que la mayoría de los pacientes afectados son varones. El trastorno se suele manifestar en la lactancia con pérdida de hitos del desarrollo, convulsiones, discapacidad intelectual, arterias cerebrales tortuosas, piel facial flácida y huesos debilitados con fracturas que pueden llevar a sospechar maltrato infantil hasta que se realice el diagnóstico adecuado. El pelo es áspero y escaso, clásicamente denominado «ensortijado». La esperanza de vida se acorta mucho, a solo unos pocos años. La administración de cobre parenteral a los niños presintomáticos puede mejorar la evolución, pero parece que la utilidad es mínima o nula una vez que se han desarrollado los síntomas (fig. 1.57).

Trastornos del metabolismo de los esteroides

En la actualidad, una serie de trastornos se asocian a diversos defectos en la biosíntesis del colesterol. Muchos de ellos se describieron por primera vez como síndromes dismórficos antes de que se identificara la anomalía bioquímica subyacente. El trastorno prototípico es el síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Los lactantes con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz tienen un defecto en el gen *Sonic hedgehog* (fig. 1.58), que interviene en la formación de las

extremidades y en la biosíntesis del colesterol. El error bioquímico es un bloqueo en el paso final de la formación del colesterol, con deficiencia de colesterol y acumulación del precursor 7-deshidrocolesterol. Los rasgos dismórficos típicos incluyen nariz respingona, orejas de implantación baja y manos cerradas características. Los pacientes afectados suelen presentar sindactilia del segundo y el tercer dedo del pie, y pueden tener polidactilia, probablemente como efecto directo del defecto genético. Algunos hallazgos fenotípicos, como la virilización insuficiente de los varones, son atribuibles a la deficiencia de hormonas esteroideas procedentes del colesterol. A menudo se recurre a la administración de suplementos de colesterol, pero el resultado hasta ahora ha sido decepcionante. Se están investigando activamente otros métodos terapéuticos.

Existen otros trastornos en otros pasos de la biosíntesis del colesterol que presentan diversos hallazgos físicos y del desarrollo. La condrodisplasia punteada dominante ligada al cromosoma X (síndrome de Conradi-Hünemann-Happle) suele ser letal en los fetos masculinos y está asociada a mutaciones en la esterol isomerasa (proteína de unión al emopamilo; EBP) en las mujeres. Esto da lugar a concentraciones elevadas de 8-deshidrocolesterol y 8(9)-colesterol. Los hallazgos incluyen condrodisplasia punteada, acortamiento asimétrico de las extremidades, escoliosis y una erupción eritematosa escamosa en la línea de Blaschko en la lactancia, que puede transformarse en ictiosis, alopecia cicatricial y anomalías pigmentarias.

Errores congénitos del metabolismo y rasgos dismórficos

Algunos trastornos metabólicos, en particular el TCG y los trastornos de la biosíntesis de los esteroides, se describieron originalmente como síndromes dismórficos antes de que se conociera el defecto bioquímico subyacente al trastorno. La presencia de rasgos dismórficos no descarta necesariamente un error metabólico subyacente. Como se ha señalado anteriormente, los lactantes con síndrome de Zellweger suelen tener rasgos faciales y un tono que recuerdan al síndrome de Down (aunque la hepatomegalia y otros rasgos son distintivos). La condrodisplasia punteada puede tener varias causas metabólicas, como la peroxisómica (forma rizomélica grave con retraso del crecimiento y enfermedad sistémica) y la esterólica (condrodisplasia punteada dominante ligada al cromosoma X). Los niños con acidemias orgánicas y los niños con trastornos del metabolismo energético suelen tener «facies mitocondrial», que incluye rasgos inespecíficos posiblemente causados por un tono muscular deficiente, como hipotonía facial media y orejas prominentes. Los pacientes con diversas enfermedades por almacenamiento lisosómico suelen tener rasgos faciales «toscos» o «lentos», probablemente atribuibles a la acumulación celular de material lisosómico. Nuevas investigaciones están incrementando la lista de síndromes dismórficos que tienen una etiología metabólica subyacente, y claramente la presencia de rasgos dismórficos no debe descartar necesariamente un trastorno metabólico.

Cribado de trastornos genéticos en recién nacidos

El cribado de la fenilcetonuria en los recién nacidos comenzó a mediados de la década de 1960, cuando se dispuso de una prueba económica (el ensayo de inhibición bacteriana de Robert Guthrie), realizada con unas pocas gotas de sangre en papel de filtro. Esto demostró que la detección y el tratamiento tempranos eran una forma coste-efectiva de prevenir la discapacidad intelectual. A lo largo de los años se añadieron pruebas tiroideas y de otros trastornos. El desarrollo de la espectrometría de masas en tándem ha revolucionado la detección de enfermedades genéticas y metabólicas frecuentes en los recién nacidos. Esta técnica, que solo requiere una mancha de sangre seca del recién nacido, es un método barato y de alto rendimiento para detectar una gama mucho más amplia de trastornos metabólicos heredados. En Estados Unidos, los distintos estados realizan y regulan el cribado neonatal, y en algunos de ellos se detectan ahora más de 50 trastornos.

Entre los trastornos detectables mediante cribado neonatal se encuentran los errores innatos del metabolismo, las hemoglobinopatías, la fibrosis quística, la inmunodeficiencia adquirida, la inmunodeficiencia combinada grave, la hipoacusia, el hipotiroidismo y la hiperplasia suprarrenal congénita. El ACMG ha publicado documentos informativos para los médicos sobre estos trastornos (disponibles en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/>). Este sitio web ofrece información sobre los trastornos y los algoritmos de pruebas diagnósticas recomendados.

La capacidad técnica para diagnosticar trastornos genéticos y metabólicos mediante cribado neonatal ha superado nuestro conocimiento de la evolución natural y el tratamiento óptimo de algunos de estos trastornos. En 2003, el Ministerio de Sanidad estadounidense convocó al Comité asesor sobre trastornos hereditarios en recién nacidos y niños (Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children) para que elaborara directrices para el asesoramiento sobre el cribado neonatal. El comité elaboró una lista de trastornos principales que estudiar basada en las directrices basadas en la evidencia, así como una lista de trastornos secundarios que se pueden detectar de forma rutinaria como parte del proceso de estudio para detectar las enfermedades principales (tabla 1.18). Los nuevos trastornos se añaden a la lista de trastornos principales tras un proceso de revisión basado en la evidencia. En la actualidad los estados no están obligados a seguir las directrices del comité.

Las incorporaciones más recientes a los paneles de cribado incluyen los trastornos por almacenamiento lisosómico, que se diagnostican con una combinación de baja actividad enzimática, concentraciones anormales de biomarcadores y pruebas moleculares, dependiendo del mandato de cada estado. Se está estudiando activamente el efecto de la adición de estos trastornos mediante el cribado poblacional, ya que la confirmación del diagnóstico no siempre es sencilla, incluso con la adición de la secuenciación de próxima generación. La pseudodeficiencia (cuando una enzima tiene una

actividad baja con el sustrato de laboratorio y una actividad normal *in vivo*), las variantes de significado desconocido, las variantes infrecuentes y la escasa información sobre los hallazgos neonatales relevantes para el diagnóstico aumentan la complejidad del diagnóstico de estos trastornos. Buscar el mejor tratamiento antes de que se desarrollen síntomas irreversibles y respetar los principios de «primero no hacer daño» es un equilibrio delicado.

Es importante recordar que el cribado neonatal es un programa de cribado, no de diagnóstico. No todos los errores congénitos del metabolismo se pueden detectar mediante cribado neonatal (p. ej., algunos defectos del ciclo de la urea), y como programa de cribado no tiene una sensibilidad del 100%. Por tanto, no puede considerarse que se ha «descartado» ningún trastorno en un niño sintomático por un resultado normal del cribado neonatal. En los niños con resultados positivos en el cribado se deben solicitar pruebas diagnósticas. Algunos casos requieren la repetición del cribado, pero en algunos casos los resultados son lo suficientemente preocupantes como para llamar al centro de referencia experto más cercano y/o al médico de atención primaria del niño para una evaluación urgente.

Ética en genética

La expansión de las tecnologías genéticas crea nuevas preocupaciones éticas y reaviva algunas antiguas. La secuenciación molecular suele revelar variantes de significado incierto, lo que genera incertidumbre en el diagnóstico y preguntas sobre el tratamiento adecuado. Las familias pueden perder la fe en el sistema médico cuando se elimina un diagnóstico o cuando no se identifica otro. Algunos pacientes tomarán decisiones médicas irreversibles y drásticas basadas en resultados inicialmente no concluyentes. En aproximadamente el 5% de los casos clínicos los pacientes también tendrán más de un diagnóstico genético, lo que complica el cuadro clínico y el tratamiento, así como las expectativas de presentación y progresión de la enfermedad. Además, en este momento se desconoce el papel en la enfermedad humana de aproximadamente la mitad de los genes, y cada semana se describen nuevos genes candidatos y trastornos. Esta incertidumbre puede provocar estrés y ansiedad adicionales entre las familias, incluso cuando se ha realizado un asesoramiento adecuado previo a la prueba.

La capacidad de diagnosticar en los niños trastornos intratables o de inicio en la edad adulta ha sido especialmente problemática. El ACMG considera que la realización de pruebas presintomáticas en niños para detectar trastornos de inicio en la edad adulta no es ética a menos que los conocimientos avanzados puedan llevar a cambios en el tratamiento en la infancia que puedan alterar potencialmente la evolución o el desenlace del trastorno. Desenmascarar estos trastornos en los niños también puede revelar que los padres están afectados sin saberlo. Los trastornos relacionados con *BRCA2* pueden manifestarse en un niño con anemia de Fanconi autosómica recesiva y llevaría a que en uno o ambos progenitores se diagnosticara ahora un mayor riesgo de muchas formas de cáncer (de mama, ovario, colon, páncreas, próstata, etc.), mientras atienden a un niño frágil desde el punto de vista médico.

La privacidad de la información genética, así como su propiedad y el acceso a ella, también es motivo de creciente preocupación. La Ley de no discriminación por la información genética (Genetic Information Non-discrimination Act [GINA]) ofrece algunas protecciones, pero esta legislación histórica está ahora bastante desfasada, dados los rápidos avances en el campo de la genética. Diagnosticar un trastorno genético en un paciente puede significar también identificar a otros miembros de la familia en riesgo que podrían beneficiarse de la información genética. La responsabilidad de quién es un «informador obligatorio» en este ámbito es controvertida, especialmente cuando se trata de donación de gametos. El papel del paciente y del médico en la notificación a otros miembros de la familia se está decidiendo actualmente en los tribunales.

El momento en que se obtienen los datos genéticos también es objeto de estudio, ya que se están realizando más pruebas en el periodo neonatal, cuando los examinados no pueden dar su consentimiento. La ampliación del cribado neonatal también plantea dilemas éticos. Sobre todo en los trastornos lisosómicos, es necesario un diagnóstico presintomático temprano para obtener los mejores resultados clínicos mediante tratamientos de alto riesgo, como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, la presencia de alelos de pseudodeficiencia o de aparición tardía, o la identificación de variantes de significado incierto pueden dar lugar a una falta de certeza en el diagnóstico o en el plan de tratamiento.

Los ensayos de terapia génica se están ampliando rápidamente, lo que plantea la preocupación por la manipulación genética somática, la edición del genoma y el potencial de la terapia de la línea germinal. Todavía

Tabla 1.18 Panel de cribado uniforme recomendado por el Comité asesor de la secretaria sobre enfermedades hereditarias de recién nacidos y niños: trastornos primarios y secundarios que se han de estudiar^{a,b,c}

Enfermedades básicas	Enfermedades secundarias
Acidemia propiónica	Acidemia metilmalónica con homocistinuria (Cbl C, D)
Acidemia metilmalónica y cobalamina A, B	Acidemia malónica
Acidemia isovalérica	Isobutirilglicinuria
Deficiencia de 3-MCC	2-metilbutirilglicinuria
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG)	Aciduria 3-metilglutacónica
Deficiencia de β-cetotilasa	Aciduria 2-metil-3-hidroxi-3-butanilglicinuria
Acidemia glutárica de tipo I	Deficiencia de hidroxiacil-CoA de cadena corta deshidrogenasa
Defecto de captación/transporte de carnitina	Deficiencia de hidroxiacil-CoA de cadena media/corta deshidrogenasa
Deficiencia de acil-CoA de cadena media deshidrogenasa	Acidemia glutárica de tipo II
Deficiencia de acil-CoA de cadena muy larga deshidrogenasa	Deficiencia de cetoadil-CoA de cadena media tiolasa
Deficiencia de hidroxiacil-CoA de cadena larga deshidrogenasa	Deficiencia de 2,4-dienoil-CoA reductasa
Deficiencia de proteínas trifuncionales	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa de tipo I
Aciduria argininosuccínica	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa de tipo II
Citrulinemia de tipo I	Deficiencia de acilcarnitina translocasa de carnitina
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOJA)	Argininemia
Homocistinuria	Citrulinemia de tipo II
Fenilcetonuria clásica (FCU)	Hipermetioninemia
Tirosinemia de tipo I	Hiperfenilalaninemia benigna
Hipotiroidismo congénito primario	Defecto de la biopterina en la síntesis de cofactores
Hiperplasia suprarrenal congénita	Defecto de la biopterina en la regeneración de cofactores
Enfermedad drepanocítica	Tirosinemia de tipo II
Talasemia falciforme	Tirosinemia de tipo III
Enfermedad drepanocítica C	Otras hemoglobinopatías
Deficiencia de biotinidasa	Deficiencia de galactopimerasa
Cardiopatía congénita cianótica grave	Deficiencia de galactocinasa
Fibrosis quística	Deficiencias linfocíticas relacionadas con los linfocitos T
Galactosemia clásica	
Hipoacusia	
Inmunodeficiencias combinadas graves	
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo II (Pompe)	
Mucopolisacaridosis de tipo I	
Adrenoleucodistrofia ligada a X	
Atrofia muscular espinal	

3-MCC, 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa.

^aPara una lista actualizada, véase: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>.

^bLos médicos de atención primaria, otras subespecialidades pediátricas y los médicos de familia pueden acceder a los algoritmos para las responsabilidades, y también para el tratamiento inmediato, en el documento AAP policy statement on newborn screening (2008). Newborn Screening Authoring Committee: Newborn screening expands: recommendations for pediatricians and medical homes—implications for the system. *Pediatrics*. 2008;121:192-217.

^cUna referencia que los médicos pueden encontrar útil para el cribado neonatal es: *Contemporary Pediatrics*. 2011;28:38-47.

no se conocen los resultados a largo plazo ni los riesgos de seguridad, y determinar qué poblaciones son adecuadas para la investigación es todo un reto. Los genetistas están en primera línea de muchos debates y decisiones éticamente complejos y esta participación no hará más que aumentar a medida que se multipliquen las opciones de estudio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los miembros del personal de genética médica que trabajaron incansablemente para ayudar a acumular los cuadros clínicos y a las familias que amablemente consintieron la toma de fotografías para avanzar en la enseñanza y la educación.

Bibliografía

Ballif BC, Theisen A, McDonald-McGinn DM, et al.: Identification of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16q11.2q12.2, *Clin Genet* 74:469-475, 2008.

- Beighton P, de Paeppe A, Danks D, et al.: International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986, *Am J Med Genet* 29:581-594, 1988.
- Bull MJ: Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome, *Pediatrics* 128(2):393-406, 2011.
- Buys ML, editor: *Birth defects encyclopedia*, Cambridge, MA, 1990, Blackwell Scientific.
- Duker AL, Ballif BC, Bawle EV, et al.: Paternally inherited microdeletion at 15q11.2 confirms a significant role for the SNORD116 C/D box snoRNA cluster in Prader-Willi syndrome, *Eur J Hum Genet* 18:1196-1201, 2010.
- Francke U: Prader-Willi syndrome: chromosomal and gene aberrations, *Growth Genet Horm* 10:4-7, 1994.
- GeneTests: Medical genetics information resource (database online). Disponible en: www.genetests.org.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM: *Syndromes of the head and neck*, ed 4, New York, 2001, Oxford University Press.
- Graham JM Jr, Sanchez-Lara PA: *Smith's recognizable patterns of human deformation*, ed 4, Philadelphia, 2015, Elsevier.
- Hemingway, Astley SJ, et al.: Comparison of the 4-Digit Code, Canadian 2015, Australian 2016 and Hoyme 2016 fetal alcohol spectrum disorder diagnostic guidelines, *Adv Pediatr Res* 6(2):2385-4529, 2019.
- Hook EB: Chromosome abnormalities: prevalence, risks, and recurrence. In Brock BJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, editors: *Prenatal diagnosis and screening*, New York, 1992, Churchill Livingstone, pp 351-392.
- Jones KL, Jones MC, delCampo M: *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier/Saunders.
- Kulkarni S, Pfeifer J, editors: *Clinical genetics: a guide to clinical next generation sequencing*, London, 2015, Elsevier/Saunders.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al.: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, *J Med Genet* 47:476-485, 2010.
- Lubs HA: A marker X chromosome, *Am J Hum Genet* 21:231-244, 1969.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al.: The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes, *Am J Hum Genet* 175(1):8-26, 2017.
- Manning M, Hudgins L: Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosome abnormalities, *Genet Med* 12:742-745, 2010.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al.: Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies, *Am J Hum Genet* 86:749-764, 2010.
- Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al.: Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome, *Nat Genet* 42:790-793, 2010.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson and Thompson genetics in medicine*, ed 8, Philadelphia, 2015, WB Saunders.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): *McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine*, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al.: Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society, *Genet Med* 17:689-701, 2015.
- Patton MA: Noonan syndrome: a review, *Growth Genet Horm* 10:1-3, 1994.
- Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW, et al.: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 7, Cambridge, 2018, Elsevier.
- Richards S, Aziz N, Bale S: ACMG Laboratory Quality Assurance Committee., et al.: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genet Med* 17(5):405-424, 2015.
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al.: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study, *J Med Genet* 34:798-804, 1997.
- Saudubray J-M, Bumgartner M, Walter J, editors: *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment*, ed 6, Heidelberg, 2016, Springer-Verlag.
- Shepard TH, Lemire RJ: In *Catalog of teratogenic agents*, Baltimore, 2004, Johns Hopkins University Press.
- Stalker HJ, Williams CA: Genetic counseling in Angelman syndrome: the challenges of multiple causes, *Am J Med Genet* 77(54-59), 1998.
- Stevenson RE, Hall JG, Everman DB, Goodman RM, editors: *Human malformations and related anomalies*, ed 3, Oxford, 2015, Oxford University Press.
- Sutherland GR: Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium, *Science* 197:265-266, 1977.
- Trask BJ: Fluorescence in situ hybridization, *Trends Genet* 7:149-154, 1991.
- Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors: *Scriver's online metabolic and molecular bases of inherited disease*, New York, NY: McGraw-Hill. <http://ommbid.mhmedical.com/>. [Fecha de última consulta: 1 de mayo de 2020].
- Warburton D: De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints, *Am J Hum Genet* 49:995-1013, 1991.
- Wenger SL, Steele MW, Boone LY, et al.: Balanced² karyotypes in six abnormal offspring of balanced reciprocal translocation normal carrier parents, *Am J Med Genet* 55:47-52, 1995.
- Wincent J, Anderlid BM, Lagerberg M, et al.: High-resolution molecular karyotyping in patients with developmental delay and/or multiple congenital anomalies in a clinical setting, *Clin Genet* 79:147-157, 2011.
- Wise AL, Manolio TA, Mensah GA, et al.: Genomic medicine for undiagnosed diseases, *Lancet* 10 394(10197):533-540, 2019.
- Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al.: Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders, *N Engl J Med* 369(16):1502-1511, 2013.
- Zigman WB: Atypical aging in Down syndrome, *Dev Disabil Res Rev* 18(1):51-67, 2013.