

# Enfermedades Cromosómicas

**COLECCIÓN**  
JULIÁN MANZUR OCAÑA  
*Vida y salud social*

**José Manuel Piña Gutiérrez**  
*Rector*

**Raúl Guzmán León**  
*Director de la División Académica de  
Ciencias de la Salud*

# **Enfermedades Cromosómicas**

Luis Gómez Valencia  
Anastasia Morales Hernández  
María de los Remedios Briceño González  
Miriam Margot Rivera Angles



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco  
División Académica de Ciencias de la Salud

Enfermedades cromosómicas / Luis Gómez Valencia... [et al.] .- 1a. ed. -- Villahermosa, Tabasco, México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, 2012.

110 p. -- (Colección Julián Manzur Ocaña. Vida y salud social)

Incluye Referencias Bibliográficas

ISBN: 978-607-606-089-6

1. Anormalidades Humanas - Aspectos Genéticos \ 2. Anormalidades de los Cromosomas humanos. I. Título. II. Autor. III. Serie.

L. C. Rb155 E54 2012

Primera edición, 2012

D. R. © Universidad Juárez Autónoma de Tabasco  
Av. Universidad s/n Zona de la Cultura  
Colonia Magisterial, C. P. 86040  
Villahermosa, Centro, Tabasco.

El contenido de la presente obra es responsabilidad exclusiva de los autores. Queda prohibida su reproducción parcial o total sin contar previamente con la autorización expresa y por escrito del titular. El material gráfico que aparece en las páginas 45, 47, 49, 52, 54, 56, 59, 60, 61, 64, 65, 67, 68, 70, 74, 77, 85, 87, 90, 92, 95, 97, 99 y 102 se utiliza con consentimiento expreso de las personas retratadas, o bien con el consentimiento expreso de sus representantes y titulares de los derechos correspondientes para su publicación con fines didácticos, como lo establece el artículo 87 de la Ley Federal del Derecho de Autor.

ISBN: 978-607-606-089-6

Diseño de portada: Manuel J. Ceballos Gómez  
Dibujos e infografías: David Fernando Mirabal León

Hecho en Villahermosa, Tabasco, México.

# CONTENIDO

|                           |    |
|---------------------------|----|
| <b>PRESENTACIÓN</b> ..... | 11 |
| <b>PRÓLOGO</b> .....      | 13 |

## **Parte I**

### **BASES MOLECULARES Y CITOGÉNÉTICAS DE LA HERENCIA**

#### **Capítulo I**

##### **EL DNA ES EL MATERIAL HEREDITARIO**

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| La genética como ciencia ..... | 19 |
| La estructura del DNA .....    | 20 |

#### **Capítulo II**

##### **DIVISIÓN CELULAR**

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Mitosis y ciclo celular ..... | 25 |
| Meiosis .....                 | 26 |
| Gametogénesis .....           | 27 |
| Espermatogénesis.....         | 28 |
| Ovogénesis .....              | 30 |

#### **Capítulo III**

##### **APARATO REPRODUCTOR Y FECUNDACIÓN**

|   |    |
|---|----|
| De la espermatogénesis a la función del aparato reproductor masculino ..... | 35 |
| De la ovogénesis a la función del aparato reproductor femenino.....         | 35 |
| Fecundación .....   | 35 |
| Resultados de la fecundación .....  | 36 |

#### **Capítulo IV**

##### **CAUSAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS**

|   |    |
|---|----|
| Teratología y agentes teratógenos ..... | 39 |
| Desarrollo del embrión .....            | 40 |

# CONTENIDO

## Parte II

### ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS

#### Capítulo V

##### MECANISMOS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

|  |    |
|--|----|
| Alteraciones cromosómicas de tipo numéricas .....    | 45 |
| Alteraciones cromosómicas de tipo estructurales..... | 45 |

#### Capítulo VI

##### ENFERMEDADES POR ALTERACIONES NUMÉRICAS DE LOS AUTOSOMAS Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

|   |    |
|---|----|
| Trisomía 9 .....                        | 49 |
| Trisomía 13 (Síndrome de Patau).....    | 51 |
| Trisomía 17 .....                       | 54 |
| Trisomía 18 ( Síndrome de Edwards)..... | 56 |
| Trisomía 19 mosaico .....               | 58 |
| Trisomía 21 (Síndrome de Down).....     | 61 |
| Monosomía X (Síndrome de Turner) .....  | 69 |
| Síndrome Penta X mosaico.....           | 76 |
| Síndrome de Klinefelter (XXY) .....     | 79 |

#### Capítulo VII

##### ENFERMEDADES POR ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LOS AUTOSOMAS Y DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

|   |     |
|---|-----|
| Cromosoma 2 en anillo .....                             | 87  |
| Translocación 2; 6.....                                 | 89  |
| Deleción 4p- (Síndrome de Wolf-Hirschhorn) .....        | 92  |
| Deleción 5p- (Síndrome de Cri du Chat) .....            | 94  |
| Duplicación 11p ( Síndrome de Beckwith-Wiedemann) ..... | 97  |
| Deleción 12p- .....                                     | 99  |
| Deleción 18p- .....                                     | 101 |
| Deleción 18q- .....                                     | 104 |
| Glosario.....   | 109 |

## PRESENTACIÓN

**E**l principio de la labor editorial en el Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” es un esfuerzo continuado que tiene cerca de dos décadas. Este esfuerzo comprende y se hermana con el desarrollo técnico-profesional y administrativo de quienes han crecido, en y con nuestro establecimiento, en el servicio social profesional, la actividad docente y la investigación.

Este libro expresa, a un tiempo, el origen y desarrollo del Servicio de Genética del hospital y la formación del equipo de especialistas que hoy lo constituyen.

El afán de crear un hospital moderno para niños, llevó a sus creadores, con Rodolfo Nieto Padrón a la cabeza, a buscar los vínculos y las ayudas que para ello se requería; desde las primeras acciones sus impactos en la sociedad y en el medio de la medicina tabasqueña fueron múltiples. Luis Gómez Valencia, en ese momento médico joven, recién egresado de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, tuvo la motivación, buscó y encontró en dicho equipo (1984) el apoyo para impulsar su sueño de estudiar genética y formar parte de ese pujante grupo cuyo interés por elevar la calidad de la enseñanza y la investigación en el nuevo hospital se expresaron en el impulso a la anatomía patológica, la cirugía y a la organización de encuentros científicos con la participación de maestros nacionales de la Pediatría, la invitación de profesores extranjeros interesados en la patología y la clínica pediátrica de nuestro medio. El Hospital Infantil de México, la Facultad de Medicina (UNAM) y el Children's Hospital de Denver, Colorado (EEUU), constituyeron los enlaces cruciales en ese momento.

Ya egresado del instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (1986) con dos años de entrenamiento en el Servicio de Genética del mismo, Gómez Valencia estaba en condiciones de tomar las riendas de uno de los incipientes productos del intercambio surgido de la memorable Jornada Internacional del Hospital del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de 1985.

Como consecuencia del intercambio académico con el Children's Hospital de Denver, durante la citada Jornada, el Servicio de Patología del Hospital del Niño logró, por conducto de la Dra. Loris McGavran, Jefa del Laboratorio de Genética del Children's Hospital, durante una semana de trabajo intensivo, que se adiestrara al personal y se instalaran los elementos básicos para el estudio de cromosomas humanos; trayendo, además, un importante donativo de reactivos.

Algo más de dos décadas después, el Servicio de Genética, además de la actividad clínica asistencial sustentada por su laboratorio de citogenética y por los estudios de los errores innatos del metabolismo, ejerce docencia en el nivel medio básico, en el de pregrado en medicina y en el programa de postgrado de médicos

residentes en las especialidades de Pediatría y Ginecología y Obstetricia, en los temas de Genética.

La integración de la actividad docente a la asistencial, realizada metódicamente, ha conducido a una productividad significativa en la investigación clínica, cuya evidencia se encuentra en 50 artículos publicados en revistas científicas locales, nacionales e internacionales.

Hay otro rasgo de interés en la práctica de este proceso: la participación activa, guiada, de los estudiantes de pregrado y del nivel medio básico, cumpliendo un papel de doble vertiente: por una parte, el aprendizaje inicial de una formación técnica; y, por otra, su aprovechamiento, sin violentar las normas institucionales, como un recurso humano valioso, en la ejecución de técnicas y estudios para el servicio asistencial.

En una jornada de 23 años consecutivos, este ejercicio profesional ha desempeñado sus objetivos y creado su marco de referencias y nuevas proyecciones; las que, en el campo docente y asistencial, alcanzan con la elaboración de este libro, *Enfermedades Cromosómicas* la conquista de un instrumento básico para la introducción al estudio práctico de la Citogenética, lo mismo en el bachillerato y en las escuelas de enfermería y medicina, que en las apremiantes condiciones en las que se estudian las especialidades médicas en nuestro medio. Notable y ejemplar la obra del Dr. Luis Gómez Valencia y de sus colaboradoras.

Dr. Ezequiel Toledo Ocampo  
Jefe del Área Editorial del Hospital de Alta Especialidad del Niño  
“Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.  
Villahermosa, Tabasco, diciembre de 2010.

## PRÓLOGO

**E**l día primero de enero de 1986 marcó el inicio del desarrollo de la Genética Médica como una sub-especialidad clínica en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. En un espacio físico de menos de 4 metros cuadrados se implementó el laboratorio de citogenética y de genética del metabolismo, mismo que fue creciendo en base a la demanda asistencial de la Institución. Del análisis cromosómico con técnica convencional (sin bandeo cromosómico) se pasó a la técnica rutinaria de bandeo, hasta su evolución actual en que al reporte escrito se le anexa los cromosomas ordenados (cariotipo) de acuerdo a su tamaño, posición del centrómero y bandeo cromosómico. El Servicio de Genética del Hospital del Niño constituye un centro de referencia para hospitales del sector salud en el estado de Tabasco, quien además atiende a pacientes referidos del sur de Veracruz, Chiapas, Oaxaca y Campeche. La diversidad de motivos de las referencias van desde los defectos al nacimiento de etiología muy frecuente, hasta los casos de infertilidad y esterilidad, los cuales requieren del asesoramiento genético y del seguimiento de los casos para detección in útero de nuevos eventos en etapa temprana del embarazo.

Desde la apertura del laboratorio de citogenética en 1986, se empezó a interactuar en lo docente con alumnos de posgrado de la especialidad de Pediatría en el Hospital del Niño, desarrollando la parte de la currícula para dichas especialidades en lo referente a la Genética Médica, y seis años más tarde, en 1992, se inició la interacción en la construcción del conocimiento de la Genética Clínica con alumnos de pregrado en la Escuela de Medicina de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT).

Recientemente, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer también se participa con la enseñanza de la genética clínica en el primer año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

El contenido temático de este libro busca constituirse como material bibliográfico complementario en genética clínica, el cual, con seguridad, representará una herramienta para estudiantes y profesionales de la salud interesados en las enfermedades cromosómicas

Luis Gómez Valencia



Son muchas las personas en el Hospital del Niño, hombres y mujeres, que contribuyeron a la realización de esta obra, pero nadie como las niñas y niños con sus dolencias, clamando compromiso y dedicación, los que han permitido este proyecto.

A mi familia...

*“Cuando a la vida se le agradece cosas, no debe faltar la gratitud hacia los momentos buenos y malos y en el que evidentemente ustedes son la razón de mi caminar...”*

**Gracias**

*“Por el dolor y sufrimiento que desencadenamos en nuestro paso por la vida...”*

**Perdón**

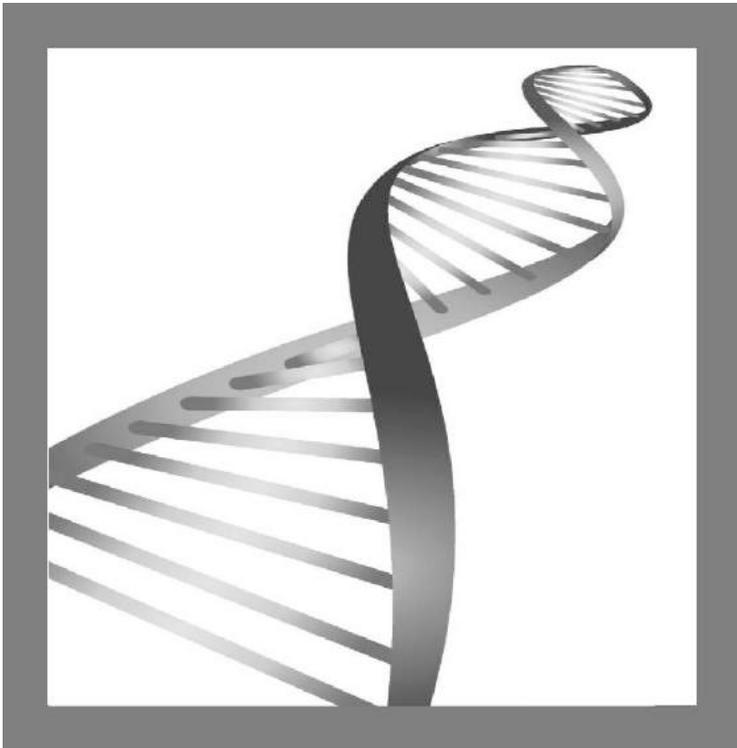


Para la conclusión del presente trabajo he de agradecer de manera muy especial a Filemón Melo Vázquez y Juan Marcos Bedolla de Castro, mismos que se hicieron cargo del diseño y la fotografía de los autores respectivamente. Al mismo tiempo a mi amigo Don Julio Javier Bedolla Rivera, una institución como fotógrafo en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”



# CAPÍTULO I

## EL DNA ES EL MATERIAL HEREDITARIO





William Bateson, considerado como uno de los fundadores de la genética moderna, fue quien en 1906 aplicó el término “genético” al estudiar en los animales las leyes de Juan Gregorio Mendel. Mucho antes, a la mitad del siglo pasado, se afirmó por primera vez que la base de la estructura orgánica era la célula, de la cual se estudió su morfología y funcionamiento. Los adelantos en esta disciplina prosiguieron en forma acelerada, de tal manera que del nivel celular se pasó al molecular, precisando la naturaleza y estructura de los genes.

### La genética como ciencia

La genética es la rama de la biología que se encarga del estudio de la herencia y la herencia es la transmisión de los caracteres de una generación a otra a través de la meiosis. El material genético o DNA constituye el genotipo de la persona, este DNA está ubicado en el núcleo de los miles de millones de células que nos conforman y la expresión de este genotipo durante el desarrollo constituye el fenotipo, es decir, nuestro parecido físico. El material genético o ácido desoxirribonucleico (DNA), tiene la particularidad de replicarse (en el interior del núcleo) para formar DNA a partir de un molde de DNA; de transcribirse (en el interior del núcleo) en ácido ribonucleico mensajero (RNAm) a partir de un molde de DNA; y de traducirse (en el citoplasma) a partir del RNAm para formar una proteína en forma de cadenas polipeptídicas, controlando finalmente la estructura y propiedades corporales.



*Fig. 1. William Bateson. Biólogo y Genetista inglés, uno de los redescubridores del trabajo de Mendel.*



*Fig. 2. Gregor Johann Mendel. Monje Agustino y Naturalista. Describió las Leyes que llevan su nombre y que rigen la herencia.*

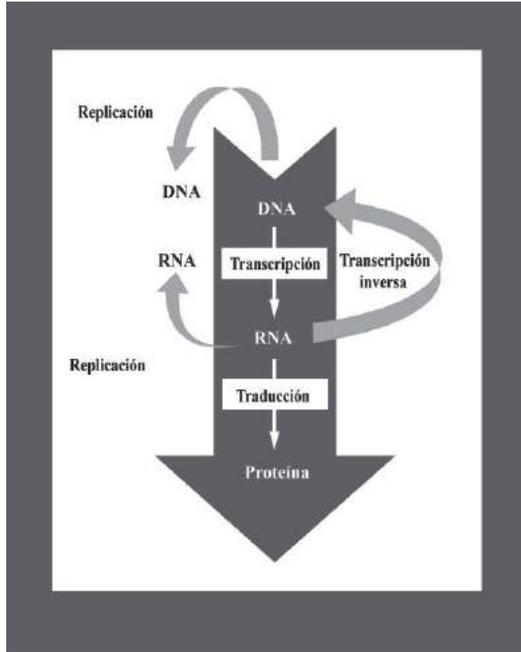


Fig. 3. Dogma central que define el paradigma de la biología molecular

### La estructura del DNA

Crick, en 1956, estableció que el flujo de información genética sigue una dirección de DNA a RNA y de RNA a proteína, a lo cual dio el nombre de **dogma central**. El DNA es una secuencia de nucleótidos (base nitrogenada unida al azúcar y este al fosforo); un segmento de DNA puede estar constituido por escasos o por muchos nucleótidos, pero estos segmentos son capaces de sintetizar un polipéptido determinado y reciben el nombre de “gen”; los genes como parte del DNA están contenidos en los cromosomas (chromos = color, soma = cuerpo). La herencia está relacionada con los cromosomas porque en ellos se encuentran los genes ordenados en forma lineal.

Las células humanas poseen 46 cromosomas, a lo cual se conoce como número diploide y están distribuidos en pares, 22 pares llamados autosomas que son idénticos en el hombre y la mujer, y un par de cromosomas sexuales: “XX” en la mujer y “XY” en el hombre.



Fig. 4. Artífices del descubrimiento de la estructura del DNA, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin, Erwin Chargaff, James Watson y Francis Crick. Para diseñar el modelo de parte de una molécula de DNA en el año de 1953, Watson y Crick tomaron en cuenta los conocimientos previos acerca de la difracción de rayos X que habían realizado Wilkins y Franklin, así como la equivalencia de bases propuesta por Chargaff que dice que “a igual número de bases púricas corresponde igual número de bases pirimídicas”.

El premio Nobel de medicina de 1962 se le otorgó a Watson, Crick y Wilkins. La Señora Franklin murió en 1958 y por muchos años se ignoró que la imagen de cristalografía número 51 B, trabajada por ella, había dado la clave a los jóvenes Watson y Crick para construir el modelo de doble hélice propuesto en la Revista Nature, el 25 de abril de 1953.

Fotografías tomadas de: (The discovery of DNA- a photo finish. Consultado el 8 de Julio de 2008. Disponible en: <http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/gene/DNADiscovery.htm>)

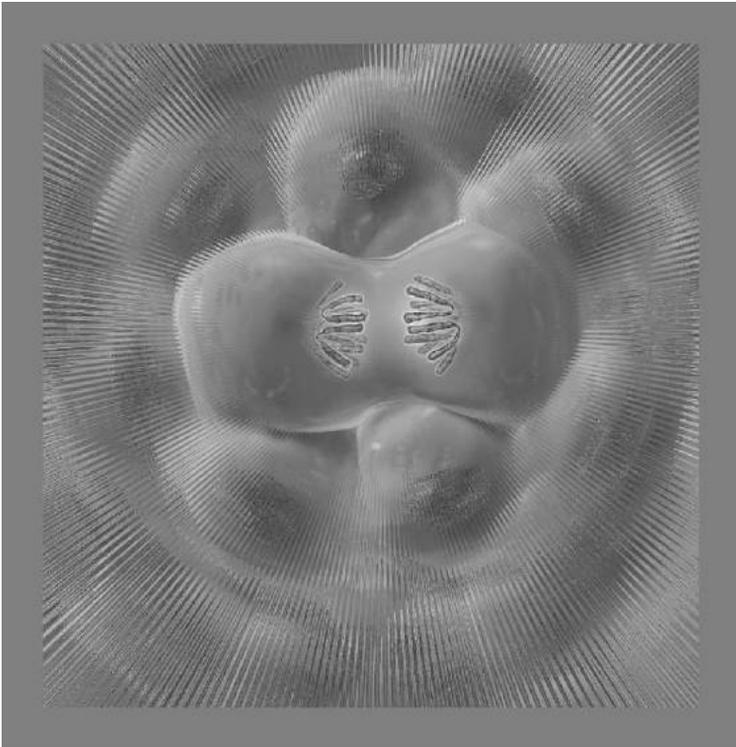
## Referencias

1. Kutschera U, Niklas KJ. The modern theory of biological evolution: an expanded Synthesis. *Naturwissenschaften* 2004; 91(6): 255-76
2. Lee HK, Park KS, Cho YM, Lee YY, Pak YK. Mitochondria-based model for fetal origin of adult disease and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1042:1-18.
3. Ling F. Basic molecular mechanisms of mitochondrial genetic inheritance. *Seikagaku*, 2004; 76(11): 1417-30.
4. Middelton LA, Peters KF. Genes and inheritance. *Cancer Nurs* 2001; 24(5):357-69.
5. O'Neill A, Schaffer DV. The biology and engineering of stem-cell control. *Biotechnol Appl Biochem*. 2004; 40(Pt 1): 5-16.
6. Scarpulla RC. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiol Rev* 2008; 88(2): 611-38.



# CAPÍTULO II

## DIVISIÓN CELULAR





## Mitosis y ciclo celular

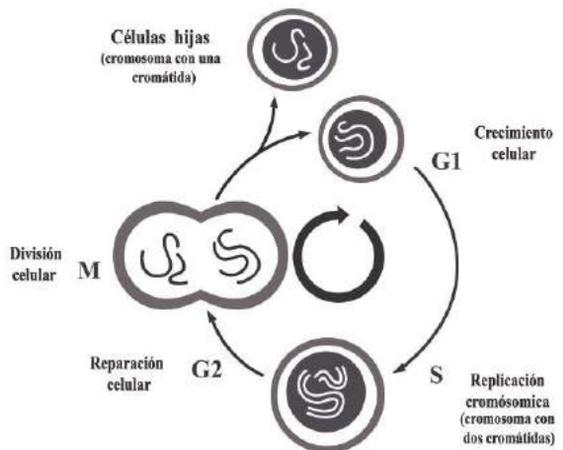
Es el tipo de división que se produce en células somáticas, dando como resultado células hijas similares a la célula madre, idénticas en forma, estructura y contenido genético. Si partimos del cigoto o huevo como célula somática que se forma en la parte más ancha de la tuba uterina, como consecuencia de la fecundación, podemos entender que con el restablecimiento del número diploide cromosómico (el gameto aporta un número haploide de 23 cromosomas), cada cromosoma estará constituido por una sola cromátida y que para iniciar la división celular se requiere que el material nuclear (cromosomas= DNA) tenga que replicarse.

Con la replicación, cada cromosoma, que hasta ese momento estaba constituido por una sola cromátida, pasa a ser de dos cromátidas (fase S del ciclo celular) y continuar a una siguiente fase, la G<sub>2</sub>, en donde la célula se prepara para dividirse. En la fase M del ciclo la célula se divide y aquí se puede identificar dos eventos de suma importancia en la genética clínica:

1. En la metafase de la mitosis se identifican a los cromosomas con toda claridad, son morfológicamente analizables, pudiendo definirse sus cromátidas y la posición de su centrómero, siendo factible el diagnóstico de aberraciones en el número o en la estructura de los mismos.

2. En la anafase ocurre una división del centrómero a lo largo del cromosoma, desplazando a las cromátidas hacia polos opuestos, fenómeno que se conoce como “disyunción”. La *disyunción* es un fenómeno normal en la anafase de la división de una célula somática; la “*no disyunción*” es un fenómeno anormal que da como resultado células con menos cromosomas (monosomías) y células con más cromosomas (trisomías); ambas son conocidas como aneuploidia. “*La no disyunción es el mecanismo de aberración cromosómica más frecuente*” y explica el por qué el recién nacido trae 45 o 47 cromosomas en vez de 46; en el Síndrome de Down, por ejemplo, la persona nace con tres cromosomas del número 21 producto de una no disyunción del cromosoma 21 durante la anafase de la división celular.

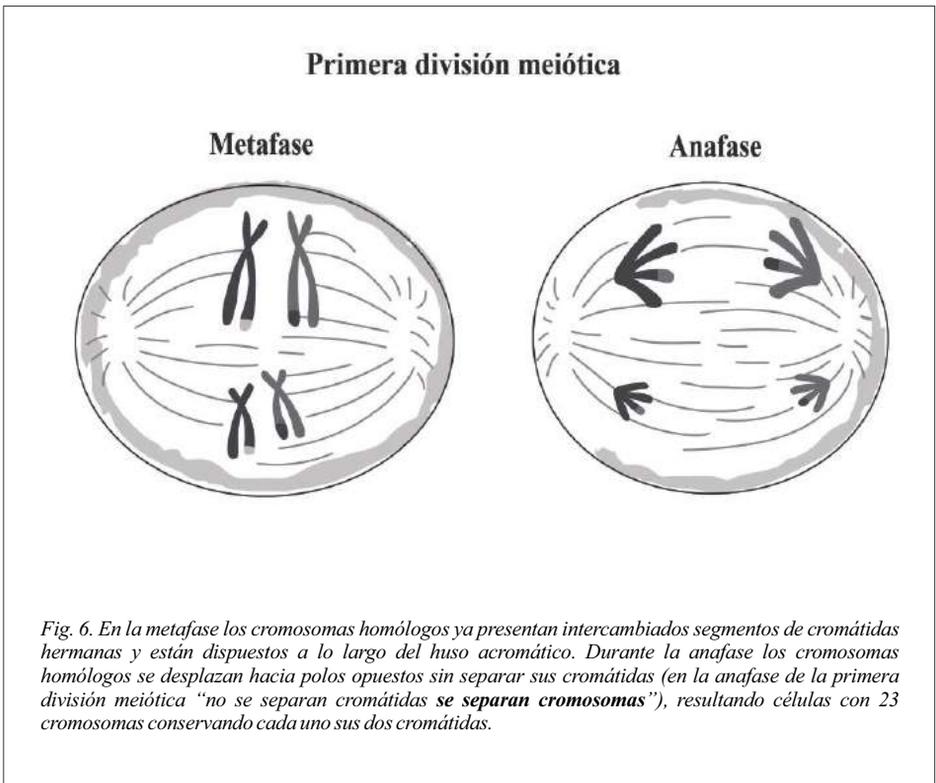
*Fig. 5. Modificado de B. Alberts, Biología Molecular de la Célula. Ed. Omega., 4ta ed. 2004. De acuerdo a Rudolf Virchoff, biólogo alemán, “las células sólo provienen de células”. Las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos, en los que la célula aumenta su tamaño, el número de componentes intracelulares, duplica su material genético y finalmente se divide.*



La mitosis termina con células hijas que han separado sus cromátidas y que por lo tanto, si bien es cierto que contienen 46 cromosomas, cada uno de éstos está constituido por una sola cromátida. A partir de aquí empieza un nuevo ciclo celular, las células se agrandan y fabrican nuevas proteínas (fase G1) y hay un periodo de restricción en donde la célula decide si debe o no seguir el ciclo celular, si la respuesta es sí entonces entra a la fase S o de síntesis y posteriormente a la G2 y la fase M.

### Meiosis

Es el proceso de división que se lleva a efecto en las células germinales, se le conoce también como división de reducción o de maduración. En la meiosis cada célula germinal reduce a la mitad el número de cromosomas; de tal manera que cada gameto maduro va a contener un miembro de cada par de cromosomas; los gametos (espermatozoides y óvulos) formados así durante la meiosis, contienen por lo tanto 23 cromosomas. Un evento importante y trascendental en la meiosis es **la variabilidad de caracteres**, lo cual se da durante la primera división meiótica al intercambiar segmentos de cromátidas entre cromosomas homólogos procedentes de padre y madre. De hecho, por la complejidad que representa los eventos de la meiosis ésta se ha dividido para su estudio en primera y



segunda división meiótica, pero es la primera división la que experimenta tres eventos que no se observa en la segunda división: Replicación cromosómica, entrecruzamiento y reducción del número diploide cromosómico.

- 1) Para que inicie la primera división meiótica, antes la célula germinativa debe de experimentar una replicación de su material genético; dado que las células tienen 46 cromosomas con una sola cromátida, después de la replicación continuarán siendo 46 cromosomas, pero cada uno con dos cromátidas.
- 2) En la profase de la primera división meiótica se presenta el intercambio de segmentos de cromátidas hermanas, favoreciendo que genes del padre, para determinados caracteres, pasen a cromosomas de la madre y viceversa, constituyendo la base de la variabilidad en la especie humana, y explicando la forma en que los caracteres se transmiten de generación en generación; a este fenómeno se le conoce como intercambio de cromátidas hermanas o “entrecruzamiento”.
- 3) La primera división meiótica finaliza con la reducción del número diploide cromosómico. De 46 cromosomas (cada uno con sus dos cromátidas, incluyendo los cromosomas sexuales XX o XY) pasan a quedar 23, llamados también número haploide cromosómico, los cuales continuarán conservando sus dos cromátidas. Por eso se dice que la meiosis es una división reduccional.

## Gametogénesis

La gametogénesis es un proceso meiótico que tiene como objetivo producir células sexuales o gametos. Las células germinativas primordiales tienen su origen en la pared del saco vitelino cerca de la alantoides, y por migración celular se desplazan a través del mesenterio dorsal, hacia las gónadas en desarrollo (testículo u ovario) que representa el sitio de localización definitiva. Al llegar a las gónadas en desarrollo, las células germinativas primordiales se diferencian en espermatogonias en el varón y ovogonias en la mujer.

En el varón la gametogénesis (espermatogénesis) se inicia en la etapa de la pubertad, mientras que en la mujer la ovogénesis se lleva a cabo en el tercer mes de desarrollo fetal y queda suspendida en la profase (periodo de leptoteno) de la primera división meiótica, para luego reiniciarse entre los 10 y los 12 años de edad, que es cuando presenta su menarca.

**Espermatogénesis**

El tiempo que necesita una espermatogonia para transformarse en espermatozoide es de alrededor de 65 días , y se considera que el número normal de espermatozoides es de 30 a 60 millones por centímetro cúbico de líquido seminal, teniendo una vida media de 72 horas o menos después de ser eyaculado.

Cuando el varón alcanza la pubertad, las espermatogonias que se encontraban en los cordones sexuales (cordones macizos durante el desarrollo pero en forma de túbulos en la pubertad), empiezan a experimentar divisiones sucesivas, siendo cada vez más diferenciadas hasta constituirse en espermatocitos primarios (células de 46 cromosomas de dos cromátidas cada uno). La primera división meiótica ocurre en estas últimas células y

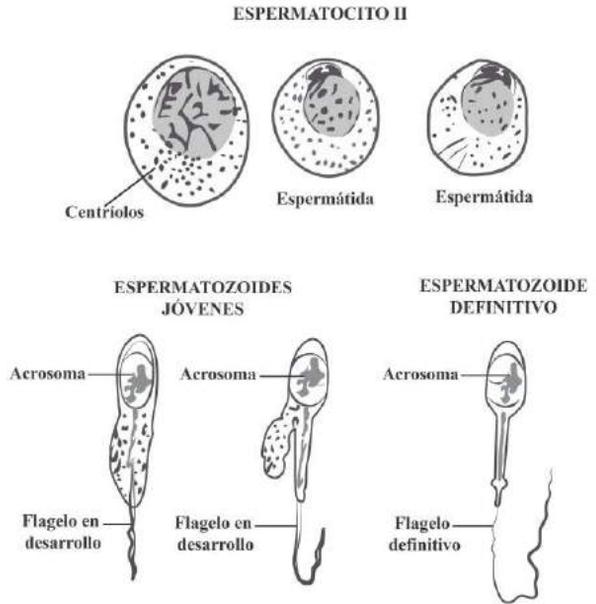


Fig. 7. Espermiogénesis: de espermatida a espermatozoide definitivo.

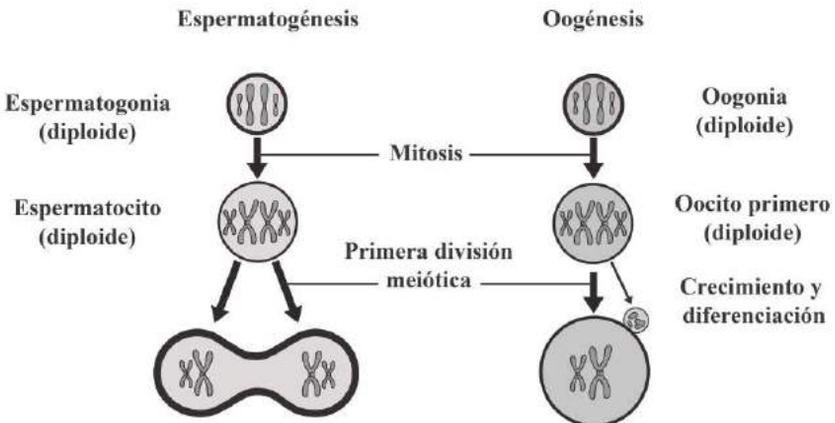


Fig. 8. Tanto la espermatogénesis como la ovogénesis finalizan la primera división meiótica con una división de reducción. De ser células con 46 cromosomas (con dos cromátidas cada cromosoma), terminan siendo células con 23 cromosomas (conservando sus dos cromátidas cada uno).

como resultado se forman los espermatozoides secundarios (dos células hijas conteniendo 23 cromosomas con dos cromátidas cada uno). En la segunda división meiótica, cada uno de los 23 cromosomas separa sus cromátidas, dando como resultado a las espermátidas, células con número cromosómico haploide (23) pero de una sola cromátida. El paso siguiente es un proceso de transformación morfológica por medio del cual la espermátide se convierte en espermatozoide.

### Resumen de la espermatogénesis

- 1) Durante 26 días la espermatogonia experimenta un período de crecimiento, para posteriormente transformarse en un espermatozoides primario.
- 2) Con la primera división meiótica el espermatozoides primario origina a dos espermatozoides secundarios.
- 3) Es durante la segunda división meiótica cuando los espermatozoides secundarios originan cuatro células haploides llamadas espermátidas.

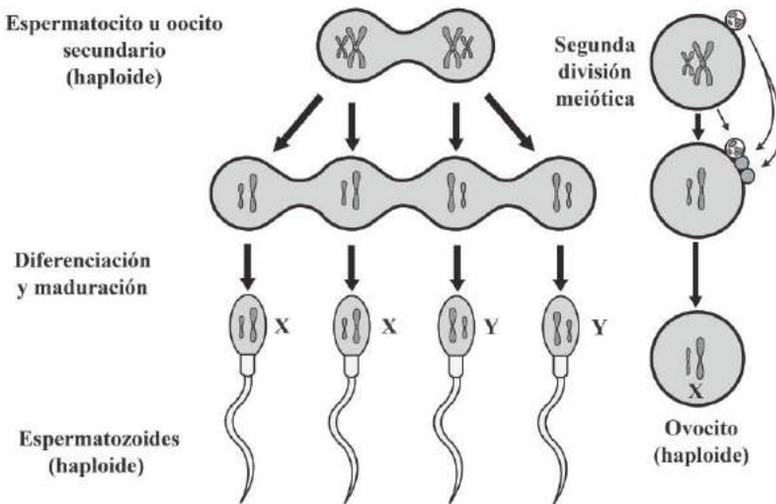


Fig. 9. Con la anafase, durante la segunda división meiótica, cada cromosoma separa su cromátida resultando células con número haploide cromosómico (23), mismo número de cromosomas que cuando finalizaron la primera división meiótica, nadamás que con esta última división, cada célula (espermatozoides y óvulo) tiene cromosomas con una sola cromátida.

- 4) Las espermátidas experimentan un proceso de diferenciación (espermiogénesis), y se convierten en espermatozoides. El paso de espermatozoides primario hasta espermatozoides maduro se lleva 40 días aproximadamente.

## Ovogénesis

Alrededor del tercer mes de desarrollo, las ovogonias se multiplican y se diferencian hasta llegar a ser ovocitos primarios. Es hasta el séptimo mes en que los ovocitos primarios entran a la primera división meiótica, siendo en la profase, precisamente en el diploteno, en que los cromosomas se contactan entre sí e intercambian segmentos de cromátidas (entrecruzamiento), de manera que cuando una niña nace, las células sexuales solo han completado la profase de la primera división meiótica y así permanecen hasta que esos ovocitos alcancen su maduración. Se considera que el diploteno es una fase especial de las células germinales femeninas, porque los ovocitos detienen su maduración y pasan a un estado de latencia que puede durar años. Cuando la niña nace se considera que hay alrededor de 400 mil ovocitos, pero cuando ésta llega a la pubertad solo presenta cuatrocientos, por ello se considera que entre más edad tenga la mujer sus células sexuales serán más añosas y escasas, lo que pudiera contribuir para que se presenten fallas en la separación de cromátidas de un cromosoma (no disyunción), dando como resultado la formación de células con cromosomas de más o células con cromosomas de menos. El ovocito tiene una vida media de 24 horas, después de las cuales pierden su capacidad de ser fertilizado y se degenera.

## Resumen de la ovogénesis

- 1) En 7 días la ovogonia experimenta un proceso de crecimiento hasta transformarse en un ovocito primario.
- 2) Con la primera división meiótica el ovocito primario origina dos células, una grande llamada ovocito secundario y una pequeña, primer corpúsculo polar
- 3) Es durante la segunda división meiótica cuando, por una parte, el ovocito secundario forma dos células: óvulo y segundo corpúsculo polar, y por otro lado, el primer corpúsculo polar se divide en dos células igual de pequeñas: Segundos corpúsculos polares.

## Aspectos interesantes entre la espermatogénesis y la ovogénesis

- 1) La ovogénesis es un proceso que inicia en el desarrollo embrionario temprano (tercer mes del desarrollo intrauterino). La espermatogénesis hasta que el varón llega a la pubertad.
- 2) La ovogénesis finaliza con la producción de un solo gameto funcional, macroscópico e inmóvil y conteniendo siempre un cromosoma sexual X (sexo homogamético). La espermatogénesis finaliza con la producción de cuatro gametos funcionales, microscópicos y móviles, dos de ellos con cromosoma sexual X y dos con cromosoma sexual Y (sexo heterogamético).
- 3) Durante la formación de los espermatozoides se requiere de un proceso de diferenciación para obtener gametos funcionales. Esto no sucede en la ovogénesis.

### **Importancia de la meiosis**

- 1) Permite la distribución equitativa de los cromosomas provenientes de los progenitores, proporcionando un número constante de cromosomas de generación en generación.
- 2) Con el intercambio de segmentos de cromátidas hermanas de cromosomas paterno y materno, se garantiza la mezcla de genes y la recombinación del material hereditario.

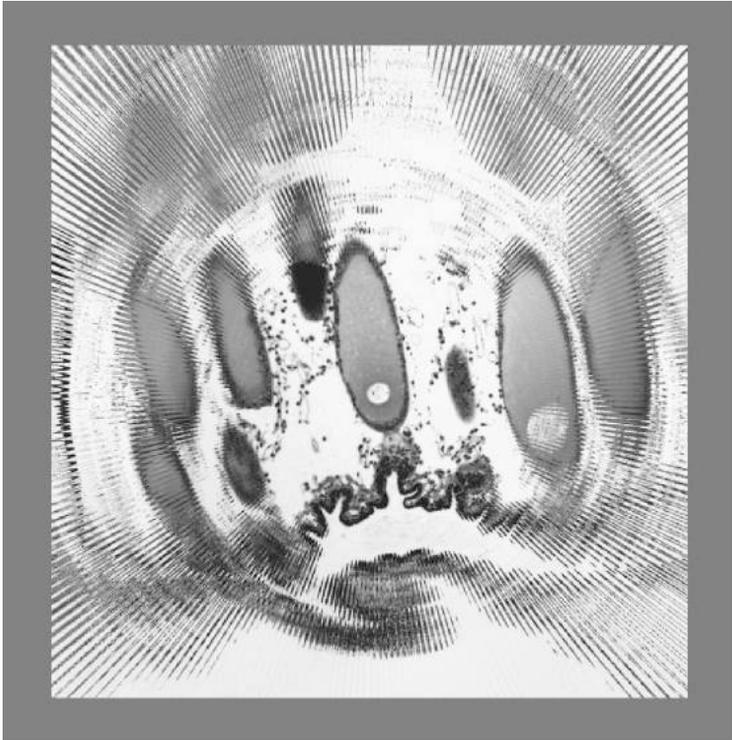
### **Referencias**

1. Beisson J. Preformed cell structure and cell heredity. *Prion* 2008; 2(1):1-8.
2. d'Erfurth I, Jolivet S. Turning meiosis into mitosis. *PLoS Biol* 2009; 7(6): 100-24.
3. Johnson AD, Drum M, Bachvarova RF, Masi T, White ME, Crother BI. Evolution of predetermined germ cells in vertebrate embryos: implications for macroevolution. *Evol Dev* 2000; 5(4): 414-31.
4. Salamanca F. Citogenética humana. México: Ed. Panamericana; 1990.



# Capítulo III

## APARATO REPRODUCTOR Y FECUNDACIÓN





## **De la espermatogénesis a la función del aparato reproductor en el hombre**

Con la pubertad el varón inicia la producción de testosterona, misma que regula la espermatogénesis. Este proceso de gametogénesis en el varón se lleva a cabo en los túbulos seminíferos, y de aquí empieza un largo recorrido hasta llegar al epidídimo; es a través del conducto deferente como los espermatozoides llegan hasta la vesícula seminal, atraviesan la próstata y desembocan en la uretra prostática. Por el estímulo de fibras del sistema nervioso simpático, las paredes musculares de los conductos eyaculadores se contraen, e impulsan el semen hacia la uretra peneana, para finalmente ser expulsado con la eyaculación.

## **De la ovogénesis a la función del aparato reproductor en la mujer**

Con el ciclo sexual que se repite cada 28 días, se da también la producción de hormonas femeninas, estrógenos y progesterona. El ovocito que se expulsa con cada ovulación es capturado por la trompa de Falopio y es llevado a través de la tuba al endometrio uterino. Al finalizar la fase folicular (14 días después del primer día de la última regla), el folículo maduro o folículo de Von Graaf contiene al ovocito el cual se encuentra en etapa de diploteno, en la profase de la primera división meiótica. Cuando el ovocito se reactiva se dice que se completa la primera división meiótica; inmediatamente a la expulsión del ovocito (la ovulación) se inicia la segunda división meiótica. El cuerpo lúteo se forma como consecuencia de la acción de la progesterona que actúa sobre la mucosa del útero manteniéndola en estado secretorio; si el ovocito es fecundado, el cuerpo lúteo crece progresivamente, y si no ocurre la fecundación degenera y se convierte en cuerpo lúteo de la menstruación.

## **Fecundación**

La fecundación no es más que la unión de los gametos masculino y femenino para formar una sola célula (huevo o cigoto), mismo que dará origen a una persona. La fecundación ocurre frecuentemente en la porción más amplia de la tuba uterina.

Después de la ovulación el ovocito tiene una vida media de 24 horas y posterior a ello pierde su capacidad de ser fecundado y termina degenerándose. Los espermatozoides son eyaculados en número de 30 a 60 millones por cada centímetro cúbico de líquido seminal, de manera que si la cantidad de líquido seminal con cada eyaculación es de 3 a 5 centímetros cúbicos, entonces la cantidad de espermatozoides con cada eyaculación es de 150 a 250 millones aproximadamente, teniendo una vida media aproximada de 72 horas. Sin embargo, la mayoría de estos espermatozoides son destruidos por la acidez vaginal y por el moco cervical, por lo que a la trompa de Falopio solo logran llegar alrededor de 500 espermatozoides.

Cuando el espermatozoide se encuentra dentro del citoplasma del óvulo, su cola se degenera y la cabeza adquiere una forma redondeada para convertirse en el pronúcleo masculino, y por otra parte, el óvulo expulsa su segundo corpúsculo polar y es ahí donde se completa la segunda división meiótica, constituyéndose el pronúcleo femenino.

### **Resultados de la fecundación**

1. Restablecimiento del número diploide cromosómico (de 23 cromosomas que contiene cada gameto, pasa a ser 46 cromosomas en el cigoto o huevo).
2. La determinación del sexo genético en el embrión.
3. Inicio a divisiones celulares sucesivas (proceso de segmentación).

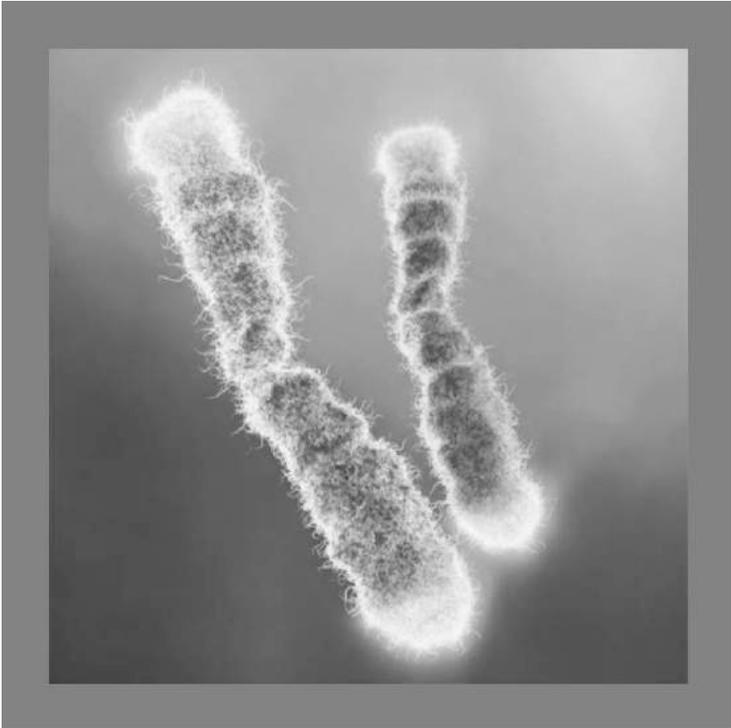
Al finalizar la segunda semana de desarrollo pre-embriionario, ocurre la implantación del ovocisto, para inmediatamente iniciar un proceso de diferenciación morfogenética (periodo embrionario), continuar con el proceso de maduración (periodo fetal) y finalizar con el nacimiento entre las semanas 38-40 de la gestación.

### **Referencias**

1. Arredondo. Embriología. México: Ed. Interamericana- McGrawHill; 1995.
2. A long twentieth century of the cell cycle and beyond. Cell 2000; 100: 71-8.
3. B. Alberts. Biología Molecular de la Célula. 4ta edición. 2004.
4. Nurse P. The incredible life and times of biological cells. Science 2000; 289: 1711-6.

# CAPÍTULO IV

## CAUSAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS





A pesar de las investigaciones incesantes en genética, mas del 50% de los defectos al nacimiento en los seres humanos son desconocidas y el 7% son puramente ambientales (agentes físicos, químicos y biológicos), mientras que el 43% restante obedecen a etiología genética (multifactorial, cromosómica y monogénica). De todos los defectos,

aproximadamente el 25% corresponde a la llamada herencia multifactorial, es decir aquella en donde el genotipo no puede identificarse en base al conocimiento del tipo y número de genes, ya que existe un efecto aditivo de cargas génicas aportadas por los progenitores y en las cuales interactúan factores ambientales.

| ETIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO |              |
|---|--------------|
| CAUSAS                                  | FRECUENCIA % |
| ABERRACIONES CROMOSÓMICAS               | 10           |
| HERENCIA MONOGENICA                     | 8            |
| HERENCIA MULTIFACTORIAL                 | 25           |
| PURAMENTE AMBIENTAL                     | 7            |
| DESCONOCIDA                             | 50           |

### Teratología y agentes teratogénicos

Los agentes teratogénicos tienen la capacidad de producir defectos al nacimiento a través de provocar la alteración de uno o varios procesos básicos del desarrollo, como puede ser la

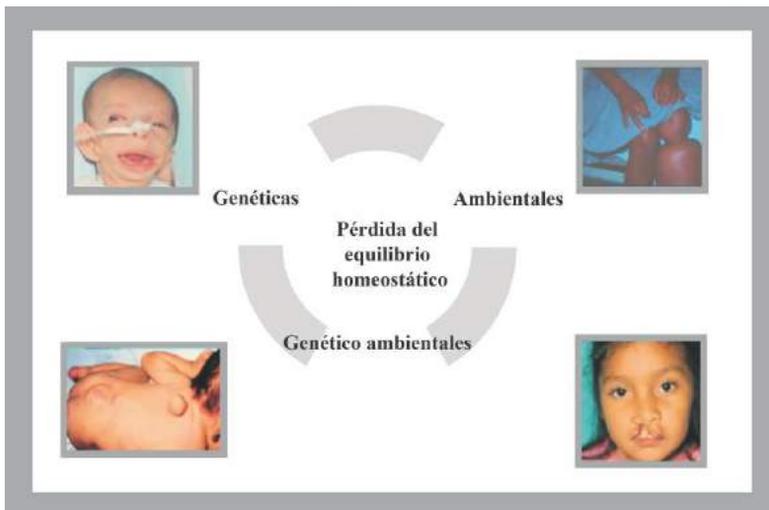


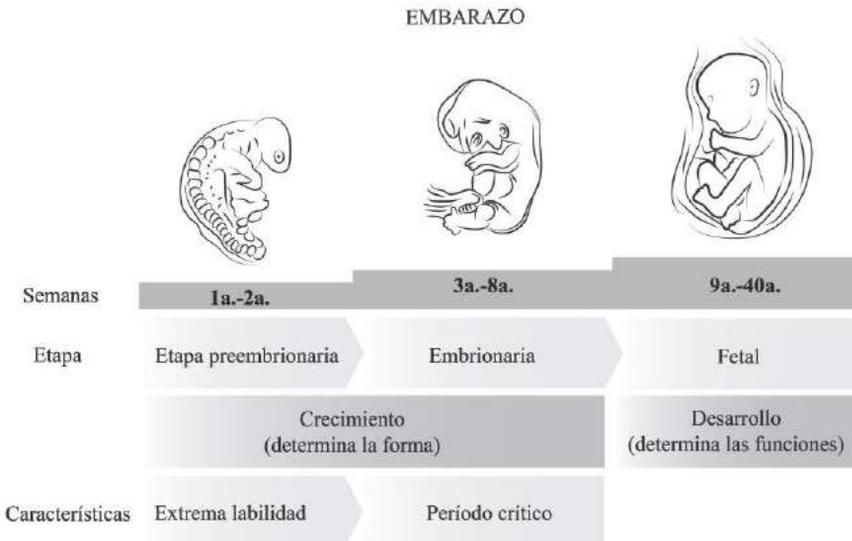
Fig. 10. Las enfermedades humanas son el resultado de la pérdida del equilibrio homeostático del organismo, ya sea por causas genéticas ó ambientales. Las causas genéticas incluyen a todos los cambios en la secuencia del genoma sean heredados o adquiridos; los ambientales, por su parte, incluyen al resto de los factores que participan en el medio ambiente en que se desarrolla el individuo tales como dieta, fármacos, temperatura, ambiental, etc. En algunas enfermedades, como las monogénicas, los genes tienen un papel determinante en su fisiopatología, en otras, el medio ambiente tiene un papel más importante en su génesis como en el caso de las enfermedades infecciosas. El origen de las enfermedades multifactoriales, por su parte, tiene un importante componente tanto genético como ambiental.

interferencia mitótica, alterando el DNA y RNA, migración celular, interacción celular, diferenciación celular, organogénesis, entre otros.

Los agentes teratogénicos son de tres tipos: Físicos, químicos y biológicos. Se conocen cerca de 600 agentes teratógenos en animales de laboratorio, pero únicamente menos del 25% se ha demostrado teratogenicidad en el humano. Para que ocurra una acción teratogénica se debe considerar cuando menos tres factores fundamentales: Susceptibilidad genética, etapa del desarrollo en el momento de la exposición y dosis del agente. De los agentes físicos, las radiaciones, por ejemplo, producen fragmentación de los cromosomas, pero también pueden ocasionar alteraciones en la fase M del ciclo celular; de los agentes químicos, se sabe que solo el 1% de los conocidos inducen a defectos al nacimiento; y de los agentes biológicos, gran porcentaje de las malformaciones congénitas al nacimiento, se deben a infecciones adquiridas por la madre durante el embarazo.

**Desarrollo del embrión**

El periodo de mayor cuidado durante el embarazo es el periodo embrionario, esto es de la semana 3 a 8 (periodo crítico embrionario), pues es aquí donde ocurre la morfogénesis de órganos, aparatos y sistemas, por lo que cuando se esta frente a un recién nacido con defectos al nacimiento se tiene que establecer relación causa-efecto dependiendo del periodo de desarrollo en que haya ocurrido el insulto morfogénético.



*Fig. 11. El periodo embrionario es donde ocurre la morfogénesis; el nuevo ser empieza a estructurarse a expensas de aumentar el número y el tamaño de sus células. Es el periodo crítico del desarrollo. Durante el periodo fetal, la actividad génica para la forma decrece considerablemente, pero al mismo tiempo se incrementa la actividad génica para la función.*

## **Referencias**

1. Guizar V. J. J. Diagnóstico de síndromes genéticos. México: Ed. Manual moderno; 1999
2. Jiménez-Sánchez G. *et al.* Human disease genes. *Nature*, 2001; 409: 853-855.
3. Jiménez-Sánchez G. *et al.* The Effect of Mendelian Disease on Human Health. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8va Edición. Ed. New York-McGraw Hill; 2001, p. 167-174.



# CAPÍTULO V

## MECANISMOS DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS



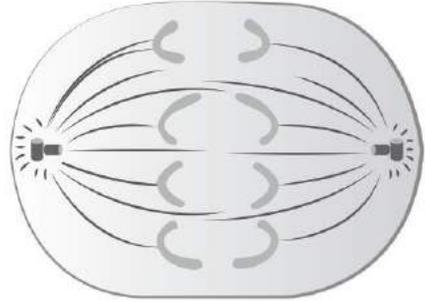


La frecuencia de aberraciones cromosómicas en humanos varía dependiendo del material estudiado; así tenemos que en abortos espontáneos es del 50 al 60%, en mortinatos 5%, en recién nacidos vivos 0.63%, en personas con deficiencia mental 20% y en varones con infertilidad 6%

### **Alteraciones cromosómicas de tipo numéricas**

La no disyunción es el mecanismo de aberración cromosómica de tipo numérica más frecuente. Durante la anafase ocurre la división longitudinal del centrómero y la separación de las cromátidas hermanas de cada uno de los 23 pares de cromosomas (disyunción), sin embargo, existe la posibilidad de que uno o más cromosomas

no experimenten la disyunción, ocasionando que resulten células con cromosomas de más (trisomía) o de menos (monosomía), constituyendo aberraciones cromosómicas en el número conocidas como aneuploidía.



*Fig. 12. Durante la anafase, las cromátidas de un cromosoma se separan de manera longitudinal, fenómeno conocido como disyunción*

### **Alteraciones cromosómicas de tipo estructurales**

Los cromosomas presentan rompimientos y reordenamientos en su estructura. Estas rupturas son inducidas por algunos agentes como la radiación ionizante, algunas infecciones virales y productos químicos, entre otros. Las aberraciones estructurales que con mayor frecuencia se observan en el humano son:

- a) **Translocación:** Las translocaciones implican el intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas diferentes. La translocación puede ser de tipo balanceada y no balanceada.
- b) **Deleción:** Pérdida de una porción cromosómica.
- c) **Anillo:** Ruptura en los dos extremos de un cromosoma: Los segmentos delecionados usualmente se pierden y el cromosoma sufre una contracción y adopta la forma de un anillo, con reunión de los mismos.
- d) **Isocromosomas:** División transversal del centrómero que produce una célula con un cromosoma duplicados en sus brazos largos y cortos.

En la mayoría de los casos, las anomalías cromosómicas presentan esporadicidad, es decir, con poco riesgo de reaparición en otros miembros de la familia; existen casos en los que hay predisposición cromosómica, como por ejemplo, las translocaciones heredadas, en las cuales el individuo portador puede transmitirla a sus descendientes.

## Símbolos y Abreviaturas

|     |                              |      |                                |
|-----|------------------------------|------|--------------------------------|
| p   | brazo corto                  | q    | brazo largo                    |
| t   | translocación                | ter  | terminal (final del cromosoma) |
| ins | inserción                    | r    | anillo                         |
| dup | duplicación                  | i    | isocromosoma                   |
| del | deleción                     | fra  | sitio frágil                   |
| inv | inversión                    | dic  | dicéntrico                     |
| mat | materno                      | pat  | paterno                        |
| hsr | región homogéneamente teñida | ace  | fragmento acéntrico            |
| mar | marcador                     | dmin | cromosoma diminuto doble       |
| upd | disomía uniparental          | ish  | hibridación in situ            |

### Referencias

1. Barch MJ, Knutsen T, Spurbeck JL. The AGT cytogenetics laboratory manual. 3o. ed. Philadelphia: Ed. Lippincott-Raven; 1997.
2. Salamanca F. Citogenética humana. México: Ed. Panamericana; 1990.
3. Shaffer LG, Tommerup N. ISCN (2005): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. New York: S. Karger, Basel; 2005.

# CAPÍTULO VI

## ALTERACIONES CROMOSÓMICAS DE TIPO NUMÉRICAS





En este texto se abordan los trastornos cromosómicos de mayor frecuencia, tanto de autosomas como de cromosomas sexuales, numéricas y estructurales, que se han diagnosticado en el servicio de genética del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.

### TRISOMÍA 9

La trisomía del cromosoma 9 presenta como datos clínicos la microcefalia, anoftalmia, micrognatia, alteraciones osteoarticulares y viscerales. El primer caso de trisomía 9 regular fue reportado en 1973 por Feingold Murray y Atkins Leonard, los cuales enfatizaron como datos clínicos fundamentales el aplanamiento del puente nasal, pliegue epicantal, micrognatia e implanación baja de los pabellones auriculares.



Fig. 13-15. Frente amplia, con mechón de pelo frontal en punta, fisuras palpebrales con oblicuidad anti mongoloide, telecanto, puente nasal aplanado, lóbulo nasal bulboso, borramiento de filtrum, pabellones auriculares de implantación baja, rotados hacia atrás, con malformaciones de los mismos a nivel de hélix, antihélix y trago, cuello corto.

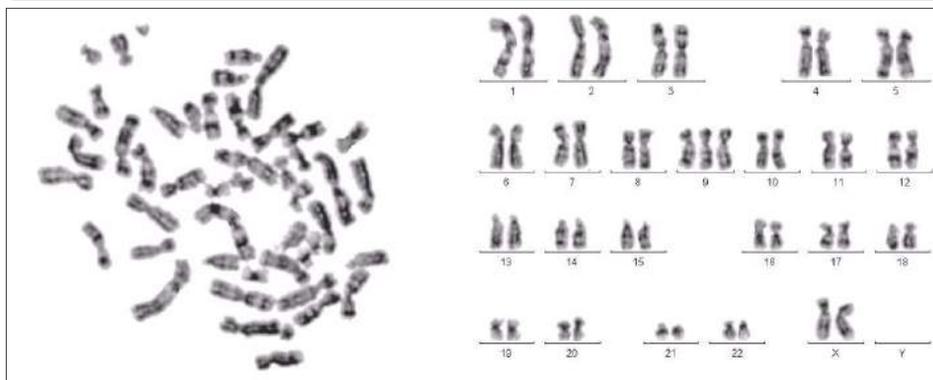


Fig. 16 y 17. Cariotipo que corresponde a una niña con un cromosoma 9 extra; complemento cromosómico 47,XX,+9

**Manifestaciones clínicas**

Fenotípicamente se puede documentar la microcefalia con dolicocefalia. La anoftalmía es frecuente, pero es posible hallar que los ojos estén hundidos en sus órbitas; retromicrognatia, paladar alto y ojival, así como también los pabellones auriculares de implantación baja; suele haber luxación de cadera, de rodillas o de codos y deformidades de columna vertebral. La criptorquidia, hipoplasia escrotal y el micropene son datos clínicos constantes.

Alteraciones como el linfoma de células B, CA de vejiga, anomalía de Peter, anomalía de Dandy Walker, entre otros, han sido reportados asociados a trisomía 9. Aproximadamente la mitad de los casos son trisomía 9 regular y la otra mitad presentan mosaicismo. El tratamiento es sintomático.

**Etiología**

Trisomía completa del cromosoma 9. Se sabe que la mayoría de los niños con esta trisomía, fallecen en los dos o cuatro primeros meses de la vida por infecciones respiratorias. Sin embargo, en la institución donde laboran los autores se lleva el seguimiento de un muchacho de 17 años de vida con trisomía 9 regular, pero con retraso mental profundo. Otro caso del sexo femenino ya rebasó los 6 meses de vida, presentando instalación lenta de sus logros psicomotores

**TRISOMÍA 13**  
**SÍNDROME DE PATAU**

El síndrome de trisomía del cromosoma número 13 se caracteriza clínicamente por microcefalia, labio hendido, paladar hendido o ambos y polidactilia, existiendo frecuentemente afectación del sistema nervioso central, fundamentalmente holoprosencefalia de diverso grado.

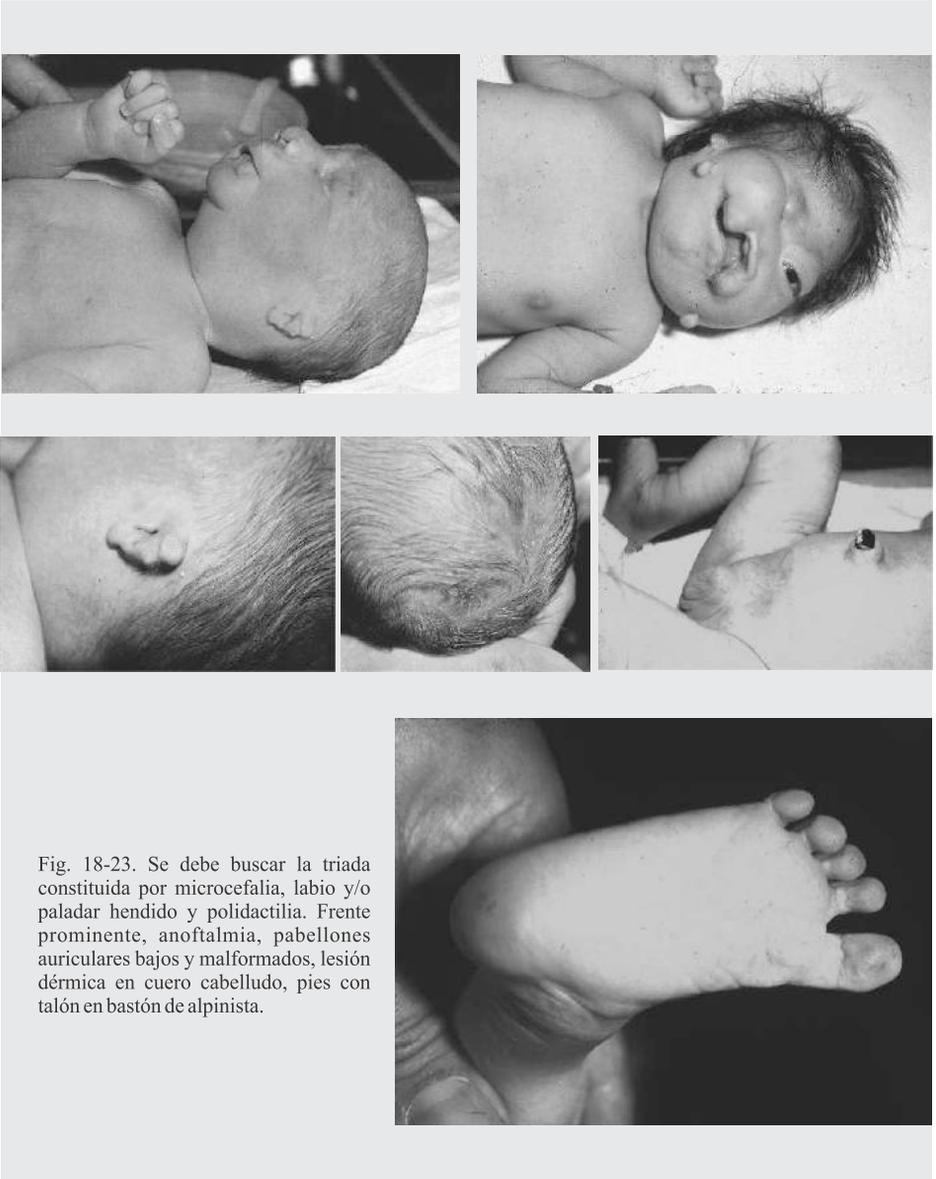


Fig. 18-23. Se debe buscar la triada constituida por microcefalia, labio y/o paladar hendido y polidactilia. Frente prominente, anoftalmia, pabellones auriculares bajos y malformados, lesión dérmica en cuero cabelludo, pies con talón en bastón de alpinista.

Smith, en una revisión de las cromosomopatías mas frecuentes, señala que este tipo de anomalía fue al parecer descrito por primera vez por el oftalmólogo Bartholin, seguido por Warburg y Nikkelsen en 1653, por Kundrat en 1882, y Yakoulev en 1959, pero que no fue considerada en general como una entidad específica hasta que Patau y otros investigadores en 1960 descubrieron su causa trisómica. Tiene una frecuencia de 1 en 10,000 recién nacidos consecutivos.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes presentan retraso psicomotor importante, pudiendo presentarse convulsiones; cerca del 80% de los casos presentan cardiopatía congénita, lo cual contribuye a

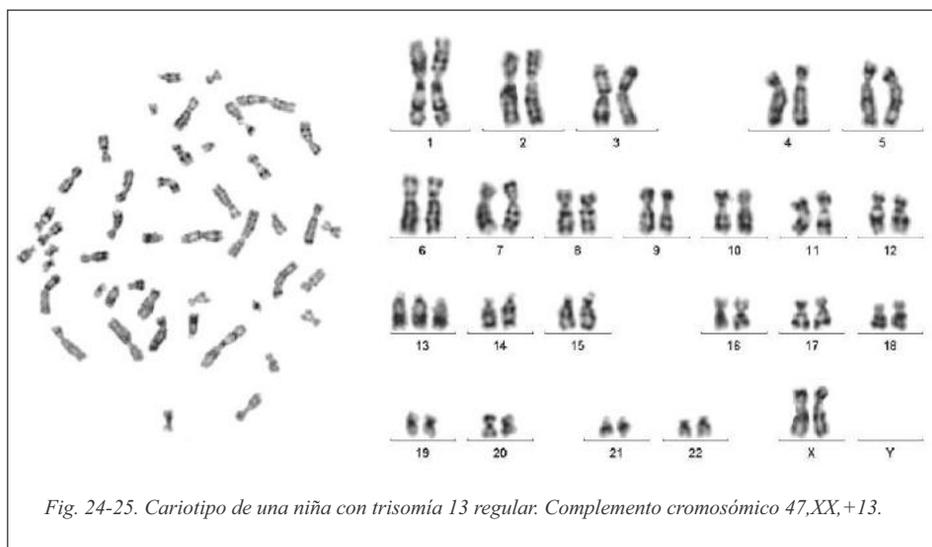


Fig. 24-25. Cariotipo de una niña con trisomía 13 regular: Complemento cromosómico 47,XX,+13.

#### RESULTADOS CITOGENÉTICOS EN EL SÍNDROME DE PATAU

| RESULTADO                      | FRECUENCIA |
|--------------------------------|------------|
| TRISOMÍA 13 REGULAR            | 80         |
| TRÍSMOMÍA 13 POR TRANSLOCACIÓN | 10         |
| TRISOMÍA 13 POR MOSAICISMO     | 10         |

ensombrecer el pronóstico. El 44% de los niños mueren en el primer mes de vida, el 69% a los seis meses, y solo el 18% logra sobrevivir hasta el año de edad.

#### Etiología

El defecto básico lo constituye la presencia de una trisomía del cromosoma 13, lo cual ocurre en el 80% de los casos. Casi todos los pacientes con estigmas de trisomía 13 presentan una trisomía regular, sin embargo, es común que un paciente con estos rasgos fenotípicos tenga un cariotipo sin anomalía cromosómica detectable. A este respecto, el autor de estas notas ha tenido la experiencia de examinar a dos pacientes con fenotipo de trisomía 13, caracterizado por hendidura labial bilateral completa, anoftalmía

unilateral, microcefalia severa y polidactilia postaxial y en los cuales el estudio citogenético reveló complemento cromosómico normal; los dos casos fueron diagnosticados como Síndrome de Holoprosencefalia.

Las cifras de riesgo de recurrencia, tanto en la trisomía del cromosoma 18 como en la 13 son bajo; no se cuenta con estimaciones precisas, pero el riesgo empírico es menor del 1%. El tratamiento es sintomático.

## TRISOMÍA 17

La trisomía del cromosoma 17 es relativamente común observarla en el desarrollo de tumores gastrointestinales primarios. Diversos estudios informan acerca de la relación de este tipo de aneuploidia con el cáncer colorrectal, en donde la trisomía y la monosomía del cromosoma 17 se asocian a un estado avanzado de malignidad. En general se considera que la aneuploidia del cromosoma 17 y las deleciones del gen TP53, puede representar una alteración genética importante en el desarrollo y la progresión de los tumores gastrointestinales primarios.



*Fig. 26-28. Frente con prominencia central, fisuras palpebrales oblicuas, blefarofimosis, epicanto, puente nasal aplanado, pabellones auriculares de implantación baja y malformados, con cierre del conducto auditivo externo y pobre formación de hélix, micrognatia, cuello corto, con piel redundante, ambas manos con disposición característica de los dedos, con flexión de 3° a 5° y sobreposición del 2° al 1°*

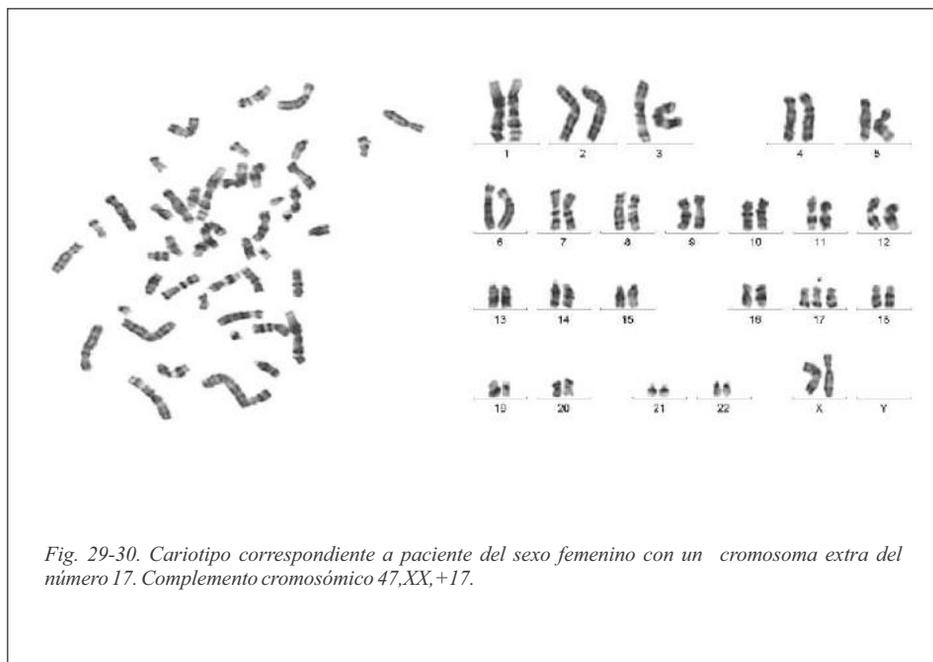
### Manifestaciones clínicas

En 1996, Shaffer LG y cols reportaron por primera vez el caso de un varón de 3 años de vida con una trisomía 17 mosaico, el cual se caracterizaba clínicamente por microcefalia, retardo mental, sordera, hiperactividad y conducta autista, retardo en el crecimiento y desarrollo, y dismorfología facial. Estos autores señalaban que la trisomía 17 nunca se

había reportado en un recién nacido vivo. El caso que se presenta aquí posiblemente representa el primer caso de trisomía 17 regular; se trata de recién nacido del sexo femenino, producto de la primera gesta, de padres jóvenes, no consanguíneos, madre de 18 años de vida y el padre de 21 años, sin antecedentes de padecimiento similar en otros miembros de la familia. Desde el punto de vista clínico, cráneo dolicocefalo, fisuras palpebrales oblicuas, epicantero, puente nasal aplanado, pabellones auriculares de implantación baja y malformados, cierre del conducto auditivo externo y pobre formación de hélix, micrognatia, cuello corto, ambas manos con disposición característica de los dedos, presentando flexión de 3° a 5° y sobreposición del 2° al 1°. El análisis cromosómico mostró un complemento 47, XX, +17.

### Etiología

Trisomía del cromosoma 17. En el 2006, Uteman B y cols informaron que hasta esa fecha se habían reportado 23 casos con trisomía 17 mosaico, representando una rara trisomía



autosómica en humanos. En el cromosoma 17 se localizan genes importantes involucrados en diversos mecanismos biológicos, como protooncogénes, genes supresores de tumores como el TP53, genes que controlan el ciclo celular y genes de reparación, entre otros. Por lo que se considera que la pérdida o ganancia en el número de copias del cromosoma 17 afecta notablemente la expresión de dichos genes.

## TRISOMÍA 18 SÍNDROME DE EDWARDS

Es el segundo síndrome malformativo mas común de los autosomas; su frecuencia es de 1/8000 nacimientos. Existe preponderancia del sexo femenino, en relación de 3:1 con respecto al masculino.

Es frecuente encontrar antecedentes de período gestacional alterado, presencia de polihidramnios, placenta pequeña, una sola arteria umbilical y prematuréz.

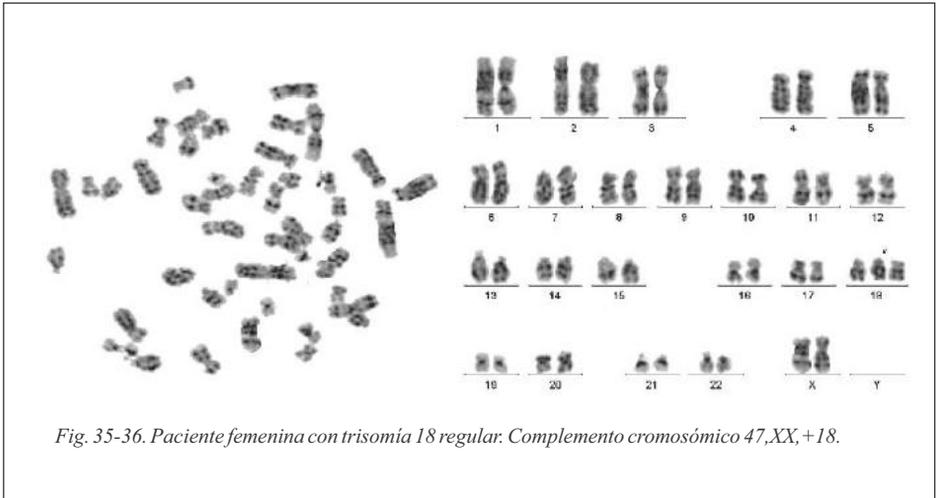
### Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico presenta microcefalia y dolicocefalia, fisuras palpebrales oblicuas, blefarofimosis, micrognatia. La nariz tiene forma de pico de loro, el tórax presenta acortamiento del esternón, pelvis estrecha, manos con sobre posición de los dedos (el primer dedo flexionado sobre la palma, el tercer y cuarto dedos se encuentran flexionados sobre el pulgar, mientras que el segundo y el quinto están sobrepuestos sobre el tercero y el cuarto), pie en mecedora.



*Fig. 31-34. Micro-dolicocefalia, fisuras palpebrales oblicuas y blefarofimosis, micrognatia. Pabellones auriculares rotados hacia atrás y de implantación baja, manos con sobreposición de los dedos.*

El 90% de los nacidos con trisomía 18 presentan comunicación interventricular. Son igualmente complicaciones comunes el tejido pancreático ectópico, divertículo de Meckel y anomalía renales.



**Etiología**

Trisomía completa del cromosoma 18. El 80% de los pacientes tienen una trisomía regular del cromosoma 18. El 10% pueden resultar con mosaicismo, y otro 10% con translocación no balanceada. Los niños con trisomía 18 tienen una supervivencia media de 2 a 3 meses, la mayoría de ellos fallecen antes de los 6 meses de vida, actuando como causa importante la cardiopatía congénita. El riesgo de recurrencia es menor del 1% cuando es una trisomía libre, o en mosaico. En caso de translocación heredada por uno de los padres, el riesgo es mayor del 5%. El tratamiento es totalmente sintomático. Si se sospecha el diagnóstico y éste es confirmado, tendrá que valorarse, desde el punto de vista de la ética médica, las medidas “extraordinarias” para preservar la vida al paciente: “Al enfermo evitarle el sufrimiento y el dolor y a los padres darle esperanza y consuelo”.

| POSIBLES RESULTADOS CITOGENÉTICOS EN EL SÍNDROME DE EDWARDS |            |
|---|------------|
| RESULTADO   | FRECUENCIA |
| TRISOMÍA 18 REGULAR   | 80         |
| TRISOMÍA 18 POR TRANSLOCACIÓN                               | 10         |
| TRISOMÍA 18 POR MOSAICISMO                                  | 10         |

## TRISOMÍA 19 MOSAICO

La trisomía del cromosoma 19 es frecuentemente encontrada asociada a leucemia mieloide crónica y rara vez se observa como una anomalía cromosómica aislada. A la fecha se conocen cerca de 50 casos con este tipo de aberración: 48 casos identificados en personas con enfermedad hematopoyética maligna, un caso con adenocarcinoma y uno con tumor astrocítico.



*Fig. 37-40. Cráneo dolicocefalo, frente amplia, puente nasal aplanado, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, rotados hacia atrás, malformados, con hélix mostrando plegamiento en su porción superior. Cuello corto y ancho, pies con talón en bastón de alpinista.*

### Manifestaciones clínicas

El caso presentado aquí, corresponde a paciente femenina de 5 días de vida, producto de la primera gesta, de padres jóvenes, no consanguíneos y sin antecedentes de padecimiento similar en otros miembros de la familia, hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer, con intubación orotraqueal. Cráneo dolicocefalo, fisuras palpebrales oblicuas, epicanto, puente nasal aplanado, pabellones auriculares desplazados hacia región posterior del cráneo, de implantación baja y malformados, los 2/3 superiores del pabellón auricular está plegado hacia adelante, con hélix prominente y callendo hacia adelante, filtrum corto, paladar alto y ojival, micrognatia, cuello corto y ancho, con implantación baja de pelo en la región posterior del cuello. Tórax estrecho en su porción superior y de amplitud inferior, hipertelorismo de tetillas. Las manos con disposición no usual de los dedos; pies alargados, con prominencia del talón. El cultivo de linfocitos en sangre periférica para análisis cromosómico mostró doble línea celular: 46, XX/47, XX, +19.

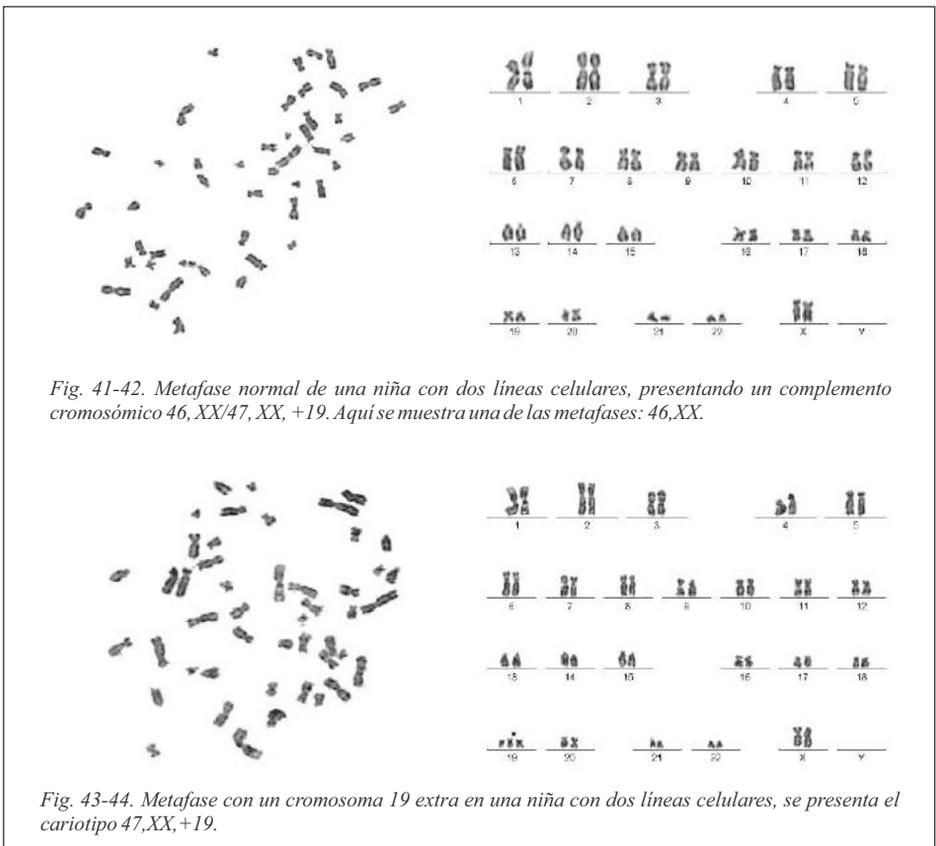


Fig. 41-42. Metafase normal de una niña con dos líneas celulares, presentando un complemento cromosómico 46, XX/47, XX, +19. Aquí se muestra una de las metafases: 46, XX.

Fig. 43-44. Metafase con un cromosoma 19 extra en una niña con dos líneas celulares, se presenta el cariotipo 47, XX, +19.

**Etiología**

Presencia de dos líneas celulares, una mostrando un complemento cromosómico normal (46,XX), y otra con trisomía del cromosoma 19 (47,XX,+19). Soon Il Jung y colaboradores, en el 2008, reportaron los primeros dos casos de trisomía 19 como aberración cromosómica independiente, los cuales, en ambos casos, a la edad de 80 años desarrollaron anemia refractaria y exceso de blastos.

## TRISOMÍA 21 SÍNDROME DE DOWN

Es el trastorno cromosómico más común. En promedio, 1 de cada 700 nacimientos viene al mundo con esta patología; el 92% de los casos con síndrome de Down presentan una trisomía 21 regular.

### Manifestaciones clínicas

El síndrome de Down (SD) en el recién nacido puede mostrar alguna dificultad diagnóstica desde el punto de vista clínico; sin embargo, tomando en cuenta los criterios de la doctora Hall se puede integrar el diagnóstico desde el punto de vista dismorfológico. Seis de los



*Fig. 45-48. Fisuras palpebrales oblicuas, epicanto, hipertelorismo ocular, puente nasal aplanado, lengua protruyente, y fisurada. Obsérvese el estrabismo como una complicación asociada.*

***El síndrome de Down es una manifestación constante***

criterios de Hall pueden estar presente en el 89% de los recién nacidos afectados, y en un 100% se puede documentar cuatro de los criterios.

Después de esa etapa de la vida el fenotipo es característico: Cráneo braquicefálico con aplanamiento del occipucio, perfil facial aplanado, hendiduras palpebrales oblicuas con el canto externo inclinado hacia arriba, epicanto, puente nasal aplanado, pabellones auriculares de implantación baja con hélix angulado, antihélix prominente y lóbulos pequeños. Habitualmente los pacientes permanecen con la boca abierta y sacando la lengua, por el escaso desarrollo del paladar, lengua fisurada, mentón hipoplásico, cuello

corto. Las manos y los dedos presentan acortamiento, con clinodactilia del quinto dedo, pliegue transversal palmar. En ambos pies es usual encontrar en la región plantar un surco pronunciado entre el primer y segundo dedos. Igualmente es frecuente la hipotonía especialmente en el lactante, así como hiperextensibilidad y ausencia del reflejo de Moro.

Más del 50% de los pacientes presentan malformaciones cardíacas congénitas, siendo la más frecuente la comunicación

interventricular, la cual representa alrededor del 60% de todas las malformaciones cardíacas. De igual manera, estos pacientes tienen alta susceptibilidad al fenómeno de

**CRITERIOS DE HALL EN EL DIAGNOSTICO DE SINDROME DE DOWN**

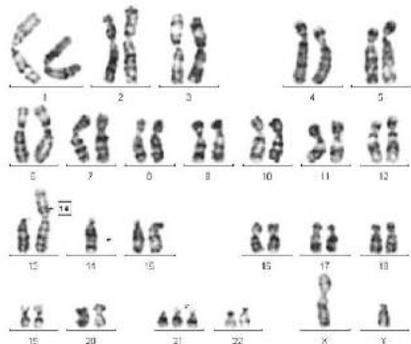
- **Facies ancha y plana**
- **Epicanto**
- **Pabellones auriculares redondos y pequeños**
- **Pliegue transversal palmar**
- **Hipoplasia de la falange media del quinto dedo**
- **Hipotonía muscular**
- **Pelvis displásica**
- **Reflejo de Moro ausente o parcialmente ausente**
- **Exceso de piel en la región posterior del cuello.**
- **Hiperflexibilidad**



Fig. 49-51. Desde el punto de vista clínico se ejemplifica tres casos de pacientes con Síndrome de Down: Trisomía 21 regular, trisomía 21 por translocación robertsoniana y trisomía 21 por mosaicismo celular.

transformación maligna, en particular la leucemia; este riesgo del paciente Down a padecer leucemia es de 10 a 15 veces más elevado en relación a quienes no tienen el problema.

El SD se asocia con talla baja y retraso mental. Los varones no son fértiles, ya que ocurre una detención de la maduración espermática. Las mujeres por el contrario, pueden ser fértiles, habiéndose descrito cerca de 20 casos de mujeres con trisomía 21 que han tenido

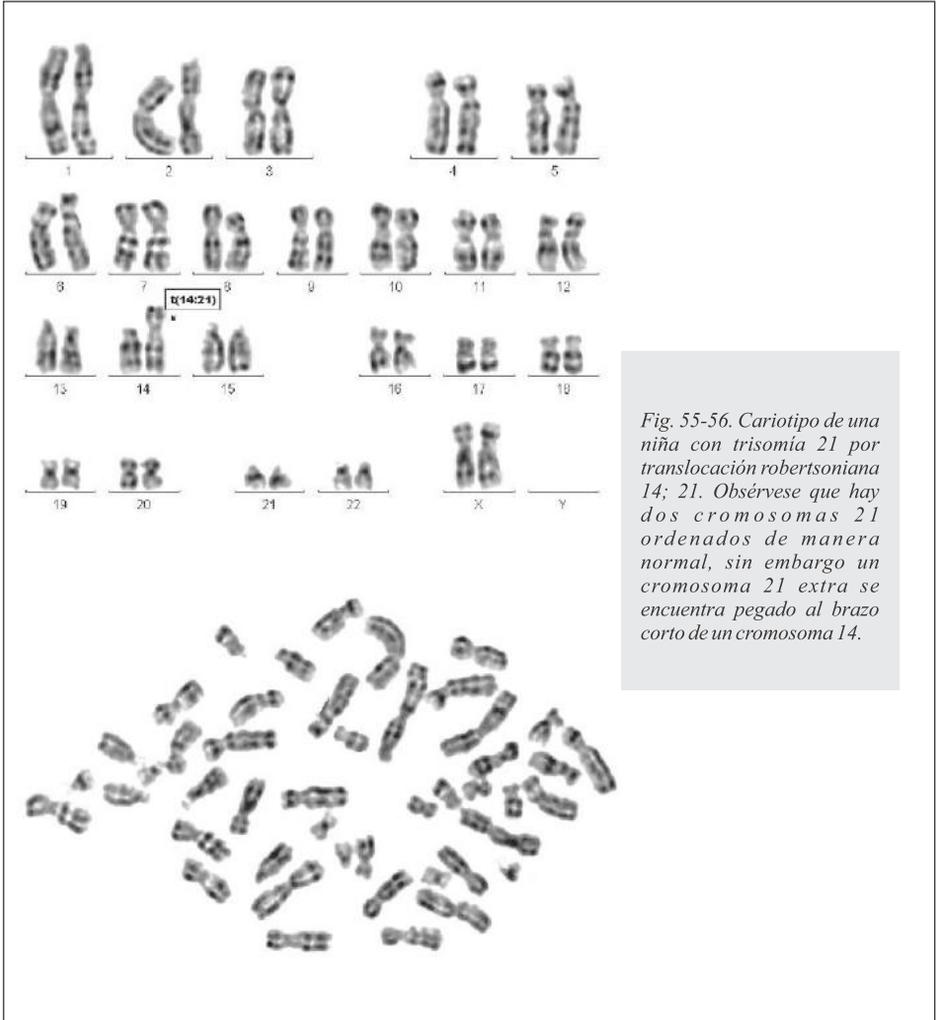


*Fig. 52-54. Paciente masculino con diagnóstico clínico y citogenético de Síndrome de Down por trisomía 21 regular, quien además era portador de una translocación robertsoniana 13;14 heredada de la madre. Complemento cromosómico 46,XY,t(13;14)(q10;q10),+21.*

hijos. Mas o menos una cuarta parte de los pacientes fallecen dentro del primer año de vida, en tanto que el 50% mueren antes de los 5 años; únicamente el 8% sobreviven mas allá de los 40 años.

Los autores de esta obra reportaron el caso de un niño de 10 años de edad con Síndrome de Down, y el cual presenta exostosis múltiple en regiones corporales frecuentes, de mayor gravedad que en los otros miembros de la familia con exostosis múltiple. Existe evidencias de genes responsables tanto para la mielopoyesis anormal, como para la exostosis cartilaginosa múltiple. La mielopoyesis anormal es una reacción leucemoide que ocurre frecuentemente en niños con síndrome de Down, los cuales a menudo desarrollan leucemia

grave años mas tarde. No obstante lo anterior, también cabe la posibilidad que este evento pudiera representar más una coincidencia que una asociación.

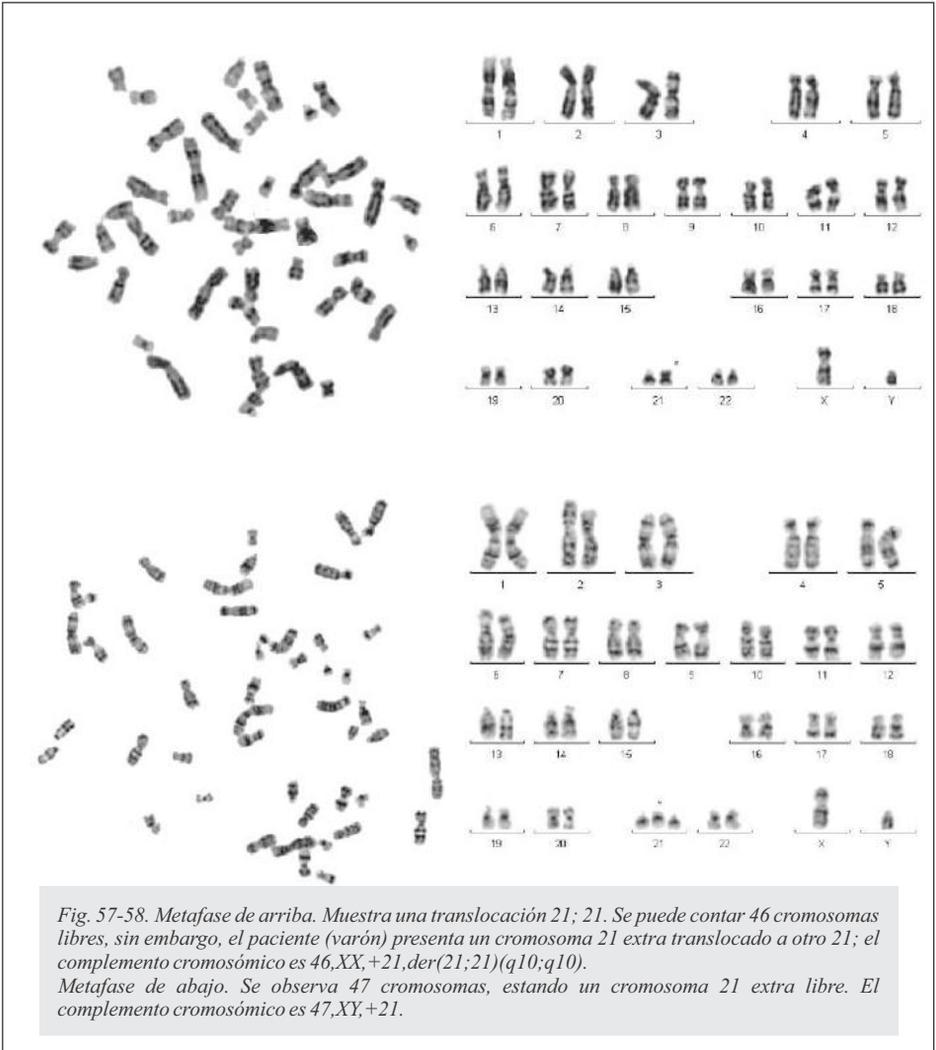


### Etiología

Trisomía del cromosoma 21. Con fines de consejo genético es importante realizar el cariotipo para establecer la variedad citogenética. El 92.5% de los casos tienen una trisomía 21 regular, el 4.8% translocación, y mosaicismo celular el 2.7%.

Si el resultado citogenético es de trisomía 21 completa, que es lo más frecuente, el riesgo de repetirse en los subsecuentes embarazos dependerá de ciertos factores predisponentes, sin embargo se acepta que el riesgo de recurrencia es muy bajo (1-2%). La edad media

materna se ha estimado en 34.4 años, en tanto que en la población general es de 28.2 años. Es decir, se sabe que el 75 % de los pacientes con SD provienen de madre que tienen entre 30 y 40 años de edad, cayendo los productos en un promedio de gesta de 4 y con peso de 2800 gramos. Existe ligera predominancia del sexo masculino en relación de 3 masculino: 2 femeninos.



Cuando se identifica una translocación del cromosoma 21, se tendrá que investigar si ésta es heredada, o si es esporádica o de novo. Si la translocación es heredada habrá que realizar el estudio citogenético a la madre y al padre; si la madre es quien tiene la translocación el riesgo de recurrencia será del 16%, en tanto que si es el padre este será del 5%, pero si la translocación es de novo el riesgo de repetición prácticamente es de cero.

### ENFERMEDADES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DOWN

- Enfermedad Tiroidea: Hipotiroidismo.
- Enfermedad Hematológica: Leucemia,
- Enfermedad Neurológica: Alzheimer.

No se ha explicado aún la causa de reaparición de problema en un nuevo hijo con trisomía 21 regular; se piensa que pueda corresponder a un riesgo aleatorio en determinadas familias, mientras que en otras es posible que actúen factores genéticos o ambientales desconocidos que produzcan el nuevo caso por falta de disyunción.

### POSIBLES RESULTADOS CITOGENÉTICOS EN EL SÍNDROME DE DOWN

| RESULTADO                     | FRECUENCIA |
|-------------------------------|------------|
| TRISOMÍA 21 REGULAR           | 92.5       |
| TRISOMÍA 21 POR TRANSLOCACIÓN | 4.8        |
| TRISOMÍA 21 MOSAICO           | 2.7        |

En principio, todo niño con síndrome de Down requiere de las medidas tradicionales de todo ser humano. En el período neonatal se deberá realizar pruebas rutinarias de detección de errores innatos del metabolismo y del hipotiroidismo. De inmediato se tendrá que



Fig. 59-61. La estimulación debe iniciarse desde la etapa temprana de la vida del paciente; además de la estimulación de órganos de los sentidos, también es muy importante trabajar en el tono muscular de cuello, columna y pelvis.

| RIESGO DE TRISOMÍA 21 EN FUNCIÓN DE LA EDAD MATERNA |                   |
|---|-------------------|
| <b>EDAD</b>   | <b>FRECUENCIA</b> |
| <de 20  | 1/1,150           |
| 20-24   | 1/1,400           |
| 25-29   | 1/1,600           |
| 30-34   | 1/750             |
| 35 - 39   | 1/275             |
| 40 - 44   | 1/100             |
| > de 45   | 1/35              |

establecer un programa de evaluación interdisciplinaria, encausado con criterio fundamentado para no trastornar la dinámica de la familia ni de la institución.

En este sentido se solicitarán las valoraciones por cardiología, oftalmología, cirugía pediátrica, medicina física y rehabilitación, estimulación temprana, endocrinología, genética, cirugía plástica, hematología y nutrición, entre otras especialidades, mismas que se irán requiriendo de

acuerdo a la detección de complicaciones o de sospechas de las mismas.

Existe también manejos médicos no usuales que han sido propuestos por diversos profesionales de la salud, entre los que se mencionan: Extractos de hipófisis para mejorar el desarrollo intelectual, uso del ácido glutámico y sus derivados, de hormonas tiroideas en el caso de que el paciente curse con hipotiroidismo congénito; del 5-hidroxitriptofano para mejorar el tono muscular, del dimetilsulfóxido para mejorar la conducta y el aprendizaje,



*Fig. 62-64. Trabajar con los pequeños con síndrome de Down es un arte. La sociabilización y el entrenamiento de funciones biológicas elementales constituyen prioridades.*

la inyección de células liofilizadas obtenidas de diversos órganos de ganado vacuno o de oveja en período fetal (células secas) para revitalizar los órganos afectados. Las vitaminas, minerales, hormonas y enzimas también han sido utilizados para mejorar los rasgos físicos y del funcionamiento intelectual. Mucho más actual es la administración de compuestos como el sulfato de zinc y el selenio para favorecer una mayor velocidad de crecimiento.

| HALLAZGO CROMOSÓMICO Y RIESGO DE RECURRENCIA EN SÍNDROME DE DOWN |  |              |                       |
|--|--|--------------|-----------------------|
| CARIOTIPO  | COMPLEMENTO CROMOSÓMICO  | FRECUENCIA % | RIESGO DE RECURRENCIA |
| Trisomía 21 regular  | 47,XX,+21<br>47,XY,+21   | 92.5         | 1%                    |
| Trisomía 21 por translocación robertsoniana.                     | 46,XY,t(14q;21q)<br>46,XX,t(14q;21q)<br>46,XY,t(21q;22q)<br>46,XX,t(21q;22q)<br>46,XY,t(21q;21q)<br>46,XX,t(21q;21q) | 4.8          | 16% Y 5%*             |
| Trisomía 21 por mosaicismo                                       | 47,XY,+21/46,XY<br>47,XX,+21/46,XX   | 2.7          | 1%                    |

*\* Si la madre es la portadora de la translocación el riesgo será del 16% de heredar la alteración cromosómica, mientras que si es el padre el riesgo es del 5%.*

La cirugía plástica facial se ha implementado con el objetivo de mejorar la expresión facial, aunque las técnicas quirúrgicas dependerán de las necesidades individuales del niño con esta enfermedad.

No obstante lo comentado hasta aquí, se puede afirmar que hasta el momento, lo único que ha mostrado sus bondades ha sido la estimulación temprana y la rehabilitación, mismas que buscan llevar al niño con síndrome de Down alcanzar logros motores, sociales, de lenguaje y de coordinación a la par que los niños que no cursan con esta patología.

En un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal, se revisaron 544 expedientes del archivo del servicio de genética, del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, encontrándose que el 17.5% correspondían a pacientes con SD. El 61.5% de las madres en este estudio, tenían edades dentro del rango de 20 a 34 años, presentando un promedio de gestas de 4 y con peso de 2800 gramos. El 3.2% de los casos presentaron leucemia mielocítica.

## MONOSOMÍA X SÍNDROME DE TURNER

El síndrome de Turner se presenta en cerca de 1 por 3000 recién nacidas vivas. Fue descrito desde 1938 por Turner al estudiar a un grupo de mujeres post puberales cuyas edades eran de 15 a 23 años, señalando como datos clínicos sobresalientes a la talla baja, infantilismo sexual, cuello alado y cubitus valgus.

### Manifestaciones clínicas

En la recién nacida el diagnóstico suele sospecharse por la presencia de linfedema congénito en dorso de manos y pies, y en la adolescencia por la presencia de amenorrea y ausencia de desarrollo sexual secundario.



*Fig. 65-67. Desproporción de segmentos en la talla, linfedema congénito de manos y pies.*





Fig. 68-69. Facie triangular característica, cuello corto y ancho (pterygium colli), con implantación baja de pelo en la región posterior del cuello.

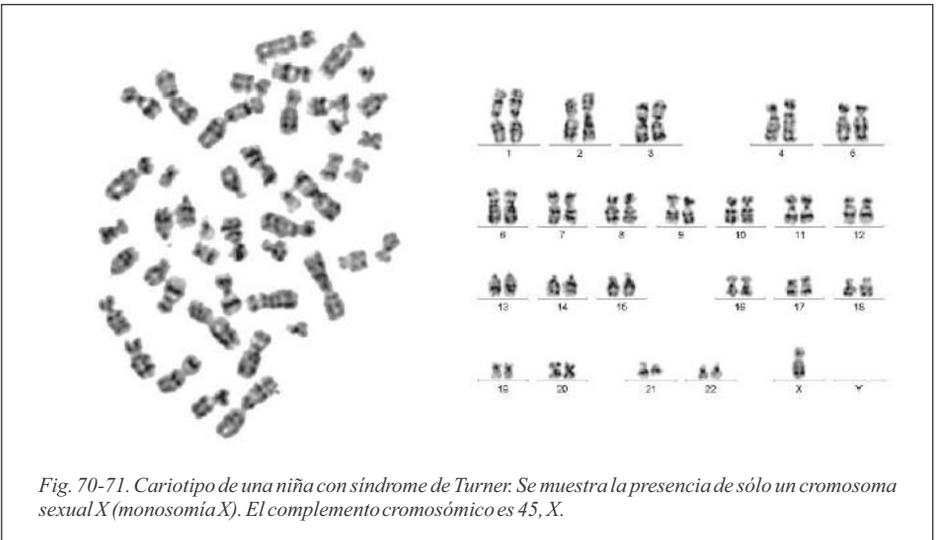


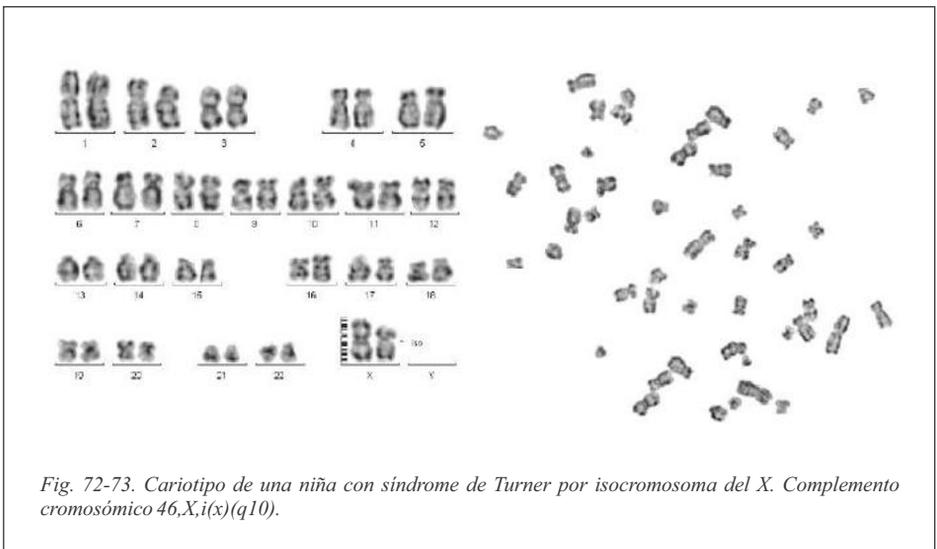
Fig. 70-71. Cariotipo de una niña con síndrome de Turner. Se muestra la presencia de sólo un cromosoma sexual X (monosomía X). El complemento cromosómico es 45, X.

Otros datos clínicos sobresalientes lo constituye la facie triangular, cuello corto, implantación baja de cabello en la región posterior del cuello; acortamiento del cuarto metacarpiano y la presencia de nevos múltiples hiperpigmentados. Las complicaciones más comunes son la coartación de la aorta y la hipertensión idiopática que se presentan en un 25% aproximadamente, así como anomalías renales en más del 40 %. La talla baja es una característica constante y se considera que en los tres primeros años de vida la velocidad de crecimiento esta dentro de lo normal, para sufrir posteriormente una desaceleración.

El síndrome de Turner debe diferenciarse del síndrome de Noonan, el cual se hereda de manera autosómica dominante y no obstante de compartir similitud fenotípica, es diferente desde el punto de vista hereditario.

### Etiología

Monosomía parcial o completa del cromosoma X, la cual se observa en el 55-60% de los casos, y que es debida a una no disyunción meiótica en el proceso de gametogénesis en el padre o la madre, o bien a un error mitótico postcigótico. El complemento 45, X es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes en abortos espontáneos del primer trimestre (15-20%). Cerca del 99% de los productos 45, X son abortados espontáneamente, de manera que sólo el 1% de todas las concepciones 45, X son las que logran nacer. Se ha propuesto que las recién nacidas con Síndrome de Turner podrían tener una constitución cromosómica de tipo mosaico, es decir que coexistan dos líneas celulares en la misma persona, una línea celular con complemento cromosómico normal y otra línea celular con la mosomía del cromosoma sexual X.



En el 24% de los casos suele existir una segunda línea celular (casos mosaicos) con cromosomas sexual normal o anormal, y en el 7% se encuentra un cromosoma X en anillo. A todas las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner deberá solicitarse urografía excretora o ultrasonido renal, ya que existe una alta frecuencia de anomalía renal. De igual manera será de utilidad conocer el perfil endocrinológico, mismo que en pacientes con Síndrome de Turner muestra hipogonadismo hipergonadotrófico, caracterizado por cifras elevadas de LH y FSH, y estradiol bajo.

Uno de los padecimientos asociados con el Síndrome de Turner que hemos observado en la consulta de genética del Hospital del Niño, es el Síndrome de Klippel-Feil. En los últimos 30 años se encontró documentado en revistas indexadas, dos trabajos con asociación de los síndromes de Turner y de Klippel-Feil:

Ambas publicaciones se refieren al Síndrome de Turner por monosomía X regular (45, X). Los autores de este libro reportaron el caso de una niña de 11 años de edad con “*Síndrome de Turner mosaico 45,X/46,XX/47,XXX asociado al Síndrome de Klippel-Feil*”, con el



Fig. 74-76. Niña con síndrome de Turner variedad mosaico, quién además presentaba un síndrome de Klippel Feil. La imagen radiográfica muestra las uniones de vértebras cervicales, lo que da dificultad a la paciente para realizar movimientos de rotación de cráneo y cuello.



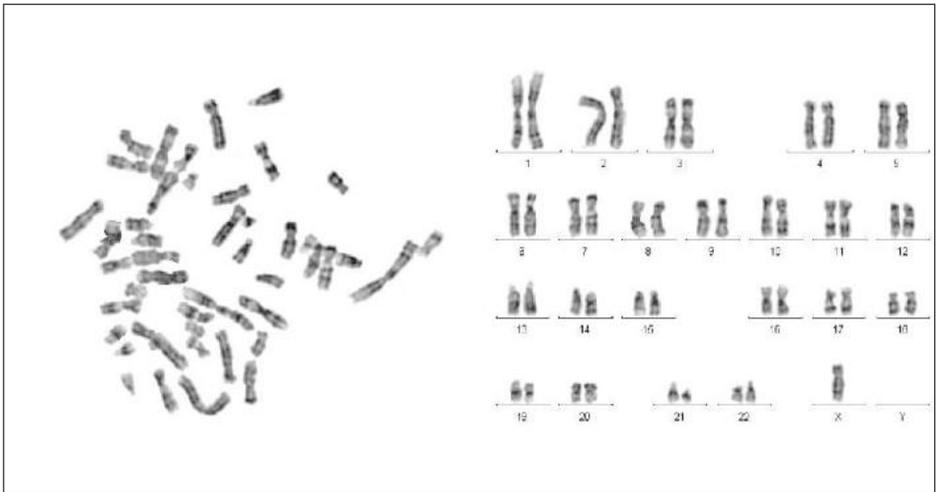
objetivo de dar a conocer la coexistencia de este trastorno con etiologías diferentes. El cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico mostró la existencia de tres líneas celulares: 45, X/46, XX/47, XXX, en el 64, 24 y 12% respectivamente. Radiológicamente se observó fusión de la primera a la quinta vértebras cervicales, y

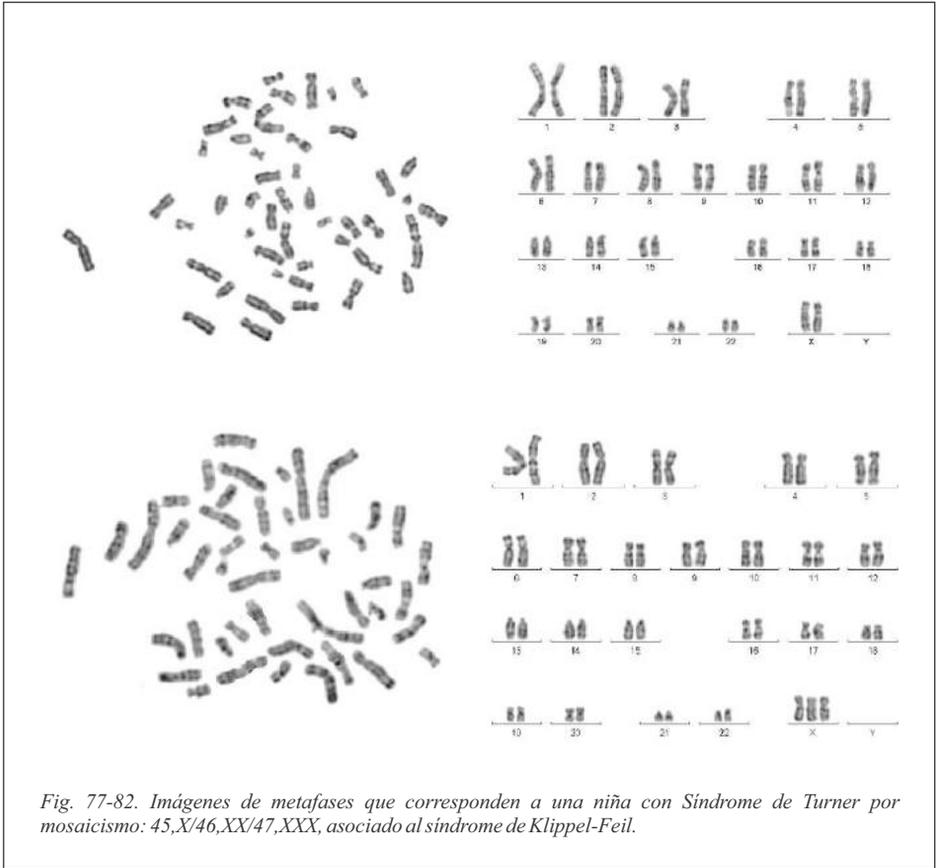
## POSIBLES RESULTADOS CITOGENÉTICOS

**ALTERACIONES NUMÉRICAS = ALTERACIONES ESTRUCTURALES**

- **Monosomía del X:**  
(55 a 60%) 45,X
- **Mosaicos: (24%)**  
45,X/46,XX  
45,X/47,XXX  
45,X/46,XY  
45,X/46,XX/47,XXX
- **Isocromosomas:**  
46,X, i(Xq).
- **Deleciones:**  
46,X, del (Xp).  
46,X, del (Xq)
- **Translocaciones:**  
X:X

disminución de los espacios intervertebrales 5° - 6° y 6° - 7°, así como la fusión vertebral de la séptima cervical con la primera torácica. Nosotros consideramos que este caso en particular, pudiera corresponder al primer reporte en la literatura de Síndrome de Turner con esta variedad citogenética, asociada al Síndrome de Klippel-Feil.





El tratamiento del Síndrome de Turner debe considerar:

- En la infancia se orienta a mejorar la talla final, ya sea con hormonas de crecimiento humano o con anabólicos esteroides, estrógenos y andrógenos. El tratamiento con hormona de crecimiento ha demostrado que puede lograr un aumento de la talla final de entre 5 y 10 cm. por encima de los 132.5 cm promedio de mujeres mexicanas con Síndrome de Turner. La mayoría de los autores recomiendan iniciar el manejo con hormona de crecimiento entre los 5 y 7 años de edad, y suspenderlo cuando el crecimiento sea menor a 2 cm por año, o cuando se alcance una edad ósea de 15 años.
- Manejar la falla ovárica a través del reemplazo con estrógenos para inducir desarrollo sexual secundario y los ciclos menstruales. Esta terapia debe iniciarse después de los 14 años (recordar que la última etapa de velocidad de crecimiento en la mujer es entre los 12 a 14 años de edad), contando para ello con un resultado radiológico de edad ósea de 11 años.
- Corrección de las anomalías somáticas, en las que participaran los demás integrantes del grupo interdisciplinario, como cardiología, nefrología, endocrinología, entre otros.

---

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
EN LA ETAPA NEONATAL**


---

*Linfedema en manos y pies*  
*Hipertelorismo de tetillas*  
*Tórax ancho*  
*Pterigium coli*  
*Implantación baja de pelo*  
*Cardiopatía congénita*  
*Implantación baja de pabellones*  
*auriculares*

---



---

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
EN LA INFANCIA**


---

*Retraso en el crecimiento.*  
*Cara triangular.*  
*Cubitus valgus.*  
*Nevos.*  
*Acortamiento 4o. metacarpiano.*  
*Hipoacusia.*  
*Osteoporosis carpiana.*

---



---

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**


---



---

**ADOLESCENTE**


---

*Ausencia de desarrollo*  
*puberal*  
*Maduración ósea*  
*retrasada Talla baja*

---



---

**ADULTA**


---

*Infertilidad*  
*Amenorrea*

---

## SINDROME PENTA X MOSAICO

En 1963 Kesaree y Wooley publicaron el primer caso del Síndrome Penta X basándose en el estudio de una niña de dos años de edad con retraso físico y mental, conducto arterioso permeable, hipertelorismo, iris azules con áreas melanóticas, pliegue transverso palmar, clinodactilia, piernas adelgazadas e historia de infecciones frecuentes de vías respiratorias. El estudio citogenético reveló cariotipo con 49 cromosomas y núcleos de células epiteliales con cuatro corpúsculos de Barr. A partir de este trabajo ha habido varios informes que



Fig. 83-84. Cara con aplanamiento mediofacial, hipertelorismo ocular; telecanto, puente nasal aplanado, lóbulo nasal ancho, filtrum corto, boca en carpa, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja y rotados hacia atrás, cuello corto, desproporción de segmento corporal en relación a la talla.

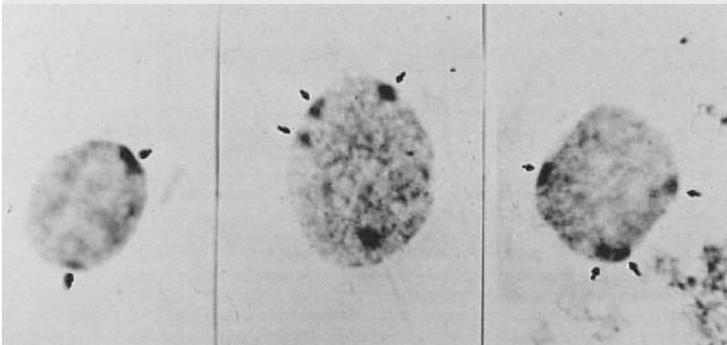


Fig. 85. Las flechas señalan el número de corpúsculos de Barr o cromatina sexual, presentes en el núcleo de las células: Dos, tres, y cuatro corpúsculos de Barr.

confirman la existencia de esta entidad clínica. Gordon y Paulsen reportaron el primer caso de mosaico Penta-X correspondiente a una paciente de 17 años de edad quien manifestaba síntomas de menopausia, presentando títulos elevados de gonadotropinas urinarias y niveles bajos de estrógenos urinarios. La niña que presentamos aquí muestra un complemento cromosómico 47,XXX/48,XXXX/49,XXXXX. Las características clínicas en esta variedad no se apartan grandemente de lo descrito para la forma Penta-X regular.



Fig. 86-91. Tres imágenes de metafases que corresponden a una niña con Síndrome de Penta X mosaico (con tres líneas celulares): *mos 47,XXX/48,XXXX/49,XXXXX*.

| <b>Correlación de datos clínicos en el Síndrome Penta-X mosaico.</b> |                              |                           |                            |
|--|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Datos Clínicos</b>  | <b>48,XXXX/49,XXXXX</b>      | <b>45,X/46,XX/47,XXX/</b> |                            |
| <b>Cooke y col. 1972</b>   | <b>Ricci y col. 1968</b>     | <b>49,XXXXX</b>           | <b>47,XXX/48,XXXX/</b>     |
| <b>Silengo y col. 1979</b>   | <b>Gordon y Paulsen 1967</b> | <b>49,XXXXX</b>           | <b>Gómez-Valencia 1989</b> |
| Retraso psicomotor   | +                            | *                         | +                          |
| Talla baja   | *                            | *                         | +                          |
| Cardiopatía Congénita  | -                            | -                         | PCA                        |
| Defecto dental   | +                            | *                         | +                          |
| Braquicefalia  | -                            | *                         | +                          |
| Paladar alto   | +                            | *                         | +                          |
| Pliegue transversal palmar   | Equivalente                  | *                         | Equivalente                |
| Malformación auricular   | +                            | *                         | +                          |
| Asimetría craneofacial   | *                            | *                         | +                          |
| Micrognatia  | +                            | *                         | +                          |
| Luxación de codos  | +                            | *                         | Subluxación                |
| Estrabismo   | *                            | *                         | +                          |

**Manifestaciones clínicas**

En la mayoría de los casos la apariencia facial caracterizada por pliegue epicantal, telecanto, aplanamiento del puente nasal y fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba y afuera recuerdan al Síndrome de Down, sin embargo, el profundo retraso mental, la dificultad para crecer y la inestabilidad de los codos, descartan los datos somáticos sugestivos de Síndrome de Down, lo cual termina corroborándose con el análisis cromosómico.

Las manifestaciones clínicas de los mosaicos Penta-X son similares a la forma regular de la enfermedad; no obstante, en los casos mosaicos existen algunas características clínicas no descritas en la forma regular.

La paciente reportada por Gómez Valencia y Cols. Era producto de la primera gesta, de término, de padres menores de 25 años, con cuadros infecciosos de repetición, persistencia del conducto arterioso, mesotaurodontismo, subluxación clínica y radiológica de codos; genitales internos normales corroborados por ultrasonido y sin alteración renal.

**Etiología**

Presencia de tres líneas celulares, triple X, tetra X, y penta X. La variedad mosaico del síndrome ocurre por errores de no disyunción sucesivas del cromosoma X en más de una división postcigótica con variaciones potenciales de estirpes celulares casi ilimitadas. Las distintas estirpes celulares pueden sobrevivir en forma irregular en el organismo y la función de cada una de ellas puede ser diferente en los distintos tejidos.

**SÍNDROME XXY  
SÍNDROME DE KLINEFELTER**

Fue descrito inicialmente por Klinefelter y colaboradores en 1942, y representa la causa más frecuente de hipogonadismo e infertilidad, que afecta aproximadamente a uno de cada 500 varones recién nacidos. El cromosoma X supernumerario conduce a falla testicular primaria con infertilidad e hipogonadismo. Se considera que la mitad de los productos 47, XXY se abortan de manera espontánea.



*Fig. 92-94. Obsérvese la desproporción de segmentos en la talla. Facie no peculiar. El cuello es corto, los pabellones auriculares están implantados bajos.*

**Características clínicas**

El Síndrome de Klinefelter se caracteriza clínicamente por testículos pequeños, ginecomastia y niveles de testosterona sérica bajos. El diagnóstico de éste síndrome es raro hacerlo en la infancia, dado a que los niños desde que nacen hasta la pubertad no presentan manifestaciones clínicas específicas. Se debe sospechar en todo individuo con alguno de los siguientes datos: Extremidades inferiores alargadas, testículos pequeños,

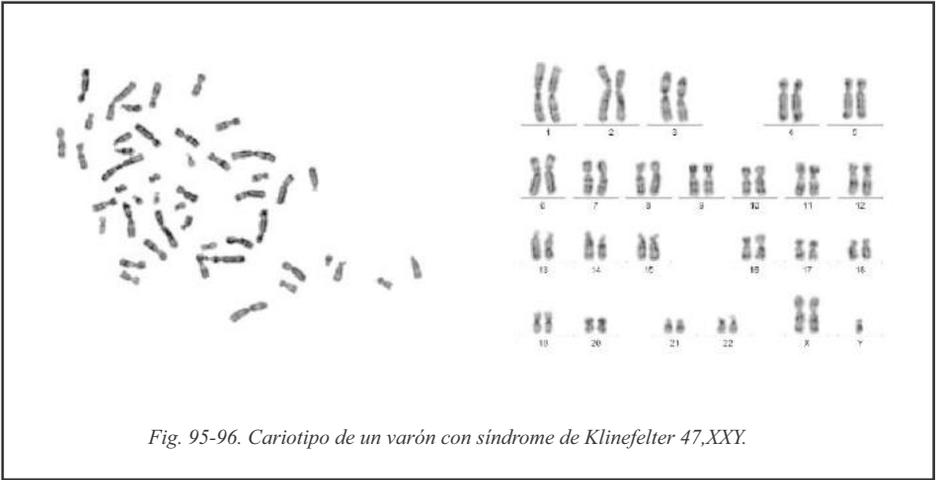


Fig. 95-96. Cariotipo de un varón con síndrome de Klinefelter 47,XXY.

anomalías en el aprendizaje y retraso en el desarrollo del lenguaje. Otras características son vello escaso o ausente en cara, cuerpo, axila y en pubis; disminución de masa muscular, distribución ginecoide de la grasa corporal y ginecomastia. Los individuos con mosaïcismo celular presentan mayor variabilidad clínica del padecimiento, en especial las características histológicas de los testículos, pudiendo existir casos raros del padecimiento con espermátides en proceso de maduración en los túbulos seminíferos de pacientes con Síndrome de Klinefelter mosaico, lo cual explicaría la fertilidad en este grupo de pacientes. El caso que aquí presentamos llegó a la consulta externa de genética, referido por el servicio de psicología. La madre del niño solicitó apoyo psicológico porque observaba que su hijo tenía conducta no usual en lo referente a querer vestirse con prendas femeninas. La valoración clínica y la determinación de la cromatina sexual como medida inicial sugirieron el diagnóstico. El análisis cromosómico nos dio el diagnóstico de certeza (46,XXY).

### Etiología

El frotis de la mucosa bucal para determinar la cromatina X es una técnica útil en el diagnóstico de este síndrome. Cuando en un varón el estudio de cromatina X resulte positivo, deberá realizarse un estudio cromosómico. Del 80 al 90% presentan un complemento cromosómico 47,XXY, sin embargo no es raro encontrar otras variedades citogenéticas asociadas. La mayor parte de estos varones tienen inteligencia normal, pero hay algunos que cursan con retraso mental moderado. Son individuos que antes de la pubertad tienden a ser tímidos, inseguros y fácil de manejar.

El tratamiento está dirigido a corregir la deficiencia androgénica y promover el desarrollo de las características sexuales secundarias. La terapia con testosterona puede ser de mucha ayuda en el control de su conducta, al mismo tiempo que mejora el desarrollo sexual en la adolescencia, aunque no modifica la esterilidad con la cual cursan la mayoría de estos enfermos. Se recomienda iniciar el tratamiento con enantato de testosterona intramuscular a partir de los 12 años de edad para que los cambios puberales se manifiesten a la edad fisiológica.

## Referencias

### *Trisomía 9*

1. Murray F, Atkins L. A case of trisomy 9. *J Med Genet* 1973;10(2):184-7.
2. G. Anneren, G. Sedin. Trisomy 9 syndrome. *Act Paediatr* 2008; 125-28.
3. Georgianne L, Arnold MD, Russell S y cols. Trisomy 9: Review and report of two new cases. *Am J Med Genet* 2005; 56; 252-57.
4. Kannan TP, Hemlatha S, Ankathil A, Zilfalil BA. Clinical manifestations in trisomy 9. *Indian J Pediatr* 2009 May 27.
5. Schwendemann WD, Contag SA, Wax JR y cols. Sonographic Findings in Trisomy 9. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 39-42.
6. Yeo L, Waldron R, Lashley S y cols. Prenatal Sonographic Findings Associated With Nonmosaic Trisomy 9 and Literature Review. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 425-430.

### *Trisomía 13 Síndrome de Patau*

1. Fogu G, Maserati E, Cambosu F. Patau syndrome with long survival in a case of unusual mosaic trisomy 13. *Eur J Med Genet* 2008; 51(4): 303-14.
2. Fukushima H, Harada T, Morita N, Paparella MM. Trisomy 13 syndrome. *Otol Neurotol*. 2008; 29(8):1209-10.
3. Lim AS, Lim TH, Kee SK y cols. Holoprosencephaly: an antenatally-diagnosed case series and subject review. *Ann Acad Med Singapore*. 2008; 37(7): 594-7.
4. Massiah N, Griffiths E, Bamigboye V. Twin trisomies-Edward and Patau syndromes. *Fertil Steril* 2008; 90(5): 2011-23.
5. Omar AO, Ahmad AE, El Bashir H, Al Jaber MJ. Trisomy 13 in a 7-year-old girl with cerebellar tumor, eye abnormalities, and autistic features. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(5): 1056-7.
6. Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 1960; 790-93.
7. Smith DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL, Demars RJ. The D1 trisomy syndrome. *J Pediatr* 1963; 62: 326-41.

#### *Trisomía 17*

1. Fringes B, Mayhew TM, Reith A, Gates J, Ward DC. Numerical aberrations of chromosomes 1 and 17 correlate with tumor site in human gastric carcinoma of the diffuse and intestinal types. Fluorescence in situ hybridization analysis on gastric biopsies. *Lab Invest* 2000; 80(10): 1501-8.
2. Ramírez GC, Herrera PJC, Muletón PCM, Márquez VJR, Isaza JLF. Análisis de las aneuploidías del cromosoma 17 y delección del gen TP53 en tumores gastrointestinales por FISH-bicolor. *Rev Col Gastroenterol* 2008; 23 (4): 334-42.
3. Shaffer LG, Mccaskill C, Hersh JH, Greenberg F, Lupski JR. A clinical and molecular study of mosaicism for trisomy 17. *Human Genet* 1996; 97(1): 69-72.
4. Uterman B, Riegel M, Leistriz D y cols. Pre- and postnatal findings in trisomy 17 mosaicism. *Am J Med Genet* 2006; 140(15): 1628-36.

#### *Trisomía 18 Síndrome de Edwards*

1. Hou YJ, Chen FL, Ng YY. Trisomy 18 syndrome with incomplete Cantrell syndrome. *Pediatr Neonatol* 2008; 49(3): 84-7.
2. Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaidis KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic
3. Kaneko Y, Kobayashi J, Yamamoto Y. Intensive cardiac management in patients with trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(11):1372-80.  
gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Sep;32(4):488-92.
4. Surányi A, Bitó T, Vajda G. Unusual clinical history of a male infant with Edwards syndrome. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(1): 147-52.
5. Tennakoon J, Kandasamy Y, Alcock G, Koh TH. Edwards syndrome with double trisomy. *Singapore Med J* 2008; 49(7): 190-1.

#### *Trisomía 19 Mosaico*

1. Daskalakis M, Mauritzson N. y cols. Trisomy 19 as the sole chromosome abnormality in proliferative chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res* 2006; 30: 1043-7.
2. Nimer SD, MacGrogan D, Jhanwar S, Alvarez S. Chromosome 19 abnormalities are commonly seen in AML, M7. *Blood* 2002; 100: 3838-42.
3. Soon IJ, Hee SCh, Chae HL y cols. Two cases trisomy 19 as a sole chromosomal abnormality in myeloid disorders. *Korean J Lab Med* 2008; 28: 174-8.

#### *Trisomía 21 Síndrome de Down*

1. Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(7): 1415-20.
2. Gómez VL, Flores CR, HuescaLA, Morales HA. Frecuencia del síndrome de down en un hospital pediátrico. *Rev Hosp del Niño Tab. Méx.* 1990; 1(3): 3-5.

3. Gómez VL, Morales HA, Salomón CJ y cols. Exostosis múltiple hereditaria y síndrome de Down. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005; 62(5): 356-61.
4. Korbel JO, Tirosch-Wagner T, Urban AE y cols. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(29): 12031-6.
5. Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet* 2009; 126(1): 195-214.
6. Stevenson R, Hall J. *Human malformations and related anomalies*. Oxford: 1997. p. 12-9

#### *Monosomía X Síndrome de Turner*

1. Hillemand B, Bonneau JC, Joly JP. [Conjunction of Turner's syndrome, atypical Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome and Klippel-Feil syndrome]. *Ann Med Interne (Paris)* 1973; 124(5): 423-8.
2. McKusick VA. Klippel Feil syndrome. Online mendelian inheritance in man 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=148900>.
3. Morales HA, Gómez VL, Rivera AM, Briceño GMR. Síndrome de Turner mosaico 45, X/46, XX/47, XXX asociado al Síndrome de Klippel-Feil. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 446-50.
4. Ortiz LC, de Marcos LN, Prieto VM, Farolera BD. Mosaico Turner y embarazo. presentación de un caso. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1998; 24(1): 24-7.
5. Suchkova EN, Panova TN, Egorova SP, Poliakova GA. [Shereshevskii-Turner syndrome in a patient with Klippel-Feil syndrome]. *Klin Med (Mosk)* 1987; 65(11): 127-8.
6. Velasco H, García N, Madero JI y cols. Complicaciones maternas fetales en pacientes con síndrome de Turner. Reporte de dos casos manejados con donación de óvulos. *Rev Colomb Obst y Ginecol* 2006; 57(2): 117-23.

#### *Síndrome Penta X Mosaico*

1. Boeck A, Gfatter R, Braun F, Fritz B. Pentasomy X and hyper IgE syndrome: co-existence of two distinct genetic disorders. *Eur J Pediatr* 1999; 158(9): 723-6.
2. Gómez VL, Najera MP, Morales HA, Martínez DLA. Síndrome penta X. Informe de un caso con mosaicismo 47,XXX/48,XXXX/49,XXXXX. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 1989; 46(6): 417-21.
3. Gordon DL, Paulsen CA. Premature menopause in XO/XX/XXX/XXXXX mosaicism. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97:85-90.
4. Kassai R, Hamada I, Furuta H y cols. Penta X syndrome: a case report with review of the literature. *Am J Med Genet* 1991; 40(1): 51-6.
5. Kesaree N, Woolley PV. A phenotypic female with 49 chromosomes, presumably XXXXX. *J Pediatr* 1963; 63: 1099-1103.
6. Monheit A, Francke U, Saunders B, Jones KL. The penta X syndrome. *J Med Genet* 1980; 17(5): 392-6.

*Síndrome XXY Síndrome de Klinefelter*

1. Aksglaede L, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. Low semen volume in 47 adolescents and adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX male syndrome. *Int J Androl* 2009; 32(4): 376-84.
2. Demirhan O, Pazarbaşı A, Tanriverdi N, Aridoğan A, Karahan D. The clinical effects of isochromosome Xq in Klinefelter Syndrome: report of a case and review of literature. *Genet Couns* 2009; 20(3): 235-42.
3. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis, without aleydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocr* 192; 2: 615-27.
4. Rabijewski M, Zgliczyński W. [Pathogenesis, evaluation and treatment of hypogonadism in men]. *Endokrynol Pol* 2009; 60(3): 222-33.
5. Sciarano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, Brugo Olmedo S, Rey Valzacchi G, Coco R, Solari AJ. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod* 2009; 24(9): 2353-60.

# CAPÍTULO VII

## ALTERACIONES CROMOSÓMICAS DE TIPO ESTRUCTURAL





## CROMOSOMA 2 EN ANILLO

Los cromosomas en anillo se forman debido a rompimientos terminales en ambos brazos de un cromosoma seguido por fusión de los mismos. La cantidad de material genético perdido en este proceso depende del punto de ruptura y determina la severidad de los signos clínicos. Otro mecanismo por el cual son formados es por disfunción de los telómeros de un cromosoma, frecuentemente observado en neoplasias y en los cuales no hay pérdida de material genético.

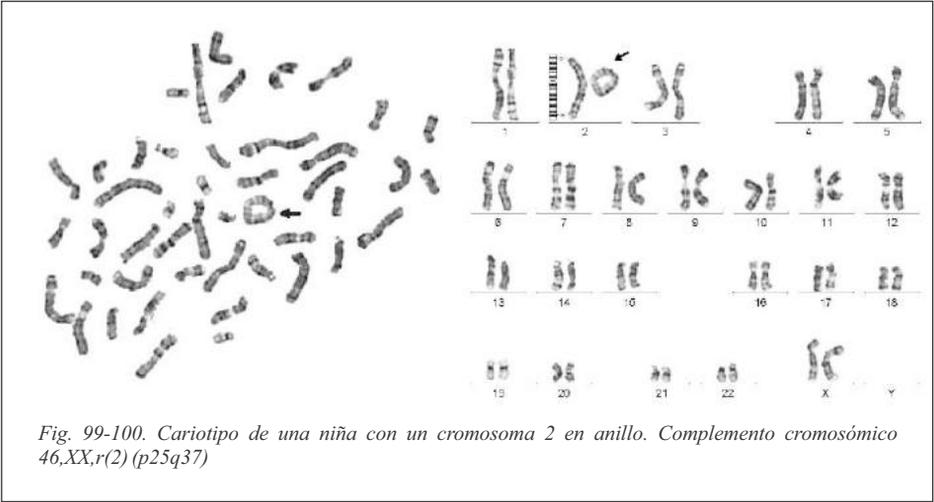


*Fig. 97-98. Fisuras palpebrales oblicuas, blefarofimosis, hipertelorismo ocular; puente nasal aplanado, pabellones auriculares de implantación baja y su tercio superior presenta un plegamiento hacia adelante, micrognatia.*

### Manifestaciones clínicas

Por lo general, los pacientes con “Síndrome de Anillo”, independientemente del cromosoma involucrado, presentan fallas en el crecimiento pero sin la coexistencia de malformaciones mayores, y a veces sin malformaciones menores; es común hallar algunas malformaciones inespecíficas, lo cual se observa con más frecuencia cuando se trata de los cromosomas de mayor tamaño. La presencia de retardo mental es variable en estos pacientes, puede ser medio o moderado, e incluso puede haber inteligencia normal. Hasta la fecha se han reportado alrededor de 10 casos en la literatura con anillo del cromosoma 2.

El Síndrome del Anillo resulta interesante, ya que puede pasar desapercibido cuando la inteligencia se encuentra en límites normales; sin embargo, el diagnóstico de certeza



permite encauzar adecuadamente el manejo de la talla baja como manifestación clínica más constante, así como proporcionar asesoría genética a los familiares, particularmente sobre los riesgos en la reproducción.

### Etiología

Cromosoma circular con pérdida o no de material en sus telómeros. Este tipo de aberración cromosómica es muy raro y constituye una de las causas de malformaciones congénitas, incluso cuando no hay aparentemente pérdida de material genético. Los anillos han sido descritos para todos los cromosomas humanos e identificados por bandeo G.

**TRANSLOCACIÓN CROMOSÓMICA 2; 6**

Las translocaciones implican el intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas diferentes; pueden ser balanceadas y no balanceadas. Las translocaciones se observan en 1 de cada 500 recién nacidos vivos y en el 60% de los productos que se abortan de manera espontánea. En las translocaciones balanceadas no falta ni sobra material cromosómico y generalmente las personas portadoras no presentan manifestaciones clínicas, sin embargo, cuando ocurre la formación de los gametos, se puede producir gametos desbalanceados, y como consecuencia tener descendiente afectado.

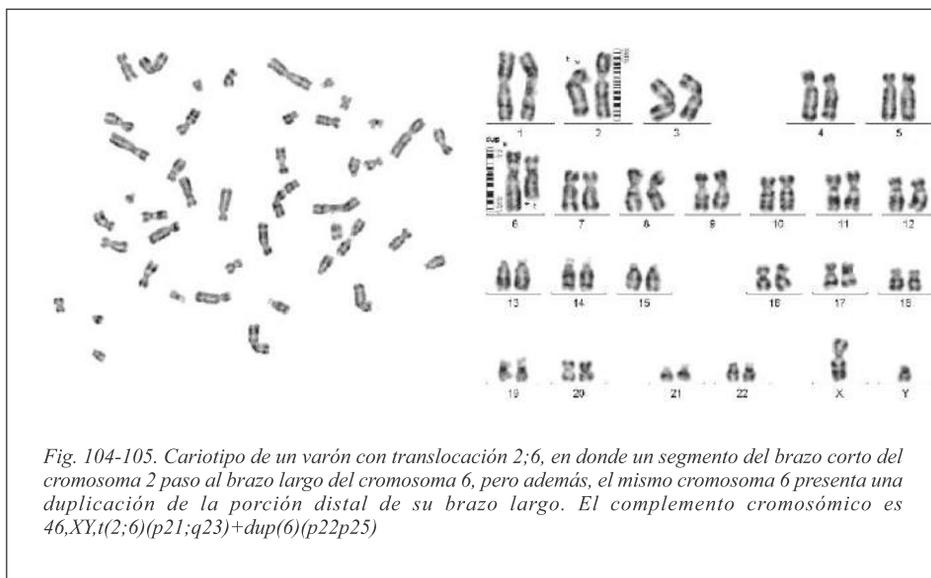


*Fig. 101-103. Masculino con retraso psicomotor; hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales con oblicuidad antimongoloide, micrognatia, pabellones auriculares grandes, de implantación baja.*

### Manifestaciones clínicas

La presencia de translocación se evidencia hasta que los individuos alcanzan la edad reproductiva y experimentan infertilidad, subfertilidad o nacimiento de descendencia cromosómicamente anormal. Las manifestaciones clínicas que usualmente presentan los portadores de una translocación desbalanceada son: Retardo en el crecimiento intrauterino y posnatal, dismorfología facial variable, malformaciones mayores y/o menores, múltiples o aisladas, y retraso del desarrollo psicomotor.

El niño de la figura de esta sección es originario y residente del Estado de Chiapas, México, producto de la tercera gesta, quien fue referido a nuestra institución con diagnóstico de retraso psicomotor. El cultivo de linfocitos en sangre periférica para análisis cromosómico mostró un complemento cromosómico  $46,XY,t(2;6)(p21;q23)+dup(6)(p22p25)$ .

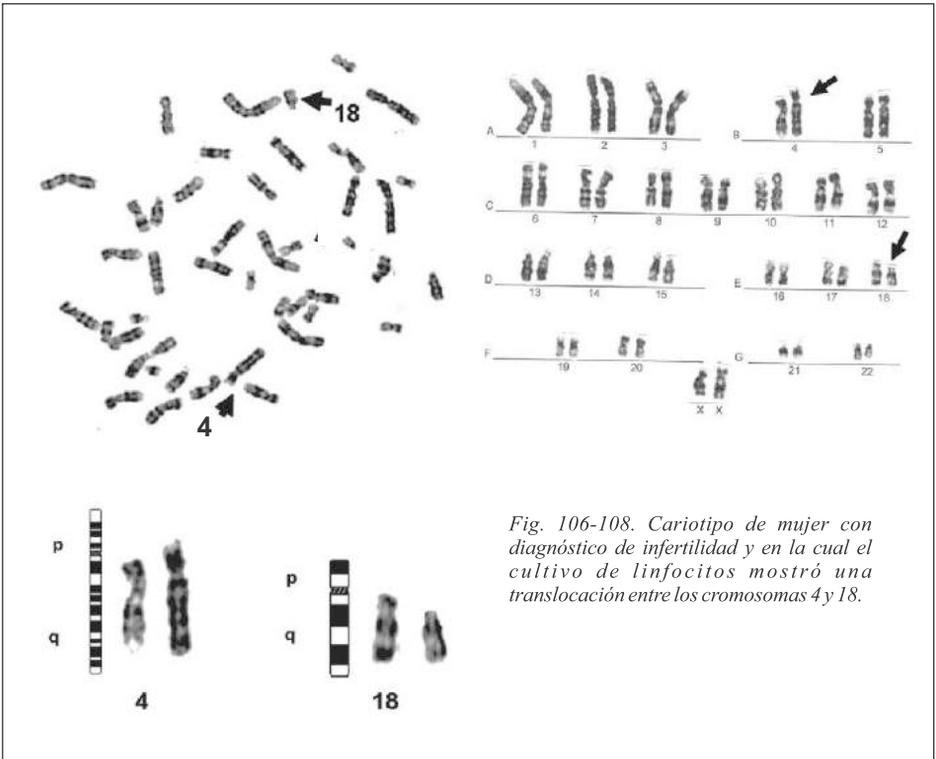


### Etiología

La descendencia de una pareja en la que él o ella sean portadores de una translocación, tendrá las siguientes probabilidades de riesgo: Un 6% de que su hijo o hija sea sano, esto será posible cuando el descendiente recibe los dos cromosomas normales de cada progenitor; el 6% de que el hijo o hija nazca con la misma aberración cromosómica del progenitor, “portador equilibrado”, esto se logra cuando se recibe de uno de los progenitores portador los dos cromosomas involucrados en la translocación, y por el otro lado, recibe los dos cromosomas normales del otro progenitor; el 88% de probabilidad, en cada embarazo, de que el hijo o la hija nazca afectado, ya que puede recibir del progenitor afectado un cromosoma normal y otro con la translocación, mientras que por parte del otro progenitor recibe los dos cromosomas normales.

El geneticista tiene el deber de proporcionar esta información a toda pareja portadora de translocaciones, ya que existen técnicas de diagnóstico prenatal como la biopsia de vellosidades coriónicas, que se realiza entre la semana 9 y 11 del embarazo, y la amniocentesis entre las semanas 16 y 18. A través de estas técnicas diagnósticas se puede determinar si el bebé de una pareja, en donde uno de ellos sea portador de una translocación cromosómica, ha heredado o no dicha alteración. Los padres deben tener información profesional de certeza y confiable que les permita planear su proyecto de vida.

El cariotipo de las figuras 106-108, constituye el resultado de un cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico en una mujer de 31 años de vida, misma que fue referida al servicio de citogenética con diagnóstico de infertilidad. La mujer había tenido tres



pérdidas gestacionales, y dentro del protocolo de estudio se consideró el análisis cromosómico. La pareja fue canalizada al servicio de biología de la reproducción del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer, en Tabasco, México.

## DELECIÓN DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 4 (4p-) SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) es un padecimiento poco frecuente que se atribuye a la pérdida parcial del brazo corto del cromosoma 4, con una incidencia de cerca de 1:50.000 por nacimientos. La delección en el cromosoma 4 aparece de novo en el 90% de los casos, mientras que en el 10% puede ser consecuencia de una translocación heredada de alguno de los progenitores. Se observa más frecuente en el sexo femenino en razón de 1M/2F, registrándose posmadurez de los productos en el 40 % de los afectados y prematurez en el

25%. En 1965, Wolf y cols. y Hirschhorn y cols. Publicaron de manera independiente casos similares de la enfermedad, llamando la atención de la comunidad científica. Desde entonces al síndrome por delección del brazo corto del cromosoma 4 es llamado también síndrome de Wolf-Hirschhorn.

### Manifestaciones clínicas

Marcada deficiencia en el crecimiento que se inicia en la etapa prenatal, microcefalia, actividad fetal débil, hipotonía, retraso mental grave y convulsiones. En la región craneofacial se observa estrabismo, deformidad del iris, hipertelorismo ocular, pliegues epicánticos, occipucio prominente, labio y/o paladar hendido, boca en forma de carpa de circo con las comisuras dirigidas hacia abajo, filtrum corto y micrognatia, defectos en la línea media posterior del cuero cabelludo, asimetría craneana, apéndice y hoyuelo preauricular. Otras alteraciones menos frecuentes la constituyen el exoftalmos, hipospadia, criptorquidia, pubertad precoz.

Estos niños presentan deficiencia mental profunda y tienden a presentar convulsiones motoras menores. Los que sobreviven más allá de la niñez temprana, han mostrado crecimiento continuamente lento con propensión a las infecciones del aparato respiratorio.



*Fig. 106-107. Obsérvese la facie descrita como "máscara de guerrero griego". Perfil facial resaltado, fisuras palpebrales oblicuas, telecantho, puente nasal aplanado con lóbulo deprimido, filtrum corto, boca en carpa, micrognatia. Los pabellones auriculares están implantados bajos, faunescos, con borramiento de antihélix y rotados hacia atrás.*

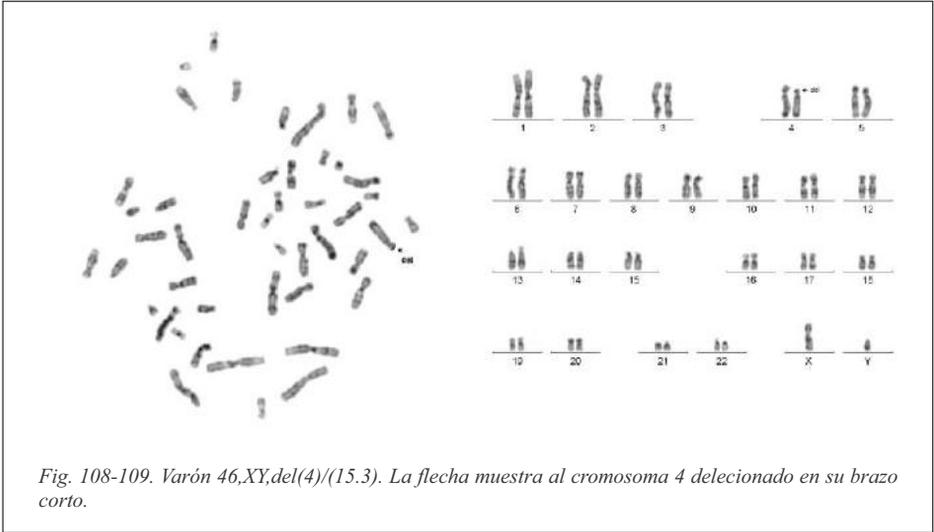


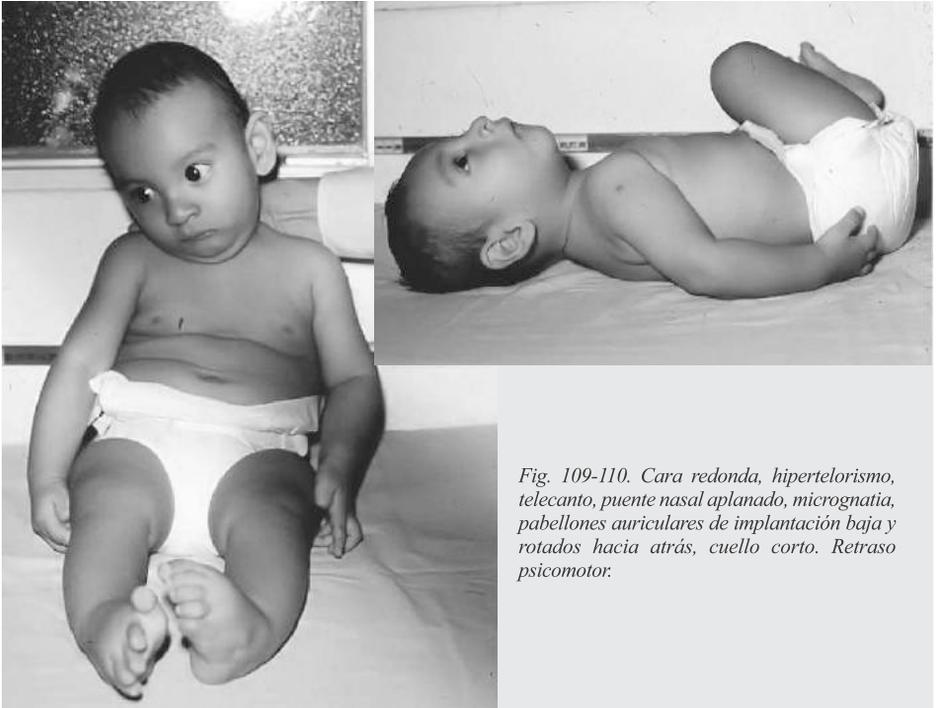
Fig. 108-109. Varón 46,XY,del(4)(15.3). La flecha muestra al cromosoma 4 delecionado en su brazo corto.

**Etiología**

Rompimiento con pérdida de un segmento del brazo corto del cromosoma 4. Citogenéticamente la delección 4p- puede ser detectada fácilmente mediante cultivo de sangre periférica para análisis cromosómico. En el 87% de los casos se ha observado que constituyen deleciones de novo de origen paterno, sin embargo, existen reportes de translocaciones balanceadas t(4;8) en padres que son considerados portadores equilibrados de esta alteración genética.

## DELECIÓN DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 5 (5p-) SÍNDROME DE CRI DU CHAT

Lejeune y colaboradores en 1963 publicaron los casos de 3 niños no emparentados con la asociación de algunos rasgos clínicos tales como incapacidad para crecer, anomalías craneofaciales, un llanto peculiar, retraso psicomotor y cambios en los patrones dermatoglíficos, mismos que estuvieron condicionados por la pérdida de una parte del brazo corto de un cromosoma del grupo B. Se trata de una patología no frecuente, motivo por el cual su incidencia no se ha establecido con exactitud, pero se considera que cerca de 1 por cada 50 mil nacidos viene al mundo con este problema; así mismo, también se menciona que el 1% de los enfermos con retraso mental confinados en hospitales padecen este trastorno.



*Fig. 109-110. Cara redonda, hipertelorismo, telecanto, puente nasal aplanado, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja y rotados hacia atrás, cuello corto. Retraso psicomotor.*

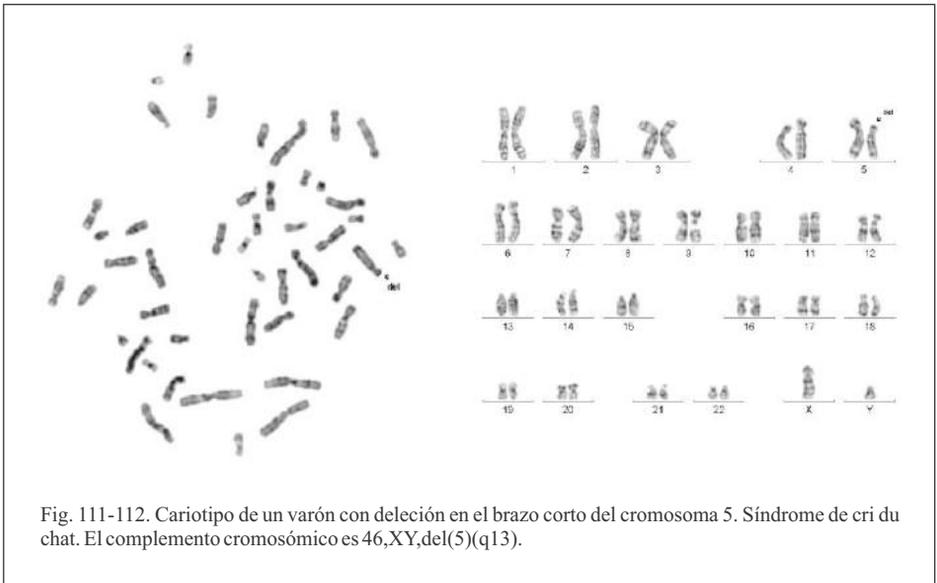
### Manifestaciones clínicas

Este padecimiento se caracteriza por un llanto agudo, semejante al maullido de un gato, dato éste manifestado por la madre como peculiar; sin embargo, existen casos de este síndrome en donde el llanto no es característico. Las manifestaciones clínicas presentes en el recién nacido cambian con la edad. Son niños con microcefalia, cara redonda e hipertelorismo ocular, pero sobre todo, un importante retraso físico y mental, fisuras palpebrales antimongoloides, pabellones auriculares con plegamientos no usuales, puente nasal prominente y micrognatia; en el niño mayor y en el adulto es común observar la cara

estrecha, mandíbula pequeña y la desaparición de los ángulos mandibulares. En la consulta del Servicio de Genética del Hospital del Niño se ha dado seguimiento al caso de un paciente del sexo masculino, visto por primera vez a la edad de 3 meses de vida, originario y residente de Veracruz, México, producto de la primera gesta, madre de 26 años de edad y padre de 27 años en el momento del nacimiento del paciente, no consanguíneos; el trabajo de parto inició a las 32 semanas de gestación y terminó por cesárea, al parecer por falta de evolución del mismo. Presentó dificultad para respirar y llorar en el momento de nacer, desconociéndose manejo, sin haberse detectado padecimiento similar en otros miembros de la familia. La madre notó llanto débil, con sonido peculiar, dificultad para la deglución e inestabilidad del cuello durante el primer mes de vida. A la exploración física: peso de 5300 gramos, talla 58 cm, perímetro cefálico 36.6 cm, edad aparente igual a la cronológica, íntegro, con hipotonía de músculos de cuello y tono adecuado en el resto del cuerpo. Cráneo microcéfalo, frente amplia y áreas frontoparietales alopecicas, cara redonda, hipertelorismo, telecanto, fisuras palpebrales antimongoloides, puente nasal alto y ancho con lóbulo de nariz aplanado, narinas estrechas, paladar alto, mandíbula hipoplásica, pabellones auriculares de implantación baja y rotados hacia atrás. Abdomen con presencia de dos tumoraciones de aproximadamente 1 centímetro de diámetro en región inguinal, reducible, no dolorosas. El cariotipo en sangre periférica mostró una delección en el brazo corto del cromosoma 5 en el 100% de las metafases analizadas.

### Etiología

En la actualidad se conoce con exactitud que el Síndrome de Cri du Chat se debe a la pérdida de un fragmento pequeño en el brazo corto del cromosoma número cinco.



El diagnóstico de certeza se logra con el cariotipo, en donde se observa la pérdida parcial, ya sea terminal o intersticial, del brazo corto del cromosoma número cinco. El pronóstico es incierto. El manejo es sintomático.

En la adquisición de la delección puede existir tres posibilidades: Que la delección sea de nueva aparición, lo cual ocurre en el 85% de los casos; que se trate de una translocación desequilibrada heredada de uno de los progenitores, lo cual ocurre en el 15% de los casos; que se trate de un anillo, aberración en donde el cromosoma adopta una forma redondeada con la pérdida de fragmentos distales. Cuanto mayor sea el material deleccionado, menor será la inteligencia, estatura y peso.

El manejo de este tipo de padecimiento se enfoca a la medicina preventiva. La prevención primaria se consigue con el asesoramiento genético, información detallada y amplia del padecimiento, su evolución natural y el riesgo de recurrencia para hermanos. El pronóstico es desfavorable. Los pacientes presentan un retraso importante, y el promedio de vida es bajo.

## DUPLICACIÓN DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 11 (dup 11p) SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un síndrome común que en la mayoría de las veces suele ser esporádico, aunque hay reportes de casos con herencia autosómico dominante. Fue descrito por primera vez en 1965, como una enfermedad genética que afecta alrededor de uno de cada 13 700 nacidos vivos.

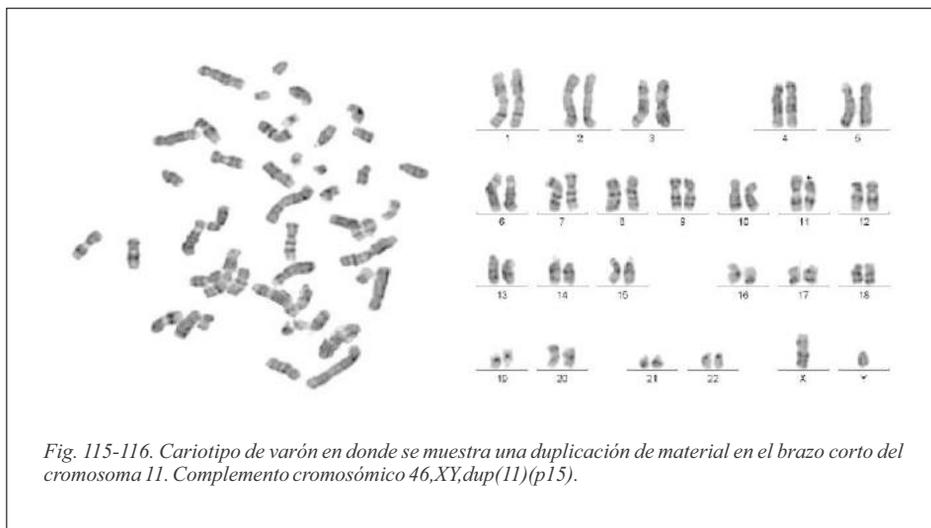
### Manifestaciones clínicas

Las características principales fenotípicas en la edad prenatal son: crecimiento excesivo, macroglosia, onfalocele, visceromegalia, tumor embrionario, hemihiperplasia, anomalías renales, citomegalia adrenocortical e hipoglucemia.

El caso que presentamos aquí corresponde a paciente del sexo masculino de 16 meses de vida, originario y residente de Agua Dulce, Veracruz, traído por la abuela materna al hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de Villahermosa, Tabasco, a la edad de 8 meses porque el niño presentaba hernia umbilical e hidrocele. Es producto de la primera gesta, de padres no consanguíneos, ambos de 29 años de edad en el momento de nacer el paciente, sin antecedentes



*Fig. 113-114. Cráneo dolicocefalo, frente amplia y prominente, puente nasal aplanado, fisuras palpebrales oblicuas, epicanto, boca permanentemente abierta, micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares, orientados hacia delante y con prominencia de antihélix, cuello corto, tórax con hipertelorismo de tetillas, abdomen globoso, ombligo prominente.*



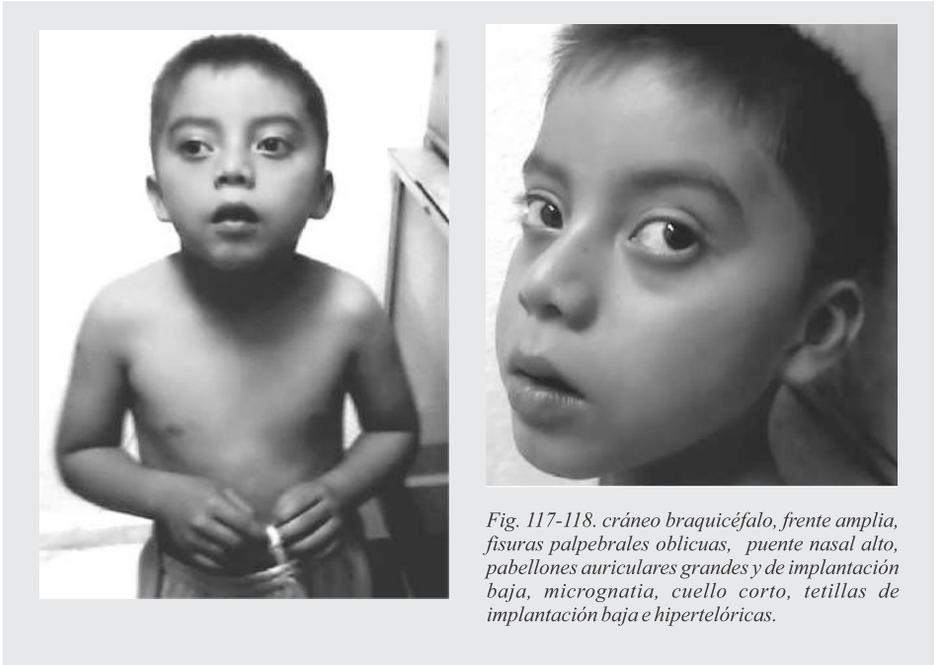
de padecimiento similar en otros miembros de la familia; a la exploración física se encontró Cráneo dolicocefalo, frente amplia y prominente, puente nasal aplanado, fisuras palpebrales oblicuas, epicanto, boca permanentemente abierta, lengua aumentada de tamaño y de grosor, micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares, orientados hacia adelante, con prominencia del antihélix, cuello corto, tórax con hipertelorismo de tetillas, abdomen globoso, ombligo prominente, con presencia de cicatriz hemi circundante de lado derecho. El cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico mostró un complemento cromosómico 46, XY, +dup 11p. El paciente fue evaluado y manejado por las subespecialidades en pediátricas requeridas y actualmente permanece en un programa de estimulación y rehabilitación.

### **Etiología**

El SBW se produce por un desequilibrio en la expresión del imprinting génico en la región p15 del cromosoma 11. Uno de los genes transcritos, pero no traducidos, codifica un factor de crecimiento semejante a la insulina que promociiona el crecimiento; por el contrario, otro de los genes codifica un supresor del ciclo celular que limita la división y el crecimiento celular. El desequilibrio en la expresión de los genes 11p15 puede ocurrir mediante varios mecanismos, dentro de los cuales se encuentran las mutaciones en el alelo materno por pérdida de expresión, lo que provoca pérdida de expresión del gen codificante del supresor, e incremento de la expresión del gen codificante para el factor de crecimiento. Se sabe que existe una isodisomía (dos cromosomas del mismo progenitor que son similares) paterna del 11p15, de modo que, como la recombinación somática que lleva a la disomía uniparental (con cromosomas que proceden de un mismo progenitor) ocurre después de la concepción, los individuos con este tipo de disomía son mosaicos y pueden necesitar el análisis de otros tejidos, además de la sangre, para la detección de su disomía.

## DELECIÓN DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 12 (12p-)

El retardo mental es debido a una diversidad de factores genéticos y ambientales, constituyendo la manifestación de una disfunción cerebral que se origina durante el período de desarrollo, dando como resultado limitación de habilidades adaptativas, como son la comunicación, el cuidado de uno mismo, las habilidades sociales, la salud, la seguridad, el trabajo, entre otros más. Cerca del 30% de los pacientes con retardo mental severo, son genéticamente determinados y en ellos, las aberraciones cromosómicas como monosomías y trisomías, ocupan uno de los primeros lugares.



Las deleciones en el brazo corto del cromosoma 12 son aberraciones cromosómicas estructurales muy raras. Hasta la fecha se han descrito 10 casos con deleciones intersticiales en el brazo corto del cromosoma 12, caracterizándose fundamentalmente por dismorfología facial, talla baja, retardo mental y alteración de la conducta.

### Manifestaciones clínicas

El caso presentado aquí corresponde a un paciente del sexo masculino con deleción en el brazo corto del cromosoma 12, con peso 20.90 kg, talla 103 cm., bien conformado, en actitud libremente escogida, con dificultad para pronunciar su nombre, coordinación motora adecuada para su edad cronológica; cráneo braquicéfalo, frente amplia, fisuras palpebrales oblicuas, telecanto bilateral, puente nasal alto, pabellones auriculares grandes y de implantación baja, micrognatia, cuello corto, hipertelorismo de tetillas, *cubitus valgus*,

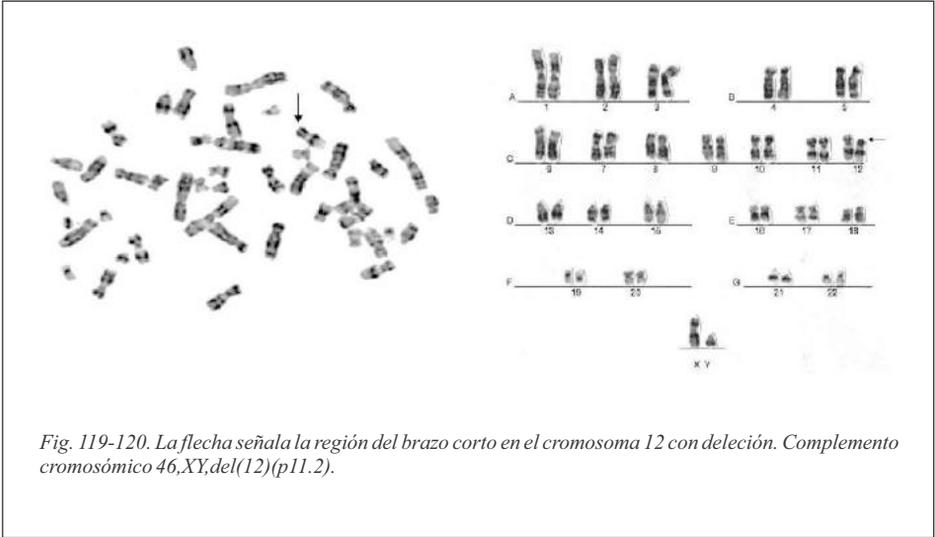


Fig. 119-120. La flecha señala la región del brazo corto en el cromosoma 12 con delección. Complemento cromosómico 46,XY,del(12)(p11.2).

manos con acortamiento falángicos, estando el primer dedo de ambas manos ancho. El paciente no presentó hendidura de labio ni de paladar, así como tampoco anomalías en la lengua, como lo han sugerido varios autores, sin embargo, consideramos que la variabilidad fenotípica encontrada pudiera corresponder a las diferencias en el tamaño del segmento de la delección del cromosoma 12, o bien, a la presencia o ausencia de genes mutados en el segmento homólogo.

### Etiología

El brazo corto del cromosoma 12 es una de las regiones usualmente involucrada en enfermedades malignas hematológicas, fundamentalmente leucemia mieloide aguda, síndrome de mielodisplasia y enfermedad mieloproliferativa, observándose delecciones del brazo corto del cromosoma 12 en aproximadamente el 5% de todos los recién nacidos. Esta pérdida de material genético sugiere la presencia de un gen supresor tumoral que juega un papel importante en la regulación del crecimiento y en la diferenciación del sistema hematopoyético. Recientemente se ha señalado que los rearrreglos subteloméricos en este cromosoma, representa una de las causas más frecuente de anomalías congénitas múltiples y de retardo mental.

## DELECIÓN DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 18 (18p-)

La deleción del brazo corto del cromosoma 18 fue descrita por primera vez en 1963 por Grouchy y colaboradores, al señalar un caso con esta aberración cromosómica estructural, caracterizada clínicamente por retardo mental variable, talla baja, pabellones auriculares grandes, ptosis palpebral y luxación de cadera. Cerca de 100 casos con esta alteración



*Fig. 121-123. Cara redonda, frente amplia, fisuras palpebrales con oblicuidad antimongoloide, ptosis palpebral bilateral, epicanto, filtrum ancho, pabellones auriculares rotados hacia atrás, puente nasal aplanado, narinas antevertidas y amplias, micrognatia, boca en carpa, cuello corto.*

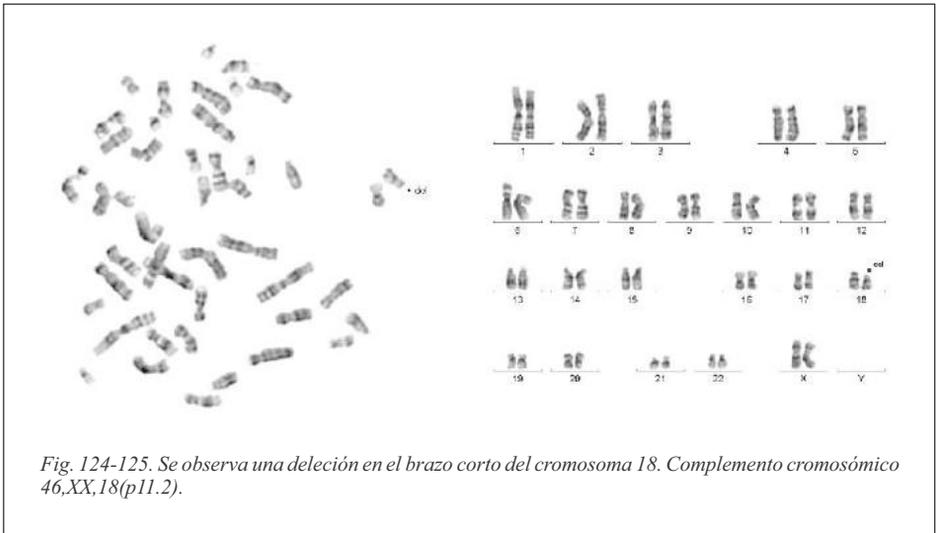
cromosómica han sido reportados en la literatura. Presenta una alta variabilidad fenotípica lo que hace difícil su diagnóstico clínico.

La edad media en los padres de los afectados es de 32 años en la madre y 38 en el padre. El peso promedio al nacimiento es de 2800 gramos, existiendo una predominancia del sexo femenino en relación de 3 mujeres/2 hombres.

### **Manifestaciones clínicas**

De la totalidad de los reportes, el 84% presentan retardo psicomotor más o menos importante y el 16% con malformaciones graves en cráneo y en facie. El coeficiente intelectual puede ser de 25 a 75 con un promedio de 50, valorado principalmente por la habilidad en el lenguaje, iniciándose en algunos entre 7 y 9 años de edad.

El caso que presentamos aquí, corresponde a una niña de cuatro años de vida, la cual fue traída al hospital del niño por presentar retraso en el crecimiento y desarrollo. Producto de la segunda gesta, madre de 23 años de edad y padre de 24 en el momento de nacer la paciente, no consanguíneos, desarrollo del embarazo normal, a término, con inicio de movimientos fetales a los cinco meses de gestación; antecedente prenatal de ingesta materna de progestacionales durante los cuatro primeros meses de la gestación. El parto fue a término, obtenida vía cesárea por falta de evolución del mismo. Presento dificultad



para respirar y llorar en el momento del nacimiento, desconociéndose manejo. A la exploración física: talla 88 cm, peso 10, 500 gr, perímetro cefálico 49.5 cm, edad aparente menor a la cronológica, íntegra, cara redonda, frente amplia, fisuras palpebrales con oblicuidad antimongoloide, ptosis palpebral bilateral, epicanto, filtrum ancho, pabellones auriculares rotados hacia atrás, puente nasal aplanado, narinas antevertidas y amplias, micrognatia, boca en carpa, cuello corto, manos y pies pequeños. El cultivo de linfocitos de sangre periférica mostro un complemento cromosómico 46, XX, 18p-.

### **Etiología**

El diagnóstico de certeza se logra mediante el cariotipo al detectar una delección en el brazo corto del cromosoma 18. En el origen de esta alteración cromosómica se sugiere: Que se trate de una translocación de novo; que se deba a una mala segregación parenteral; o bien, a la existencia de un mosaicismo en la madre.

## DELECIÓN DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 18 (18q-)

El síndrome por delección del brazo largo del cromosoma 18 (18q-) es una alteración cromosómica que puede deberse a una delección terminal o intersticial de parte del brazo largo del cromosoma 18. Se ha descrito un fenotipo neuropsiquiátrico en estos pacientes, aunque no muy bien documentado, pero incluye desórdenes de la personalidad y del lenguaje.

### Manifestaciones clínicas

Se caracteriza clínicamente por microcefalia, retardo mental, estatura corta, hipotonía, labio y paladar hendido y deformidades de las extremidades inferiores. Es usual hallar complicaciones asociadas como cardiopatía e hipotiroidismo.

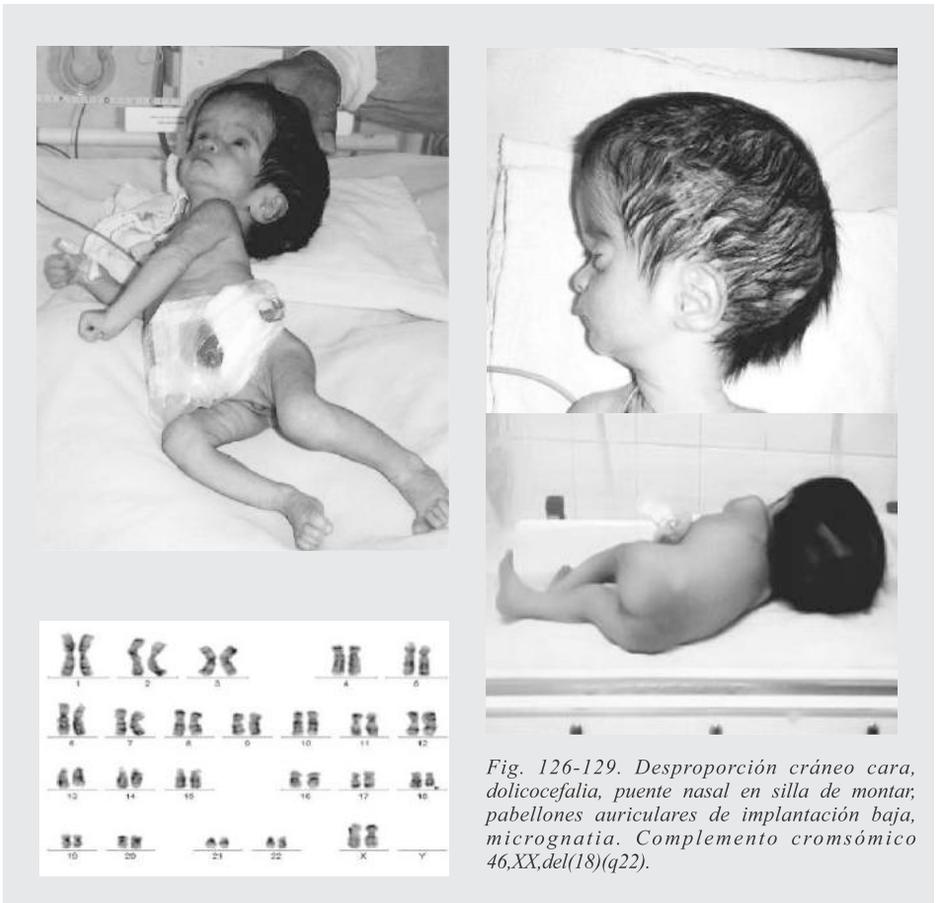


Fig. 126-129. Desproporción cráneo cara, dolicocefalia, puente nasal en silla de montar, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia. Complemento cromosómico 46,XX,del(18)(q22).

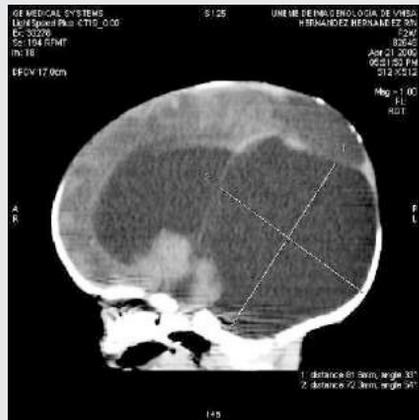


Fig. 130-131. TAC de cráneo (izquierda) en la que se observa un quiste de fosa posterior e hidrocefalia. UROTAC (derecha) evidenciando hemivertebra en L4 y espina bífida a nivel de L5-S1, riñones en herradura.

El caso que presentamos aquí corresponde a paciente femenino de 16 días de vida, producto de la sexta gesta, embarazo normo evolutivo, obtenido por cesárea. Al nacimiento producto hipoactivo, con leve esfuerzo respiratorio, acrocianosis, con Apgar 6-8, Silverman Andersen 0. A la exploración física: Edad gestacional de 35.1 semanas por capurro, talla 45cm, peso 2450grs, perímetro cefálico de 38.5cm, fontanela anterior amplia sin aumento de tensión, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia, permeabilidad esofágica adecuada, cuello cilíndrico, tórax simétrico, campos pulmonares con crepitos difusos, ruidos cardiacos de adecuado tono e intensidad. Abdomen distendido, con perímetro abdominal de 30cm, cordón umbilical con 2 arterias y una vena, no se delimitan los polos renales a la palpación, espalda con presencia de escoliosis lumbar izquierda y prominencia ósea a nivel de región lumbo-sacra, genitales con labios mayores y menores hipodesarrollados, se observa el clítoris, ano con foseta anal no permeable, fistula en región perineal con salida de orina y meconio a través de oricio vaginal. Extremidades sin alteraciones en el eje radial. Es valorada por cirugía pediátrica y a los 2 días de vida se le realizó colostomía por malformación ano rectal tipo cloaca vs fistula recto-vestivular.

La TAC mostró quiste de fosa posterior, con comunicación a cuarto ventrículo, así como hidrocefalia comunicante. La UROTAC evidenció la presencia de hemivertebra a nivel de L4, y espina bífida a nivel de L5-S1, así como también riñones en herradura. El cariotipo mostró deleción del brazo largo del cromosoma 18.

### Etiología

Deleción terminal o intersticial del brazo largo del cromosoma 18, más comúnmente pérdida simple, y en ocasiones, como parte de un cromosoma 18 en anillo.

## Referencias

### *Cromosoma 2 en Anillo*

1. Dee SL, Clarck AT, Willat LR, Yates W JR. A case of ring chromosome 2 with growth retardation, mild dysmorphism, and microdeletion of 2p detected using FISH. *J Med Genet* 2001; 38: 32-7.
2. Gómez VL, Rivera AMM, Morales HA, Briceño GMR. Síndrome por deleción del cromosoma 12 (12p-). Reporte de un caso. *Salud en Tabasco* 2008; 14: 759-62.
3. Kosho T, Matsushima K, Sahashi T, Mitsui N, Fukushima Y, Sobakima H, et al. Ring Syndrome - Involving chromosome 2 confirmed by FISH Analysis using chromosome specific subtelomeric probes. *Genetic counseling* 2005; 16 (1): 65-70.

### *Translocación Cromosómica 2; 6*

1. Gómez VL, Morales HA, Zagal RG y cols. Análisis cromosómico en personas con fallas reproductivas. *Salud en Tabasco* 2007.
2. Mattina T, Milana G, D'Agata A, conti L, Sciacca F. Unstable translocation: a new case?. *Clin Genet* 1991; 39(2): 149-50.
3. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2001; 16(11): 2267-73.
4. Zhang YP, Xu JZ, Yin M, Chen MF, Ren DL. Pregnancy outcomes of 194 couples with balanced translocations. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006; 41(9): 592-6.

### *Deleción del Brazo Corto del Cromosoma 4 (4p-). Síndrome de Wolf-hirschhorn.*

1. Aparicio RJM, Barrientos PM, Maldonado AR y cols. Asociación del síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción del brazo corto del cromosoma 4) con el síndrome de rubéola congénita. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997; 54 (1): 34-41.
2. Basgul A, Kavak ZN, Akman I, Basgul A, Gokaslan H, Elcioglu N. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-) in association with congenital diaphragmatic hernia, cystic hygroma and IUGR. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33(2):105-6.
3. Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Arthur R. Natural History of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Experience With 15 Cases. *Deletion syndrome. Pediatrics* 1999; 103: 830-36.
4. Briceño GMR, Rivera AMM, Morales HA. Síndrome por deleción del brazo corto del cromosoma 4, o síndrome de wolf-hirschhorn. *La Voz del Niño* 2008; 2: 7-9.
5. Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schroter R, Baitsch H. Defizienz an den kurzen armen eines chromosoms no 4. *Humangenetik* 1965; 1: 397-413.

### *Deleción del Brazo Corto del Cromosoma 5 (5p-) Síndrome de Cri du Chat*

1. Alvarez AR, Chima GMC, Madrid CV y cols. Síndrome de cri du chat: Presentación de dos casos. *Rev Med Hosp General de México* 2003; 66(4): 212-17.
2. Chang CY, Lin SP, Lin HY, Chen YJ, Kao HA, Yeung CY, Hsu CH, Chi H. Cri-du-chat syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48(6): 328-31.

3. Kristoffersen KE. Speech and language development in cri du chat syndrome: a critical review. *Clin Linguist Phon* 2008; 22(6): 443-57.
4. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *C.R. Acad Sci (Paris)* 1963; 257: 3098-3102.
5. Li DZ. Prenatal diagnosis of Cri-du chat syndrome following high maternal serum human chorionic gonadotrophin and ventricular septal defect. *Prenat Diagn* 2009; 29(9): 914.
6. Moreira LM, de Carvalho AF, Borja AL, Pinto PS, Silveira A, de Freitas LM, Falcão Mde L. Mosaic cri-du-chat syndrome in a girl with a mild phenotype. *J Appl Genet* 2008; 49(4): 415-20.
7. Sigafos J, O'Reilly MF, Lancioni GE. Cri-du-chat. *Dev Neurorehabil* 2009; 12(3): 119-21.

*Duplicación del Brazo Corto del Cromosoma 11 (dup 11p) Síndrome de Beckwith-Wiedemann.*

1. Azzi S, Rossignol S, Steunou V, Sas T, Thibaud N, Danton F, Le Jule M, Heinrichs C, Cabrol S, Gicquel C, Le Bouc Y, Netchine I. Multilocus methylation analysis in a large cohort of 11p15-related foetal growth disorders (Russell Silver and Beckwith Wiedemann syndromes) reveals simultaneous loss of methylation at paternal and maternal imprinted loci. *Hum Mol Genet* 2009 Sep 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19755383.
2. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas and leydig-cell hyperplasia: another syndrome? Personal communication. Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research. Los Angeles, C.A Nov. 1965.
3. Lefebvre L, Mar L, Bogutz A, Oh-McGinnis R, Mandegar MA, Paderova J, Gertsenstein M, Squire JA, Nagy A. The interval between *Ins2* and *Ascl2* is dispensable for imprinting centre function in the murine Beckwith-Wiedemann region. *Hum Mol Genet* 2009; 18(22): 4255-67.
4. Owen CM, Segars JH Jr. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med.* 2009; 27(5): 417-28.
5. Toranzo FJM, Duarte HS, Rodríguez PA. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Reporte de tres casos. *Revista ADM* 2001; 58(5): 170-2.
6. Zarate YA, Mena R, Martin LJ, Steele P, Tinkle BT, Hopkin RJ. Experience with hemihyperplasia and Beckwith-Wiedemann syndrome surveillance protocol. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(8): 1691-7.
7. Zollino M, Orteschi D, Marangi G, De Crescenzo A, Pecile V, Riccio A, Neri G. A case of Beckwith-Wiedemann syndrome caused by a cryptic 11p15 deletion encompassing the centromeric imprinted domain of the BWS locus. *J Med Genet* 2009 Oct 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19843502.

*Delección del Brazo Corto del Cromosoma 12 (12p-)*

1. Gómez VL, Rivera AMM, Morales HA y cols. Síndrome por delección del cromosoma 12 (12p-). Reporte de un caso. Salud en Tabasco 2008; 14: 759-62.
2. Kivlin JD, Fineman RM, Williams MS, y cols. Phenotypic variation in the del(12p) Syndrome. Am J Med Genet 2005; 22: 769-79.
3. Klein OD, Cotter PD, SMA y cols. Interstitial deletion of chromosome 12q: Genotype-phenotype correlation of two patients utilizing array comparative genomic hybridization. Am J Med Genet 2005; 138: 349-54.
4. Stumm M, Klopocki E, Gaisiorenk WA y cols. Molecular Cytogenetic Characterisation of an interstitial deletion 12p detected by prenatal diagnosis. Pren Diag 2007; 27: 475-8.

*Delección del Brazo Corto del Cromosoma 18 (18p-)*

1. Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, Arthuis M, Salmon C. Dysmorphie complexe avec oligophrénie: délétion des bras courts d'un chromosome 17-18. C.R. Acad Sci 1963; 256: 1028-29.
2. Maranda B, Lemieux N, Lemyre E. Familial deletion 18p syndrome: case report. BMC Med Genet 2006; 7:60.
3. Kim YM, Cho EH, Kim JM, Lee MH, Park SY, Ryu HM. Del(18p) syndrome with increased nuchal translucency in prenatal diagnosis. Prenat Diagn 2004; 24(3): 161-4.
4. Portnoi MF, Gruchy N, Marlin S y cols. Midline defects in deletion 18p syndrome: clinical and molecular characterization of three patients. Clin Dysmorphol 2007; 16(4): 247-52.
5. Stoffer SS, Koen AL, Abbasi AA, Brown S. Brief clinical report: 46,XX, del (18p) with amenorrhea, hypothyroidism, and ptosis. Am J Med Genet 1981; 9(4):285-90.
6. Tsukahara M, Imaizumi K, Fujita K, Tateishi H, Uchida M. Familial Del(18p) syndrome. Am J Med Genet 2001; 99(1):67-9.
7. Velagaleti GV, Harris S, Carpenter NJ, Coldwell J, Say B. Familial deletion of chromosome 18 (p11.2). Ann Genet 1996; 39(4): 201-4.

*Delección del Brazo Largo del Cromosoma 18 (18q-)*

1. Durán M, Solís V. Convergencia de los síndromes VACTER-H y prune belly. Rev Med Hosp Gen Mex. 2000; 63 (3): 196-99
2. López J, García R, Sánchez G, Pérez M. Hidrocefalia congénita asociada al Síndrome de Dandy-Walker. Rev Mex Pediatr 2000 UROTAC evidenciando hemivertebra a nivel de L4, y espina bífida a nivel de L5-S1, así como también riñones en herradura
3. OMIM. Chromosome 18q deletion syndrome. [en línea].[fecha de acceso 21 abril 2009]. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=601808>
4. Osorio A, Rodríguez J, Pizarro O, Koller O, Paredes A, Zuñiga L. Complejo de Dandy Walker, experiencia en el Centro de Referencia Perinatal Oriente. Revista Chilena de Ultrasonografía 2006; 9 (4):113-23

## GLOSARIO

**Aneuploidía:** Cambios el número múltiplo del haploide, o sea, tres veces 23 (69 cromosomas), cuatro veces 23 (92 cromosomas), y así sucesivamente.

**Asociación:** Presencia de dos o mas anomalías congénitas no debidas al azar o a un síndrome determinado.

**Blefarofimosis:** Afección rara, caracterizada por disminución de ambas dimensiones de la hendidura palpebral, puede ser congénita o adquirida.

**Braquidactilia:** Cortedad anormal de los dedos de la mano o del pie.

**Campodactilia:** Estado en el cual uno o mas dedos se encuentran constantemente flexionados en una o ambas articulaciones falángicas.

**Cicloopia:** presencia de un solo ojo o la fusión congénita de los ojos.

**Clinodactilia:** Defecto congénito que consiste en acortamientos anormales de los dedos de las manos o de los pies.

**Coloboma:** Cualquier defecto congénito, patológico u operatorio, especialmente del ojo; se presenta mas comúnmente en el iris, cuerpo ciliar o coroides, por lo general como una hendidura colocada inferiormente. Una o mas fisuras congénitas del párpados, generalmente el superior.

**Congénito:** Que esta presente al nacimiento, puede o no ser hereditario.

**Defecto básico:** Expresión fenotípica del alelo mutado.

**Deformación:** Forma o posición anormal de una parte del cuerpo originada mecánicamente, tanto de origen intrínseco como extrínseco.

**Diploide:** Cantidad de material cromosómico de una célula somática. Equivale al doble de un gameto.

**Disrupción:** Defecto morfológico de un órgano, parte de el o de una región anatómica, resultante de un proceso sobre el desarrollo normal de origen extrínseco, es decir, la interferencia de factores extrínsecos en el proceso de desarrollo de partes bien formadas originalmente.

**Duplicación:** Un segmento o una secuencia de genes que aparecen en forma doble en el mismo cromosoma.

**Encefalocele:** Hernia cerebral a través de una abertura congénita o traumática del cráneo.

**Epicanto:** Pliegue medio y descendiente de la piel del párpado superior que oculta el canto interno y la carúncula.

**Exoftalmo:** Prominencia o protrusión anormal del glóbulo ocular.

**Exostosis:** Hipertrofia parcial, circunscrita a la superficie de un hueso.

**Fenotipo:** expresión bioquímica o clínica del genotipo más la influencia del medio ambiente sobre él.

**Fragilidad cromosómica:** Sitio común de rompimiento cromosómico en un cultivo, normal o inducido específicamente.

**Gen:** Alelo, factor hereditario; unidad de transmisión de una característica hereditaria, capaz de auto duplicación, que ocupa un lugar definido en el cromosoma (*locus*).

**Genoma:** Es toda la información almacenada en el DNA de un cigoto, que se transmite de un organismo a otro y que es susceptible de sufrir mutaciones.

**Genotipo:** Es el par de alelos que determinan una característica.

**Glosoptosis:** Desplazamiento de la lengua hacia abajo o hacia atrás, en general por subdesarrollo mandibular.

**Haploide:** Cantidad de material cromosómico de un gameto. Equivale a la mitad de una célula somática.

**Hemivertebras:** Anomalía genética de la columna vertebral en la cual existe falla en la fusión media.

**Hipertelorismo:** Separación excesiva entre dos órganos o partes. Deformidad de la región frontal del cráneo, que produce un puente de la nariz notablemente ensanchado y, por tanto, aumento de la distancia entre los ojos.

**Hipotelorismo:** Disminución de la distancia entre dos órganos o partes.

**Hipotricosis:** Situación en la que existe menos pelo de lo normal.

**Hirsutismo:** Trastorno caracterizado por crecimiento del pelo en regiones poco comunes.

**Inversion:** Un segmento cromosómico rotado sobre sí mismo 180°.

**Linfangioma:** colección anormal benigna de vasos linfáticos que forman una masa.

**Lisencefalia:** Estado del cerebro liso sin circunvoluciones.

**Macroactilia:** Tamaño anormalmente grande de los dedos de la mano o del pie.

**Macroglosia:** Crecimiento anormal de la lengua.

**Malformación:** Defecto morfológico de una parte de un órgano, un órgano completo o de una región anatómica, resultante de un proceso de desarrollo anormal de origen intrínseco.

**Meningocele:** Protrusión de las meninges del encéfalo o de la médula espinal, a través de un defecto de la pared del cráneo o de la columna vertebral, que forma un quiste lleno de LCR.

**Microcefalia:** Defecto físico que consiste en tener perímetro cefálico por abajo del percentil 3 para la edad y sexo.

**Microftalmía:** Alteración congénita en la que el ojo es anormalmente pequeño.

**Micrognatia:** Hipodesarrollo de la mandíbula.

**Microtia:** Pabellones auriculares pequeños.

**Mielomeningocele:** Espina bífida con protrusión de un saco meníngeo que contiene elementos de la médula espinal o de la cola de caballo.

**Monosomía:** Falta de un cromosoma, como en el síndrome de Turner, 45, X.

**Mosaico cromosómico:** Presencia de dos o más líneas celulares en un mismo individuo. Ejemplo, 46, XY/47, XX+21.

**Mutación:** Cambio en la secuencia de bases nitrogenadas en el DNA.

**Mutación de novo:** Mutación que ocurre por primera vez en la familia.

**Nevo:** Cualquier lesión que contiene melanocitos. Lugar, marca de nacimiento, hamartoma cutáneo.

**Pectus carinatum:** Pecho con esternón prominente.

**Pectus excavatum:** Pecho o tórax con depresión, en embudo.

**Pliegue transverso:** pliegue único, transverso, que abarca cuatro dedos en la palma de la mano. Se dice que es característico del síndrome de down. Pero también constituye una variante normal.

**Polidactilia:** Existencia de dedos supernumerarios en manos o pies.

**Polidactilia posaxil:** dedos supernumerarios que siguen el eje radial.

**Polidactilia preaxil:** dedos supernumerarios que siguen el eje cubital.

**Poliploidía:** variaciones en el número múltiplo del haploide de una especie.

**Pterigium (pterigión):** Aleta, cubierta, pliegue. Cualquier pliegue de piel que se extiende anormalmente de una parte del cuerpo.

**Ptois Palpebral:** Prolapso, depresión anormal o caída total o parcial de un órgano; se aplica especialmente a la caída del párpado superior, como a la producida por la parálisis del tercer par craneal.

**Retraso mental:** Disminución global de las capacidades intelectuales superiores. Funcionamiento intelectual subnormal. Su grado puede ser medido por el cociente intelectual con pruebas específicas de donde se considerará leve, moderado o profundo.

**Retrognatia:** desviación posterior de la mandíbula.

**Rizomelia:** que afecta o que pertenece a la porción proximal de las extremidades.

**Secuencia:** Patrón de anomalías múltiples derivadas de malformaciones, interrupciones o factores mecánicos que desencadenan alteraciones subsecuentes en la morfogénesis.

**Sindactilia:** Unión de los dedos por una membrana cutánea membrana parcial o total; puede ser ósea.

**Síndrome:** Grupo de síntomas y signos que cuando son considerados en conjunto, se sabe o se presume que caracterizan una enfermedad.

**Sinofridia (sinofris):** Unión de las cejas en la línea media.

**Telecanto:** Aumento en la distancia entre los cantos de las comisuras oculares.

**Translocación:** Ligamiento de una parte o de todo un cromosoma a otro.

**Trisomía:** Cuando hay un cromosoma adicional, como el síndrome de down, 47 XX+21.

**Turricefalia:** Oxicefalia, trastorno en el cual la cabeza es de forma casi cónica, causada por cierre prematuro de las suturas coronal o lambdoidea, o de ambas, lo cual induce un desarrollo compensador en la región bregma. Es también causada por la presión artificial sobre las regiones frontal y occipital de la cabeza de los lactantes para alterar la forma.



Esta obra se terminó de imprimir el 12 de diciembre de 2012, con un tiraje de 500 ejemplares. Impreso en los talleres de Morari Formas Continuas, S. A. de C. V., calle Heroico Colegio Militar #116, Col. Atasta, Villahermosa, Tabasco, México. El cuidado de la edición estuvo a cargo de los autores.