

**INSTITUTO UNIVERSITARIO DE
CIENCIAS DE LA SALUD
FUNDACION HÉCTOR A. BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA**



**FUNDACION H.A.BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA**

Guía de Genética

**Aberraciones cromosómicas autosómicas
Smes. de Down, Patau, Edwards y Cri-du-chat**

Dr. Eduardo Kremenutzky

Revisión 2015

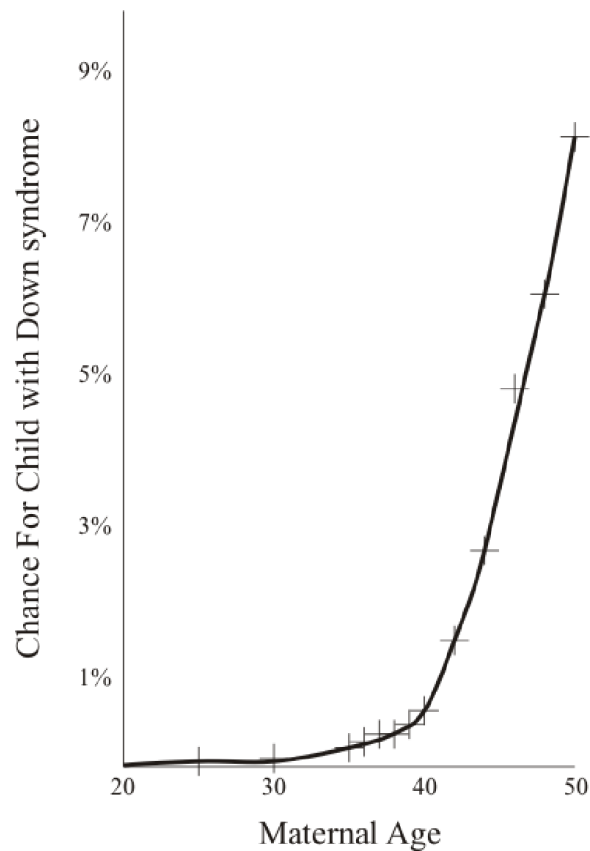
Dr. Alejandro H. Vázquez

SÍNDROME DE DOWN

Definición

El Síndrome de Down (SD) es la causa más frecuente de retraso mental identificable de origen genético. Se trata de una anomalía cromosómica que tiene una incidencia promedio de 1 cada 800 RNV, lo que la hace la aneuploidía más frecuente de la especie, y que aumenta con la edad materna, tal como se observa con las siguientes relaciones y en el gráfico que se observa más abajo:

- Madres de menos de 30 años de edad: 1/1.000
- Madres de 35 años de edad: 1/400
- Madres de 40 años de edad: 1/100
- Madres de más de 45 años de edad: 1/25



Es la cromosopatía más frecuente y mejor conocida. La causa, en una amplia mayoría de los casos, es la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales, por ello se denomina trisomía del par 21, siendo su nomenclatura en estos casos 47,XX +21 o 47,XY +21.

Etiología

Las causas del SD pueden ser varias, tal como se describe a continuación:

- Trisomía del par 21 (aproximadamente 95 % de los casos)
- Translocación entre cromosomas 13 o 14 o 15 y el 21 (aproximadamente 3-4 % de los casos)
- Mosaicismo (aproximadamente 1-2 % de los casos)

El *mosaicismo* puede definirse como una alteración genética en la que, en un mismo individuo, coexisten dos o más poblaciones de células con distinto genotipo (dos o más líneas celulares), supuestamente originadas a partir de un mismo cigoto.

En el caso de las trisomías el origen de las mismas es una falta de disyunción meiótica, la cual suele ser más frecuente en las células germinales femeninas que estuvieron detenidas en meiosis I durante muchos años, por lo que se observa un franco aumento de los casos de SD en madres de edad avanzada, si bien los casos aumentan a partir de los 35 años de edad materna, es mucho más evidente este aumento de la frecuencia de aparición del síndrome a partir de los 40 años.

Fisiopatología

Por tratarse de un síndrome los síntomas abarcan una gran cantidad y variedad de sistemas:

Locomotor: presentan una gran hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa

Cabeza y cuello: leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto.

Cara: los ojos son “almendrados”, y si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada, son las manchas de Brushfield. Las hendiduras palpebrales siguen una dirección oblicua hacia arriba y afuera y presentan un pliegue de piel que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicanto).

La nariz es pequeña con la raíz nasal aplanada. La boca también es pequeña y la protusión lingual característica provocada por macroglosia (lengua aumentada de tamaño). Las orejas son pequeñas con un helix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.

Manos y pies: manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia) y clinodactilia (desviación de los dedos en el plano transversal) por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. Puede observarse un surco palmar único. En el pie existe una hendidura entre el primer y segundo dedo con un aumento de la distancia entre los mismos (signo de la sandalia).

Cardiovascular: son frecuentes las cardiopatías congénitas, siendo las comunicaciones interauriculares e interventriculares las más frecuentes.

Digestivo: es relativamente frecuente la aparición de estenosis (reducción del diámetro) o atresias (obstrucción completa de la luz) a distintos niveles del tubo digestivo, así como la presencia de megacolon aganglionar congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Genitales: el tamaño del pene es algo pequeño y el volumen testicular es menor que el de los niños de su edad, una criptorquidia (testículos fuera de la cavidad escrotal) es relativamente frecuente en estos individuos.

Metabolismo: tendencia a la obesidad y al hipotiroidismo (disminución de la actividad de la glándula tiroides)

Piel y faneras: la piel es redundante en la región cervical sobretodo en el período fetal y neonatal. Con el tiempo la piel se vuelve seca e hiperqueratósica.

SNC: El retraso mental es constante en mayor o menor grado. También suelen presentar hipoacusia.

Diagnóstico

La clínica de la enfermedad es bastante evidente, no obstante ello, el estudio del cariotipo permite confirmar el diagnóstico y determinar cuál de las posibles etiologías es la causante del síndrome. El cariotipo puede realizarse durante la vida prenatal mediante técnicas de diagnóstico tales como la amniocentesis o la biopsia de vellosidades coriónicas, las que están indicadas en embarazos de riesgo, como los que suceden en madres de edad superior a 35 años o cuando hay antecedentes de la enfermedad en la familia.

Tratamiento. Pronóstico

Como sucede con todas las enfermedades genéticas, el SD no tiene tratamiento curativo, sino paliativo de las complicaciones que pueden derivar de las patologías asociadas a la enfermedad.

En los últimos años ha mejorado considerablemente la expectativa de vida de estos pacientes, ya que tradicionalmente tenían una expectativa de vida de alrededor de 40 a 50 años como consecuencia de las cardiopatías congénitas, con los avances terapéuticos alcanzados en los últimos años, la supervivencia es similar a la considerada para los pacientes sanos.

SÍNDROME DE PATAU

Definición

Es una cromosopatía originada por la presencia de una copia adicional del cromosoma 13, que se presenta con mucha mayor frecuencia en mujeres que en varones y que origina graves cuadros de retraso mental y una bajísima expectativa de vida. Se presenta en 1 cada 10.000 RNV.

Etiología

Es un trastorno cromosómico causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 13, en vez de los dos habituales, por ello se denomina también trisomía del par 13, siendo su nomenclatura en estos casos 47,XX +13 o 47,XY +13.

Como sucede en la trisomía 21, se observa un efecto de la edad materna ya que el cromosoma extra proviene de la madre en un 90 % de los casos aproximadamente.

Fisiopatología

Las características de los afectados por este síndrome incluyen:

- Hendiduras bucofaciales
- Microftalmía (ojos pequeños)
- Polidactilia
- Retraso mental
- Cardiopatías congénitas (Comunicación Interauricular y Comunicación Interventricular, las más frecuentes)
- Aplasia cutánea (ausencia de piel en la región posterior del cuero cabelludo)
- Holoprosencefalia (fusión de ambos hemisferios cerebrales)
- Retraso del crecimiento pre y post-natal
- Implantación baja de las orejas
- Labio leporino
- Malformaciones renales y genitales
- Micrognatia (escaso desarrollo del maxilar inferior)
- Pliegue simiano en las manos
- Hipotonía muscular

Diagnóstico

El patrón de malformaciones es bastante característico y normalmente permite su reconocimiento clínico, pero a veces esto se dificulta por ser un trastorno poco frecuente; por ello, el diagnóstico de certeza lo constituye el estudio del cariotipo que mostrará la presencia de un cromosoma 13 de más; como sucede con todas las trisomías, puede realizarse el estudio del cariotipo durante el embarazo en pacientes de riesgo.

Tratamiento. Pronóstico

Como sucede con todos los trastornos cromosómicos, el síndrome de Patau no tiene tratamiento curativo, sino paliativo de las complicaciones que pueden derivar de las patologías asociadas a la enfermedad.

El pronóstico es bastante malo, el síndrome tiene una mortalidad cercana al 95 % durante el primer año de vida.

SÍNDROME DE EDWARDS

Definición

Es una cromosopatía originada por la presencia de una copia adicional del cromosoma 18, que se presenta con mucha mayor frecuencia en mujeres que en varones y que origina graves cuadros de retraso mental y una bajísima expectativa de vida. Se presenta en 1 cada 6.000 RNV, siendo la segunda trisomía autosómica más frecuente.

Etiología

Es un trastorno cromosómico causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 18, en vez de los dos habituales, por ello se denomina también trisomía del par 18, siendo su nomenclatura en estos casos 47,XX +18 o 47,XY +18.

Como sucede en la trisomía 21, se observa un efecto de la edad materna ya que el cromosoma extra proviene de la madre en un 90 % de los casos aproximadamente.

Fisiopatología

El fenotipo del síndrome de Edwards es muy característico e incluye:

- Retraso del crecimiento prenatal (bajo peso al nacer)
- Retraso mental, generalmente severo
- Rasgos faciales característicos: cabeza estrecha, fisuras palpebrales cortas, orejas malformadas y de implantación baja
- Superposición del dedo índice sobre el dedo medio
- Esternón corto
- Malformaciones cardíacas (CIV y CIA, en ese orden, las más frecuentes)
- Aplasia radial (ausencia de radio)
- Onfalocele (protrusión del intestino en el cordón umbilical)
- Hernia diafragmática
- Espina bífida (en ocasiones)
- Malformaciones renales y genitales
- Hipotonía muscular inicial que luego evoluciona hacia la hipertonía

Diagnóstico

El patrón de malformaciones es bastante característico y normalmente permite su reconocimiento clínico, pero a veces esto se dificulta por ser un trastorno poco frecuente; por ello, el diagnóstico de certeza lo constituye el estudio del cariotipo que mostrará la presencia de un cromosoma 18 de más; como sucede con todas las trisomías, puede realizarse el estudio del cariotipo durante el embarazo en pacientes de riesgo.

Tratamiento. Pronóstico

Como sucede con todos los trastornos cromosómicos, el síndrome de Edwards no tiene tratamiento curativo, sino paliativo de las complicaciones que pueden derivar de las patologías asociadas a la enfermedad.

El pronóstico es bastante malo, cerca del 50 % de los niños con trisomía 18 mueren en las primeras semanas de vida y sólo el 5 % sobreviven hasta los 12 meses.

SÍNDROME DE CRI-DU-CHAT

Definición

El síndrome de Cri-du-Chat o del maullido de gato es un trastorno cromosómico causado por la pérdida de un fragmento de un cromosoma somático o autosoma que condiciona una serie de signos y síntomas característicos entre los cuales se observa un llanto semejante al maullido de un gato originado por las malformaciones del aparato respiratorio que acompañan a este síndrome. Se presenta en 1/50.000 RNV.

Su fórmula es 46,XX del5p o 46,XY del5p (del5p: deleción del brazo corto (p) del cromosoma 5).

Etiología

La causa es la pérdida del brazo corto del cromosoma 5, lo que se denomina *deleción* y que es una de las posibles aberraciones cromosómicas estructurales.

El síndrome es ligeramente más frecuente en niñas que en niños, aunque no tiene relación con los cromosomas sexuales.

Fisiopatología

Las principales características de los niños que padecen este síndrome son:

- Llanto característico semejante al maullido de un gato, característica que se va perdiendo con el paso del tiempo, lo que hace que sea difícil el diagnóstico clínico después de los 2 años de vida
- Retraso mental severo
- Microcefalia
- Crecimiento lento
- Bajo peso al nacer
- Hipotonía muscular
- Hipertelorismo (ojos muy separados)
- Orejas de implantación baja
- Pliegue simiesco en las manos
- Malformaciones esqueléticas
- Malformaciones genitales

Diagnóstico

El llanto es bastante característico y normalmente permite su reconocimiento clínico, pero después de los 2 años se hace difícil hacer el diagnóstico de esta forma ya que con el paso del tiempo esa característica del llanto tiende a desaparecer; por ello, el diagnóstico de certeza lo constituye el estudio del cariotipo que mostrará la delección (pérdida) del brazo corto del cromosoma 5.

Tratamiento. Pronóstico

Como sucede con todas las enfermedades genéticas, no tiene tratamiento curativo, sino paliativo de las complicaciones que pueden derivar de las patologías asociadas a la enfermedad.

Si bien el síndrome se asocia con una marcada reducción de la expectativa de vida, se reportan cada vez más casos de pacientes afectados de este síndrome que alcanzan la edad adulta.