



Dismorfología

DISMORFOLOGÍA CLÍNICA Y GENÉTICA II: TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN LOS SÍNDROMES PEDIÁTRICOS *pág. 147*

Puntos clave

- La presencia en un mismo paciente de rasgos dismórficos y 3 malformaciones menores, o una mayor, son muy indicativas de una alteración cromosómica.
- La importancia del diagnóstico en dismorfología está en poder ofrecer, a partir de éste, un adecuado consejo genético y, en ocasiones, una guía de anticipación de problemas.
- En la anamnesis del paciente con síndrome dismórfico, debemos incluir datos del embarazo, el parto, el desarrollo del niño hasta el momento de la consulta y un árbol genealógico que recoja, al menos, 3 generaciones.
- Los estudios genéticos deben solicitarse, a ser posible, con un diagnóstico de sospecha previo, que se infiere de los datos de la historia clínica y la exploración física.
- Si tras la anamnesis y la exploración física no tenemos una sospecha clínica específica, deberemos realizar: cariotipo de alta resolución, X-frágil —en caso de ser varón y presentar retraso mental sin grandes anomalías asociadas— y estudio de sondas subteloméricas.
- El síndrome de Down es la causa más frecuente de retraso mental de causa genética, y el síndrome de X-frágil es la causa más frecuente de retraso mental hereditario.

Dismorfología clínica y genética I: enfoque diagnóstico del paciente dismórfico

ANTONIO GONZÁLEZ-MENESES

Unidad de Dismorfología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.
meneses@arrakis.es

El paciente dismórfico es el que presenta unos rasgos faciales o un patrón de malformaciones congénitas que, en su conjunto, son diferentes de los considerados normales para la población general. En ocasiones, estos rasgos o anomalías pueden encontrarse agrupados en una asociación reconocible, como un síndrome concreto o un proceso debido a una causa específica.

Es muy frecuente que este tipo de pacientes presente anomalías congénitas asociadas a una anomalía genética, familiar o no. Encontrar este origen requiere una aproximación estructurada que permita un diagnóstico clínico adecuado, un uso coherente de las diferentes pruebas complementarias disponibles y un adecuado consejo genético posterior¹.

La dismorfología, como rama específica de la genética humana, se ha desarrollado enormemente en los últimos tiempos, gracias a los avances obtenidos por las herramientas de análisis genético.

El diagnóstico en dismorfología permite informar sobre el pronóstico, el riesgo de recurrencia y las posibles acciones preventivas².

Lo característico de los síndromes es que presentan una variabilidad en su presentación, a pesar de tener un origen común. El más característico es el síndrome de Down (fig. 1).

Secuencia

Es la concatenación de anomalías congénitas, debidas a una alteración inicial, generalmente mecánica. Esta primera alteración produce otras subsecuentemente durante el desarrollo fetal. Un ejemplo es la secuencia Potter, donde una alteración renal primaria —bien sea agenesia renal, displasia renal grave u obstrucción de la vía renal excretora— condiciona un oligoamnios grave en el feto, que provoca una cara característica y artrogriposis en flexión, debido a la inmovilidad del feto y la presión constante del útero sin líquido amniótico (fig. 2).

Conceptos de dismorfología

Un adecuado uso de los conceptos permite entender qué es lo que queremos decir, y en dismorfología hay determinados conceptos que debemos conocer¹.

Síndrome

Patrón reconocible de anomalías congénitas que tienen en común una misma etiología co-



Figura 1. Rasgos faciales característicos de la mucopolisacaridosis tipo I o síndrome de Hurler.



Figura 2. *Hernia diafragmática congénita. La falta de cierre del diafragma produce, como consecuencia, la herniación de las vísceras abdominales hacia el tórax y una hipoplasia pulmonar consecuente.*

Displasia

Es una alteración en la formación de una estructura del organismo determinada por defecto de los genes que regulan su desarrollo y crecimiento, como ocurre en las displasias óseas, en las que la alteración de un gen regulador del desarrollo y el crecimiento del hueso determina un cambio en la forma y la estructura de éstos.

Deformación

Es la alteración que producen fuerzas mecánicas en una estructura formada normalmente. Es muy frecuente la que se produce en el cráneo del recién nacido en el momento de nacer, tras pasar por el canal del parto. En otras ocasiones, pueden producirse luxaciones o alteraciones musculoesqueléticas secundarias a estas fuerzas externas. En una displasia ósea del tipo osteogenia imperfecta, una fractura intrauterina puede condicionar una deformación importante de una extremidad, por las fuerzas mecánicas que actúan posteriormente. En función del tiempo de actuación y de la plasticidad de los tejidos, la deformación puede ser transitoria o permanente.

Malformación

Es la alteración de una estructura por fallo de los mecanismos embriológicos implicados en su formación. Se debe, por tanto, a causas intrínsecas del embrión. Los mecanismos son: proliferación, diferenciación, migración y apoptosis. Una malformación por defecto de la proliferación son las alteraciones en el de-

sarrollo de una extremidad por ausencia total o parcial de éste, como en el síndrome fémur-fíbula-ulna. Podemos encontrar alteraciones de la diferenciación en la holoprosencefalia, donde no se produce la diferenciación del prosencéfalo. Las de la migración son características de los defectos de la migración neuronal o de las alteraciones de la cresta neural en la enfermedad de Hirschprung. Las alteraciones de la apoptosis son la causa de las sindactilias cutáneas. En las malformaciones aisladas, vemos frecuentemente que, a partir de una base genética familiar o racial, influyen factores externos, ambientales o no. Esto hace que haya alteraciones con cierta agregación familiar, pero con grado de intensidad diferente, que pueden ser prácticamente indetectables en algunas personas afectadas de una familia, y graves en otras. Las malformaciones aisladas más frecuentes son los pies equinovaros, el labio leporino, la displasia congénita de cadera y la sindactilia cutánea II-III de los dedos de los pies (fig. 3).

Consideramos que una malformación es mayor cuando es preciso emplear medios quirúrgicos, médicos o psicológicos para su curación o mejora, mientras que la malformación menor no precisa de éstos habitualmente. La presencia de una malformación mayor, junto a algunas malformaciones menores, es indicativa de un proceso genético subyacente. Al menos 3 malformaciones menores en un mismo paciente son muy indicativas de una malformación mayor oculta. Otras veces, determinadas malformaciones menores son muy indicativas de un síndrome, aun cuando de forma aislada no puedan considerarse patológicas³.

Anomalía de campo de desarrollo

Asociaciones de origen blastogénico (con origen embrionario común) que combinan un patrón malformativo por alteración de la

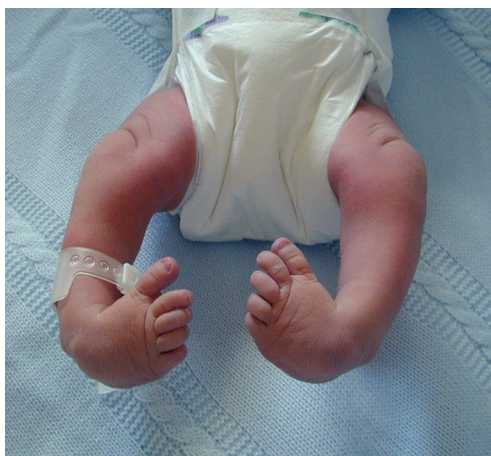


Figura 3. *Pies varos congénitos.*

Lectura rápida



Introducción

El paciente dismórfico es el que presenta unos rasgos faciales o un patrón de malformaciones congénitas que, en su conjunto, son diferentes de los considerados normales para la población general. En ocasiones, estos rasgos o anomalías pueden encontrarse agrupados en una asociación reconocible, como un síndrome concreto o un proceso debido a una causa específica.



Lectura rápida



Conceptos

El empleo de una terminología correcta es muy importante en la dismorfología. Es preciso distinguir claramente si nos encontramos ante un síndrome, una secuencia, una displasia, una deformación, una malformación o una anomalía de campo de desarrollo, ya que cada una de estas entidades corresponde a un origen etiológico específico con importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y de consejo genético.

Síndrome: patrón reconocible de anomalías congénitas que tienen en común una misma etiología conocida o supuesta.

Secuencia: es la concatenación de anomalías congénitas debidas a una alteración inicial, generalmente mecánica. Esta primera alteración produce otras subsecuentemente, durante el desarrollo fetal.

Displasia: es una alteración en la formación de una estructura del organismo determinada por defecto de los genes que regulan su desarrollo y crecimiento.

Deformación: es la alteración que producen fuerzas mecánicas en una estructura formada normalmente.

Malformación: es la alteración de una estructura por fallo de los mecanismos embriológicos implicados en su formación.

Anomalía de campo de desarrollo: asociaciones de origen blastogénico

estructura embrionaria que altera las 3 hojas embrionarias de forma simultánea. Un ejemplo son las anomalías de la línea media, que afectan a diversos órganos y sistemas de la porción central del organismo por una anomalía embriológica blastogénica al alterarse los genes que controlan su desarrollo⁴.

Asociación

Defectos congénitos de tipo malformativo que están asociados en su aparición, de forma más frecuente de la esperada, por el azar. El ejemplo más característico es el de la asociación VACTERL (anomalías vertebrales, anales, fistula traqueoesofágica, alteraciones renales y de extremidades).

Origen de los síndromes dismórficos o polimalformativos

La causa de los procesos que cursan con malformaciones congénitas es diversa; éstos obedecen a alteraciones ambientales en el organismo en formación, a causas ambientales que actúan en una predisposición genética o a alteraciones genéticas puras no condicionadas por el medio externo^{4,5}. A su vez, podemos catalogar las alteraciones genéticas en: *a*) cromosómicas, si afectan a los cromosomas, englobando varios genes en su alteración, o *b*) monogénicas, si se deben a la alteración específica de un gen concreto⁶. Una forma intermedia serían las microdeleciones o microduplicaciones de fragmentos cromosómicos, que englobaremos dentro de las cromosomopatías, y las enfermedades poligénicas, que requieren para manifestarse la alteración simultánea de varios genes situados en distintos cromosomas, como en el síndrome de Bardet-Biedl⁷.

Alteraciones ambientales⁸

Afectan al organismo en formación durante el período embrionario y/o fetal. Los teratógenos son los agentes externos capaces de producir malformaciones en el organismo en formación. Los más habituales son las radiaciones ionizantes, el alcohol, ciertos antiepilépticos (como el ácido valproico) y tóxicos ambientales (como el tolueno). En ocasiones se producen rasgos faciales característicos, como los que apreciamos en el síndrome de alcohol fetal^{9,10}.

Alteraciones ambientales que actúan en una causa genética previa^{10,11}

Por ejemplo, disrupciones vasculares por trombosis o hemorragias en período fetal que se deben a una alteración genética que predis-

pone a la hipercoagulabilidad o la hemorragia (como el déficit de factor V de Leyden).

Alteraciones de causa genética^{6-13,14}

Cromosómicas

Afectan al número de los cromosomas de forma total o parcial.

— Euploidías: las que afectan al número total de todos los cromosomas que están totalmente multiplicados (triploidía si son 3; tetraploidías si son 4). Son excepcionales en pacientes vivos, salvo que se encuentren en mosaico.

— Aneuploidías: aumento o disminución de un cromosoma completo. Son las alteraciones cromosómicas más frecuentes. Entre las más conocidas tenemos el síndrome de Down (trisomía²¹) —la causa más frecuente de retraso mental de causa genética—, el síndrome de Edwards (trisomía 18), el de Patau (trisomía 13), el síndrome de Turner (45X0) o el de Klinefelter (47XXY).

— Defectos cromosómicos parciales visibles por citogenética convencional. Pueden tratarse tanto de pérdidas (deleciones) como ganancias (duplicaciones), tanto solos como combinados. La presencia en un mismo paciente de una deleción y una duplicación es muy indicativa de una traslocación equilibrada en alguno de los padres. Estas alteraciones pueden situarse en los extremos de los cromosomas (terminales) o en la parte intermedia (intersticiales) (fig. 4).

— Defectos cromosómicos sutiles o crípticos. Son los que no pueden detectarse por métodos citogenéticos convencionales y requieren técnicas de citogenética molecular para su diagnóstico¹⁵. Al igual que los defectos cromosómicos parciales, de los que forman parte, pueden ser tanto terminales como intersticiales. Destacaremos las alteraciones crípticas de las regiones subteloméricas (las situadas justo tras la región terminal de los cromosomas o telómeros), ya que son zonas muy ricas en genes y una alteración aquí produce habitualmente retraso mental y malformaciones congénitas con rasgos dismórficos en grado variable¹⁶.

Las microdeleciones crípticas provocan los síndromes de genes contiguos, debidos a la pérdida de genes situados uno a continuación de otro, sumando características clínicas por la pérdida de estos genes específicos.

Como ejemplos de éstos están el síndrome de Williams-Beuren por deleción 7q11.23 o el síndrome de Di-George/velocardiofacial, por la pérdida de la región 22q11^{17,18}.

Alteraciones genéticas

Afectan habitualmente a un solo gen y se deben a mutaciones de una de sus 2 copias (do-



minantes) o de las 2 copias (recesivas). Si el defecto se produce en un gen del cromosoma X, los varones característicamente presentarán la enfermedad, y las mujeres serán portadoras del defecto, habitualmente sin presentarlo o manifestándolo de un modo más leve. Este tipo de alteraciones van a tratarse en profundidad en la segunda parte de esta actualización.

Patrones de herencia de las enfermedades genéticas

Describiremos someramente los patrones de herencia con los que se transmiten los procesos dismórficos.

— Herencia autosómica dominante. Se altera sólo una de las copias del gen afectado, cuya alteración provoca la clínica de la enfermedad, como ocurre por ejemplo en las neurofibromatosis. El riesgo de recurrencia de la enfermedad en los hijos de un afectado es del 50%, independientemente del sexo de ellos.

— Herencia autosómica recesiva. Se alteran las 2 copias del gen. Cada gen puede presentar la misma alteración (homocigosis) o diferente (heterocigosis compuesta). El riesgo de recurrencia de los hijos de la pareja con un hijo ya afectado de este problema es del 25%, independientemente del sexo de ellos. En caso de cambiar de pareja, este riesgo disminuye enormemente.

— Herencia ligada al cromosoma X. Se afectan los genes de este cromosoma. Puede ser dominante ligada a X, donde los varones están muy afectados, o incluso pueden fallecer, y las mujeres también, pero en menor grado; o recesivas ligadas a X donde los varones están afectados y las mujeres son portadoras. El riesgo de recurrencia de los varones de estar

afectados es del 50% y el de las mujeres de ser portadoras, del 50%.

— Herencia mitocondrial. Alteración del ácido desoxirribonucleico (ADN) específico de la mitocondria, por lo que se afecta la cadena respiratoria. Se transmite exclusivamente a través de las madres, ya que las mitocondrias son transmitidas a través del óvulo a la descendencia. Además, se produce una distribución irregular de las mitocondrias afectadas a diferentes órganos de un modo variable entre diferentes hermanos. Esto permite tener diferentes hermanos afectados, con un grado de afectación muy diverso, tanto en intensidad de los síntomas como en órganos y sistemas afectados. Los que se alteran con más frecuencia son los más demandantes de energía, como el corazón, el músculo esquelético, el sistema nervioso y el túbulo renal.

— Expansión de genes. Se debe a genes con pares de bases repetitivos (generalmente triplete) que pueden desestabilizarse y expandir su número de forma muy importante al transmitirse a lo largo de generaciones, lo que aumenta la gravedad del cuadro en cada generación. La expansión repetitiva de estos pares de bases provoca la inactivación del gen, y evita que la proteína que codifica se exprese. El patrón es realmente como el de las enfermedades dominantes, pero con aumento de la gravedad en el transcurso de las generaciones (fenómeno de anticipación).

Secuencia de aproximación diagnóstica al paciente con dismorfias y/o malformaciones congénitas

Cuando nos enfrentamos al diagnóstico de un paciente dismórfico, polimalformado o no, debemos realizar una aproximación diagnóstica estructurada. Ésta no es muy diferente de la realizada ante cualquier problema en medicina, pero sí presenta algunas peculiaridades que debemos destacar^{1,19-23}.

Lectura rápida



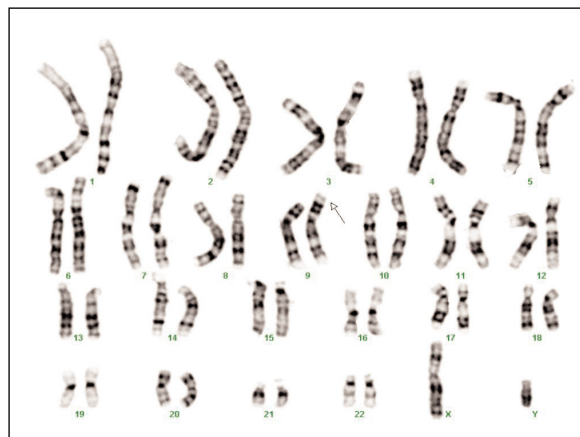
(con origen embrionario común), que combinan un patrón malformativo por alteración de la estructura embrionaria que altera las 3 h embrionarias de forma simultánea.

Asociación: defectos congénitos de tipo malformativo que están asociados a su aparición de forma más frecuente de la esperada por el azar.

Origen

Es muy frecuente que este tipo de pacientes presente anomalías congénitas asociadas a una anomalía genética, familiar o no. Encontrar este origen requiere una aproximación estructurada que permita un diagnóstico clínico adecuado, un uso coherente de las diferentes pruebas complementarias disponibles y un adecuado consejo genético posterior.

Figura 4. Cariotipo de alta resolución en el que se muestra un fragmento extra en la región terminal del brazo corto del cromosoma 9.



Lectura rápida



Aproximación diagnóstica

La aproximación diagnóstica comienza con una anamnesis detallada, que incluya los antecedentes personales, incluidos los del embarazo, los antecedentes familiares con un árbol genealógico de 3 generaciones y los hitos de desarrollo, así como la presencia de malformaciones ocultas.

Tras una historia clínica detallada, debemos realizar una exploración física, que nos va a permitir identificar malformaciones congénitas visibles o rasgos dismórficos que pueden llegar a ser lo suficientemente específicos para conseguir un diagnóstico clínico adecuado.

Tras la valoración clínica, y en conjunción con los datos de la anamnesis, en muchas ocasiones es posible establecer un diagnóstico presuntivo, habitualmente sindrómico, que puede confirmarse con alguna prueba específica. Otras veces se encuentran algunas alteraciones o anomalías que ponen de manifiesto la necesidad de realizar algunos estudios complementarios adicionales para detectar o descartar otras malformaciones ocultas.



Historia clínica

Como siempre en medicina, una historia clínica detallada es la base de todo diagnóstico. Esta historia clínica debe comenzarse por los antecedentes obstétricos, tipo de embarazo, natural o no, si se trataba de un solo embrión o había varios, y el tipo de método de reproducción asistida, si se empleó alguno. Los medicamentos utilizados durante el embarazo y los tóxicos ambientales son fundamentales, ya que algunos pueden ser teratógenos (alcohol, inmunodepresores, antiepilépticos, etc.). Es posible que la mujer los tomara ignorando que se encontraba embarazada, o que los tomara a pesar de saberlo. Las enfermedades preexistentes o concurrentes con el embarazo son también muy importantes²⁴. Una diabetes mellitus pregestacional es una causa conocida de malformaciones congénitas, especialmente si ha estado mal controlada. Los estudios prenatales también pueden ser muy importantes en ocasiones para el diagnóstico del proceso, ya sean estudios genéticos como de imagen. Una alteración morfológica (p. ej., la ausencia de una porción del cerebro) detectada en un momento determinado, con un estudio previo de la misma área normal, puede ponerse en relación con un episodio concreto que pueda ser causal (como una hemorragia placentaria asociada)^{25,26}.

Los antecedentes familiares y personales son, en dismorfología, de una importancia crucial. Es preciso indagar en los antecedentes hasta 3 generaciones atrás, y determinar si hay antecedentes del proceso en cuestión o de otras alteraciones, aunque la familia no considere que puedan estar relacionadas, si hubo abortos de repetición o mortinatos, si hay antecedentes de retraso mental, etc. Es importante preguntar acerca de la consanguinidad expresamente, así como el lugar de procedencia de los padres y los abuelos, ya que hay zonas geográficas con alta tendencia a la endogamia, aunque se ignore que se pueda ser familia. En ocasiones, sólo con un árbol genealógico suficientemente indicativo podremos asesorar a la familia sobre su riesgo de recurrencia más probable, aunque podamos desconocer a ciencia cierta el origen concreto de su dolencia.

Entre los antecedentes personales del paciente, debemos indagar los antecedentes perinatales, si hubo o no sufrimiento fetal o dificultades en el parto²⁴. Las causas de estas dificultades, si se conocen (no es raro que un niño afectado de una alteración genética pueda presentar sufrimiento fetal en el parto o un parto dificultoso, como una muestra más de su alteración congénita, como ocurre en la enfermedad de Steinert o en el síndrome de Werding-Hoffmann) y el peso al nacer en relación con la edad gestacio-

nal. Las alteraciones cromosómicas suelen presentar un peso y una talla bajos en relación con su edad gestacional, como ocurre también con algunas disomías uniparentales. Por el contrario, los síndromes de sobrecrecimiento, como el síndrome de Sotos o el de Beckwith-Wiedemann, presentan un peso elevado al nacer.

El desarrollo posterior al nacimiento y la presencia o ausencia de retraso mental son también factores fundamentales a tener en cuenta. Una buena parte de las alteraciones genéticas, relacionadas con dismorfias faciales o malformaciones congénitas, suelen tener asociado un grado variable de retraso mental. Otras veces, el retraso mental es la manifestación fundamental del síndrome (como en el síndrome de X-frágil). La presencia de regresión neurológica (pérdida de adquisiciones del desarrollo ya conseguidas) es muy indicativa de síndromes neurodegenerativos, como el síndrome de Rett o citopatías mitocondriales. Es muy habitual que cuando el niño llega a nosotros, ya se le hayan realizado algunos estudios, como estudio de imagen de órganos internos (abdominales, cerebrales, etc.), estudios cardiológicos, metabólicos, etc. Los hallazgos patológicos, o no, de estos estudios son también fundamentales en la valoración global de los síntomas del paciente.

Exploración^{1,20,21,27}

Tras una detallada historia clínica, debemos realizar una exploración física no menos detallada. Ésta nos va a permitir identificar malformaciones congénitas o rasgos dismórficos, que pueden llegar a ser lo suficientemente específicos para conseguir un diagnóstico clínico adecuado. Deben detallarse las medidas corporales precisas más básicas (peso, talla y perímetro craneal), pero además deben tenerse en cuenta otras medidas según lo observado, como la envergadura (característicamente aumentada con respecto a la talla en el síndrome de Marfan) o la longitud de las manos o los pies (grandes en el síndrome de Marfan, especialmente los dedos, o pequeños en el síndrome de Prader-Willi).

La identificación de rasgos dismórficos específicos o combinaciones características de varios de ellos es algo muy importante para el diagnóstico sindrómico. Es muy habitual que estos rasgos puedan no estar presentes hasta una edad determinada, o que sean más fácilmente identificables en un momento dado y que no sea tan fácil en otro o que desaparezcan o se disimulen posteriormente. La toma de fotografías clínicas es, en esta especialidad, la mejor forma de constatar estos rasgos característicos y de valorar su evolución en el tiempo, mejor que cualquier descripción clínica.

Rasgos concretos pueden ser muy indicativos de una enfermedad muy específica, como ocurre con la presencia de un incisivo central único como indicación de la holoprosencefalia.

Tras la valoración clínica, y en conjunción con los datos de la anamnesis, en muchas ocasiones es posible establecer un diagnóstico presuntivo, habitualmente sindrómico, que puede confirmarse con alguna prueba específica. Otras veces se encuentran algunas alteraciones o anomalías que ponen de manifiesto la necesidad de realizar algunos estudios complementarios adicionales para detectar o descartar otras malformaciones ocultas (fig. 5).

Pruebas complementarias convencionales

Estos estudios pueden ser de imagen, metabólicos, bioquímicos, electrofisiológicos, etc. Permiten detectar enfermedades asociadas a los rasgos dismórficos o las malformaciones ya valoradas por la exploración física o intuitivas por los antecedentes familiares.

Pruebas genéticas específicas

Los estudios genéticos pueden dividirse básicamente en estudios citogenéticos y estudios moleculares, como hemos comentado anteriormente. No obstante, con el avance de la genética, se han desarrollado estudios de citogenética molecular híbridos entre los 2 tipos de estudios.

Estudios citogenéticos⁶

Son los que se realizan para valorar los cromosomas en su número y forma, y tratar de detectar pérdidas o ganancias de material genético que afecten a más de un gen.

Cariotipo: consiste en detener las células en metafase, cuando los cromosomas son fáciles de identificar. Se tiñen, además, para estudiar las bandas que estas tinciones producen, con lo que se determina la presencia o la ausencia de éstas o su cambio de posición. Consideramos un cariotipo como de resolución convencional si se pueden identificar en sus cromosomas menos de 450 bandas, aproximadamente, y de resolución alta si se identifican al menos 550 bandas (lo ideal está en torno a 850 bandas para un cariotipo de resolución alta). El cariotipo más útil para el estudio del paciente dismórfico es el de resolución alta. Permite detectar anomalías numéricas de los cromosomas y pérdidas o ganancias de fragmentos cromosómicos de hasta 5 Mb, así como traslocaciones cromosómicas, ya sean equilibradas o no.

Estudios de citogenética molecular^{19,22,28,29}

Asocian técnicas citogenéticas (aplicadas a los cromosomas) a otras de biología molecular (en relación con la secuencia de pares de bases).



Figura 5. Polidactilia del primer dedo de los pies, con sindactilia de los dedos II-III, típicas del síndrome de Greig.

FISH (*fluorescence in situ hybridization* o hibridación in situ con fluoresceína). Consiste en asociar, a un fragmento cromosómico o genético conocido, una sonda fluorescente, lo que permite determinar la presencia o la ausencia de este fragmento en nuestro paciente. Se utilizan siempre con una sonda de control, que nos indica si la técnica es correcta y si la sonda hibrida en el cromosoma correcto. Su gran ventaja es la de poder detectar pérdidas o ganancias de material genético de hasta 1 Mb. El inconveniente es que hay que sospechar la alteración que queremos estudiar. Es la técnica más habitual para el estudio del síndrome de Di-George/velocardiofacial o del síndrome de Williams-Beuren, entre otros. También puede emplearse para confirmar pérdidas o ganancias de material genético en traslocaciones cromosómicas que parecen en equilibrio, que complementan al cariotipo y mejoran su información.

Si se emplean sondas que hibridan en todo un cromosoma con diferentes colores, podemos realizar un espectro de colores de todos los cromosomas (cariotipo espectral), muy útil para identificar fragmentos de cromosomas extra pequeños no adheridos a otros cromosomas (cromosomas marcadores) o adheridos a otros cromosomas, pero de tamaño pequeño (duplicaciones), para definir de este modo de dónde proceden.

MLPA (multiple ligation probe amplification). Consiste en realizar una amplificación de una secuencia de ADN conocida que se quiere estudiar, y posteriormente analizar su presencia o ausencia mediante sondas específicas. El proceso está automatizado, por lo que se ahorra una gran cantidad de tiempo y permite realizar estudios simultáneos a mu-

Lectura rápida



Estudios genéticos

Una vez establecido un diagnóstico de presunción, deberemos solicitar, en consecuencia, los estudios genéticos que consideremos más adecuados para confirmarlo. Entre ellos, podremos solicitar cariotipo de resolución convencional o de resolución alta, estudio de hibridación in situ con fluoresceína (FISH) de una zona concreta o estudios moleculares específicos.

En caso de no tener una sospecha específica, deberemos realizar: cariotipo de resolución alta, X-frágil —en caso de ser varón y presentar retraso mental sin grandes anomalías asociadas— y estudio de sondas subteloméricas.

Cuando se tiene un diagnóstico genético confirmado, es preciso realizarlo también a los padres para evaluar eventualmente el estado de portador. No obstante, realizar un estudio genético a los padres de un niño dismórfico, si ese mismo estudio fue negativo en el hijo, no está en absoluto indicado (como solicitar un cariotipo a los padres de un niño cuando el cariotipo ya fue normal en el niño con malformaciones).

El diagnóstico en dismorfología permite informar sobre pronóstico, riesgo de recurrencia y posibles acciones preventivas.



Bibliografía recomendada

Base de datos Genereview.
Disponible en:
www.geneclinics.org

Base de datos en línea, de libre acceso. Cataloga múltiples enfermedades genéticas, y tiene revisiones estructuradas muy interesantes con el epígrafe genereview, con resúmenes clínicos, genes causantes y consejo genético.

Base de datos on-line OMIM.
Disponible en:
www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Base de datos en línea sobre enfermedades de origen genético, dependiente del National Institute of Health estadounidense, accesible desde el mismo portal que PubMed.

Firth HV, Hurst JA. Oxford desk reference on Clinical Genetics. New York: Oxford University Press; 2005.

Manual de genética clínica para la consulta o el hospital. Dividido por enfermedades o síntomas más habituales. Presenta el enfoque clínico más adecuado, diagnósticos diferenciales y el patrón de herencia de cada uno de ellos.

Gorling RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.

Un clásico de la dismorfología, con una catalogación exhaustiva de síndromes que afectan a la cara y el cuello, con un enfoque global.

Kenneth Lyons Jones. Smith's recognizable pattern of human malformations. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 2005.

Otro manual imprescindible, con una catalogación fácil e intuitiva, e índices que relacionan los síntomas principales con sus síndromes correspondientes.

chos pacientes. Los resultados positivos, tanto pérdidas como ganancias, deben confirmarse por FISH. No permite conocer el estado de portador. Según los marcadores que se empleen pueden estudiarse diversas regiones en las que haya problemas de forma simultánea (regiones subteloméricas, síndromes de microdelección más frecuentes, etc.).

Estudios moleculares

Permiten conocer la alteración específica de un gen, aun en un solo par de bases. Se tratarán en el próximo capítulo de forma más amplia³⁰.

Tras valorar clínicamente al paciente dismórfico, podemos encontrarnos con 2 situaciones: o bien tenemos una sospecha diagnóstica de un síndrome concreto o no la tenemos.

En caso de tener una sospecha específica, debemos solicitar el estudio específico que permita confirmar esta sospecha.

En caso de no tener una sospecha específica, deberemos realizar: cariotipo de alta resolución, X-frágil en caso de ser varón y presentar retraso mental sin grandes anomalías asociadas y estudio de sondas subteloméricas²².

Cuando se tiene un diagnóstico genético confirmado, es preciso realizarlo también a los padres para evaluar eventualmente el estado de portador. No obstante, realizar un estudio genético a los padres de un niño dismórfico, si ese mismo estudio fue negativo en el hijo, no está en absoluto indicado (como solicitar un cariotipo a los padres de un niño cuando el cariotipo ya fue normal en el niño con malformaciones)³¹.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

Epidemiología

- Rodríguez-Criado G. Conceptos y métodos para el diagnóstico de pacientes con malformaciones congénitas. *Pediatría Integral*. 2002;6:799-808.
- William MS. Adult dysmorphology: perspectives on approach to diagnosis and care. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145:227-9.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet*. 2000;90:246-9.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet*. 1998;76:291-6.
- Premji S, Benzie K, Serrett K, Hayden KA. Research-based interventions for children and youth with a Fetal Alcohol Spectrum Disorder: revealing the gap. *Child Care Health Dev*. 2007;33:389-97.
- Galán E. Aplicaciones del laboratorio de citogenética a la clínica. *Pediatría Integral*. 2002;6:820-30.
- Blacque OE, Leroux MR. Bardet-Biedl syndrome: an emerging pathomechanism of intracellular transport. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:2145-61.
- Bradanova I, Shopova S, Simeonov E. Mental retardation in childhood: clinical and diagnostic profile in 100 children. *Genet Couns*. 2005;16:239-48.
- Rufo-Campos M. Dismorfología, genética y neuropsiquiatría. *Rev Neurol*. 2002;35:50-2.
- Brosco JP, Mattingly M, Sanders LM. Impact of specific medical interventions on reducing the prevalence of mental retardation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:302-9.
- Greydanus DE, Pratt HD. Syndromes and disorders associated with mental retardation. *Indian J Pediatr*. 2005;72:859-64.
- Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17:182-92.
- Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8:117-34.
- Wassink TH, Piven J, Patil SR. Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. *Psychiatr Genet*. 2001;11:57-63.
- Palomares M, Delicado A, Lapunzina P, Arjona D, Amiñoso C, Arcas J, et al. MLPA vs multiprobe FISH: comparison of two methods for the screening of subtelomeric rearrangements in 50 patients with idiopathic mental retardation. *Clin Genet*. 2006;69:228-33.
- Balikova I, Menten B, De Ravel T, Le Caignec C, Thienpont B, Urbina M, et al. Subtelomeric imbalances in phenotypically normal individuals. *Hum Mutat*. 2007;28:958-67.
- Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:1192-204. Fe de errores en: *Pediatrics*. 2002;109:329.
- Madrigal I, Rodríguez-Revena L, Badenas C, Sánchez A, Martínez F, Fernández I, et al. MLPA as first screening method for the detection of microduplications and microdeletions in patients with X-linked mental retardation. *Genet Med*. 2007;9:117-22.
- Antónolo G. De la dismorfología a la genética. *Rev Neurol*. 2002;35:53-8.
- Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ*. 2002;167:367-72.
- Smithson SF, Winter RM. Diagnosis in dysmorphology: clues from the skin. *Br J Dermatol*. 2004;151:953-60.
- Mila-Racases M, Rodríguez-Revena Bodi L, Madrigal-Bajo I. Diagnóstico del retraso mental de origen genético. Protocolo de estudio. *Rev Neurol*. 2006;42 Suppl 1:S103-7.
- Kuwabara H, Otsuka M, Shindo M, Ono S, Shioiri T, Someya T. Diagnostic classification and demographic features in 283 patients with somatoform disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61:283-9.
- Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol*. 2001;25:348-59.
- Rozenberg P, Bussiès L, Chevret S, Bernard JP, Malagrida L, Cuckle H, et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1379-87.
- Knight GJ, Palomaki GE. Epidemiologic monitoring of prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. *Clin Lab Med*. 2003;23:531-51.
- Dollfus H, Verloes A. Dysmorphology and the orbital region: a practical clinical approach. *Surv Ophthalmol*. 2004;49:547-61.
- Rooms L, Reyniers E, Wuyts W, Storm K, Van Luyik R, Scheers S, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification to detect subtelomeric rearrangements in routine diagnostics. *Clin Genet*. 2006;69:58-64.
- Baroncini A, Rivieri F, Capucci A, Croci G, Franchi F, Sensi A, et al. FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype. *Eur J Med Genet*. 2005;48:388-96.
- Musci TJ. Screening for single gene genetic disease. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;60:19-26.
- Pratt HD, Greydanus DE. Intellectual disability (mental retardation) in children and adolescents. *Prim Care*. 2007;34:375-86.